



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**2000 – 2010 YILLARI ARASINDA
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ YOĞUN BAKIM BİLİM DALINDA
ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİ NEDENİYLE TAKİP VE
TEDAVİ EDİLEN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülbin Gönül ÇİFÇİOĞLU

Antalya, 2011



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**2000 – 2010 YILLARI ARASINDA
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ YOĞUN BAKIM BİLİM DALINDA
ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİ NEDENİYLE TAKİP
VE TEDAVİ EDİLEN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülbin GÖNÜL ÇİFÇİOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Murat YILMAZ

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2011

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Tülin AYDOĐDU TİTİZ'e, Yoğun Bakım Bilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Atilla RAMAZANOĐLU'na, tez çalıŐmalarım sırasında bana danıŐmanlık yapan tez hocam Sayın Doç. Dr. Murat YILMAZ'a, çalıŐmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen, hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve aileme teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Çizelgeler Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Organofosfatların Toksikokinetikleri	3
2.2. Organofosfatların Toksikodinamikleri	4
2.3. Toksikite Mekanizması	6
2.4. Tanısal Test, Eritrosit ve Plazma Kolinesterazı	7
2.5. Nörolojik Sekel	9
2.5.1. Organofosfat tarafından uyarılmış gecikmiş nöropati	10
2.5.2. Ara sendrom (Geçiş sendromu)	11
2.5.3. Nörofizyolojik sekel	13
2.5.4. Ekstrapiramidal semptomlar	14
2.6. Tedavi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	35
7. ÖZET	36
8. ABSTRACT	37
9. KAYNAKLAR	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

APACHE II	Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi
ARDS	Akut sıkıntılı solunum sendromu
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
AYB	Anestezi Yoğun Bakım
DDT	Diklorodifeniltri-kloroetan
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülapati
EEG	Elektroensefalografi
FiO ₂	Serbest İn hale Edilen Oksijen Konsantrasyonu
GKS	Glasgow Koma Skalası
mL	Mililitre
mmHg	Milimetre Civa
NTE	Nöropati hedef esterazı
OPIDP	Organofosfat tarafından uyarılmış gecikmiş polinöropati
PaCO ₂	Parsiyel Arteriyel Karbon Dioksit Basıncı
PaO ₂	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PT	Protrombin zamanı
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
RBC	Kırmızı kan hücresi
SIRS	Sistemik Enflamatuar Yanıt Sendromu
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SOFA	Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
TDP	Taze Donmuş Plazma
TOCP	tri-orto-krezil fosfat
VALI	Ventilatör ilişkili akciğer hasarı

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru (APACHE II)	24
3.2. Glasgow koma skalası skoru	24
4.1. Klinik semptom ve bulgular	27
4.2. Olgulara uygulanan tedaviler	27
4.3. Ölen ve yaşayanların demografik verileri	28
4.4. Mekanik ventilasyon ve YB kalış süreleri	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Organofosfor esterleri	3
2.2.	Asetilkolinesterazların pestisit tarafından baskılanması	7
2.3.	Plazma kolinesterazı tahlili	9
2.4.	Oksim antidotların kimyasal yapısı	15
2.5.	Fosforile olmuş asetilkolinesterazın pralidoksim ile tekrar aktivasyonu	15
4.1.	Olguların yoğun bakımda kalış sürelerine göre dağılımı	27
4.2.	Olguların mekanik ventilasyon sürelerine göre dağılımı	28
4.3.	Olguların mortalite ve GKS skoru sonuçları arasındaki ilişki	29
4.4.	Olguların mortalite ve PaO ₂ /FiO ₂ arasındaki ilişki	30
5.1.	Olguların mortalite ve APACHE II sonuçları arasındaki ilişki	33
5.2.	Olguların mortalite ve hastaneye ulaşma süreleri arasındaki ilişki	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına ait Anestezi Yoğun Bakım (AYB) Bilim Dalına organofosfat zehirlenmesi nedeniyle alınan hastalardaki komplikasyonların saptanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

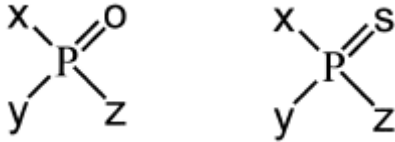
M.Ö. 8000 yılında tarım başladığından beri, insanlar tarladaki haşerelerle ürünlerini paylaşmak zorunda olmanın mücadelesini verme durumunda kalmıştır. İlk insektisit kullanımı kayıtları M.Ö. 2500'de haşereleri ve maytları kontrol altına almak için sülfür bileşiklerini kullanan Sümerlerden geldi [1]. Kurşun arsenat ve bakır asetoarsenit gibi inorganik bileşiklerin kullanımı, 1940'lara kadar tarımsal insektisit kontrolünün alışılmış kaynağı olmaya devam etti. 20'inci yüzyıl öncesinde, inorganik insektisitler ile birlikte, nikotin ve kuru krizantemler gibi doğal şekilde meydana gelen bileşikler de sık olarak kullanıldı [2].

1936 yılında Alman kimyager Gerhard Schrader insektisit olarak potansiyel kullanımı bulunan çok sayıda organofosfor bileşikleri sentezledi [3]. Schrader'in bileşiklerinden birisi olan parathion sonradan dünyada en yaygın kullanılan insektisitlerden birisi haline geldi. Bunların insektisitler olarak potansiyel kullanılmasına karşın, Schrader'in Organofosfor bileşikleri Alman Savunma Bakanlığı tarafından bir sır olarak sınıflandı, bu durum bunların ticari kullanımını engellemiş oldu. Organofosfor bileşiklerinin askeri amaçlar için geliştirilmesiyle birlikte, organoklor bileşikleri dünyada en yaygın kullanılan pestisitler haline geldi. 1939 yılında Paul Muller, daha sonra Nobel ödülü aldığı diklorodifeniltrikloroetanı (DDT) sentezledi. Diklorodifeniltrikloroetan ilk olarak tarımsal pestisit olarak 1940'ların başında kullanıldı. Düşük insan toksitesine rağmen, organoklorürlerin çevresel dirençliliği ve bunların potansiyel çevreye olan etkileri bunların hakimiyetlerini kaybetmelerine yol açtı. Rachael Carson'un *Silent Spring (Sessiz Bahar)* adlı eserinin yayınlanması ve 1960'ların çevre hareketi nedeniyle, Amerika Birleşik Devletleri ve dünyanın diğer birçok kesiminde DDT ve diğer birçok organoklorür bileşiklerinin kullanılması yasaklandı. Organoklorürlerin gözden düşmesiyle birlikte, organofosfatlar ve yakın ilişkili karbamat insektisitler hızlı şekilde Amerika Birleşik Devletleri ve dünyada en sık kullanılan pestisitler haline geldi. Yüksek derecede toksik olmalarına rağmen bu bileşiklerin oldukça kısa ekolojik yarılanma ömürleri bulunmaktadır ve bu durum onları çevre için daha güvenli duruma getirmektedir. Son yıllarda organofosforlar gözetim altında

tutulmaya başlamıştır ve 2000 yılında sık kullanılan organofosfat olan chlorpyrifos kanıtlanmamış olmasına rağmen çocukların gelişmekte olan sinir sistemi açısından potansiyel risk oluşturması nedeniyle yasaklandı.

Organofosfatlar tarımsal insektisitler olarak tüm dünyada büyük miktarlarda kullanılmaktadır. Bu toksik kimyasallara toksik maruziyet ciddi bir küresel halk sağlığı problemidir ve yılda 3 milyondan fazla zehirlenme ile 200,000 ölüm bildirilmektedir. Zehirlenmeler en sık olarak tarım işçilerinde, imalat işçilerinde ve küçük çocuklarda görülmektedir [4]. Bu kolay bulunan ajanlarla intihar amaçlı kullanımlar gelişmekte olan ülkelerde büyük bir problemdir [5]. Amerika Birleşik Devletleri'nde organofosfatların kullanımındaki azalmaya karşın, 2002 yılında ülkenin zehir merkezlerine bildirilen 9622 maruziyet bulunuyordu [6].

Organofosfatlar ve karbamatlar genel olarak fosforik asit, fosfotiyoyik asit veya karbamik asit esterleridir. Sık kullanılan organofosfatları ve karbamatlar arasında yan zincirlerde oldukça fazla yapısal çeşitlilik bulunmaktadır. Yan zincirler pestisit zehirlenmesinin toksikokinetik ve toksikodinamiklerini belirlemektedir [7]. Binlerce ürüne formüllemiş olan 200'den fazla organofosfat bulunmaktadır (Şekil 2.1).



Fosforik asit esterleri Fosfotiyoyik asit esterleri

Şekil 2.1. Organofosfor esterleri.

2.1. Organofosfatların Toksikokinetikleri

Bu pestisitler tüm yollardan – solunum, gastrointestinal, oküler ve dermal – hızla emilebilir. Semptomların başlaması en hızlı olarak inhalasyon (solunması) sonrasında ortaya çıkar [8]. Dermal emilimi yavaştır, fakat maruziyet uzun süreliyse ağır toksite ile sonuçlanabilir ve ajan lipofilik ise maruziyet artırılabilir ve formülasyonda kullanılan çözücü ve emülsifiye edici maddeler emilime yardımcı olabilir [9]. Oral alımı sıklıkla çocuklar tarafında kaza sonucu alım şeklindedir fakat yetişkinler tarafından sıklıkla intihar amaçlı olarak kullanılmaktadır. Pestisitler yağda,

karaciğerde ve böbrekte hızlı şekilde dağılmakta ve birikmektedir. Fosfotiyotlar (P=S) fosfatlardan (P=O) daha fazla lipofiliktir ve tamamen yağda depolanırlar. Fosfotiyotlar sitokrom P450 tarafından düzenlenen oksidatif desülfürasyonla aktif fosfat (P=O) analoglarına dönüşmek üzere biyotransformasyona uğrarlar. Bu nedenle, fosfotiyot pestisitlere maruziyet sonrasındaki toksik semptomların görülmesi gecikir.

Eğer sebep ajanlar yağda çözünen organofosfatlar (örneğin fenthion) değilse veya metabolik aktivasyon gerektirmiyorlarsa (örneğin parathion) maruziyetten itibaren 12 saat içinde hastaların çoğu semptomatik hale gelirler [5, 8]. Yaygın yağ dokusu depolanması nedeniyle eliminasyonu yavaştır; daha fazla lipofilik olan fosfotiyotlar için bu durum birkaç gün sürebilir.

2.2. Organofosfatların Toksikodinamikleri

Organofosfatlar, asetilkolinesteraz (sinir dokularında ve eritrositlerde bulunur) ve bütirikolinesterazlar (plazma veya psödökolinesteraz) dahil olmak üzere karboksilik ester hidrolazlarının güçlü inhibitörleridir. Bu enzim baskılanmasının sonucunda, substrat asetilkolin birikir. Devamlı stimülasyon ve sonuçtaki asetilkolin reseptörlerinin felci (paralizisi), muskarinik, nikotinik ve merkezi sinir sistemi etkilerini içeren, organofosfat zehirlenmesinin klinik belirtilerini ve semptomlarını meydana getirmektedir [4, 5]. Parasempatik sinir sisteminin muskarinik etkilerine ait en sık görülen belirtiler (tükrük salgısı artışı, lakrimasyon, sık idrar yapma, ishal, gastrointestinal rahatsızlıklar ve emezis) SLUDGE kısaltmasıyla hatırlanabilir (salivation, lacrimation, urination, diarrhea, gastrointestinal distress, emesis). Terleme, sempatik postgangliyonik bölgelerin baskılanmasına bağlıdır. Diğer sık görülen muskarinik etkiler bradikardi, bronkore ve myozistir. Bu kısaltma genel olarak kolinerjik zehirlenmeyi tanımanın bir şeklini öğretmesine rağmen, yukarıdaki semptomlardan hiçbirisinin yaşamı tehdit etmesinin beklenmediğini belirtmek önemlidir. Ağır bronkore, bronkospazm ve bradiaritmiler potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir ve organofosfat zehirlenmesiyle ilişkilidir. Bu durum bazılarının daha kolay tanınabilen miyozis özelliğini ve daha ciddi komplikasyonlar olan bronkore ve bradiaritmileri içine alan daha iyi bir kısaltma olarak DUMBBELS

(Defecation, Urination, Miosis, Bronchorrhea, Bradycardia, Emesis, Lacrimation, Salivation) (Dışkılama, İdrar yapma, Miyozis, Bronkore, Bradikardi, Kusma, Lakrimasyon, Tükrük salgısı) kısaltmasını öngörmesine yol açmıştır. Bronkore orta ila ağır zehirlenmelerde sık olarak rapor edilmektedir ve yaşamı tehdit eden akciğer ödemi ile sonuçlanabilmektedir [10]. Miyozis, organofosfat zehirlenmesinin bir başka sık karşılaşılan özelliğidir ve olguların %65 ila 95'inde bulunduğu bildirilmektedir [11, 12]. Ölümcül (fatal) olmamasına rağmen, pupiller (göz bebekleri) üzerine etkileri görme güçlükleriyle sonuçlanmakta ve organofosfat zehirlenmesinin tanınmasında ve tanı konulmasında yardımcı olmaktadır [2]. Somatik sinir uçlarındaki nikotinik etkiler kas fasikülasyonlarını, güçsüzlük ve paraliziyi, otonom sinapslardaki nikotinik etkiler ise hipertansiyonu, taşikardiyi ve dilate pupillayı içermektedir [4, 5]. Merkezi sinir sistemi belirtileri huzursuzluk, baş ağrısı, sersemlik, konfüzyon, geveleyerek konuşma, duygusal kırılganlık, psikoz, ataksi, tremor, deliryum ve bayılma nöbetini içerir.

