

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIMDA ORGANOFOSFAT İNTOKSİKASYONU
TANISIYLA YATAN HASTALARIN ENFEKSİYON YÖNÜNDEN
İNCELENMESİ**

Dr. H. Feyyaz DEMİREL

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Berit GÖKÇE CEYLAN

Isparta-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgisinden faydalandığım ve tez hazırlama dönemi boyunca da göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı başta tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Berit GÖKÇE CEYLAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince teorik ve pratik eğitimimde büyük destekleri olan çok saygı değer hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Filiz ALKAYA SOLMAZ, Yrd. Doç. Dr. M. Kemal YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Ömer OSMANLIOĞLU'na,

Yoğun bakım eğitiminde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Yoğun Bakım Bilim Dalı hocamız sayın Prof. Dr. Füsün EROĞLU'na ve yandal sorumlularımız Uzm. Dr. Semiha ORHAN'a, Uzm. Dr. Pınar KARABACAK'a, Uzm. Dr. Kemal Yetiş ULUSOY'a,

İstatistik bilgileriyle yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa TÜZ hocama,

Asistanlık dönemim boyunca pek çok şeyi paylaştığımız, vakitlerini ve arkadaşlıklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığımız teknisyen arkadaşlarıma, ameliyathanede birlikte hizmet verdiğimiz tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma, yoğun bakımda birlikte hizmet verdiğimiz hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

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

Her zaman yanımda olan ve bana her türlü desteği veren sabırlı, anlayışlı ve fedakâr eşime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. H. Feyyaz DEMİREL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Organofosfat Bileşikleri	2
2.1.1. Farmakoloji.....	2
2.1.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik.....	5
2.2. Klinik Bulgular.....	5
2.2.1. Muskarinik Belirtiler	6
2.2.2. Nikotinik Belirtiler.....	6
2.2.3. Santral Belirtiler.....	6
2.2.4. Akut Kolinergik Sendrom	7
2.2.5. Ara Sendrom (İntermediate Sendrom).....	8
2.2.6. Gecikmiş Polinöropati	9
2.3. Organofosfat İntoksikasyonunda Laboratuvar ve Tanı	9
2.4. Organofosfat İntoksikasyonunda Tedavi.....	10
2.5. Hastane Enfeksiyonları.....	13
2.5.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları	13
2.5.2. Nozokomiyal Pnömoniler	14
2.5.3. Vasküler Kateter Enfeksiyonları.....	15
2.5.4. Cerrahi Alan Enfeksiyonları	16
3. MATERYAL VE METOD.....	17
3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri:	17
3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri.....	17
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	36

6. SONUÇLAR	45
ÖZET.....	46
ABSTRACT	48
KAYNAKLAR	50



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Ach	: Asetilkolin
AchE	: Asetilkolinesteraz
A.S.	: Ara Sendrom
Ark.	: Arkadaşları(nın)
CAE	: Cerrahi alan enfeksiyonu
Cre	: Kreatinin
HKE	: Hastane kaynaklı enfeksiyon
mg/mL	: Miligram/Mililitre
mg/kg	: Miligram/Kilogram
GİS	: Gastrointestinal sistem
MSS	: Merkezi sinir sistemi
OSS	: Otonom sinir sistemi
OF	: Organofosfat
OB	: Organofosfat bileşikleri
NTE	: Neuropathy target esterase
OPIDN	: Organophosphate induced delayed polyneuropathy
ÜSE	: Üriner sistem enfeksiyonu
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
VİP	: Ventilatör ilişkili pnömoni
PAM	: Pralidoksim
PchE, ChE	: Psödokolinesteraz, Kolinesteraz
TDP	: Taze donmuş plazma
CRP	: C reaktif protein
BUN	: Kan üre azotu
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
pCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
pO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
HCO₃	: Bikarbonat
SPSS	: Static package for social sciences
BE	: Baz açığı
PA	: Posterior anterior

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Organofosfatlı insektisidlerin kullanıldığı alanlar	2
Tablo 2. Organofosfat Bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflaması	3
Tablo 3. OF'li Bileşiklerin Değişik Organlarda Oluşturdukları Başlıca Belirtiler	6
Tablo 4. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin nedenlerine göre dağılımı	20
Tablo 5. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin cinsiyete göre dağılımı	20
Tablo 6. Organofosfat ile zehirlenen vakaların biyokimyasal parametreleri	25
Tablo 7. Organofosfat ile zehirlenen vakaların tam kan sayımı ve kan gazı değerleri.....	25
Tablo 8. Mekanik ventilasyon süresi ve fio2 oranına göre grupların yorumlanması	32
Tablo 9. Gruplar arasında kan gazı ve biyokimya değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 10. Gruplar arasında tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Organofosfat bileşiklerinin genel formülü [6].....	3
Şekil 2. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin alım yolları	21
Şekil 3. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin mevsimlere göre dağılımı	21
Şekil 4. Yoğun bakıma kabul sırasında hastaların bilinç durumu	22
Şekil 5. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin tedavi durumu	22
Şekil 6. Yoğun bakım takibi sırasında hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı	23
Şekil 7. Yoğun bakım takibi sırasında hastaların radyografik ve ısı değişimleri ile antibiyotik kullanımı	24
Şekil 8. Yoğun bakım takibi sırasında enfeksiyon kliniği gelişen hasta sayısı	26
Şekil 9. Gruplar arasında yaş ve yatış süresinin karşılaştırılması.....	27
Şekil 10. Zehirlenme nedenine göre grupların incelenmesi.....	27
Şekil 11. Cinsiyetlere göre grupların dağılımı.....	28
Şekil 12. Maruziyet şekline göre grupların incelenmesi.....	29
Şekil 13. Mevsimsel olarak grupların dağılımı.....	29
Şekil 14. Bilinç durumlarına göre grupların yorumlanması	30
Şekil 15. Tedavi durumlarına göre grupların değerlendirilmesi.....	30
Şekil 16. PA AC radyogafi değişikliğine ve entübasyon ihtiyacına göre grupların değerlendirilmesi.....	31
Şekil 17. Antibiyotik kullanımı ve ısı değişimi açısından grupların değerlendirilmesi.....	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organofosfatlar günümüzde özellikle tarım ülkelerinde haşerelerle mücadelede yaygın olarak kullanılan pestisitlerdir. Ülkemizde tarımın yoğun olarak yapıldığı ülkelerden olup ilimiz ve çevresinde de sıklıkla geçim kaynağıdır. Maruziyet kaza sonucu olsa da kolay ulaşılması nedeniyle intihar amacıyla da sık kullanılmaktadır.

Zehirlenmeler oral, solunum, deri, göz, parenteral yolla maruziyet sonrası olabilir. Etki mekanizmaları sinir sistemindeki kolinesteraz enziminin irreversibl inhibisyonu yoluyla olmaktadır. Klinik tablo alınan ajanın alınış şekli ve dozuyla değişmektedir. Bulantı kusmadan ölüme kadar giden geniş bir yelpaze de klinik tablo görülür.

Bu hastaların tedavileri mortalitesi yüksek bir durum olması nedeniyle yoğun bakımlarda yapılmakta, uzun yatış süresi ve mekanik ventilasyon süreleri görülebilmektedir. Bu ve benzer sebeplerden dolayı enfeksiyona yatkınlıkları fazla olabilmektedir.

Biz bu çalışmada yoğun bakım ünitemizde organofosfat intoksikasyonu ile takipli hastaların enfeksiyonlarının önceden öngörülmesi için rutin olarak kullandığımız tetkikleri retrospektif olarak değerlendirilerek bu komplikasyonun tanı ve takiplerindeki etkilerini görmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Organofosfat Bileşikleri

Tarımsal faaliyetlerin fazla olduğu ülkelerde böcek öldürücü kimyasal maddeler (pestisitler) yaygın olarak kullanılır. Pestisitler hedef organizmaya göre insektisitler, herbisidler, rodentisidler, fungusidler ve fumigantlar olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde kullanılan insektisitler *organofosfatlı bileşikler*, *karbamatlar*, *organoklorinler* ve *pretrinler* olmak üzere dört grupta toplanır. Bu maddeler ayrıca kimyasal savaş ajanı olarak da kullanılmaktadırlar.

Organofosfat bileşikleri (OB) tarım sektöründe sıklıkla kullanılan bileşiklerdir. Bundan dolayı akut organofosfat zehirlenmeleri özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde siktir. Zehirlenme bu kimyasalların üretim, taşıma ve kullanım alanlarında, evde kaza sonucu veya intihar amaçlı oluşabilir. Yaygın olarak kullanılan bu kimyasal maddelerin yiyeceklere bulaşması ile kitlesel zehirlenme olasılığı da vardır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde intihar amaçlı OB kullanımı önemli bir sorundur [1].

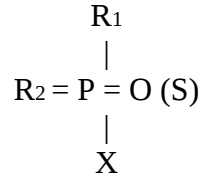
Organofosfatların emilimi solunum yolundan, sindirim sisteminden, konjonktivadan, deriden ve mukozalardan olur [2].

Tablo 1. Organofosfatlı insektisidlerin kullanıldığı alanlar [3]

Kullanım Alanı	Organofosfatlı İnsektisid
Tarım alanında haşerelerle mücadele	TEPP, phorate, mevinphos ve demeton gibi toksisitesi yüksek olanlar
Evcil hayvanları ektoparazitlere karşı koruma	Fampfur ve coumophos gibi toksisitesi orta derecede olanlar
Evde ve bahçede haşerelerle mücadele	Dichlorvos, chlorpyrifos, diazinon ve malathion gibi toksisitesi orta derecede olanlar
Kimyasal savaş gazı olarak	Tabun, sarin, soman

2.1.1. Farmakoloji

OB taşıdıkları yan gruplara göre sınıflandırılır. Bu yan gruplar, OB'nin toksik etkilerinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Organofosfat bileşikleri genellikle fosforik asit ve fosfotiotik asit esterleridir [4, 5].



Şekil 1. Organofosfat Bileşiklerinin Genel Formülü [6]

Grup 1: Bu gruptaki bileşikler X pozisyonunda kuvaterner nitrojen içerir ve fosfokolinle sonlanırlar. Güçlü kolinesteraz inhibitörü olmalarına ilaveten kolinerjik reseptörleri direkt olarak stimüle edebilirler.

Grup 2: Bu bileşikler değişken grupta florin molekül içermeleri nedeniyle florofosfatlar olarak adlandırılırlar. Grup 1 bileşiklerde olduğu gibi volatil ve yüksek toksiteye sahiptirler bu da onları kimyasal savaş için uygun kılmaktadır.