Organofosfatların parasempatik etkileri kolayca anlaşılabilmesine ve hafif zehirlenmelerde kısaltmalardaki gibi vurgulanmasına rağmen, sempatik sinir sistemi stimülasyonu ve adrenerjik semptomlar daha uzun süreli olabilir. Sempatik sinir sisteminin organofosfat ile aktivasyonunun sinir liflerinde ve adrenal bezde bulunan pregangliyonik nikotinik reseptörlerin asetilkolin tarafından aşırı stimülasyonla meydana geldiği düşünülmektedir.

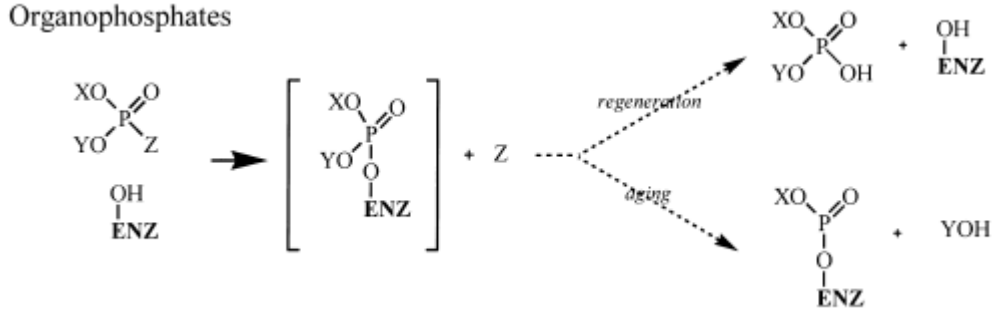
Nöromusküler birleşkede aşırı nikotinik stimülasyon, kas fasikülasyonları ile birlikte hızlı depolarizasyondan, sonrasında ise güçsüzlük ve/veya paralizi şeklinde belirti veren reseptör blokajından sorumludur [2, 12]. Paralizi akut kolinerjik kriz sırasında veya yeterli tedavi sonrasında birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Paralizi solunum kaslarını etkileyebilir ve mekanik ventilasyon gerekebilir ve bunun akut zehirlenmede ölümün en sık nedeni olduğu düşünülmektedir [11, 13]. Süksinilkolin serum kolinesterazları tarafından metabolize edildiği için, organofosfat zehirlenmelerinde kullanımı uzamış kas felci ile sonuçlanabilir ve bundan kaçınılmalıdır [14]. İskelet kası felci ile birlikte, hayvanlarda yüksek organofosfat dozlarının merkezi olarak ortaya çıkmış solunum depresyonuna ve ölüme sebep olduğu gösterilmiştir [15].

Bununla birlikte, birçok genç hastada farklı klinik tablolar bulunmaktadır: tipik olan yetişkinlerle ilişkili klasik muskarinik semptomlar bulunmayabilir ve birincil toksik belirtiler merkezi sinir sistemi ile bağlantılı olanlardır [16].

2.3. Toksikite Mekanizması

Asetilkolinesteraz, asetilkolinin son derece hızlı hidrolizini yapabilen ve aktif enzime rejenerasyonunu sağlayan en etkili enzimlerden birisidir. Asetilkolin kendisini enzim ara yüzü oluşturmak üzere asetilkolinesterazın aktif merkezindeki serin rezidüsü 203 pozisyonundaki hidroksil grubuna bağlar [17]. Bu ara maddenin parçalanması aktif enzimin rejenerasyonuna sebep olur ve süreç içerisinde asetilkolin hidrolizi gerçekleşir. Organofosfat ve karbamat toksitesinin moleküler mekanizması, aynı serin rezidüsünün fosforilasyonunda veya karbamilasyonunda ve asetilkolinesteraz ile birlikte organofosfor veya karbamil ara maddesi oluşumunda yatmaktadır (Şekil 2.2). Fosforile veya karbamil olmuş enzim çok daha karardır ve aktif enzimin çok daha düşük hidroliz ve rejenerasyon hızlarına sahiptir. Bası fosforile olmuş enzimler için, rejenerasyon hızı o kadar yavaş olabilir ki fosforile olmuş asetilkolinesteraz tamamen inaktif hale gelir [5, 7, 17]. Üstelik fosforile olmuş enzimlerden bazıları bir sonraki 24 ila 48 saat boyunca aktif enzim rejenerasyonu edilemeden önce bir alkil grubunu kaybedebilir. Bu süreç yaşlanma olarak anılmaktadır. Yaşlı bir enzim kalıcı şekilde fosforile olmuştur ve spontan hidroliz veya oksim antidotu yoluyla rejenerasyonu edilemez [8]. Sarin ve soman gibi güçlü sinir ajanları ölümcül etkilerini çok hızlı şekilde kalıcı olarak inaktive edilmiş asetilkolinesteraz meydana getirerek, fosforile enzimi çok hızlı yaşlandırma hızlarına borçludur [17].

Genel olarak, organofosfatın kimyasal yapısı (çoğunlukla yan gruplar) asetilkolinesteraza afiniteyi (ilgiyi), hidroliz süresini ve enzimin rejenerasyon süresini, dolayısıyla toksiteyi ve semptomların başlama süresini belirlemektedir [5, 7, 8].



Şekil 2.2. Asetilkolinesterazların pestisit tarafından baskılanması.

2.4. Tanısal Test, Eritrosit ve Plazma Kolinesterazı

Organofosfat ve karbamat toksitesinin hedefleri kolinesterazlardır. Bu nedenle, zehirlenme tanısında ve izleminde eritrosit asetilkolinesterazı veya plazma kolinesterazı aktiviteleri ölçülmektedir [18]. Eritrosit kolinesterazı aynı zamanda asetilkolinesteraz veya gerçek kolinesteraz olarak da bilinmektedir. Sinir dokularında ve iskelet kasında da bulunması nedeniyle, eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesi periferik doku, kas ve beyin asetilkolinesteraz aktivitesini yansıtmaktadır ve bu nedenle toksitenin ve dolayısıyla plazma kolinesterazının daha doğru bir tespitidir. Plazma kolinesterazı psödökolinesteraz, bütirikolinesteraz ve benzoilkolinesteraz olarak da bilinmektedir. Plazmada, kalpte ve beyinde bulunan bir karaciğer proteinidir. Endojen fonksiyonu bilinmemektedir.

Toksik dozda antikolinesteraz pestisite maruziyet sonrasında, plazma kolinesteraz aktivitesi hızlı şekilde azalır. İlk toksik semptomlar %40 ila %50 baskılanmada ortaya çıkabilir ve ciddi nöromuskuler etkiler %80 baskılanmada ortaya çıkar. Bazı organofosfatlar plazma kolinesterazını eritrosit asetilkolinesterazını etkilediklerinden daha fazla etkilemektedir (örneğin, diazinon); diğerleri (örneğin, parathion, sinir gazı) asetilkolinesterazı daha fazla baskılar [19]. Tedavi edilmeyen hastalar 4 ila 6 hafta içinde yavaş şekilde normal aktiviteye geri dönüş görebilir. Küçük tekrarlı maruziyetler kolinesteraz aktivitesini gittikçe çok düşük seviyelere düşürebilirken, hasta minimal semptomlar gösterir. Böylece, çok düşük kolinesteraz aktivitesi her zaman toksik semptomlarla korele olmaz. Bu yüzden, baskılanmanın meydana gelme hızı neredeyse baskılanma derecesi kadar önemlidir.

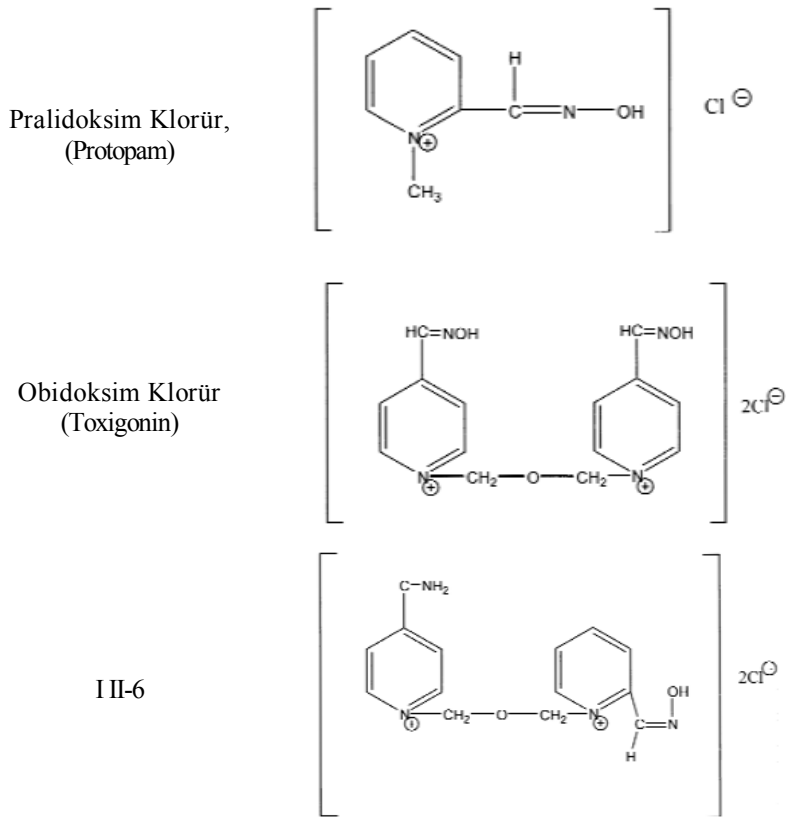
Eritrosit asetilkolinesterazındaki azalma ve bunun sonuçtaki normale dönüşü plazma kolinesterazından daha yavaş gerçekleşir. Plato aktivitenin oluşması hastanın kolinesteraz aktivitesi başlangıç seviyesine döndüğü zaman meydana gelir ve eğer mesleki maruziyet söz konusu ise bu kişi işine geri döndüğü zaman karşımıza çıkabilir.

Organofosfat zehirlenmesinin hedefi olan kolinesterazlar doğrudan ölçülebildiği için, tanısal ve tedavi amaçlı işlemler için akut toksik maruziyet sonrasında organofosfat laboratuvar tanımlaması gerekmez. Ayrıca, çoğu klinik laboratuvarında organofosfat analizi için gerekli ileri tahlil olanakları bulunmamaktadır.

Kolinesteraz aktivitesi için test hastane kaynaklı çoğu laboratuvarında bulunmamaktadır. Bu nedenle, antikolinesteraz pestisit zehirlenmesi tanısı genellikle retrospektif (geriye dönük) olarak doğrulanır. Ek olarak, asetilkolinesteraz başlangıç değeri veya bir kişinin plazma kolinesteraz başlangıç değeri genellikle bilinmemektedir. %300 dağılımlı referans değerlerle birlikte bir hastanın kolinesteraz aktivitesi %50 azalma gösterebilir ve hala referans aralığı içerisinde yer alabilir. Bu nedenle, belirgin şekilde anormal olmadığı sürece, izole bir değer ne maruziyeti doğrulayabilir ne de ekarte edebilir. Tanı ve izlem en iyi şekilde seri tespitlerle sağlanmaktadır [5, 18]. Plazma kolinesterazı bir karaciğer proteini olduğu için, malnütrisyon ve hepatit, siroz ve neoplazi gibi karaciğer hastalığı durumunda azalmıştır. Süksinilkolin ve lidokain gibi belirli ilaçlar plazma kolinesteraz aktivitesini azaltabilir. E^a , E^a genetik varyantını taşıyan bireylerde azalmış plazma kolinesteraz seviyeleri bulunmaktadır [5]. Eritrosit asetilkolinesterazı için, düşük enzim aktivitesi hemoglobinopatiler gibi alyuvarların dolaşımdaki ömrünü kısaltan faktörlerle ilişkilidir.

Eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesini belirlemek için yöntemler zahmetli ve zaman alıcıdır ve genellikle klinik laboratuvarlarda bulunmazlar [20]. Bazı laboratuvarlarda asetilkolinesteraz aktivitesi ölçülmemektedir, fakat tam kan lizati toplam kolinesteraz aktivitesinden plazma kolinesteraz aktivitesi çıkartılarak elde edilmektedir.

Plazma kolinesterazı, hastane klinik laboratuvarları tarafından ölçülen kolinesterazdır. Kullanımda olan çoğu tahlil Elman reaksiyonuna dayanmaktadır. Elman reaksiyonu, bir tiyokolin türevinin hidrolizidir (örneğin, bütirilkolin ve salınan tiyokolinin fotometrik olarak izlenen bir renk ürünü vermek üzere bir boya ile reaksiyonu) (Şekil 2.3.) [21].



Şekil 2.3. Plazma kolinesterazı tahlili.