Grup 3: Bu bileşiklerin değişken grubunda siyanidin veya florinden başka bir halojen vardır. Bu grupta en iyi bilinenler tabun gibi siyanofosfatlardır.

Grup 4: En geniş gruptur. R1, R2, gruplarına bağlı olarak çeşitli alt gruplara ayrılmaktadırlar. Birçoğu dimethoxy veya diethoxy bileşiklerini kategorisine girer. Günümüzde en sık kullanılan insektisidler bu gruba dâhildir [6].

Tablo 2. Organofosfat Bileşiklerinin Etkilerine ve Kimyasal Özelliklerine Göre Sınıflaması [7]

Sınıf Ia ve Ib. (Aşırı ve çok tehlikeli)	Sınıf II. Orta derecede tehlikeli	Sınıf III. Hafif tehlikeli	Sınıf IV. Akut tehlike olasılığı yok
Chlorfenvinphos Coumaphos Demeton Disulfoton Fenamiphos Fensulphothion Fonophos Leptophos Mephosfolan Mevinphos Parathion Phorate Fosfolan Phosfamidon Prothate Sulfotep Tepp Terbufos Tricloronat Maphos Azinphos-Ethyl Azinphos-Methyl Methidathion	Chlorpyrifos Diazinon Dichlofenthion Fosfotioat Dimethoate Ethion Fenitrothion Phosmet Phoxim Profenofos Prothiofos Sulprofos	Acephate Fosforamidotionat Bromophos Fosfotioat Malathion Pirimiphos-methyl Fosfotioat Trichlorfon	Chlorphoxim Chlorpyrifos methyl Temephos Tetrachlorvinphos

Organofosfat insektisitleri birbirleriyle yapı olarak ilişkili bir kimyasal ailesidir. Fosfor veya sülfür parçacıklarının değişik kısımlarına bağlanmış çeşitli gruplar asetilkolinesteraza (AChE) bağlanmanın rölatif olarak sıklığını, semptomların başlangıcındaki latent zamanını, potensi ve hidroliz zamanını etkiler. Latent periyod ilacın alınış yolu, şiddet derecesi, yağ çözünürlüğü, maddenin endojen olarak hidrolize olabilme kabiliyeti, AChE'nin aktif kısmına olan afinite, partiküler OF bileşiklerinin var olan toksisitesi ve toksinin direkt olarak etki eden bir ajan olması ya da öncelikle aktif bir metabolite dönüşme gerekliliğine göre değişir.

Nörotransmitter olan asetilkolin (ACh), sempatik ve parasempatik ganglionlar, iskelet kası nöromusküler bileşkeleri, parasempatik sinirlerin postganglionik uçları, ter bezlerine giden postganglionik sempatik lifler ve MSS'deki birçok sinir ucunda bulunabilir.

Asetilkolinesteraz (AChE) ise ACh'i inaktif metabolitleri olan asetik asit ile koline yıkan ve aktif enzimi rejenere ederek tekrar kullanımını sağlayan bir enzim olup, sinir sistemi, iskelet kası ve eritrosit membranında bulunur [5].

Enzimin (AChE) substratı için bağlayıcı iki bölgesi vardır. Bir bölge anyonik olup ACh'nin katyonik kuarter azota bağlanmaktadır. Diğer bölge ise ester yapıda olup bir serin ve bir nükleofilik grup (histidin imidazol) ile oluşmuştur.

AChE enziminin inhibitörü olan OB, AChE enzimi dışında kimotripsin, plazma psödokolinesteraz (PChE), plazma ve hepatik karboksiesteraz ve diğer nonspesifik proteazlar gibi karboksilik ester hidrolazlarının tümünü güçlü şekilde inhibe eder [8]. Organofosfat zehirlenmesinde, AChE'nin aktif ucundaki serin aminoasitine fosfat radikallerinin kovalent bağ ile bağlanması sonucu bu enzimin inhibisyonu gerçekleşir. OB enzimin aktif merkezi ile sadece ester bölgesinde etkileşirler ve enzimin bu bölgesine, doğal olan ACh yerine dialkylfosfat grubunu transfer ederler. Fosfor ile hidroksil arasında oluşan kovalent bağın hidrolizi yavaştır. Bu nedenle göreceli olarak AChE'nin geri dönüşsüz inhibitörü olarak tanımlanmaktadır.

Aynı bağ hidroksilaminlerle (pralidoksim (PAM) gibi) çok daha çabuk parçalanır ve enzim aktifleşir. Müdahale edilmeyen durumlarda sinaps ve

kavşaklarda OB ile baskılanmış enzimin etkinliğinin tekrar başlaması enzimin yeniden sentezi ile mümkün olup, bu da haftalar hatta aylarca süren zaman gerektirir. Transfer edilen dialkilfosfat grubundan bir alkil grubu ayrılarak geride monoalkilfosfat grubu bırakır ve kovalent bağ güçlenir, hidroksilamin bileşikleri ile dahi kopması zor hale gelir ve bu durum “yaşlanma (aging)” olarak adlandırılır [5].

Yaşlanma zamanı farklı ilaçlarda değişkendir, dakikalardan günlere kadar veya daha uzun süreli olabilir. Organofosfatlar ile zehirlenme sonrasındaki en kısa süre içinde pralidoksimin verilmesi yaşlanmayı geri çevirebilir. Yaşlanma oluştuğunda kolinesteraz enzim aktivitesi kalıcı olarak bozulur. Klinik bulguların gerilemesi ve doğal enzimatik işlevlerin geri dönmesi için yeni enzim yapılmalıdır [9].

2.1.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik

Çoğu OF’lar yağda çözünürlüğü yüksek bileşiklerdir. Hızla vücut dokularına dağılırlar. Karaciğer ve böbrekte yüksek yoğunlukta birikirler. Yağda çözünürlüğü yüksek olanlar kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçerler ve bu sebeple MSS’ne etkilidirler. Başlıca karaciğerde esteraz hidrolizi ve konjugasyon ile yıkılırlar. Organofosfatların ve ürünlerinin vücuttan atılımı çoğunlukla idrar, safra ve dışkı yolu ile olur [10].

OB ve karbamatlı ürünler sinir sisteminde AChE baskırlar. AChE’in baskılanması MSS, otonom sinir sisteminde (OSS) ve kas-sinir kavşağında asetilkolinin birikimine yol açar. Başlangıçtaki aşırı uyarıyı MSS’de, otonomik ganglionlarda, parasempatik ve bazı sempatik sinir sonlarında ve somatik sinirlerde kolinerjik sinaptik iletim felci takip eder. Kolinerjik kriz denilen bu durum merkezi ve periferik klinik bulgularla sonuçlanır [1].

2.2. Klinik Bulgular

Klinik bulgular alınan ürüne, alınış yoluna ve alınan miktara bağlı olarak değişir [1]. OF bileşiklere maruziyeti takiben genellikle 30 dakika ile 3 saat içinde zehirlenme bulguları görülür [11]. Ağız yolu ile ciddi miktarlardaki alımları takiben 5.dakikada belirtiler başlayabilir ve 15. dakikada ölüm gerçekleşebilirken,

az miktardaki cilt maruziyeti hafif şikâyetlere yol açabilir. Genelde görülen ise çoğu ilk 8 saatte olmak üzere, ilk 24 saatte hemen hemen vakaların tamamının semptomatik hale gelmesidir. Bununla birlikte yağda çözünürlüğü yüksek bileşikler yağ dokusundan tekrar salınarak tekrarlayan ya da geciken bulgulara sebep olurlar [12].

Klinik belirtiler üç kategoride toplanabilir.

2.2.1. Muskarinik Belirtiler

Muskarinik aktivite artışı sonrası salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon, diare, emezis, miyozis, bradikardi, bronkospazm [6, 13-16].

2.2.2. Nikotinik Belirtiler

Kas fasikülasyonları, kramp, kas güçsüzlüğü, paralizi, reflekslerin kaybolması [6, 13-15, 17].

2.2.3. Santral Belirtiler

Emosyonel labilite, baş ağrısı, tremor, uykuya meyil, konuşma bozukluğu, ataksi, konfüzyon, deliryum, psikozis, koma, kardiyopulmoner arrest [18-23].

Tablo 3. Organofosfatlı Bileşiklerin Değişik Organlarda Oluşturdukları Başlıca Belirtiler [24]

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

OF zehirlenmelerinde klinik belirtiler genel olarak üç döneme ayrılabilir; akut kolinerjik sendrom, ara sendrom (intermediate sendrom) ve gecikmiş polinöropati [4, 25].

2.2.4. Akut Kolinerjik Sendrom

OF zehirlenmelerinde sinir reseptör alanında asetilkolinin birikimi sonucu oluşur. Klinik semptom ve bulgular muskarinik, nikotinik ve MSS bulgularıdır [1].

Asetilkolinin muskarinik alanda birikimi ile salgı artışı (bronkore, tükürük salgısında artış, terleme, gözyaşında artış), hava yollarında daralma (göğüste sıkışma, hırıltılı solunum), bradikardi, kusma, barsak hareketlerinde artış (batında gerginlik ve ağrı), miyozis ve bulanık görme oluşur. Ciddi alımlardaki terminal dönem hariç kan basıncını belirgin olarak düşürmezler. İndirekt muskarinik etki ve parasempatik ganglionları uyarma sonucu bradikardi oluştururlar [26].

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

Düşük dozlardaki sistemik alımlarda, göz üzerinde bariz etkileri görülmeyebilirken, yüksek doz ve göze lokal uygulamalarda göz etkileri ortaya çıkar. İrisin sirküler kasını kasarak miyozise neden olurlar (akomodasyon spazmı).

Nikotinik uyarı ile dil ve farenks kas güçsüzlüğü üst hava yolu tıkanıklığına neden olur. Diyafram kasında felçlik oluşur. MSS uyarısı santral solunum baskılanması ile sonuçlanır

AchE'nin beyinde baskılanması sonucu; baş ağrısı, uykusuzluk, uykuya meyil, baş dönmesi, konfüzyon oluşabilir. Şiddetli olgularda konuşma bozukluğu, bilinç bozukluğu ve solunumda baskılanma görülür. Akut akciğer ödemi ve erişkin solunum sıkıntısı sendromu gelişebilir. Hatta akciğer enfeksiyonu, pnömotoraks ve astım gelişimi bildirilmiştir [28]. Ölüm, başlangıçta kolinerjik dönemde kalp, solunum ve beyindeki etkilenmeye bağlı olarak oluşmaktadır. Bu dönem 24-48 saat kadar sürer ve yoğun bakımda tedavi gerektirir [10].

Akut OF zehirlenmesinde glikoz metabolizmasında ve plazma adrenokortikotropik hormonunun diurnal ritminde değişiklik oluşabilir. Hem hipoglisemi hem hiperglisemi görülebilir. Hiperglisemi daha sık görülüp hastaların % 10' unda rastlanır ve toksik maruziyet bilinmiyorsa diyabetik hiperosmolar koma ile karışarak atlanabilir [29].

Oddi sfinkteri spazmına bağlı olarak pankreatit de gelişebilir. Akut pankreatitte amilaz genellikle 3 kattan daha fazla yükselmiştir [30, 31].

2.2.5. Ara Sendrom (İntermediate Sendrom)

İlk kez Wadia ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu durum zehirlenmeden 24-96 saat sonra oluşur. Akut kolinerjik krizin iyileşmesini takiben ve gecikmiş nöropatinin başlangıcından önce bazı hastalarda kas felci gelişir [11].

Mekanik ventilasyondan ayrılan hastaların yaklaşık % 10-40'ında görülmektedir. Yayınlanan bir çalışmada olguların % 19'unda Ara sendrom olduğu bildirilmiştir [4]. Ara sendrom (AS) solunum kaslarının yorgunluğu ile birlikte solunum fonksiyonunun azalması veya kaybını ifade eder. Özellikle lipofilik özelliği yüksek bileşiklere bağlı görülmektedir. Eğer hemen ölüme yol açmaz ise birkaç gün içerisinde gerileme görülebilir [4].

AS'nin yetersiz oksim tedavisinden kaynaklandığını gösteren bildiriler vardır. Son bildirilen olgular bu kuramı desteklemektedir [32]. Bu sendromun esas bulgusu boyun fleksör ve proksimal ekstremitte kaslarını etkileyen kas güçsüzlüğüdür. Bu hastalar boyun fleksör kaslarındaki bariz güçsüzlüğe bağlı olarak başlarını yastıktan kaldıramazlar. Kafa sinirlerinden çoğunlukla göz kaslarını uyaran sinirler ve daha az olarak 7 ve 10. sinirler etkilenir [33].

Elektromyografik çalışmalar ile kas sinir kavşağında hasar olduğunu gösterilmiştir. Seçici olarak proksimal ekstremitte kaslarının, solunum kaslarının ve kafa sinirleri ile uyarılan kasların tutulumun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Tam iyileşme yeterli solunum desteği ile 421 güne uzayabilmektedir [28].

2.2.6. Gecikmiş Polinöropati

Nadir görülen nörodejeneratif bozukluktur. Omuriliğin çıkan ve inen yolağında ve periferik sinirlerin duyu ve motor aksonlarının uç bölgelerinde işlev kaybı olmasıdır [34]. Gecikmiş polinöropati (OPIDN-Organophosphate Induced Delayed Polyneuropathy), triortocresilfosfat gibi zayıf etkili bileşiklerle olan zehirlenmeleri takiben, myelin kılıfta bulunan neuropathy target esterase (NTE) olarak isimlendirilen bir enzimin fosforilasyonu ile ilişkilendirilmektedir. NTE yüksek katalitik aktivite ile membran proteinine bağlıdır, fakat fizyolojik işlevi bilinmemektedir.

OF'larla temastan sonraki 14-28 gün içinde oluşabilir ve periferik kas güçsüzlüğüne bağlı sakatlığa sebep olur. Periferik kas güçsüzlüğü iki taraflıdır ve duyu bozukluğu da olabilir. Duyu bozukluğu motor bozukluktan daha hafiftir. Bacak kaslarında keskin kramp benzeri ağrı, el ve ayaklarda seyirme, uyuşukluk ve karıncalanma erken sinir sistemi bulgularıdır [10].

Derin tendon refleksleri baskılanır. Ağrı ve kas güçsüzlüğü hızla yayılır, hastalar çalışamaz ve kendi dengelerini koruyamaz hale gelebilir. Üst ekstremitelerde benzer biçimde birkaç gün sonra etkilenir. Fizik muayenede baskın olarak motor polinöropatiye bağlı flask paralizi ve distal kaslarda güç kaybı görülür. Bulgular şiddetli olgularda kuadriplejiye kadar değişir. Bazı işlevler zamanla iyileşebilir fakat piramidal ve merkezi nörolojik tutulumun çoğu kalıcıdır [35].

OF zehirlenmelerinin gecikmiş nörotoksik bulguları dirençli ataksi, kore, Parkinson hastalığı, Bell felci ve Guillain-Bare Sendromu olarak görülebilmektedir. Geriye dönük olgu çalışmalarında şizofrenik ve psikotik bozukluk, endişe, alınganlık, uyuyamama, titreme, çökkünlük ve nöbet bildirilmiştir. OF zehirlenmesinin olduğu iki olgu çalışmasında hastalarda kavrama yeteneğinde (dil, hafıza, soyut düşünme), algı ve yoğunlaşmada önemli farkların olduğu bildirilmiştir [36].

2.3. Organofosfat İntoksikasyonunda Laboratuvar ve Tanı

OF zehirlenmesinde tanı; iyi bir anamnez ve kliniğe özgün bulguların birlikteliği ile konur. Alınan veya maruz kalınan bileşiğin adının öğrenilmesi çoğu

olguda mümkündür. Dokularda OB ve metabolitlerinin ölçülmesi kullanılabilecek en güvenilir test olmakla birlikte, erken sonuç alınabilecek bir test özelliği taşımamaktadır. Ayrıca her laboratuvarında yapılamaması, pahalılık ve OB'nin birçoğunun toksik düzeylerinin bilinmemesi bu testin dezavantajlarıdır.

Plazma ve eritrositlerdeki kolinesteraz enzim aktivitesinin ölçülmesi günlük pratikte uygulanan tanı yöntemidir. Eritrosit kolinesterazı, gerçek kolinesteraz yani AChE olup, sinir dokusu ve iskelet kasında da bulunduğu için, periferik dokular, kas ve beyindeki AChE enzim aktivitesini de gösterir. Bundan dolayı AChE seviyesi, bir plazma kolinesterazı olan psödokolinesterazın serum düzeyinden daha geçerli bir ölçümdür. AChE ölçümleri sinaptik aralıktaki kolinesteraz baskılanmasını daha iyi gösterir [1].

Fazla miktarda alımlardan sonra, serum PChE aktivitesi hızla düşer ve ilk belirtilerin ortaya çıkması ile enzim seviyesinde ortalama % 40-50'lik bir azalma olur. Belirgin nöromusküler etkilerin varlığında, enzimde % 80'lik bir azalma söz konusu olabilmektedir [4]. Enzim aktivitelerinin değerlendirilmesinde, tek bir değer ile karar verilmemelidir. Tanı, tedavi planı ve prognoz açısından seri AChE ölçümleri yapılmalıdır. Tekrarlayan maruziyet ya da yeniden dağılımın varlığı bu şekilde anlaşılabilir [37].

Klinik olarak hastanın nefesinde ve sekresyonlarında keskin sarımsak benzeri koku, miyozis, bradikardi, kas seyirmeleri, tükürük ve solunum yolu salgılarında artış, göz yaşarması gibi muskarnik belirtiler ve taşikardi, hipertansiyon ve midriazis gibi nikotinik belirtiler olabilir [33].

Karbakol, metakolin, arekolin, betanekol, pilokarpin ve mantarlar, myastenia gravis ve Eaton-Lambert Sendromu, kolinerjik zehirlenmeler ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

2.4. Organofosfat İntoksikasyonunda Tedavi

Organofosfatlı insektisid zehirlenmeleri, maruz kalımdan sonra birkaç saat içinde yaşamı tehdit edici ciddi klinik bulgular oluşturabildiğinden, yaşam kurtarıcı acil ve destek tedavi hemen uygulanmalı, emiliminin engellenmesi ve

atılımının arttırılması sağlanmalı, anti-muskarinik, anti-nikotinik ve özgül antidot tedavisine hızla geçilmelidir [3].

Acil ve destek tedavisi başta, solunum yolu açıklığının ve devamının sağlanması, dolaşımın sağlanması ve desteklenmesinden oluşur. Solunum desteği ciddi zehirlenmelerde gerekebilir. Hava yolunun açık tutulması ve yeterli oksijenizasyon tedavi basamaklarının en önemli ve acil olanıdır.

Yine acil durumlar arasında nöbet, elektrolit dengesizlikleri, hipoglisemi, kardiyak ritim bozuklukları sayılabilir. Bunların etkin ve hızlı tedavisi gerekir.

Bulaş deri yolu ile ise, hastanın giysileri hızlı bir şekilde çıkartılıp sabunlu, ılık su ile yıkanmalıdır. Hastayı tedavi eden sağlık personelinin eldiven ve maske ile kendini koruması az miktarda OF ve karbamatlı insektisidin bile kolaylıkla bulaşabilmesi ve ciddi zehirlenmeye neden olabilmesinden dolayı önemlidir.

Midenin yıkanması OF alımının ilk 30 dakikası içinde çok etkilidir. OF emilimini azaltmak için aktif kömür ağızdan veya nazogastrik tüpten verilebilir. Kusturuculardan hava güvenliği olmayan olgularda kaçınılmalıdır. Aktif kömür 1 yaş üstü çocuklarda ve yetişkinlerde 0,5-1 gr/kg dozundan kullanılabilir. 1 yaşına kadar olan bebeklerde 1 gr/kg önerilmektedir [38].

Tedavide artmış muskarinik aktiviteyi kontrol altına almak diğer bir önceliktir. Atropin sülfat muskarinik reseptörlerde asetilkolinin birikmesi ve kolinerjik reseptörlerin aşırı uyarılması sonucu oluşan kolinerjik bulguların antagonize edilmesinde yararlıdır. Artmış salgı, miyozis, bronkospazm, kusma, ishal, terleme ve idrar kaçırmayı geri çevirir. Atropin sadece postsinaptik muskarinik reseptörde etkili, nikotinik reseptörlerde etkili değildir [32].

Atropin yetişkinlere 1,5-3 mg, çocuklara 0.05 mg/kg intravenöz yolla bolus olarak verilir. Pupil genişliği, solunum sayısı, salgılar, terleme, kalp atım hızı ve kan basıncı izlenir. Atropinizasyon sağlandıktan sonra hasta takip edilir. Bronş sekresyonunda artış yinelerse atropinin infüzyonuna geçilir. Yetişkinde 3-5 mg/saat veya 0,02-0,08 mg/kg/saat intravenöz infüzyon, çocukta 0.02-0.05 mg/kg 15 dakikada bir veya 0,02-0,08 mg/kg/saat intravenöz infüzyon. İnfüzyonun süresi ve miktarı hastanın kliniğine göre belirlenir [39].