2.5. Nörolojik Sekel

Uygun tedavi alan hastalar genellikle akut toksiteden kurtulurlar. Bununla birlikte, ağır intoksikasyonun iki sekeli açıklanmıştır:

- 1- Organofosfat tarafından uyarılmış gecikmiş nöropati
- 2- Ara (geçiş) sendromu

2.5.1. Organofosfat tarafından uyarılmış gecikmiş nöropati

1930'ların başlarında birçok Amerikalı zencefil ekstrelerinin tüketilmesi konusunda yasaklamaya maruz kaldı. Anılan adıyla Ginger (Zencefil) Jake tıbbi kullanım amacıyla pazarlamasını yaptı. Bununla birlikte, Jake'in yüksek alkol bileşimi (~%70) bunu hızla popüler bir intoksikasyon maddesi haline getirdi. Hükümet bunun intoksikasyon için kullanımını kısıtlamak amacıyla zencefil ekstrelerindeki katı madde miktarlarını düzenlemeye başladı. Ürün içerisindeki katı maddelerin miktarını iki katına çıkarmayı zorunlu tutarak, daha acı ve daha az lezzetli olmasını sağladı. Bununla başa çıkmak için birçok üretici hükümeti yanıltmak amacıyla, alkol kaynatıldıktan sonra geride kalan ve zencefil katı maddeleriymiş gibi yanlış tespiti sağlayan çeşitli kimyasalları kullanmaya başladı. Bu üreticilerden birisi olan, Boston Massachusetts'teki Hub Products, tri-orto-krezil fosfat (TOCP) olarak bilinen bir organofosfatı kullanmaya başladı. 1930 baharında ürünlerini piyasaya sürdükten kısa süre sonra, Tennessee, Oklahoma, Kentucky ve Mississippi'deki binlerce insan, temel olarak alt ekstremitel felci şeklinde belirti veren gizemli bir hastalığa yakalandı [2]. Sonuç olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 50.000 kişi günümüzde OPIDP olarak bilinen durumdan etkilendi.

OPIDP, fosforilasyon ve sinir dokusunda bulunan nöropati hedef esterazı (NTE) olarak bilinen proteinin yaşlanması sonucunda ortaya çıkar [22]. Proteinin kesin fonksiyonu bilinmemesine rağmen, tavuklardaki çalışmalar mevcut NTE'nin > %70 ila %80'inin inhibisyonunun OPIDP gelişimiyle kuvvetli korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur [23]. OPIDP semptomları, kolinerjik belirtiler kaybolduktan çok uzun süre sonra, maruziyetten 1 ila 4 hafta sonra başlar. Akut kolinerjik krize sebep olan tüm organofosfatlar OPIDP'ye yol açmazlar. Benzer şekilde, tüm OPIDP olgularında önceden bir akut kolinerjik kriz bulunmaz, TOCP bunu temsil eden bir örnektir. OPIDP semptomları bacaklarda kramp tarzında kas ağrılarının ardından hızlı ilerleyici güçsüzlük ve sonuçta alt ekstremitelerin felcinden meydana gelir. Ciddi olgularda üst ekstremiteler de tutulabilir. Eğer varsa, duyu semptomları minör ve geri dönüşlü olma eğilimindedir. Fizik muayene, distal uzuv kaslarının güçsüzlüğü (bacaklar > kollar), kas atrofisi, reflekslerin kaybı ve bazen bağırsak veya mesane kontrolünün kaybı ile birlikte baskın motor polinöropati

açısından belirgindir [23]. Zaman geçtikçe flasitliğin yerini hipertonsite ve sonuçtaki kalıcı üst motor nöron tutulumuna bağlı spastik duruş alır [24]. Patolojik bulgular, omurilik atrofisinin yanı sıra Wallerian dejenerasyonlu periferik sinir aksonopatisini içerir [25, 26]. Çoğu toksik nöropatilerde olduğu gibi, toksite doğrudan akson boyu ile ilgilidir, en uzun ve en büyük çaplı olanı en fazla duyarlıdır. Elektrofizyolojik değerlendirme, akson dejenerasyonu ve sekonder dejenerasyonun karma sürecinden dolayı sensorimotor (duyusal-motor) polinöropati bulguları gösterir [27]. Günümüzde OPIDP için hiçbir tedavi bulunmamasına rağmen, zaman içerisinde hastalar bazı fonksiyonları geri kazanabilir [24].

2.5.2. Ara sendrom (Geçiş sendromu)

Ara sendrom (geçiş sendromu) ilk olarak 1987 yılında Sri Lanka'da tanımlandı [28]. Akut organofosfat zehirlenmesinde kolinerjik etkiler çözüldükten sonra, fakat periferik nöropatiler başlamadan önce, myasteni benzeri sendrom meydana gelebilir. Bu sürece “geçiş sendromu” (ara sendrom) adı verilmiştir ve pek çok olgu raporunda karakterize edilmiştir [28-35]. Bu sendromun özellikleri, sıklıkla solunum yetmezliği ile birlikte olan proksimal kas güçsüzlüğünü ve akut kolinerjik kriz çözüldükten sonra belirti vermesini içermektedir. Bu sendrom organofosfat tarafından uyarılmış gecikmiş polinöropatiden (OPIDP) ayırt edilirken, bunun gecikmiş nöropatide defisit biçiminin distal kasları etkilemesi ve kranyal sinirleri ve solunum kaslarını tutmamış olması ile ayırım yapılmaktadır. Diğer muskarinik semptomların olmaması ve atropine yanıt vermemesi, bunu erken organofosfat intoksikasyonunda bulunan akut kolinerjik krizden ayırt etmektedir [28, 33].

Geçiş sendromunun ayrı bir patofizyolojik olguyu temsil ettiği veya daha çok akut kolinerjik krizin bir uzantısı olduğu konusunda çelişki bulunmaktadır. Birçok kişi, geçiş sendromunun aşırı stimüle olmuş asetilkolin reseptörlerinin down-regülasyonu ile birlikte asetilkolinesteraz inhibisyonunun devamı olduğu ve bu nedenle akut kolinerjik krizden farklı olmadığı şeklindeki düşüncelerini korumaktadır [32, 33, 36, 37]. Diğerleri ise, ister gecikmiş emilim ister birikim nedeniyle olsun, vücuttaki organofosfat bileşiklerinin varlığının sürmesinin nöromusküler

birleşkede kolinerjik fazlalığın tekrar ortaya çıkışıyla sonuçlandığını ve gecikmiş güçsüzlüğe sebep olduğunu ileri sürmektedir [31, 32, 36].

Organofosfat zehirlenmesi olan hastalarda geçiş sendromu insidansının %5 ile %65 arasında olduğu bildirilmiştir [29, 30, 32, 38-40]. Geçiş sendromunun belirtilerinin tanınması kritik önem taşımaktadır, çünkü yeterli destekleyici bakım verilmezse solunum yetmezliği ölümcüldür [28, 35]. Geçiş sendromunun tedavisinde veya önlenmesinde hiçbir spesifik tedavinin yararı gösterilmemiştir. Semptomlar tipik olarak akut kolinerjik krizden 1 ila 3 gün sonra meydana gelir. Boyun fleksörlerinin ve proksimal kasların güçsüzlüğüne motor kranyal sinir disfonksiyonu ve azalmış refleksler eşlik eder. Düzelme tipik olarak semptom başlangıcından 5 ila 18 gün sonra meydana gelir. İlk olarak kranyal sinirler fonksiyonlarını geri kazanır, ardından solunum kaslarında, proksimal uzuv kuvvetinde ve son olarak boyun fleksiyonunda düzelme ortaya çıkar [28, 34]. Geçiş sendromu tanısı alanlarda kas nekrozu bildirilmiştir [32, 37]. Fakat bunun güçsüzlük etiyojisi olduğu düşünülmemektedir [32, 41, 42]. Geçiş sendromu bulunan hastalardaki elektrofizyolojik çalışmalar postsinaptik nöromusküler birleşke disfonksiyonunu belirtmektedir [28, 30, 32, 40]. De Bleecker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar, bu anormalliklerin hem presinaptik hem de postsinaptik tabiatlı olabileceğini ileri sürmektedir [36].

Semptomların başlangıcı genellikle ağır kolinerjik krizin çözülmesinden 24 ila 96 saat sonra ve OPIDP gelişiminden önce meydana gelmektedir. Başlangıçtaki tablo proksimal uzuv güçsüzlüğü, boyun fleksiyon güçsüzlüğü ve reflekslerde azalmadır ve genel ölüm sebebi akut solunum felcidir. Atropin ve oxim antidotu tedavileri etkisizdir, fakat hipoksik beyin hasarı yaşamamışlarsa hastalar iyileşebilir. Ara sendrom (geçiş sendromu) belirli organofosfatlarla ilişkilidir (örneğin, parathion, metilparathion, diazinon, Malathion, fenthion). Ara sendromun kesin sebebi bilinmemektedir, fakat mevcut düşünce bunun başlangıçtaki başarılı oksim tedavisinden sonra olduğu ve doku organofosfatının tekrar dağılımı sırasında yetersiz oksim tedavisi bulunduğu yönündedir.

2.5.3. Nörofizyolojik sekel

Organofosfat toksitesindeki tartışmalı bir çalışma alanı, maruziyet ortadan kalktıktan sonra devam eden kronik nörolojik sekellerdir. Birkaç olgu raporu ve epidemiyolojik çalışmalar böyle bir sendromun varlığını ileri sürmüştür, fakat bu fenomeni karakterize eden kesinleştirici veriler henüz oluşturulmamıştır. Ayrıca, böyle bir sendromun yalnızca akut toksite olayından sonra meydana gelip gelmediği veya kronik düşük seviyedeki maruziyetin bilişsel eksikliklerle sonuçlanıp sonuçlanmayacağı da belirsizdir.

Nöropsikiyatrik sendrom, hafıza, konsantrasyon, problem çözme ve sağ eli oluş alanlarındaki bilişsel defisitlerle (eksikliklerle) karakterizedir. Depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik tanılarla da ilişkisi bulunmuştur [43-47]. Bilişsel semptomlar rutin fizik muayene ile tespit edilemeyecek kadar hafiftir, bu nedenle tanı temel olarak nöropsikometrik testlere dayanmaktadır [48]. Bu hastalığa yakalanan bireyler üzerinde gerçekleştirilen elektroensefalografi (EEG) çalışmaları anormallikler göstermiştir, fakat bunların klinik semptomlarla nasıl bir bağlantısı bulunduğu bilinmemektedir [49, 50]. Açıklanan nöropsikiyatrik semptomları yeterince izah edebilecek hiçbir patofizyolojik mekanizma tanımlanmamıştır. Organofosfatların akut etkilerine karşı tolerans uzun süreli maruziyet sonrasında geliştiği için, bundan kolinerjik etkilerin sorumlu olmadığı görülmektedir [51].

Uzun süreli düşük doz maruziyetin nöropsikiyatrik sekelleri ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar değişken sonuçlar göstermiştir. Bazı yazarlar bozuklukta kesin bir biçim olmaksızın maruziyet ile nöropsikiyatrik testlerdeki defisitler arasından bir ilişki bulmuştur. Olgular ve kontroller arasında belirtilen farklılıklar psikiyatrik semptomları, EEG anormalliklerini ve anormal nöropsikometrik testi içeriyordu [45, 47, 52-54]. Pozitif ilişki gösterenlerden bazıları yüksek maruziyetleri olanlarda daha kötü performans eğilimi tespit etti, fakat diğerlerinde bu görülmedi [45, 55, 56]. Bu çalışmaların aksine, diğerleri her nasılsa hiçbir ilişki bulmadı [57]. Düşük seviyede maruziyet sonrasında görülen bu nöropsikiyatrik eksiklik bulguları güvenilir şekilde tekrarlanamadığı için, halen böyle bir maruziyet olduktan sonra bilişsel eksikliği gösteren yetersiz kanıt bulunmaktadır.