Oksimler, tedavide kullanılan diğer önemli bir ilaç grubudur. AChE enzimini inaktif hale getiren fosfat grubunu, enzimin yapısından uzaklaştırarak

etki gösterirler. Enzim reaktivasyonu denen bu olay, OF bileşikleri yaşlanma (aging) sürecine girmeden ilk 24-48 saat içerisinde yapılmalıdır. Ancak “aging” hızı OF türüne göre de değişebilmektedir. Yapısında dimetil taşıyanlarda aging hızlı gelişirken (ilk 48 saat), dietil grubu taşıyanlarda daha yavaştır (yaklaşık 1 hafta) [3]. Oksimler atropine üstün olarak nikotink, muskarinik ve MSS üzerinde de etkili ilaçlardır.

Pralidoksimin kesin veya en uygun dozu yoktur. Hedeflenen etkiyi oluşturacak minimal plazma konsantrasyonu 4 ug/ml’dir. Çocuk ve yetişkinlerde pralidoksim’in 30 mg/kg intravenöz bolus verilmesini takiben dozun 4-8 saatte bir tekrarlanabileceği gibi, 250-500 mg/saat ya da 8 mg/kg/saat infüzyon şeklinde de verilebilir [40].

Düşük dozlarda yan etkileri azdır. Hızlı verilmesi AChE’i geçici olarak baskılar ve hafif kolinerjik etkiler oluşturur, kas-sinir kavşağında blokaj ve merkezi solunum baskılanması yapar [41]. Pralidoksim verilmesi sırasında hipertansiyon, baş ağrısı, görme bozukluğu (bulanık görme, çift görme, akomodasyonda bozulma), mide-barsak rahatsızlığı ve kas içine verildiğinde ağrı olabilir. Geçici lenfositoz ve karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiştir. EKG’de P-R aralığında uzama, T dalga sivriligi olabilir.

Diazepam antikonvülzan tedavide diğerlerine göre daha etkili bulunmuştur [21, 41-43]. Rutin uygulamada yer almasa da, MgSO₄, klonidin, sodyum bikarbonat, sodyum florid ve taze donmuş plazma, OF ile zehirlenmelerde uygulanmış diğer tedavilerdir [44, 45].

Magnezyumun esas etkisinin nöromusküler kavşakta (end-plate potansiyelinin amplitüdünü azalttığı) olduğu ve bu etkinin, Mg ile motor sinir terminalinden asetilkolin salınımının inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir [46].

Taze donmuş plazma kolinesteraz dâhil olmak üzere birçok plazma proteini ihtiva eder. Epstein ve arkadaşları banka kanları ve taze donmuş insan plazmasının saklanma süresince yeterli kolinesteraz aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir [47]. Taze donmuş plazmanın AchE aktivitesini artırdığı ve özellikle oksim tedavisinin uygulanamadığı durumlarda verilebileceği iddia edilmiştir [48].

2.5. Hastane Enfeksiyonları

Alınan tüm önlemlere ve gelişen tıbbi tedaviye rağmen hastane enfeksiyonları hâlâ dünyada ve ülkemizde en önemli sağlık problemlerinden birisidir [49]. Hastalarda gelişen hastane kaynaklı enfeksiyonlar (HKE) hastanede yatış süresini artırmakta, iş gücü ve üretkenlik kaybına, mortalite ve morbidite artışına ve tedavi maliyetinde önemli bir artışa neden olmaktadır [50].

Tanım olarak, hastaneye başvuru sırasında inkübasyon döneminde olmayan, yatıştan 48-72 saat sonra gelişen ve taburcu olduktan sonraki 10 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyonlar hastane enfeksiyonları olarak tanımlanır. Yine cerrahi bir girişimi takiben ilk 30 gün içinde cerrahi yara bölgesinde gelişen enfeksiyonlar ile girişim yapılarak kalıcı yabancı cisim (protez vb) yapılan hastalarda ameliyattan sonraki bir yıl içinde cerrahi girişim bölgesinde gelişen enfeksiyonlar da hastane enfeksiyonları olarak adlandırılır [51]. HKE yatan hastaların % 5-10'unda görülmektedir [52].

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar için yoğun bakım üniteleri (YBÜ) yüksek risk içermektedir ve risk diğer bölümlerinden 5-7 kat daha fazladır. HKE'lerin % 20-25'i YBÜ'de gelişmektedir [49]. Tüm hastane kaynaklı bakteriyemi ve pnömonin % 45'i yoğun bakım hastalarında görülmektedir [53]. Santral ve üriner kateter uygulanması gibi invaziv girişimler, entübasyon ve mekanik ventilasyon, trakeostomi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı YBÜ'de dirençli patojenlerin ortaya çıkmasının önemli nedenlerindendir [54]. YBÜ'de görülen mortalitenin en sık nedeni hastane kaynaklı enfeksiyonlar olmaktadır [55].

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar yoğun bakım dışı birimlerde en sık üriner enfeksiyonlar şeklinde kaşıma gelirken, yoğun bakımlarda ise alt solunum yolu enfeksiyonları en sık meydana gelmektedir. HKE'leri üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE), nazokomial pnömoniler, vasküler katater enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonları şeklinde genel bir çatı altında ifade edebiliriz.

2.5.1. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Yoğun bakım dışında gelişen hastane enfeksiyonları içerisinde görülme sıklığı bakımından ilk sırada gelmektedir. Genellikle komplike üriner enfeksiyonlardır ve kateter ilişkilidir [56]. Üriner sistem enfeksiyonlarında esas

tehlike antibiyotik dirençli bakterilerin yayılımında rezervuar ve kaynak oluşturmaktadır. Enfeksiyonların birçoğu, öncesinde mesane girişimi uygulanmış olanlarda veya mevcut mesane kateteri bulunanlarda gelişmektedir. Üriner kateter mevcudiyeti ve süresi en önemli risk faktörüdür. YBÜ’de 48 saatten fazla yatırılan hastaların tamamına yakınına üriner kateter takılmaktadır ve kateter ile ilişkili ÜSE’li kadınların % 70-80’inde, erkeklerin % 20-30’unda kateter dış yüzeyinden bulaşdan olmaktadır [57, 58].

Komplike ÜSE’lerde geniş bir bakteriyel spektrum vardır. En sık patojenler *Escherichia coli*, diğer nozokomiyal gram negatif basiller, enterokoklar ve kandidalardır. Özellikle artan risk faktörü varlığında *Candida spp.* *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.*’nin anlamlı derecede arttığı görülmüştür [57].

2.5.2. Nozokomiyal Pnömoniler

Nozokomiyal pnömoniler genel olarak hastane enfeksiyonları içerisinde, üriner sistem enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada görülmektedir. Sadece yoğun bakımlarda gelişen hastane enfeksiyonları esas alındığında nozokomiyal pnömoniler en sık görülenidir. Nozokomiyal pnömoniler karşımıza büyük oranda ventilatör ilişkili pnömoniler (VİP) olarak görülmektedir. Pnömoni tanısının konmasında sıklıkla zorluklar yaşanmaktadır. Çünkü yoğun bakım hastalarının birçoğunda anormal akciğer radyolojisi, lökosit değerleri ve ateş gibi bulgular mevcuttur.

Nozokomiyal pnömonilerin birçoğu endojen ya da hastaneden edinilmiş orofaringeal ve gastrik floranın aspirasyonu sonucu gelişir. Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimindeki en önemli etken ise mukosiliyer aktivite gibi doğal savunma bariyerlerinin orotrakeal tüp vasıtası ile bypass edilmesi, böylece steril olmayan üst solunum yollarında yer alan mikroorganizmaların steril olan alt solunum yollarına mikroaspirasyonlar yolu ile kolayca geçebilmesidir [59].

Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi için risk faktörleri; antibiyotik kullanımı, gastrik asiditenin azalması, entübasyon, ventilatör devre ve donanımlarının kontamine olması, bilinç seviyesinde azalma, nazogastrik tüp varlığı, KOAH, yaşlılık, immünsupresyon, üst abdominal cerrahi gibi faktörler sayılabilir.

Ateş, lökositoz, pürülan sekresyon gelişimi, yeni pulmoner infiltrasyon gelişimi veya var olan infiltrasyonda artış, oksijen gereksiniminde veya ventilatör ayarlarındaki değişiklikler gibi klinik tanısal kriterlerin duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgülüğü düşüktür [60].

Hastaneye yatıştan sonraki ilk 4 günü içerisinde ortaya çıkan tablo erken gelişen nozokomiyal pnömoni olarak tanımlanır ve etken genellikle *Streptococcus pneumonia* veya *Haemophilus spp.*, metisilin duyarlı *S.aureus* gibi toplumdan edinilmiş patojenlerdir. Geç gelişen (>4 gün) nozokomiyal pnömonide ise metisilin dirençli *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumonia*, ve *Acinetobacter spp.* en sık görülen patojenler olarak bildirilmektedir [59, 61, 62].

2.5.3. Vasküler Kateter Enfeksiyonları

Vasküler kateter enfeksiyonları lokal enfeksiyonların büyük çoğunluğundan, yoğun bakımlarda gelişen nozokomiyal bakteriyemilerin ise % 50 kadarından sorumludur [63]. Ak ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir araştırmaya göre, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının yoğun bakımda gelişen nozokomiyal enfeksiyonlarda % 36.3'lük oranla en sıklıkla gelişen enfeksiyon olduğu bildirilmiştir [64].

Vasküler kateter ilişkili enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan patojenler; koagülaz negatif stafilokoklar, *s.aureus*, enterokoklar, nozokomiyal gram negatif basiller ve kandidalardır. Özellikle stafilokoklar olmak üzere çoğu patojen kateterlere yapışmayı kolaylaştıran ve aynı zamanda antibiyotik etkisinden korunmasını sağlayan biyofilm tabakaları üretir.

Kateter bölgesinde lokal enfeksiyon bulgularının olması, başka bir kaynak bulunmaksızın ateş veya bakteriyemi olması vasküler kateter ilişkili bir enfeksiyonu aklımıza getirmelidir. Kesin tanı tercihen farklı iki ven bölgesinden olmak üzere periferik kan kültürlerinden ve kateter ucu kantitatif veya semikantitatif kültürlerinden aynı tür mikroorganizmaların izole edilmesi ile konur. Daha nadiren ise eş zamanlı olarak kateterden ve periferik venden alınan kültürlerde kateter lehine 2 saatten önce pozitiflik elde edilmesi veya santral

venöz kateterden alınan ile periferik venden alınan örneğin, kantitatif kültüründe 5-10 kat ve daha fazla artış olması ile tanı konur [65].