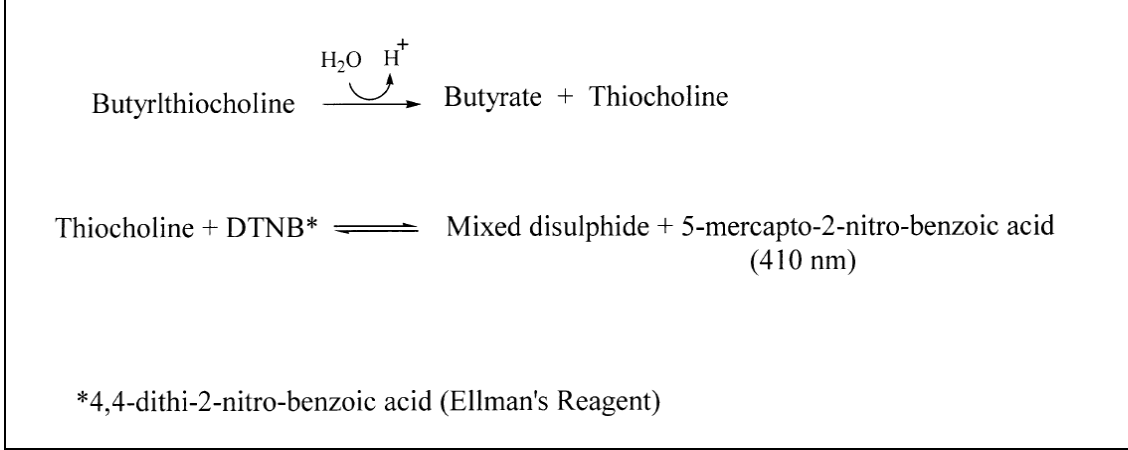
2.5.4. Ekstrapiramidal semptomlar

Kolinerjik ve dopaminerjik sinir iletimi arasındaki dengesizliğin ekstrapiramidal hastalığın ve çeşitli hareket bozukluklarının gelişmesi açısından önemli olduğundan uzun zamandan beri şüphe edilmekteydi. Belki de bundan sonra kolinerjik aktivitedeki akut ve yaygın artışın sebep olduğu organofosfat zehirlenmesinin hareket bozuklukları ve parkinsonizm olgu raporları ile ilişkilendirilmiş olması şaşırtıcı olmayacaktır [58-60]. Bu olguların çoğunluğunda büyük miktarda organofosfat alımı bulunmaktadır ve bu nedenle akut ve ağır kolinerjik krizle sonuçlanmaktadır. 1'inci yatış günü ile 8'inci yatış günü arasında hastalar şunları içeren ekstrapiramidal semptomlar geliştirdi: tremor, bradikinezi, maske yüzler, dişli çark fenomeni, diskineziler, disartri, koreoatetoid hareketler, postural instabilite ve pozitif Hoffman ve Babinski refleksi [58, 59]. Bu semptomların büyük çoğunluğu geçiciydi ve tüm hastalar zaman içerisinde düzelmeye gösterdi. Birbiri ile tutarlı olmasını rağmen, bu olgular zehirlenmenin başlangıcından beri çeşitli ilaçları ve tedavileri içeren eğilimler ve karıştırıcılar açısından kontrol eksikliğini yansıtmaktadır. Bu semptomların geçerlilik ve sebeplerini belirlemek için ileri çalışmaların yapılması gerekecektir.

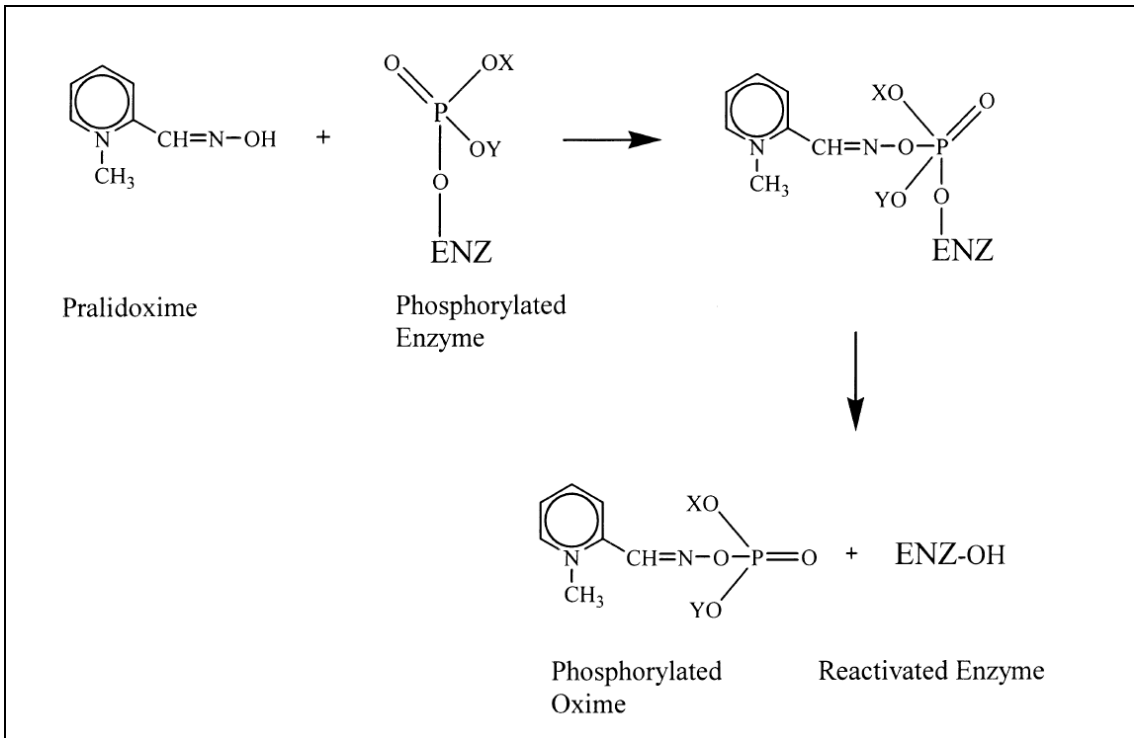
2.6. Tedavi

Toksik etkiler sinir sistemindeki asetilkolinesteraz baskılanması sonucunda meydana geldiği için, sonuçta sinapslarda ve myonöronal birleşkelerde asetilkolin nörotransmitter birikimine yol açtığı için, asetilkolinesteraz pestisit zehirlenmesinin standart tedavisi, kompetitif asetilkolin antagonisti olan atropin kullanılması, böylece fazla asetilkolinden kaynaklanan sinapslardaki biyokimyasal anormalliklerin geri döndürülmesi ve asetilkolinesterazı rejenere etmek için nükleofilik oksim olan pralidoksim veya obidoksim kullanılması şeklindedir [61]. Pralidoksim Amerika Birleşik Devletleri'nde günümüzde var olan rejenerasyonu sağlayan tek ajandır; obidoksim Avrupa'da ve dünyanın diğer kesimlerinde bulunmaktadır (Şekil 2.4.). Antidot panzehir etkisini fosforile olmuş enzimin fosfat kısmı üzerine nükleofilik saldırı yoluyla oluşturur, sonuçta fosfat uzaklaştırılır ve aktif asetilkolinesterazın rejenerasyonu sağlanır (Şekil 2.5). Yaşlı asetilkolinesteraz oksim antidotu tarafından

tekrar aktifleştiremediği için, oksim tedavisi maruziyetten sonra mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Organofosfat yan zincirinin yapısı, enzim yaşlanma hızlarının ve pralidoksimle tekrar aktivasyonun önemli bir belirleyicisidir.



Şekil 2.4. Oksim antidotların kimyasal yapısı.



Şekil 2.5. Fosforile olmuş asetilkolinesterazın pralidoksim ile tekrar aktivasyonu.

Oksim antidotun etkisi en dramatik olarak nikotinic bölgelerde olur; atropin en etkin olarak muskarinic bölgelerde çalışır. Pralidoksim için erişkin dozu 30 dakikalık kısa infüzyon süresi içerisinde intravenöz olarak verilen 1 ila 2 g'dır.

Pediatric doz ise maksimum 1 g/doz olmak üzere 20 ila 40 mg/kg'dır. Pralidoksim tekrarlı olarak verilebilir, genel olarak 48 saat boyunca her 6 ila 12 saatte bir 1 g uygulanır [5, 61]. Atropin ve pralidoksim için terapötik son nokta, muskarinic ve nikotinic belirtilerin geri dönmesidir. Pralidoksimin terapötik ilaç izlemi oluşturulmamıştır. Metil isopropoksifosforil tiyokolin ve isopropil metilfosfonofloridat ile zehirlenmiş kedilerde pralidoksim metansülfonat ile yapılan deneylere dayanan veriler, etkili plazma seviyesinin 4 µg/mL'den fazla olması gerektiğini gösterdi. 4 µg/mL öngörülen terapötik plazma konsantrasyonunu elde etmek için protokoller tasarlanmıştır [62, 63]. Çeşitli organofosfatlarla zehirlenmiş olan ve pralidoksim metilsülfat ile tedavi edilen dokuz hastadaki bir çalışmada, 3 µg/mL'den daha düşük oksim konsantrasyonlarında asetilkolinesteraz aktivitesinin tekrar etkinleştirilmesi başarılıydı, fakat 114.6 µg/mL kadar yüksek konsantrasyonlarda başarısız oldu. Böylece, asetilkolinesterazın oksim ile tekrar aktivasyonu için terapötik konsantrasyon ilgili organofosfat ajana göre değişmektedir ve diğer oksimler için farklı olabilir [64]. Bazı hastalarda kolinesterazın tekrar aktivasyonu olmadan klinik düzelme meydana geldi. Bu durum, oksimlerin survival için önemli olan kolinesteraz tekrar aktivasyonu dışındaki farmakolojik etkilere sahip olabileceği şeklindeki son düşüncelerle tutarlıdır [65].

Karbamat zehirlenmesi organofosfat maruziyetinden daha az şiddeti olan bir durumdur. Bunun nedeni, aktif enzim oluşturmak için karbamil-asetilkolinesteraz ara maddesinin daha hızlı hidrolizidir. Bu nedenle, karbamat zehirlenmesinin klinik seyri daha hafiftir. Bu hastalar için genellikle oksim antidot tedavisine gerek duyulmaz; atropin tedavisi yeterlidir [61]. Oksimin karbaril intoksikasyonunu kötüleştirdiği bazı endikasyonlarla birlikte, karbamat maruziyeti tedavisinde oksim kullanımı konusunda çelişkiler bulunmaktadır [66].

2.6.1. Mide lavajı

Başlangıçtaki stabilizasyon ile hava yolunun, solunumun ve dolaşımın sağlanmasından sonra, hekim gastrointestinal dekontaminasyon için uygun bir yöntemi tercih etmelidir. Gastrointestinal dekontaminasyonun hedefi, toksinin gastrointestinal yoldan uzaklaştırılması veya emiliminin önlenmesidir. Gastrointestinal dekontaminasyon, zehirlenmiş hastaların tedavisinde bir temel taşıdır.

Dekontaminasyon için sık kullanılan yöntemler, ipeka şurubu uygulanması, aktif kömür uygulanması, mide lavajı ve tüm bağırsağın irigasyonudur. Dekontaminasyon işlemi, şüpheli toksine, alınmasından itibaren geçen süreye, şüphe edilen toksisiteye ve aktif kömürün bağlanma karakteristiklerine dayanılarak tercih edilmelidir. Kanıta dayalı klinik yaklaşımlarda odaklanılacak en son konu, sonuç verilerinin azlığı nedeniyle mide lavajının yararları konusuna gelmiştir [67, 68]. Günümüzde, çoğu tıbbi toksikolog, hafif ila orta toksisite bulunması beklenen hastalar için birincil dekontaminasyon işlemi olarak aktif kömür uygulamasını önermektedir [69].

Gastrik lavaj, ağızdan mideye kadar bir tüpün konulmasını kapsar. Küçük miktarlarda sıvı uygulanır ve ardından mideden toksinlerin uzaklaştırılması için orogastrik tüp üzerinden boşaltılır. Gastrik lavaj ilk olarak ABD'li cerrah Phillip Physick tarafından kullanıldı. 1812 yılında boğmaca (pertussis) tedavisi için ikiz bebeklere büyük miktarlarda laudanum (opium tentürü) verildi. Physick, toksini uzaklaştırmak için konyak ve su çözeltisi ile lavajı gerçekleştirdi. Gastrik lavaj zehirlenmiş hastanın tedavisinde hala sık olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Amerikan Klinik ve Toksikoloji Akademisi ve Avrupa Zehir Merkezleri ve Klinik Toksikologlar Derneği gastrik dekontaminasyon konusunda klinik kılavuzları geliştirmiş ve yayınlamıştır. Bu kılavuzlar gastrik lavaj konusunda zehirlenme durumunu içermektedir. Kanıta dayalı yaklaşım temelinde, gastrik lavajın gastrik dekontaminasyon için rutin olarak kullanılmamasını, fakat ancak yakın zamandaki (60 dakika içinde) potansiyel yaşamı tehdit eden alımların bulunduğu hastalarda kullanılmasını önermektedirler.

2.6.1.1. Mide lavajı endikasyonları ve kontredikasyonları

Gastrik lavaj, siyanür, kalsiyum kanal blokerleri, kolşisin, klorokin ve trisiklik antidepresanlar gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden maddelerin alımı için endikedir. Toksik olmayan alımların bulunduğu hastalarda asla kullanılmamalıdır. Mideyi boşaltma işlemi olarak lavajı değerlendirirken, klinisyenler mideyi boşaltmanın yararları ile lavajın risklerini karşılaştırarak karar vermelidir.

Gastrik lavaj, yetersiz öğürme refleksi veya azalmış bilinç durumu nedeniyle hava yolunun korunamadığı hastalarda kontrendikedir. Artmış perforasyon veya alkali korozivlerin sistemik toksitesi konusundaki ilgiler nedeniyle, alkali korozivlerin alımı durumunda da kontrendikedir. Gaz yağı gibi yüksek aspirasyon potansiyeli bulunan hidrokarbonları almış olan hastalarda aspirasyon riskinin artması nedeniyle bu işlemden kaçınılmalıdır.

2.6.1.2. Mide lavajı işlemi

Klinisyen gastrik lavaj gerçekleştirmeye karar verince, komplikasyon riskini azaltmak için uygun teknik açısından büyük dikkat göstermelidir. Öğürme refleksinin tespit edilmesi ve hastanın hava yolunu koruyabildiğinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Eğer hava yolunun korunması konusunda endişe bulunuyorsa, hastalarda endo-trakeal entübasyon olmalıdır. Lavaj tüpünün ısırılmasını önlemek için oral hava yolu konulması gerekebilir. Lavaj sırasında hasta, mide içeriğinin ince bağırsak içerisine boşalmasını azaltan sol lateral dekübitus pozisyonunda olmalıdır. Akciğer aspirasyonu riskini azaltmak için kafa ayaklardan yaklaşık 10 ila 20 derece daha aşağıda olmalıdır (Trendelenburg pozisyonu).