2.5.4. Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Cerrahi alan enfeksiyonlarının (CAE) ortaya çıkış zamanı genellikle hastaneden taburcu olduktan sonraki zamana denk gelmektedir. Bundan dolayı ikinci kez hastaneye yatışa veya hastanede yatış süresinde uzamaya, mortalitede artışa, ek tanısal testlere, ek antibiyotik tedavisine ve hatta cerrahi tedavilere bağlı maliyet artışına sebep olmaktadır. Cerrahi alan enfeksiyonları, nozokomiyal enfeksiyonların % 20-30'una kadar olan kısmından sorumlu olmakla birlikte hastanede yatış süresinde %57, hastane masraflarında ise % 42'ye varan artışa sebep olurlar [66].

CAE 3 ana sınıfa ayrılmaktadır. *Yüzeyel insizyonel CAE*, ameliyattan sonraki 30 gün içinde insizyon yapılan cilt ve cilt altı dokusunda gelişen enfeksiyon, *derin insizyonel CAE* ise ameliyat sonrası 30 gün, implant varsa 1 yıl içinde kas ve fasya gibi derin yumuşak dokularda gelişen enfeksiyondur.

Son olarak *Organ/boşluk CAE*; ameliyat sonrası 30 gün, implant varsa 1 yıl içinde ameliyatta açılan veya manipüle edilen, insizyon dışında herhangi bir anatomik organ veya boşlukta gelişen enfeksiyondur [65].

3. MATERYAL VE METOD

1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Erişkin Yoğun Bakım Ünitesine OF zehirlenmesi nedeniyle kabul edilen 64 olgu alındı. Olgular hasta dosyaları, hastane arşiv sisteminin bilgisayar kayıtları ve gerektiğinde telefonla ulaşılarak retrospektif olarak incelendi. 27.07.2016 tarihli 135 sayılı etik kurul kararı ile S.D.Ü. Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı.

3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri:

1. İçeriğinde OF olduğu belirlenen bir maddeyle oral, inhaler, dermal yol ile kazara veya intihar amaçlı zehirlenmenin olması
2. Zehirlenmeye sebep olan OF isminin bilinmesi
3. Klinik ve laboratuvar bulgularının OF zehirlenmesine uygun olması
4. 18 yaş üstü olması
5. Yoğun bakıma kabul sırasında herhangi bir enfeksiyon hastalıkları şüphesinin ve kliniğinin olmaması

3.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

1. Zehirlenmeye yol açan ilacın OF dışı insektisit içermesi
2. Klinik ve laboratuvar bulgularının OF zehirlenmesine ile uyumunun olmaması
3. Dosyasında eksik verileri olan hastalar
4. 18 yaş altı olan hastalar
5. Yoğun bakıma kabul sırasında herhangi bir enfeksiyon hastalıkları kliniği veya şüphesi olan hastalar

Dosyalardan yaş, cinsiyet, maruziyet sebebi (suisid, kazara), alım yolu (oral, inhaler), bilinç durumu (yoğun bakıma kabul sırasındaki), hangi mevsimde meydana geldiği, entübasyon ihtiyacı ve mekanik ventilatörde kalış süresi, O2

ihtiyacı (FiO₂ oranı), yoğun bakımda yatış süresi (gün), yoğun bakıma kabul ve 3. gün PA akciğer grafisi değişikliği, yoğun bakıma kabul sonrası antibiyotik kullanımı, vücut ısısı değişiklikleri, taburculuk durumu, laboratuvar tetkikleri (tam kan, arter kan gazı, albümin, C reaktif protein, kolinesteraz, BUN/kreatin, AST/ALT, elektrolitler) ve kültür tetkikleri tarandı.

Laboratuvar tetkikleri olarak hastanın yoğun bakıma kabul edildiği gün ölçülen hemoglobin (Hb), eozinofil değeri (EO), lenfosit değeri (LE), nötrofil değeri (NE), lökosit değeri (BK), trombosit sayısı (PLT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kolinesteraz (ChE), C reaktif protein (CRP), kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), klor (Cl), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂), pH, bikarbonat (HCO₃) ve baz açığı (BE) değerleri kaydedildi. Yoğun bakıma kabul sırasında ki PA akciğer filmi ve bilinç durumu değerlendirildi.

Hastaların ayrıca yatışından 72 saat sonrasında hipotermi veya hipertermi olup olmadığı, alınan kültürlerinde üremenin olup olmadığı, PA akciğer filmlerinde anlamlı değişiklik olup olmadığı, antibiyotik başlama ihtiyacı olup olmadığı ve yine 72 saat sonraki lökosit (BK₂), CRP (CRP₂) değerleri kaydedildi. Klinik takipleri not edildi.

72 saat sonrasında klinik olarak değişiklik (kötü kokulu pürülan sekresyon artışı, akciğerde dinleme bulgu değişikliği, idrar renk değişimi vb.), hipotermi veya hipertermi ölçümü, laboratuvar CRP ve lökositte anlamlı artış, PA akciğer filminde anlamlı değişiklik, antibiyotik ihtiyacı olması ve kültürde üreme bildirilmesi enfeksiyon kriteri lehine değerlendirildi. Bu kriterlerden 3 veya daha fazlasını sağlayan hastalar enfekte kabul edildi.

Olgular yoğun bakıma kabul sırasında enfekte olmayıp 72 saat sonunda enfeksiyon kliniği gelişmeyen hastalar (grup 1) ile gelişen hastalar (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin istatistiksel analizleri için SPSS 24,0 (Statistical Packages for Social Sciences) programı kullanıldı.

Hastaların tüm verileri ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri olarak hesaplandı. Hastalar enfekte olmayanlar ve enfekte olanlar olarak

iki gruba ayrılarak nominal ve skala değerler (cinsiyet, kazara ya da suikid amaçlı alımı, oral ya da inhaler alım, bilinç durumu vb.) ki-kare testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki numerik değerler (yaş, mekanik ventilatör süresi, yoğun bakımda kalış süresi, Na, K, Ca, üre, Cr, ALT, AST, albumin, tam kan sayımı, arteriyel kan gazı vb.) non-parametrik Mann-Withney U testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmaya 1 Ocak 2005 - 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde organofosfat (OF) zehirlenmesi nedeniyle takip ve tedavileri yapılmış olan 64 hasta dâhil edildi.

Çalışmaya alınan 64 hastanın demografik verileri aşağıdaki gibidir:

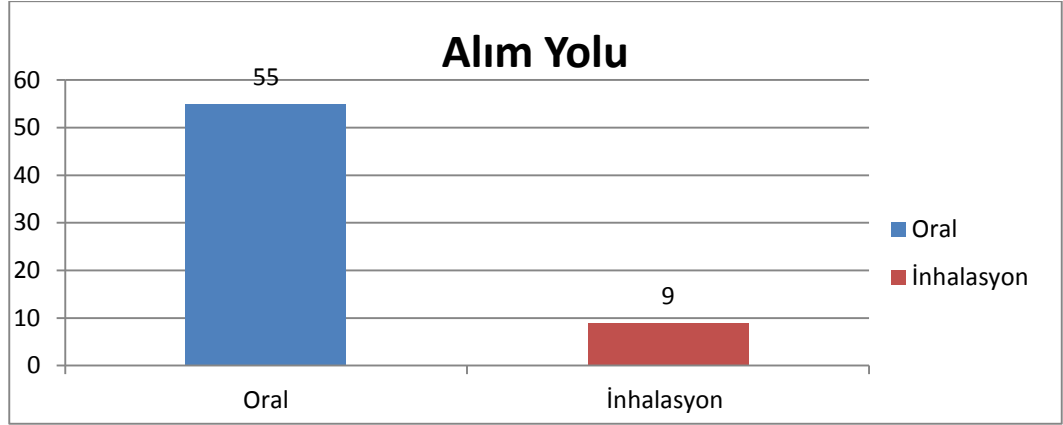
Hastalarda 33'ü (% 51,6) kadın, 31'i (% 48,4) erkekti. Ortalama yaş $35,6 \pm 16$ idi. Hastalardan 51'i (% 79,7) intihar amaçlı, 13'ü (% 20,3) kazara OF'a maruz kalmışlardı. 55 (% 85,9) hasta oral yoldan, 9 (% 14,1) hasta inhaler yolla OF'a maruz kalmıştı. Demografik veriler ile ilgili bulgular tablo 4,5 ve şekil 2 de gösterildi.

Tablo 4. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin nedenlerine göre dağılımı

Zehirlenme nedeni	Sayı	Yüzde (%)
Suicid	51	% 79,7
Kazara	13	% 20,3
Toplam	64	% 100

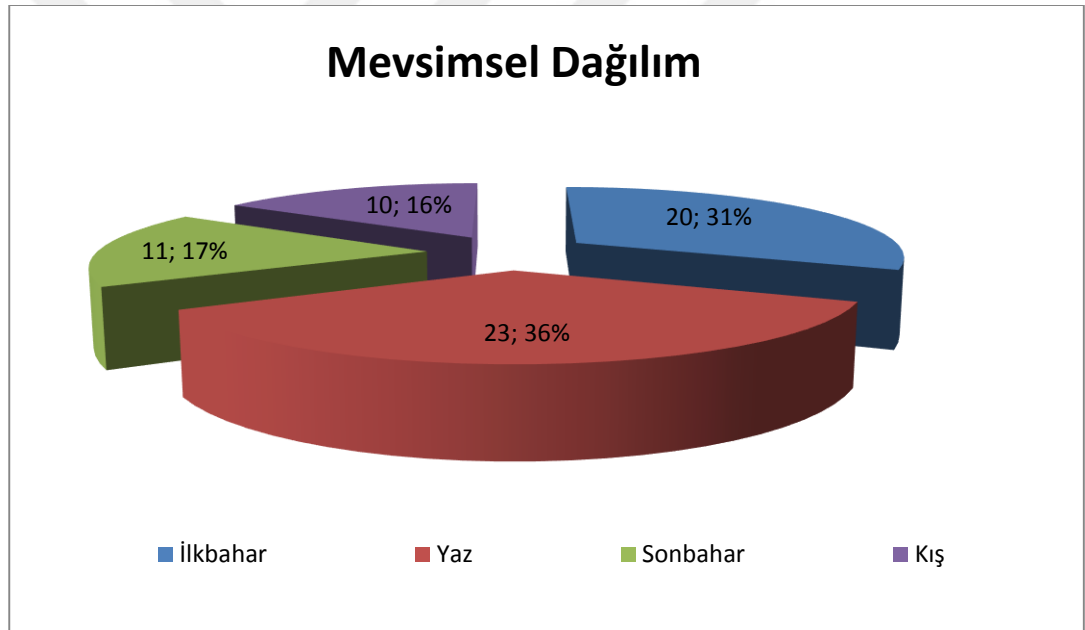
Tablo 5. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Erkek	31	% 48,4
Kadın	33	% 51,6
Toplam	64	% 100