Aspirasyon ekipmanı yatak başında hazır bulunmalıdır. Yan delikleri bulunan olası en geniş tüp kullanılmalıdır. Geniş bir tüpün yerleştirilmesine olanak vermesi nedeniyle oral yol önerilmektedir. Tüpün büyüklüğü sıvının verimini sınırlamayacağı için, toksik sıvılar (örneğin, metanol veya etilen glikol) için nasal uygulama şeklindeki daha küçük bir tüp kullanılabilir. Konulmasını kolaylaştırmak için, tüpün distal tarafı yağlanmalıdır. Tüp konulmadan önce uzunluğu ölçülmelidir. Orofarinksin doğal eğimine izin vererek, ağızdan epigastriyum ortasına kadarki mesafe ölçülerek uygun uzunluk tahmin edilmelidir.

Tüp yaralamaktan kaçınmak için nazikçe yerleştirilmelidir. Kooperasyonlu hastalar yutarak yardımcı olabilirler. Boyun fleksiyonu, trakeanın uygunsuz yerleşimini önleyebilir. Tüp konulduktan sonra, mide içeriğinin geri çekilmesi tüpün yerleşimini doğrular ve kusma riskini azaltır. Eğer hiç mide sıvısı elde edilmezse, tüp olasılıkla özefagustadır ve ilerletilmelidir. Uygun konumlandırmanın ileri teyidi, hava verilmesi ve mide üzerinde oskültasyon yapılmasıyla sağlanabilir. Eskiden toksikoloji analizi için mide sıvısı önerilirdi, fakat günümüzde çoğu klinik laboratuvarı yalnızca kan ve idrarda toksikoloji analizi gerçekleştirmektedir.

Küçük çocuklarda hipotermiden veya elektrolit dengesizliğinden kaçınmak için, ısıtılmış (ılık) tuzlu su veya yarı normal tuzlu sudan oluşan lavaj çözeltisi önerilmektedir. Lavaj sıvısı drenaj yoluyla veya yerçekimi yoluyla uzaklaştırılabilir. Lavaj işlemi elde edilen çözelti partiküllü maddelerden arınmış oluncaya kadar sürdürülmelidir.

2.6.1.3. Komplikasyonlar

Gastrik lavaj komplikasyonları nadir olmakla birlikte görülebilmektedir. Lavaj içeriğinin pilora ilerlemesini sağlayarak mide boşalmasını artırabilir. Tüpün mide içeriğine erişimini en üst seviyeye çıkarması ve pilor boşalmasını en aza indirmesi nedeniyle sol dekübitus pozisyonu tercih edilmektedir. Sağ lateral dekübitus pozisyonun midenin pilora boşalmasını kolaylaştırır. Bir çalışma, lavajın materyali ince bağırsağa itebildiğini ve böylece ilaç emilimini sınırlamak yerine emilimi artırdığını belirtmesiyle ilgi uyandırmıştır [70]. Özefajiyal veya mide yaralanması veya perforasyonları bildirilmiştir [71, 72]. Gastrik lavaj komplikasyonları aspirasyon pnömonisini, kömür aspirasyonunu, laringospazmı, uygunsuz trakeal entübasyonu ve solunum yetmezliğini içermektedir [73, 74]. Tüp konulması vagal tonusu artırabilir ve yaşamı tehdit eden bradi-disritmilere sebep olabilir. Uygun hasta seçimi ve uygun tekniğe dikkat edilmesiyle komplikasyonlar azaltılabilir.

2.6.1.4. Mide lavajının etkinliği

Gastrik lavaj bir bileşiği mideden uzaklaştırabilir, fakat toksiteyi önlemedeki etkinliği bilinmemektedir. Yıllar boyunca hayvan çalışmaları, gönüllülerdeki çalışmalar ve klinik çalışmalar gastrik lavajın etkinliği konusundaki

bilgilerimizi geliştirmeye çalışmıştır. Az sayıdaki araştırma hasta sonuçlarındaki düzelmeleri değerlendirmiştir. Lavaj verimliliğini etkileyen faktörler, alımından itibaren geçen süreyi, alınan toksini, şüphe edilen toksisiteyi ve toksinin emilim karakteristiklerini içerir.

Lavajla uzaklaştırılan toksin miktarı alımından itibaren geçen süreye bağlıdır. Hayvan alışmaları 60 dakikadan sonra önemli bir ilaç eldesi göstermemiştir. Gastrik lavaj 30'uncu dakikada yapıldığı zaman, verim %26; 60'ıncı dakikada yapıldığı zaman verim %8.6 idi [75]. Köpek modelinde yapılan bir hayvan çalışması, lavaj öncesinde ve sonrasında aktif kömür verilerek gastrik dekontaminasyon etkinliğini arttırılabildi [76].

Gnlllerdeki alışmalar da lavaj yoluyla uzaklaştırılan toksin miktarının zamana duyarlı olduğunu göstermektedir. Bir çalışmada, 5'inci dakikada yapılan lavajla markerin %90'ı elde edildi [77]. Bir başka çalışmada ise 10'uncu dakikada elde etme oranı %45 ve 19'uncu dakikada elde etme oranı yalnızca %30 idi [78]. Gönüllü alışmaları gastrik lavajın klinik kullanımını destekleyen yetersiz veriler ortaya koyarken, bu çalışmaların doz aşımı bulunan hastalara ait verileri genellemeyi zorlaştıran sınırlılıkları bulunmaktadır. Örneğin, gönüllü çalışmalarında kullanılan ilaç dozu nontoksik olmalıdır, fakat doz aşımı bulunan hastaların aldıkları büyük miktarlardaki ilaç çözünmeyi veya emilimi etkileyebilir. Marker olarak ampisilin kullanan bir gönüllü çalışmasında, eğrinin altında kalan alandaki ortalama azalma %32 idi; farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi [79].

Gastrik lavajın etkinliği yalnızca uzaklaştırılan toksinin etkinliği ile değil, aynı zamanda zehirlenen hastanın klinik sonucu ile de belirlenmektedir. Doz aşımı bulunan hastalarda yapılan üç büyük çalışmada bu soruya yanıt alınmaya çalışılmıştır. Kulig ark [80] alım sonrasında 60 dakikadan daha kısa süre geçmiş olan hastalarda gastrik lavajdan yarar sağlandığını gösterebildi, fakat seçim karmaşası ve grubun kk oluşu bu çalışmanın çıkarımlarının genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Merigian ve ark [81], gastrik lavajın artmış aspirasyon durumuyla ve yoğun bakım ünitesine yatışla ilişkili olduğunu gösterdi. Pond ve ark [82] 12 saatten daha kısa süre önce doz aşımı miktarında alımı bulunan hastalarda randomize

kontrollü (kontrol gruplu) bir çalışma yaptı. Alımdan itibaren geçen süre ile ilgisiz şekilde, hiçbir fayda görülmedi.

Yüksek riskli hastalarda gastrik lavaj spesifik olarak çalışılmamış olmasına rağmen, bu hastalar bu işlemde fayda görebilmektedir. Potansiyel olarak yaşamı tehdit eden alımı bulunan bir hastada, gastrik lavaj yaşam kurtarıcı bir teknik olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalına ait Anestezi Yoğun Bakım I ve II ünitelerinde 2000 - 2010 tarihleri arasında organofosfat zehirlenmesi nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalar alınmıştır.

Olguların kayıtları retrospektif olarak gözden geçirilmiş ve aşağıdaki veriler kayıt edilmiştir:

- ✓ Demografik veriler (yaş, cinsiyet)
- ✓ APACHE II skoru (Çizelge 3.1)
- ✓ Glasgow Koma Skalası Skoru (Çizelge 3.2)
- ✓ Yoğun bakıma geliş yeri
 - Acil servis
 - Dış merkez
- ✓ Zehirlenmenin oluş şekli
 - İntihar
 - Kaza
- ✓ Zehirin alınış yolu
 - Oral
 - İnhalasyon
- ✓ Yoğun bakıma alınış nedeni
- ✓ Yoğun bakıma kabul sırasındaki bulgular
- ✓ Akut Böbrek Yetersizliği gelişimi
- ✓ Mekanik Ventilasyon süresi (gün)
- ✓ Yoğun bakımda kalış süresi (gün)
- ✓ Hastanede kalış süresi (gün)
- ✓ Yoğun bakımda uygulanan girişimler
- ✓ Mortalite

Akut akciğer hasarı (ALI)/akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) 1994 yılında kabul edilen Avrupa-Amerika konsensus konferansı kriterlerine göre tanımlandı [83].

- Akut başlangıç
- Ciddi hipoksi
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ için ALI
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ için ARDS
- Ön-arka akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon
- Sol kalp yetmezliği bulgularının bulunmaması

APACHE II skoru (Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme skoru): Yoğun bakım hastalarının yoğun bakıma kabüllerindeki ilk 24 saat içerisindeki sahip oldukları en kötü ölçümleri (laboratuvar ve vital göstergeler) ve hastanın yaşı ile önceki komorbid durumunu ölçen bir skora sistemidir (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru (APACHE II).

Fizyolojik Değişken	Yüksek Anormallik Aralığı					Düşük Anormallik Aralığı				
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4	
Rektal Isı (° C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama Arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49	
Kalp Hızı	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
Solunum Hızı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
Oksijenizasyon: A-aDO ₂ / PaO ₂										
a. FiO ₂ ≥0,5 → A-aDO ₂	≥500	350-499	200-349		<200					
b. FiO ₂ <0.5 → PaO ₂					>70	61-70		55-60		
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15	
Serum Bikarbonat (venöz-mEq/L) (tercih edilmez ama AKG yoksa kullanılır)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15	
Serum Sodyumu (mEq/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110	
Serum Potasyumu (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5	
Serum Kreatinini (mg/dL) (ABY için puanı ikiyle çarpın)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hemotokrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20	
Akyuvar sayımı (sayım/cc)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1	
Glasgow koma Skalası skoru					15 – Anlık GKS skoru					
A) AKUT FİZYOLOJİ SKORU (APS)					Yukarıdaki 12 puanın toplamı					
B) YAŞ PUANLARI	≤ 44 → 0 puan		45 - 54 → 2 puan		55 – 64 → 3 puan		65 – 74 → 5 puan		≥ 75 → 6 puan	
C) KRONİK SAĞLIK SKORU			Elektif postop olgular → 2 puan				Nonopere veya acil postop olgular → 5 puan			
APACHE II SKORU = A + B + C										

Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru, uyanıklılık ve serebral korteksin fonksiyonunu belirler. Çizelge 3.2.'de GKS skorunun puanlama sistemi görülmektedir.

Çizelge 3.2. Glasgow koma skalası skoru.

Göz Açma	Motor Yanıt	Sözel yanıt
Spontan göz açma	4	Emirlere uyma
Ses ile göz açma	3	Ağrıyı lokalize etme
Ağrı ile göz açma	2	Ağrıdan kaçınma
Göz açma yok	1	Ağrıya fleksör cevap
		Ağrıya ekstansör cevap
		Motor yanıt yok
		6
		5
		4
		3
		2
		1
		5
		4
		3
		2
		1

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için JMP istatistiksel yazılım (JMP 7, SAS institute, Cary, North Caroline) kullanıldı. Sürekli ve kategorik değişkenler Kruskal – Wallis veya Student's t testi ve ki-kare veya Fisher's exact testi kullanılarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Ocak 2000 - Ocak 2010 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Anestezi Yoğun Bakım'da takip ve tedavi edilen 127 erişkin, 18 pediyatrik organofosfat zehirlenmesi olgusu saptanmış ve erişkin olgular çalışmaya alınmıştır.

Olguların yaş ortalaması 29.6 ± 13.0 yıl (16-68 yıl) idi. Çalışmaya alınan olguların 68'i (%54) erkek ve 59'u (%46) bayan idi. Olguların büyük çoğunluğu (117 olgu - %92) suid girişimi nedeniyle yoğun bakıma kabul edildi. Sadece 10 olguda kaza ile organofosfat alımı mevcuttu. En sık zehirlenme yolu oral yolla alım idi (118 olgu - %93). 5 olguda inhalasyon ve 4 olguda ise deriden bulaşma yoluyla zehirlenme meydana gelmişti. 117 olgu ilk olarak acil servise başvuru sonrası yoğun bakıma kabul edildi. 10 olgu ise ilk tedavileri başka hastanelerde yapıldıktan sonra yoğun bakıma alındı. Zehirlenme sonrası en erken yoğun bakıma kabul edilmiş süresi 30 dk iken 2 olgu 24 saat, 1 olgu ise 48 saat idi. Başvuru anında 51 olguda (%40) bilinç kaybı, 56 olguda (%44) ise solunum sıkıntısı mevcuttu. Olguların klinik semptom ve bulguları Çizelge 4.1'de görülmektedir. Olguların 93'üne (%73) gastrik lavaj, 88'ine (%69) aktif kömür, 115'ine (%91) pralidoksim ve tamamına atropin infüzyon tedavisi uygulandı (Çizelge 4.2). 20 olgu tekrarlayan pralidoksim uygulamalarına ihtiyaç duydu. 83 olgu (%65) bir veya daha fazla nedenle entübe olarak takip edilir iken 44 olguda (%35) entübasyon ihtiyacı duyulmadı. 83 olgunun ortalama mekanik ventilasyon süresi 6.0 ± 5.1 idi. Olguların 8'i (%10) ilk 24 saatte ekstübe edilirken 75 olguya 24 saatten daha uzun süre invazif mekanik ventilasyon desteği uygulandı. En uzun MV süresi 26 gün olarak saptandı. Olguların MV sürelerine göre dağılımı Şekil 4.2'de verilmiştir.

Olguların ortalama APACHE II skoru 12.1 ± 6.3 olarak saptandı. Hastalığın şiddetini gösteren en kötü APACHE II skoru 28 iken en düşük değerin 2 olduğu görüldü. Ortalama GKS skoru ise 9.9 ± 3.0 idi. Yoğun bakım kalış süresi ortalama 7.8 ± 7.4 gün (1-42 gün) (Şekil 4.1) ve mortalite oranı %6 (7 olgu) olarak bulundu.

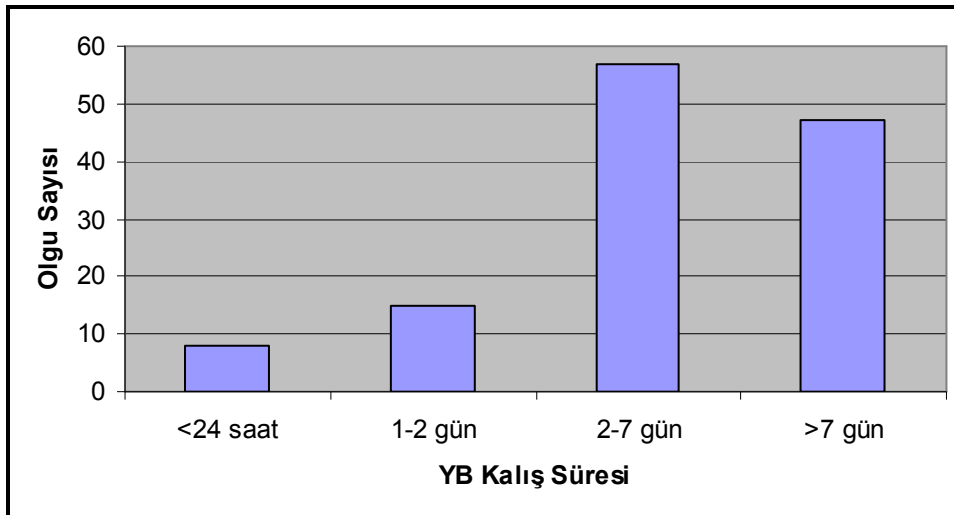
Çizelge 4.1. Klinik semptom ve bulgular.

	Sayı (n)	%
Myozis	95	75
Sekresyon artışı	85	67
Bulantı	27	21
Kusma	12	9
Diare	10	8
Kas güçsüzlüğü	45	35
Bilinç kaybı	51	40
Akciğer ödemi	24	19
Bradikardi	55	43

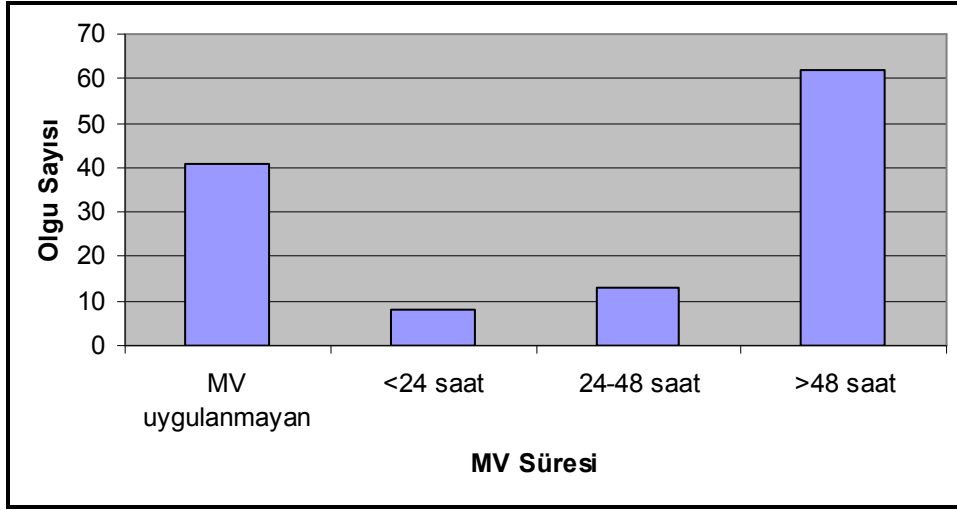
Yoğun bakıma alınan olgularda en sık; myozis (95 olgu, %75), sekresyon artışı (85 olgu, %67), bradikardi (55 olgu, %43) gibi muskarinik semptom ve bulgular baskın olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.2. Olgulara uygulanan tedaviler.

	Sayı (n)	%
Gastrik lavaj	93	73
Aktif kömür	88	69
Pralidoksim	115	91
Atropin	127	100
Mekanik ventilasyon	83	65



Şekil 4.1. Olguların yoğun bakımda kalış sürelerine göre dağılımı.



Şekil 4.2. Olguların mekanik ventilasyon sürelerine göre dağılımı.

Çizelge 4.3. Ölen ve yaşayanların demografik verileri.

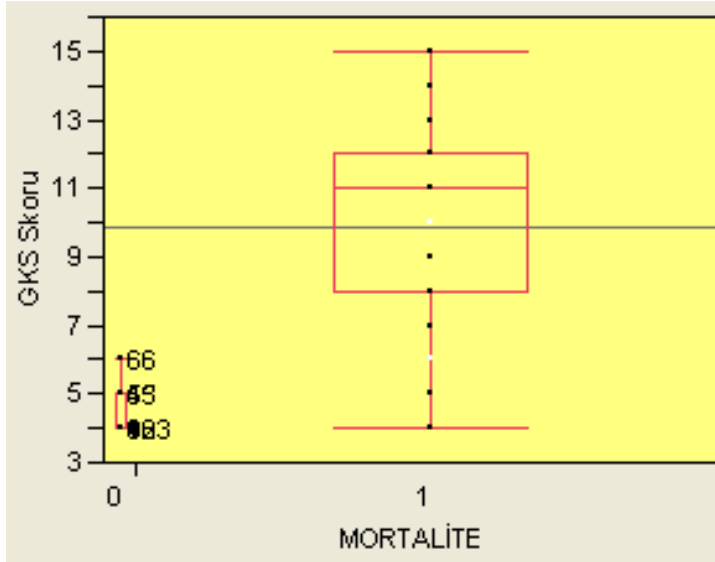
	Yaşayanlar (n = 120)	Ölenler (n = 7)	p Değeri
Yaş	25 (20 - 35)	19 (17 - 24)	.037*
APACHE II Skoru	10 (7 - 16)	26 (21 - 27)	<.001*
GKS Skoru	11 (8 - 12)	4 (4 - 5)	<.001*
PaO ₂ /FiO ₂ , median (IQR) 1.gün	235 (175 - 288)	87 (57 - 99)	<.001*
Hastaneye ulaşma süresi	120 (60 - 285)	300 (300 - 360)	.004*

Yaşayanlar ve ölenler karşılaştırıldığında ölen hastaların APACHE II değerlerinin yüksek, hastaneye başvuru anında GKS skorunun düşük olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). 1.gün median (IQR) PaO₂/FiO₂ değerleri karşılaştırıldığında yaşayan grupta bu değer 235 (175-288) iken ölen grupta 87 (57-99) olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Mortaliteyi etkileyen bir diğer faktör ise hastaların hastaneye ulaşma süreleri olarak bulunmuştur. Yaşayan hastalar ortalama 120 dk içerisinde hastaneye ulaştırılır iken ölen hastalarda bu sürenin 300 dk olduğu görülmektedir (Çizelge 4.3, Çizelge 4.4 ve Şekil 4.3). Ölen hastalarda hastaneye en erken başvuru süresinin 240 dk, en geç başvuru süresinin ise 2 gün olduğu görülmüştür. 18 hastanın 30 dk içerisinde hastaneye ulaştırıldığı saptanmıştır. Başvuru süresi uzun olan

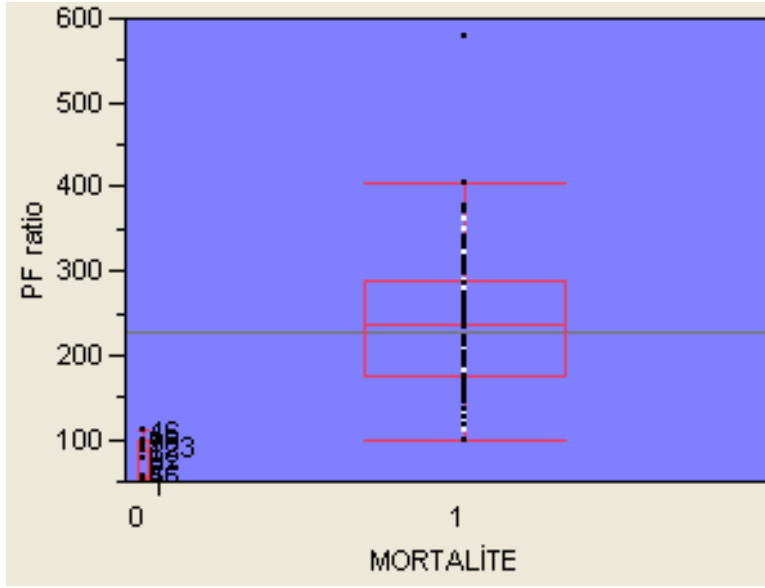
hastalarda en önemli nedenin önce bir başka sağlık kuruluşuna götürülmeleri ve ardından hastanemize getirilmelerinin olduğu görülmüştür. İlk tedavileri bir başka merkezde yapılan hastalardan 2'si kaybedilmiş, 8'i başarı ile tedavi edilmiştir. Bir başka sağlık kuruluşundan hastanemize getirilen hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çizelge 4.4. Mekanik ventilasyon ve YB kalış süreleri.

	Yaşayanlar	Ölenler	p Değeri
MV Süresi (gün)	4 (3 - 8)	3 (1 - 5)	.235
YB Süresi (gün)	5 (3 - 11)	3 (1 - 5)	.078



Şekil 4.3. Olguların mortalite ve GKS skoru sonuçları arasındaki ilişki.



Şekil 4.4. Olguların mortalite ve PaO₂/FiO₂ arasındaki ilişki.

Yoğun bakıma alınış nedeni olarak ise en sık nedenlerin; solunum sıkıntısı (56 olgu, %44) ve bilinç kaybı (51 olgu %40) olduğu görülmüştür.

Üç olgu servise çıkarıldıktan sonra tekrar yoğun bakıma alınma ihtiyacı duymuş bu olgulardan 1'i kaybedilmiştir.

5. TARTIŞMA

Organofosfatlar, asetilkolinesteraz ve bütirikolinesterazlar dahil olmak üzere karboksilik ester hidrolazlarının güçlü inhibitörleridir. Bu enzim baskılanmasının sonucunda asetilkolin birikir ve asetilkolin reseptörlerinin paralizisi, muskarinik, nikotinik ve merkezi sinir sistemi etkilerini içeren, organofosfat zehirlenmesinin klinik belirtilerini ve semptomlarını meydana getirir[4]. En sık görülen belirtiler ise parasempatik sinir sisteminin muskarinik etkilerine ait belirtiler olarak bildirilmiştir [11]. Tedavi de ise antimuskarinik bir ajan olan atropin kullanılmaktadır. Bazı kaynaklar tedavide; intravenöz olarak 5-10 dakikada bir 2 ila 5 mg'lık bolus dozları önermekte, bazıları ise bolus dozu takiben klinik semptom ve bulgulara göre kontrollü devamlı infüzyonu önermektedir [84]. Biz de çalışmamızda en sık olarak muskarinik semptom ve bulgularla karşılaştık (Çizelge 4.1) ve kolinerjik semptomların daha kolay kontrol edilebilmesi nedeniyle bütün hastalarımızda devamlı infüzyon rejimini uyguladık. Atropinin aşırı kullanımı tehlikelidir ve konfüzyon, ajitasyon ve hipertermi atropinin aşırı dozuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. Biz hiçbir hastamızda bu semptomlarla karşılaşmadık. Bunun en önemli nedeni olarakta kontrollü infüzyon kullanmamız olduğunu düşünüyoruz.