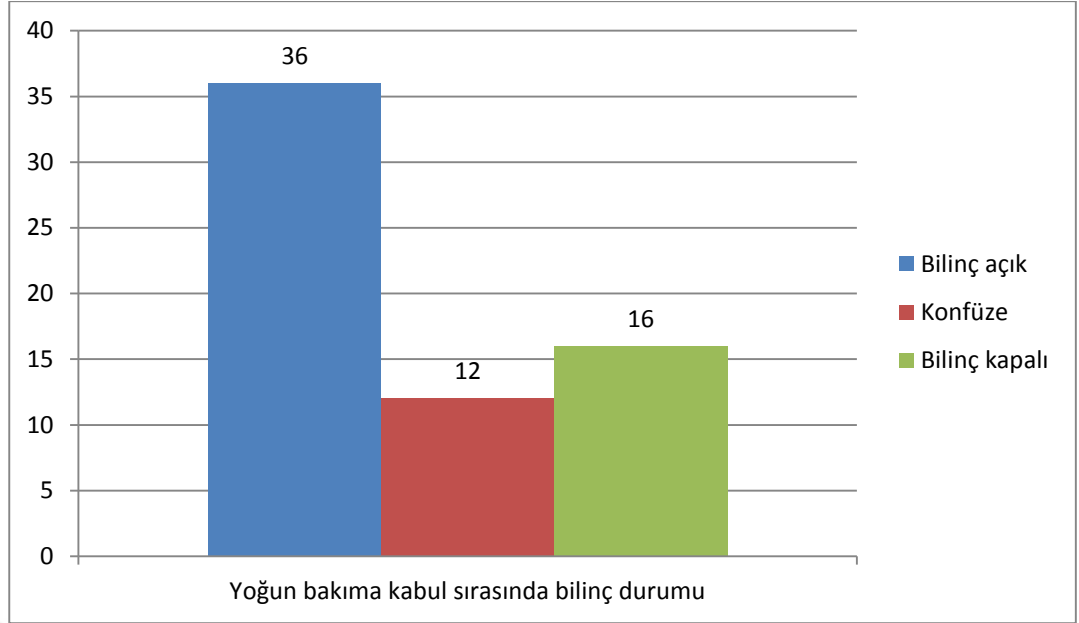
Şekil 2. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin alım yolları

Başvuruların en sık yaz mevsiminde (n=23 % 35,9) olduğu saptandı. En az ise kış mevsiminde (n=10 % 15,6) olduğu görüldü. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin mevsimlere göre dağılımı şekil 3 de gösterildi.



Şekil 3. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin mevsimlere göre dağılımı

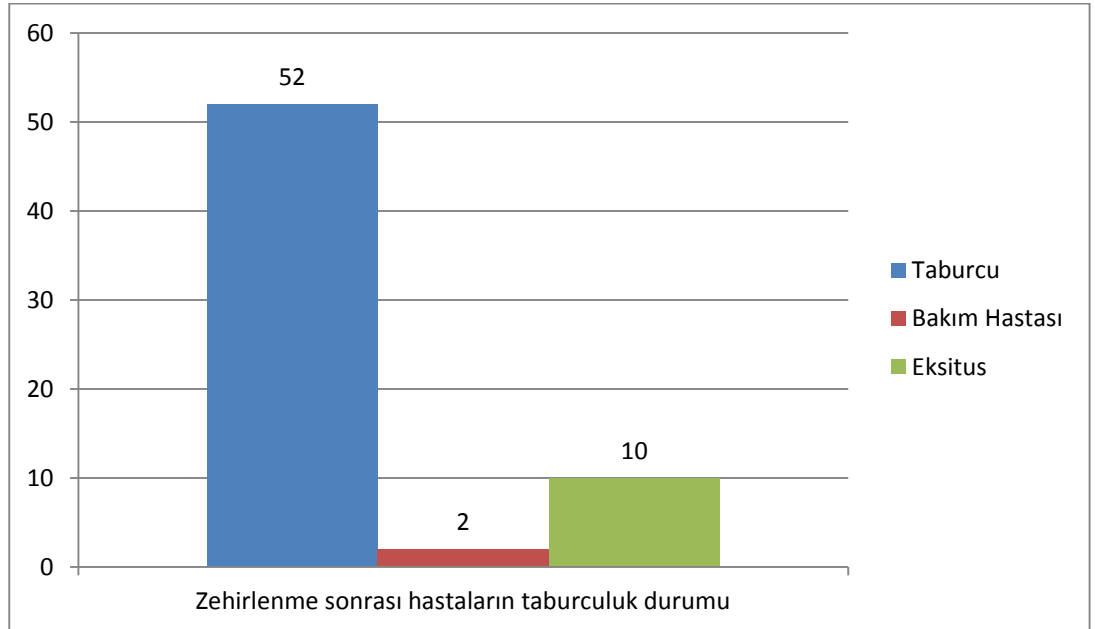
Hastaların 16'sının (% 25) bilinç kapalı olarak, 12'sinin (% 18,8) konfüze, 36'sının (% 56,3) ise bilinç açık olarak yoğun bakıma alındığı görüldü. Yoğun bakıma kabul sırasında hastaların bilinç durumu şekil 4 de gösterildi.



Şekil 4. Yoğun bakıma kabul sırasında hastaların bilinç durumu

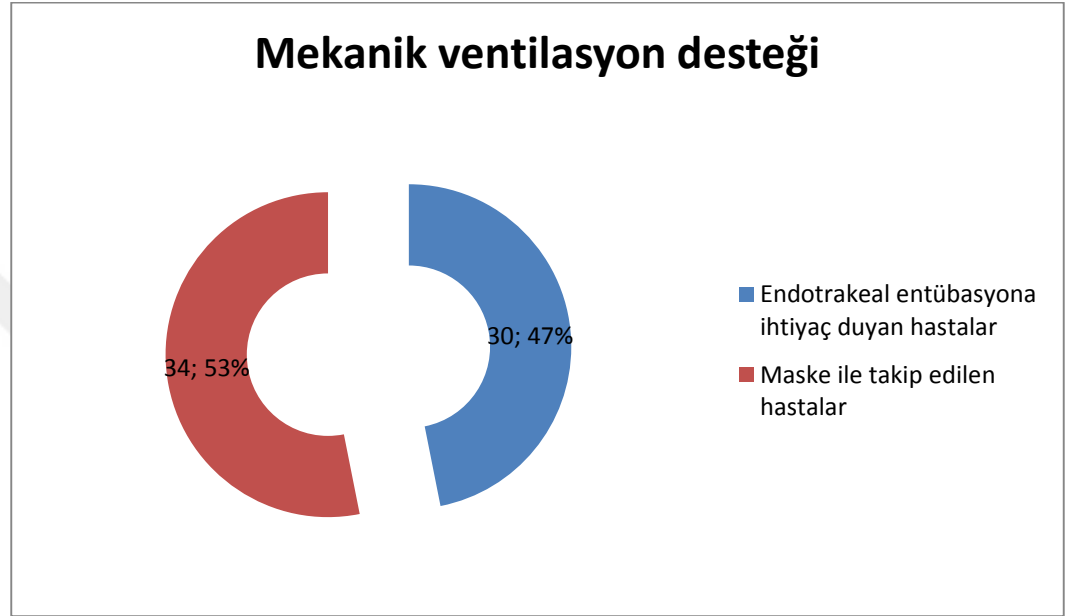
Hastaların yoğun bakımda ortalama yatış süresi $11,9 \pm 21,7$ gün saptandı.

Hastaların 52'si (% 81,3) şifa ile taburcu edilirken, 2 (% 3,1) hasta bakım hastası olarak yoğun bakımdan gönderilmiş. 10 (% 15,6) hasta ise kaybedilmiş. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin tedavi sonrası taburculuk durumu şekil 5 de gösterildi.



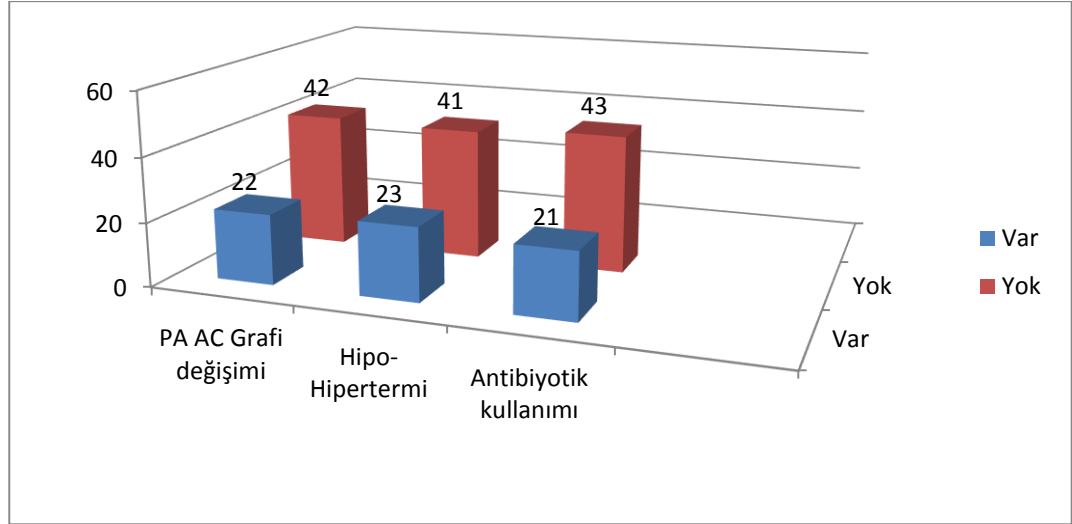
Şekil 5. Organofosfat maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin tedavi durumu

30 (% 46,9) hastanın yoğun bakım takibi sırasında entübasyon ihtiyacının olduğu, 34 (% 53,1) hastanın ise tüm yoğun bakım takibi süresince maske O₂ desteği ile takip edildiği görüldü. Endotrakeal entübasyona ihtiyaç duyan hastaların MV'de ortalama kalma süreleri $8,53 \pm 19,5$ gün olduğu tespit edildi. Yoğun bakım takibi sırasında hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilgili veriler şekil 6'da gösterildi.