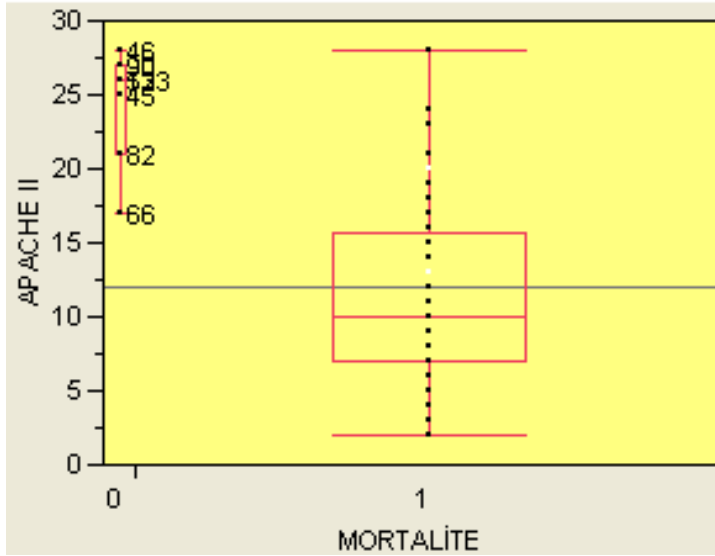
Organofosfat zehirlenmesinde nikotinik bulguların geri döndürülmesinde etkili olan tedavi ise oksimlerdir. Ülkemizde pralidoksim bu amaçla kullanılmaktadır. Günümüzde kullanım önerisi, 30 mg/kg bolus dozu takiben 8 mg/kg/saat infüzyon vermek şeklindedir. Tedavi güçsüzlük semptomları ve fasikülasyonlar kayboluncaya kadar sürdürülmeli ve hastalar semptomların tekrar ortaya çıkması açısından yakın olarak izlenmelidir. Eğer semptomlar yeniden ortaya çıkar ise bolus doz aynen tekrarlanmalıdır [85]. Biz bolus 2 gr dozu klinik semptom ve bulgulara göre 6 saatte bir tekrarladık. Bütün OP zehirlenmelerinde pralidoksim tedavisi önerilmesine rağmen biz istediğimizde bu ilaca ulaşamadığımız için 115 hastada pralidoksim kullandık ve aynı nedenle infüzyon şeklinde veremedik. Pawar ve ark [85]. 2 gr yükleme dozundan sonra 48 saat boyunca 1 gr/saat sürekli infüzyondan oluşan yüksek doz pralidoksim tedavisinin orta derecede ve şiddetli OP zehirlenmelerinde mortalite ve morbiditeyi azalttığını bildirmişlerdir. Bu doz Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği

dozla kıyaslandığında yüksektir. Aynı çalışmacılar yüksek dozda pralidoksim uygulandığında atropin ihtiyacının azaldığı sonucuna ulaşmışlardır. Bu sonuçlar diğer bazı çalışmalarla da benzerlik göstermektedir [63, 86]. Biz yukarıda belirttiğimiz nedenlerle bütün hastalarda pralidoksim kullanmadığımız için böyle bir sonuca ulaşamadık.

Yine literatürde en sık yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gereksinimi nedeni olarak hastalarda görülen bilinç değişikliği ve solunum yetersizliği bildirilmiştir [11]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda en sık nedenler solunum sıkıntısı ve bilinç değişikliği olarak bulundu.

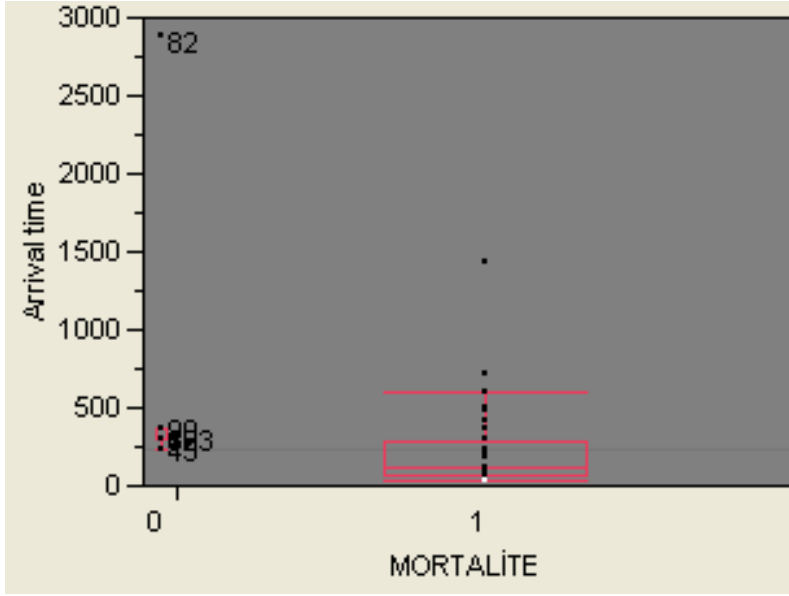
Seksenüç hasta entübe edilerek MV uygulandı. Hastaların ortalama mekanik ventilasyon süresi 6.0 ± 5.1 idi. Bu süre Lee ve ark (7.2 ± 6.7 gün), Du Toit ve ark (6.6 ± 4.2 gün) ve Tsao ve ark (6.6 ± 6.0 gün) rapor ettikleri sürelerle yakın olarak bulundu [11, 87, 88].

Literatürde APACHE II skorunun zehirlenmenin şiddeti, serum ve eritrosit kolinesteraz seviyeleri, MV süresi ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [11, 89]. APACHE II skorunun 26 veya üzerinde olması durumunda ise %95 sensitivite ve %100 spesifite ile mortaliteyi göstermektedir. Çalışmamızda olguların ortalama APACHE II skoru 12.1 ± 6.3 olarak saptandı. Yaşayanlar ve ölenler karşılaştırıldığında ölen hastaların APACHE II değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir ($p<0.05$) (Çizelge 4.3 ve Şekil 5.1.). Benzer şekilde APACHE II skorunun MV süresiyle korele olduğunu bulduk. Fakat teknik yetersizlikler nedeniyle birçok hastada serum ve eritrosit kolinesteraz düzeylerini ölçemediğimiz için bu ilişkiyi gösteremedik.



Çizelge 5.1. Olguların mortalite ve APACHE II sonuçları arasındaki ilişki

Önceki çalışmalarda OP zehirlenmesi olgularında mortalitenin %10 ile %89 arasında olduğu bildirilmiştir [11, 29, 90, 91]. Mortalite oranlarını %25 olarak bildiren Yamashita ve ark. en önemli neden olarak tanı ve transportta gecikmeyi bildirmişlerdir [91]. Bunu yetersiz respiratuar tedavi ve altta yatan hastalıkların varlığı takip etmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran tüm OP zehirlenmeleri için %6 (7 olgu), MV uygulanan olgular için ise %8 idi. İki ölüm acil serviste kardiyak arrest sonrası alındıktan 1 gün içerisinde, 2 ölüm aspirasyon pnömonisi sonrası gelişen ARDS, 2 ölüm ventriküler fibrilasyona bağlı kardiyovasküler kollaps ve 1 hasta gelişen septik şok nedeniyle gerçekleşmiştir. Yamashita ve ark belirttiği gibi bizim çalışmamızda da hastaneye geç transport mortalitenin belirleyicisi olarak bulunmuştur (Şekil 5.2). 7 ölümün 2'sinde ise bir başka merkezden yoğun bakım ünitemize geç transport söz konusudur.



Çizelge 5.2. Olguların mortalite ve hastaneye ulaşma süreleri arasındaki ilişki

6. SONUÇLAR

Tarım sektöründe oldukça yaygın olarak kullanılan organofosfatlar her yıl pek çok zehirlenme olgusunun sebebidir. Asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek klinik semptom ve bulgulara neden olur. En sık karşılaşılan semptomlar ise muskarinik semptomlardır. Bu olgular çoğunlukla şuur değişikliği ve solunum sıkıntısı nedeniyle yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyarlar. Muskarinik semptomların tedavisi amacıyla atropin ve nikotinik semptomların tedavisi amacıyla pralidoksim tedavisi uygulanır. Atropin ve pralidoksim tedavisi hasta ile karşılaşıldığı ilk anda başlanılmalı ve klinik semptom ve bulgular sona erene kadar kullanılmalıdır. Mortalite oldukça geniş bir aralıkta bildirilmektedir. Mortalitenin en sık nedenleri olarak solunum ve kardiyak yetersizlik gösterilmektedir. Mortaliteyi etkileyen faktörler olarak ise ileri yaş, yüksek APACHE II skoru, düşük GKS skoru, ciddi hipoksi ve hastaneye ulaşma süresinin uzun olması bulunmuştur.

7. ÖZET

2000 – 2010 YILLARI ARASINDA AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİ YOĞUN BAKIM BİLİM DALINDA ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİ NEDENİYLE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, yoğun bakım ünitemizde organofosfat zehirlenmesi nedeniyle takip ve tedavi ettiğimiz olguları sunmayı amaçladık. Çalışmaya, Ocak 2000 - Ocak 2010 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Anestezi Yoğun Bakım'da takip ve tedavi edilen 127 erişkin olgu alınmıştır.

Çalışmaya alınan olguların 68'i (%54) erkek ve 59'u (%46) bayan, yaş ortalamaları ise 29.6 ± 13.0 yıl (16-68 yıl) idi. 83 olgu (%65) bir veya daha fazla nedenle entübe olarak takip edilir iken 44 olgu (%35) entübasyon ihtiyacı duymadı. En sık MV nedeninin şuur değişikliği ve solunum yetersizliği olduğu görüldü. MV desteğine ihtiyaç duyan 83 olgunun ortalama mekanik ventilasyon süresi 6.0 ± 5.1 idi. En uzun MV süresi 26 gün olarak saptandı.

Olguların ortalama APACHE II skoru 12.1 ± 6.3 olarak saptandı. Hastalığın şiddetini gösteren en kötü APACHE II skoru 28 iken en düşük değer 2 olduğu görüldü. Ortalama GKS skoru ise 9.9 ± 3.0 idi. Yoğun bakım kalış süresi ortalama 7.8 ± 7.4 gün (1-42 gün) ve mortalite oranı %6 olarak bulundu. Yaşayanlar ve ölenler karşılaştırıldığında ölen hastaların APACHE II değerlerinin yüksek, hastaneye başvuru anında GKS skorunun düşük olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). 1.gün median (IQR) PaO_2/FiO_2 değerleri karşılaştırıldığında yaşayan grupta bu değer 235 (175-288) iken ölen grupta 87 (57-99) olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Mortaliteyi etkileyen bir diğer faktör ise hastaların hastaneye ulaşma süreleri olarak bulunmuştur. Yaşayan hastalar ortalama 120 dk içerisinde hastaneye ulaştırılır iken, ölen hastalarda bu sürenin 300 dk olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Organofosfat, toksikoloji.

8. ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE CASES CAUSED BY ORGANOPHOSPHATE TOXICITY WHICH ARE FOLLOWED AND TREATED BY AKDENIZ UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY AND REANIMATION, BETWEEN THE YEARS 2000-2010

In this study, we aimed to present the cases treated and monitored in our intensive care unit due to organophosphate poisoning. A total of 127 adult patients treated in Mediterranean University Medical Faculty Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Intensive Care Clinic between January 2000 and January 2010 were enrolled in the study.

Of the study participants, 68 (54%) were male and 59 (46%) were female, and mean age was 29.6 ± 13.0 (range 16 to 68 years). While 83 cases (65%) were intubated for one or more reason, 44 cases (35%) did not need intubation. The most common cause of MV was found to be change of consciousness and respiratory failure. The average duration of mechanical ventilation of 83 patients requiring MV support was 6.0 ± 5.1 days. The longest duration of MV was determined as 26 days.

The patients had an average APACHE 2 score of 12.1 ± 6.3 . Whereas the worst APACHE II score, indicating the disease severity, was 28, the lowest value was seen to be 2. The mean GCS score was 9.9 ± 3.0 . The mean intensive care unit length of stay was 7.8 ± 7.4 days (range 1 to 42 days), and the mortality rate was %6. In this population non-survivors had a higher APACHE II score and lower GCS score at the presentation than survivors ($p < 0.05$). First day median (IQR) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ levels were 235 (range 175 to 288) and 87 (range 57 to 99) in survivors and non-survivors, respectively ($p < 0.05$). Another factor that significantly affected mortality included the time taken to reach the hospital. The survivors were transported to hospital within an average of 120 minutes, this period was 300 minutes for non-survivors.

Key words: Organophosphate, toxicology.

9. KAYNAKLAR

1. DD. Insect Pest Management. *2nd ed Ascot: CABI Bioscience* 2000.
2. Rusyniak DE, Nanagas KA. Organophosphate poisoning. *Seminars in Neurology* 2004; 24(2): 197-204.
3. Khurana D, Prabhakar S. Organophosphorus intoxication. *Archives of Neurology* 2000; 57(4): 600-2.
4. O'Malley M. Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *Lancet* 1997; 349(9059): 1161-6.
5. Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring* 2002; 24(1): 144-9.
6. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *The American Journal of Emergency Medicine* 2003; 21(5): 353-421.
7. Moretto A. Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. *Toxicology Letters* 1998; 102-103, 509-13.
8. Vale JA. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicology Letters* 1998; 102-103: 649-52.
9. Phillips A. Assessing dermal exposure to pesticides from non-agricultural uses: a UK health and safety executive (HSE) perspective. *J Environ Monit* 2001; 3(1): 14N-17N.
10. Wadia RS, Sadagopan C. Organophosphates and pulmonary edema. *The New England Journal of Medicine* 1973; 289(2): 104.
11. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Medicine* 2001; 27(4): 694-9.
12. Wadia RS, Bhirud RH, Gulavani AV, Amin RB. Neurological manifestations of three organophosphate poisons. *The Indian Journal of Medical Research* 1977; 66(3): 460-8.

13. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *The American Journal of Medicine* 1971; 50(4): 475-92.
14. Sener EB, Ustun E, Kocamanoglu S, Tur A. Prolonged apnea following succinylcholine administration in undiagnosed acute organophosphate poisoning. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 46(8): 1046-8.
15. Bird SB, Gaspari RJ, Dickson EW. Early death due to severe organophosphate poisoning is a centrally mediated process. *Acad Emerg Med* 2003; 10(4): 295-8.
16. Lifshitz M, Shahak E, Sofer S. Carbamate and organophosphate poisoning in young children. *Pediatric Emergency Care* 1999; 15(2): 102-3.
17. PT. Anticholinesterase agents. In *Hardman JE, Limbird LE, eds Goodman & Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed New York: McGraw-Hill* 1996; 161-76.
18. Coye MJ, Barnett PG, Midtling JE, Velasco AR, Romero P, Clements CL, et al. Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analyses. *Archives of Internal Medicine* 1987; 147(3): 438-42.
19. Wilson BW, Sanborn JR, O'Malley MA, Henderson JD, Billitti JR. Monitoring the pesticide-exposed worker. *Occupational Medicine, Philadelphia Pa* 1997; 12(2): 347-63.
20. Whittaker M. Cholinesterases. In Bergmeyer HU eMo: Cholinesterases. In *Bergmeyer HU, ed Methods of Enzymatic Analysis* (Verlag Chemie) 1984; 4: 52-62.
21. Ellman GL, Courtney KD, Andres V Jr, Feather-Stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology* 1961; 7: 88-95.
22. Johnson MK, Glynn P. Neuropathy target esterase (NTE) and organophosphorus-induced delayed polyneuropathy (OPIDP): recent advances. *Toxicology Letters* 1995; 82-83: 459-63.
23. Lotti M, Becker CE, Aminoff MJ: Organophosphate polyneuropathy: pathogenesis and prevention. *Neurology* 1984; 34(5): 658-62.

24. Morgan JP, Penovich P. Jamaica ginger paralysis. Forty-seven-year follow-up. *Archives of Neurology* 1978; 35(8): 530-2.
25. Sevim S, Aktekin M, Dogu O, Ozturk H, Ertas M. Late onset polyneuropathy due to organophosphate (DDVP) intoxication. *Can J Neurol Sci* 2003; 30(1): 75-8.
26. Chuang CC, Lin TS, Tsai MC. Delayed neuropathy and myelopathy after organophosphate intoxication. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347(14): 1119-21.
27. Vasilescu C, Florescu A. Clinical and electrophysiological study of neuropathy after organophosphorus compounds poisoning. *Arch Toxicol* 1980; 43(4): 305-15.
28. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1987; 316(13): 761-3.
29. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5(4): 211-5.
30. Shailesh KK, Pais P, Vengamma B, Muthane U. Clinical and electrophysiological study of intermediate syndrome in patients with organophosphorous poisoning. *J Assoc Physicians India* 1994; 42(6): 451-3.
31. 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(1): 47-50.
32. De Bleecker JL. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(6): 683-6.
33. De Bleecker J, Van den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med* 1993; 21(11): 1706-11.
34. De Bleecker 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(4): 421-4.

35. Choi PT, Quinonez LG, Cook DJ, Baxter F, Whitehead L. The use of glycopyrrolate in a case of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Can J Anaesth* 1998; 45(4): 337-40.
36. 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(3): 321-329; discussion 331-322.
37. John M, Oommen A, Zachariah A. Muscle injury in organophosphorous poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicology* 2003; 24(1): 43-53.
38. Karki P, Hansdak SG, Bhandari S, Shukla A, Koirala S. A clinico-epidemiological study of organophosphorus poisoning at a rural-based teaching hospital in eastern Nepal. *Trop Doct* 2001; 31(1): 32-4.
39. Avasthi G, Singh G. Serial neuro-electrophysiological studies in acute organophosphate poisoning-correlation with clinical findings, serum cholinesterase levels and atropine dosages. *J Assoc Physicians India* 2000; 48(8): 794-9.
40. 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(1): 40-5.
41. De Bleecker J, Lison D, Van Den Abeele K, Willems J, De Reuck J. Acute and subacute organophosphate poisoning in the rat. *Neurotoxicology* 1994; 15(2): 341-8.
42. De Bleecker J, Van den Abeele K, De Reuck J. Electromyography in relation to end-plate acetylcholinesterase in rats poisoned by different organophosphates. *Neurotoxicology* 1994; 15(2): 331-40.
43. Gershon S, Shaw FH. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. *Lancet* 1961; 1(7191): 1371-4.
44. Savage EP, Keefe TJ, Mounce LM, Heaton RK, Lewis JA, Burcar PJ. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. *Arch Environ Health* 1988; 43(1): 38-45.
45. Farahat TM, Abdelrasoul GM, Amr MM, Shebl MM, Farahat FM, Anger WK. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup Environ Med* 2003; 60(4): 279-86.

46. Amr MM, Halim ZS, Moussa SS. Psychiatric disorders among Egyptian pesticide applicators and formulators. *Environ Res* 1997; 73(1-2): 193-9.
47. Stephens R, Spurgeon A, Calvert IA, Beach J, Levy LS, Berry H, et al. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet* 1995; 345(8958): 1135-9.
48. Jamal GA, Hansen S, Julu PO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology* 2002; 181-182: 23-33.
49. Brown MA, Brix KA. Review of health consequences from high-, intermediate- and low-level exposure to organophosphorus nerve agents. *J Appl Toxicol* 1998; 18(6): 393-408.
50. Korsak RJ, Sato MM. Effects of chronic organophosphate pesticide exposure on the central nervous system. *Clin Toxicol* 1977; 11(1): 83-95.
51. Ray DE. Chronic effects of low level exposure to anticholinesterases--a mechanistic review. *Toxicology Letters* 1998; 102-103: 527-33.
52. Levin HS, Rodnitzky RL. Behavioral effects of organophosphate in man. *Clin Toxicol* 1976; 9(3): 391-403.
53. Parron T, Hernandez AF, Pla A, Villanueva E. Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15(12): 957-63.
54. Duffy FH, Burchfiel JL, Bartels PH, Gaon M, Sim VM. Long-term effects of an organophosphate upon the human electroencephalogram. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 47(1): 161-76.
55. Stephens R, Spurgeon A, Berry H. Organophosphates: the relationship between chronic and acute exposure effects. *Neurotoxicol Teratol* 1996; 18(4): 449-53.
56. Fiedler N, Kipen H, Kelly-McNeil K, Fenske R. Long-term use of organophosphates and neuropsychological performance. *Am J Ind Med* 1997; 32(5): 487-96.
57. Ames RG, Steenland K, Jenkins B, Chrislip D, Russo J. Chronic neurologic sequelae to cholinesterase inhibition among agricultural pesticide applicators. *Arch Environ Health* 1995; 50(6): 440-4.

58. Arima H, Sobue K, So M, Morishima T, Ando H, Katsuya H. Transient and reversible parkinsonism after acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41(1): 67-70.
59. Hsieh BH, Deng JF, Ger J, Tsai WJ. Acetylcholinesterase inhibition and the extrapyramidal syndrome: a review of the neurotoxicity of organophosphate. *Neurotoxicology* 2001; 22(4): 423-7.
60. Bhatt MH, Elias MA, Mankodi AK. Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. *Neurology* 1999; 52(7): 1467-71.
61. Aaron CK, HMIGL, Flomenbaum NE, Lewin NA. Insecticides: organophosphates and carbamates. In: eds *Goldfrank's Toxicological Emergencies, 6th ed Stamford CT: Appleton & Lange* 1998; 1429-49.
62. Medicis JJ, Stork CM, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR. Pharmacokinetics following a loading plus a continuous infusion of pralidoxime compared with the traditional short infusion regimen in human volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34(3): 289-95.
63. Willems JL, Langenberg JP, Verstraete AG, De Loose M, Vanhaesebroeck B, Goethals G, et al. Plasma concentrations of pralidoxime methylsulphate in organophosphorus poisoned patients. *Arch Toxicol* 1992; 66(4): 260-6.
64. Willems JL, De Bisschop HC, Verstraete AG, Declerck C, Christiaens Y, Vanscheeuwyck P, et al. Cholinesterase reactivation in organophosphorus poisoned patients depends on the plasma concentrations of the oxime pralidoxime methylsulphate and of the organophosphate. *Arch Toxicol* 1993; 67(2): 79-84.
65. van Helden HP, Busker RW, Melchers BP, Bruijnzeel PL. Pharmacological effects of oximes: how relevant are they? *Arch Toxicol* 1996; 70(12): 779-86.
66. Harris LW, Talbot BG, Lennox WJ, Anderson DR. The relationship between oxime-induced reactivation of carbamylated acetylcholinesterase and antidotal efficacy against carbamate intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 98(1): 128-33.
67. Manoguerra AS. Gastrointestinal decontamination after poisoning. Where is the science? *Crit Care Clin* 1997; 13(4): 709-25.

68. Tenenbein M, Shannon M. The poisoned patient: is gastrointestinal decontamination all washed up? Two responses. *Pediatric emergency care* 1998; 14(5): 380-1.
69. Liebelt EL, DeAngelis CD. Evolving trends and treatment advances in pediatric poisoning. *JAMA* 1999; 282(12): 1113-5.
70. Saetta JP, March S, Gaunt ME, Quinton DN. Gastric emptying procedures in the self-poisoned patient: are we forcing gastric content beyond the pylorus? *J R Soc Med* 1991; 84(5): 274-6.
71. Mariani PJ, Pook N. Gastrointestinal tract perforation with charcoal peritoneum complicating orogastric intubation and lavage. *Ann Emerg Med* 1993; 22(3): 606-9.
72. Wald P, Stern J, Weiner B, Goldfrank L. Esophageal tear following forceful removal of an impacted oral-gastric lavage tube. *Ann Emerg Med* 1986; 15(1): 80-2.
73. Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL. Aspiration pneumonia; incidence of aspiration with endotracheal tubes. *Am J Surg* 1976; 131(6): 701-3.
74. Justiniani FR, Hippalgaonkar R, Martinez LO. Charcoal-containing empyema complicating treatment for overdose. *Chest* 1985; 87(3): 404-5.
75. Abdallah AH, Tye A. A comparison of the efficacy of emetic drugs and stomach lavage. *Am J Dis Child* 1967; 113(5): 571-5.
76. Burton BT, Bayer MJ, Barron L, Aitchison JP. Comparison of activated charcoal and gastric lavage in the prevention of aspirin absorption. *J Emerg Med* 1984; 1(5): 411-6.
77. Auerbach PS, Osterloh J, Braun O, Hu P, Geehr EC, Kizer KW, et al. Efficacy of gastric emptying: gastric lavage versus emesis induced with ipecac. *Ann Emerg Med* 1986; 15(6): 692-8.
78. Young WF Jr, Bivins HG. Evaluation of gastric emptying using radionuclides: gastric lavage versus ipecac-induced emesis. *Ann Emerg Med* 1993; 22(9): 1423-7.
79. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS. Efficacy of ipecac-induced emesis, orogastric lavage, and activated charcoal for acute drug overdose. *Ann Emerg Med* 1987; 16(8): 838-41.

80. Kulig K, Bar-Or D, Cantrill SV, Rosen P, Rumack BH. Management of acutely poisoned patients without gastric emptying. *Ann Emerg Med* 1985; 14(6): 562-7.
81. Merigian KS, Woodard M, Hedges JR, Roberts JR, Stuebing R, Rashkin MC. Prospective evaluation of gastric emptying in the self-poisoned patient. *The American Journal of Emergency Medicine* 1990; 8(6): 479-83.
82. Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, Green AC, Stevenson NW. Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial. *Med J Aust* 1995; 163(7): 345-9.
83. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1): 818-24.
84. Eddleston M, Buckley NA, Cheek H, Senarathna L, Mohamed F, Sheriff MH, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning--a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(6): 865-75.
85. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9553): 2136-41.
86. de Kort WL, Kiestra SH, Sangster B. The use of atropine and oximes in organophosphate intoxications: a modified approach. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988; 26(3-4): 199-208.
87. du Toit PW, Muller FO, van Tonder WM, Ungerer MJ. Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *S Afr Med J* 1981; 60(6): 227-9.
88. Tsao TC, Juang YC, Lan RS, Shieh WB, Lee CH. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. *Chest* 1990; 98(3): 631-6.
89. Brum G, Teixeira E, Barroso C, Monteiro F, Alves S, Magalhaes V, et al [Severity evaluation of ventilated patients at a respiratory intensive care unit with the APACHE II system]. *Acta Med Port* 1992; 5(2): 75-8.

90. Singh S, Batra YK, Singh SM, Wig N, Sharma BK. Is atropine alone sufficient in acute severe organophosphorus poisoning?: experience of a North West Indian Hospital. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33(11): 628-30.
91. Yamashita M, Tanaka J, Ando Y. Human mortality in organophosphate poisonings. *Vet Hum Toxicol* 1997; 39(2): 84-5.