Şekil 6. Yoğun bakım takibi sırasında hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı

Hastaların 22'sinde (% 34,4) PA AC filminde değişiklik olduğu saptanırken, 42'sinde (% 65,6) değişiklik saptanmadı. 23 (% 35,9) hastada hipotermi veya hipertermi şeklinde patolojik ısı değişikliği saptanırken, 41 (% 62,5) hastada normal seyrettiği görüldü. 43 (% 67,2) hastaya yoğun bakım takibi sürecinde herhangi bir antibiyotik başlama ihtiyacı görülmezken, 21 (% 32,8) hastada antibiyotik başlanmış. Yoğun bakım takibi sırasında hastaların radyografik ve ısı değişimleri ile antibiyotik kullanımı şekil 7 de gösterildi.



Şekil 7. Yoğun bakım takibi sırasında hastaların radyografik ve ısı değişimleri ile antibiyotik kullanımı

Dosyalarında laboratuvar değerleri incelendiğinde;

BUN değeri ortalama $17,4 \pm 9,4$ idi. Cre değeri ortalama $0,87 \pm 0,2$, Na değeri ortalama $139,2 \pm 5,4$, K değeri ortalama $3,8 \pm 0,5$, Cl değeri ortalama $105,1 \pm 12,5$, Ca değeri ortalama $10,5 \pm 0,8$, AST değeri ortalama $30,7 \pm 34,4$, ALT değeri ortalama $30,1 \pm 47,5$, albümin değeri ortalama $5,3 \pm 3,8$, CRP değeri ortalama $38,2 \pm 80,7$, CRP2 değeri ortalama $52,9 \pm 72,9$, ChE değeri ortalama $4278,6 \pm 4333,3$ olduğu görüldü.

Yine tam kan sayımı ve kan gazı değerleri incelendiğinde lökosit değeri ortalama $14,2 \pm 7,3$, lökosit2 değeri $10,4 \pm 5,1$, nötrofil değeri ortalama $72,5 \pm 16,7$, lenfosit değeri ortalama $17,7 \pm 12,4$, eozinofil değeri ortalama $1,4 \pm 4,1$, platelet değeri ortalama $262,9 \pm 104,6$, ph değeri ortalama $7,37 \pm 0,08$, pCO2 değeri ortalama $33,8 \pm 8,9$, pO2 değeri ortalama $95,2 \pm 36,1$, HCO3 değeri ortalama $20,6 \pm 5,3$, baz açığı değeri ortalama $-3,3 \pm 6,0$ olduğu görüldü. Organofosfat ile zehirlenen vakaların laboratuvar değerleri tablo 6 ve 7’de gösterildi.

Tablo 6. Organofosfat ile zehirlenen vakaların biyokimyasal parametreleri

	Ortalama	Standart sapma
BUN mg/dl	17,4	9,4
Cre mg/dl	0,8	0,2
Na mmol/l	139,2	5,4
K mmol/l	3,8	0,5
Cl mmol/l	105,1	12,5
Ca mg/dl	10,5	10,8
AST u/l	30,7	34,4
ALT u/l	30,1	47,5
Albumin g/dl	3,8	0,8
Che u/l	4278,6	4333,3
CRP mg/l	38,2	80,7
CRP2 mg/l	52,9	72,9

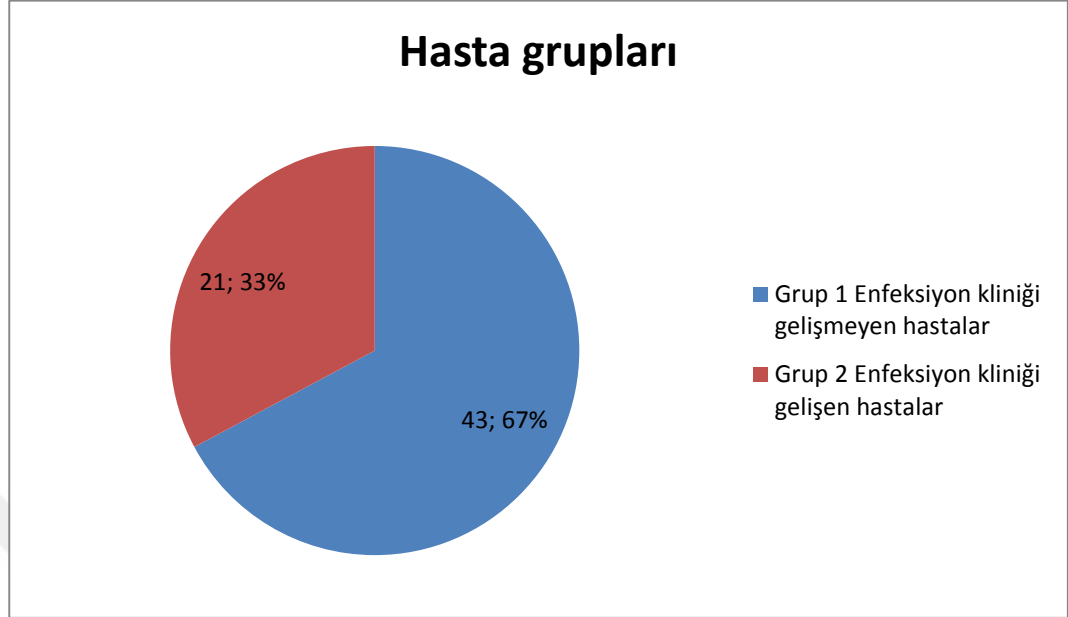
Tablo 7. Organofosfat ile zehirlenen vakaların tam kan sayımı ve kan gazı değerleri

	Ortalama	Standart sapma
Ph	7,3	0,08
Pco2 mmHg	33,8	8,9
Po2 mmHg	95,2	36,1
HCO3 mmol/l	20,6	5,3
BEcf mmol/l	-3,3	6,0
Lökosit (x1000/mm3)	14,2	7,3
Lökosit2 (x1000/mm3)	10,4	5,1
Nötrofil %	72,5	16,7
Lenfosit %	17,7	12,4
Eozinofil %	1,4	4,1
Platelet (x1000/mm3)	262,9	104,6

Retrospektif taranan hastalar (n: 64) tüm yoğun bakım yatış süreci boyunca enfeksiyon kliniği gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı.

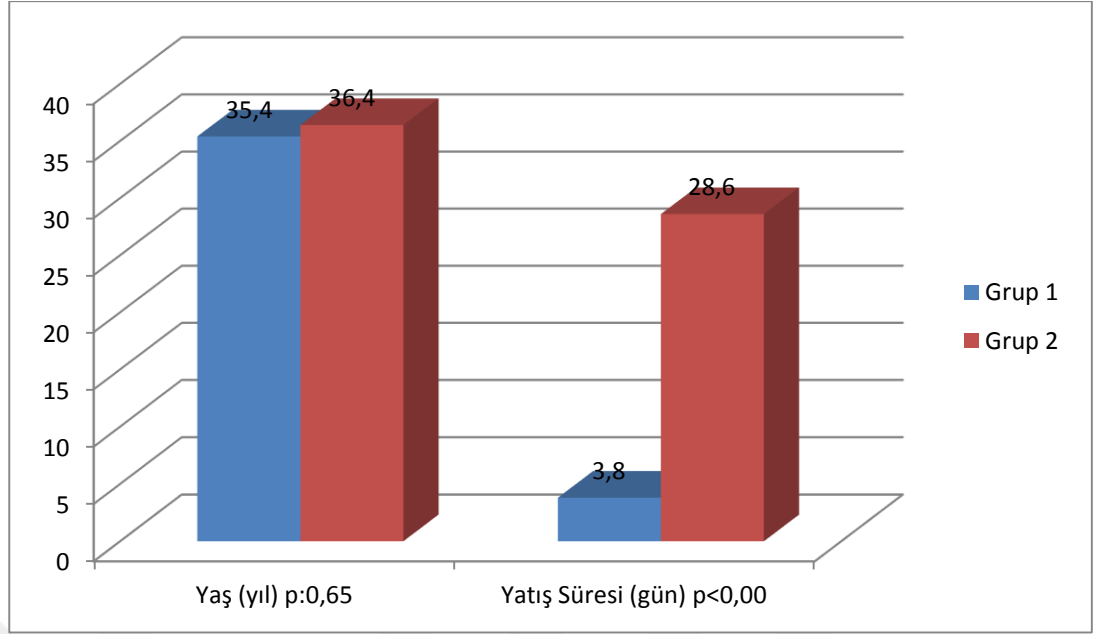
Enfeksiyon kliniği gelişen hasta sayısının 21 (% 32,8) olduğu görüldü (Grup 2). Enfeksiyon kliniği gelişmeyen hasta sayısı ise 43 (% 67,2) olarak

saptandı (Grup 1). Yoğun bakım takibi sırasında enfeksiyon kliniği gelişen ve gelişmeyen hasta sayısı şekil 8’de gösterildi.



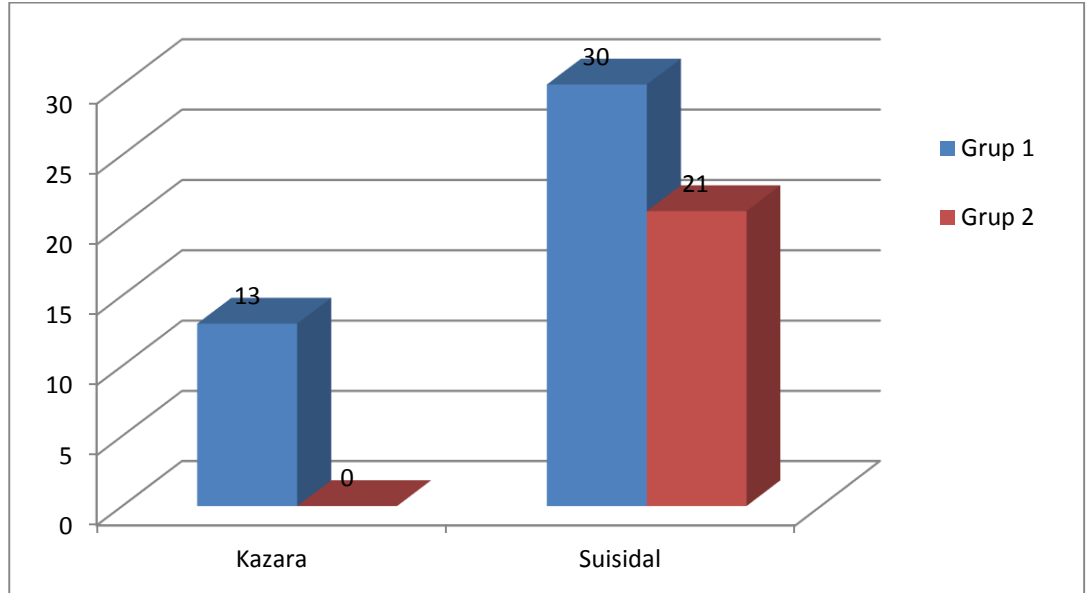
Şekil 8. Yoğun bakım takibi sırasında enfeksiyon kliniği gelişen hasta sayısı

Gruplar arası yaş ve yatış süresi kıyaslandığında; Grup 1’de ortalama yaş $35,4 \pm 16,9$ saptanırken, grup 2’de $36,0 \pm 14,3$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p: 0,65$). Yatış süresi grup 1’de ortalama $3,8 \pm 2,8$ gün bulunurken, grup 2’de $28,6 \pm 32,2$ gün bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,00$). Gruplar arasında yaş ve yatış süresinin karşılaştırılması şekil 9’da gösterildi.



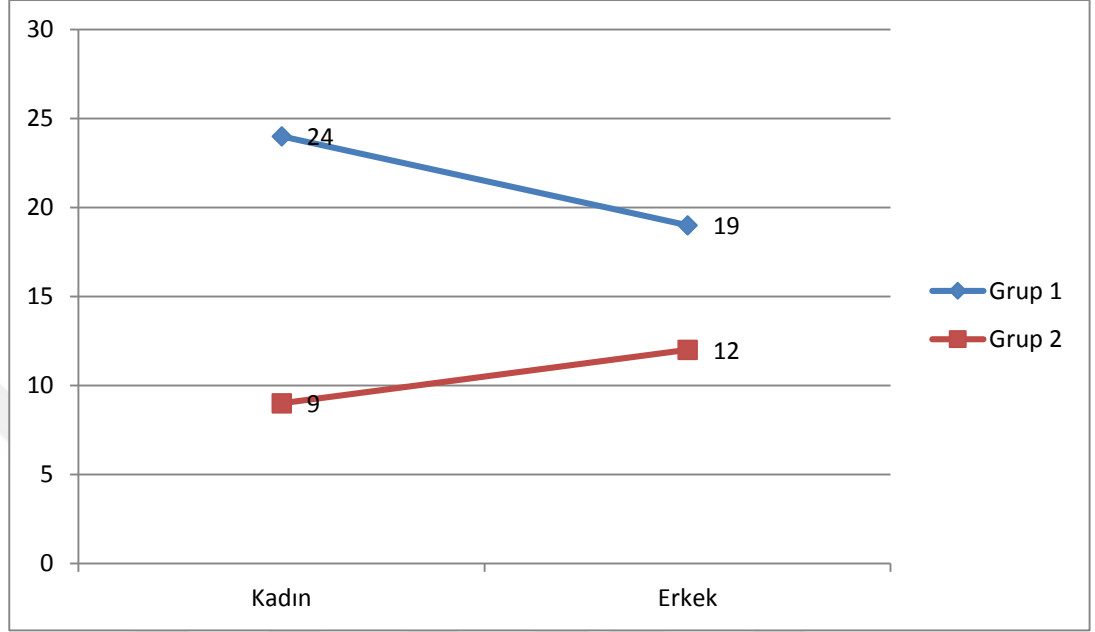
Şekil 9. Gruplar arasında yaş ve yatış süresinin karşılaştırılması

Gruplar arasında hastaların toksine maruziyet sebebine bakıldığında; grup'1 de 13 hastanın kazara, 30 hastanın ise suicidal amaçlı olduğu görüldü. Grup 2'de ise hastaların tamamının (n: 21) suicidal amaçlı maruziyeti mevcuttu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,006). Zehirlenme nedenine göre grupların incelenmesi şekil 10'da gösterildi.



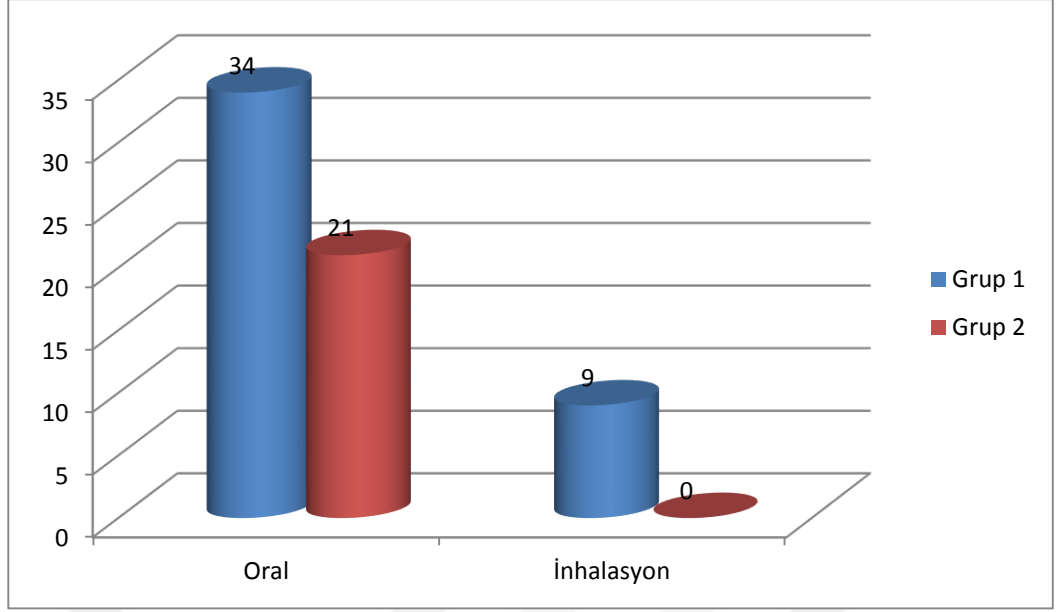
Şekil 10. Zehirlenme nedenine göre grupların incelenmesi *p:0,006

Gruplar cinsiyet olarak incelendiğinde; grup 1’de 24 kadın hasta, 19 erkek hasta, grup 2’de ise 9 kadın hasta, 12 erkek hasta olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p: 0,42). Cinsiyetlere göre grupların dağılımı şekil 11’de gösterildi.



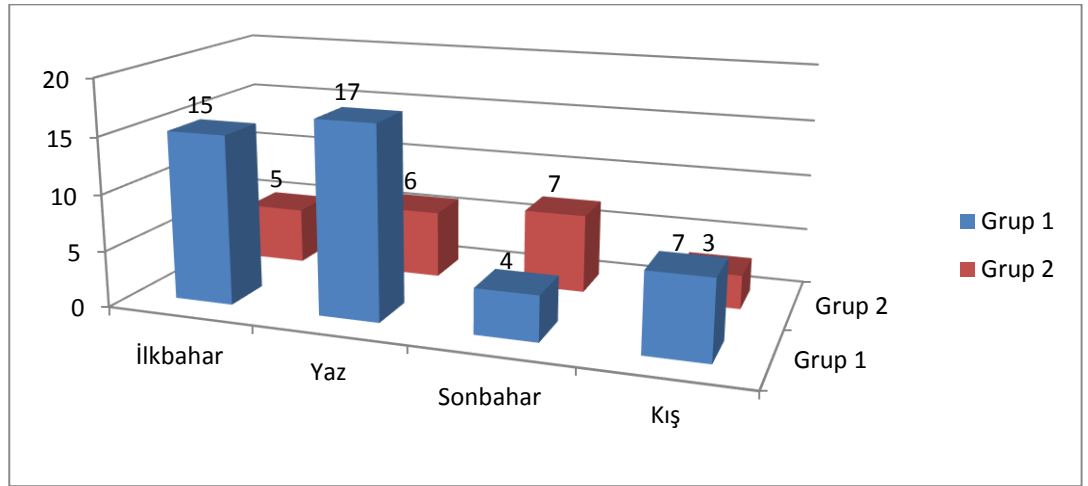
Şekil 11. Cinsiyetlere göre grupların dağılımı *p: 0,24

Gruplar arası zehirlenme şekline bakıldığında; grup 1’de 34 hastada oral yolla alım olduğu 9 hastada ise inhalasyon sonucu maruziyet saptandı. Grup 2’ye bakıldığında hastaların tamamının (n: 21) oral yolla zehirlendiği görüldü ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p: 0,02). Maruziyet şekline göre grupların incelenmesi şekil 12’de gösterildi.



Şekil 12. Maruziyet şekline göre grupların incelenmesi *p:0,02

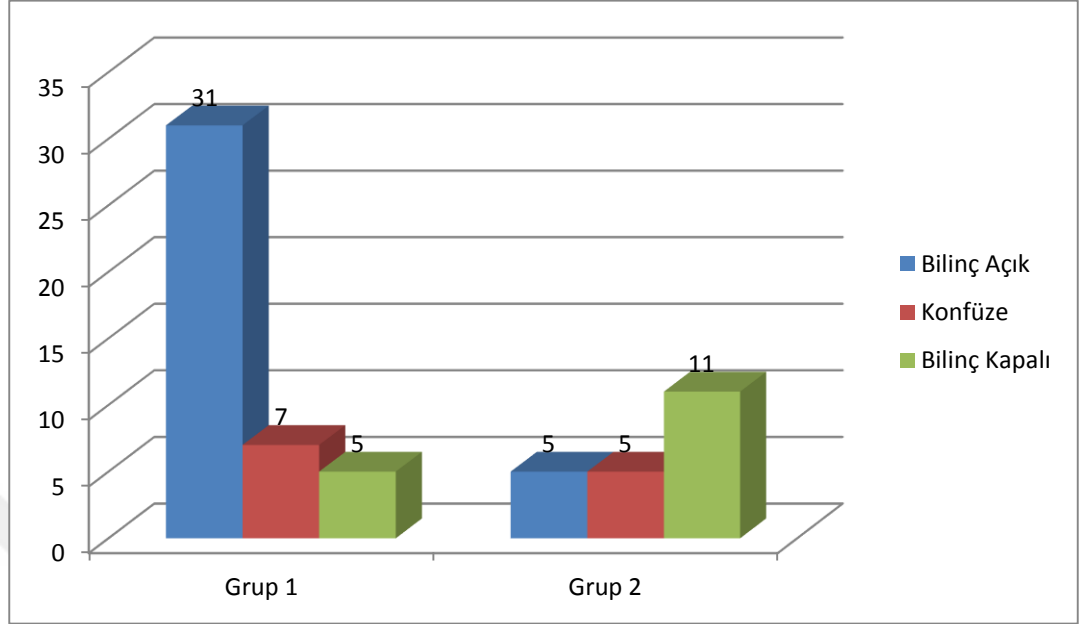
Gruplar mevsimsel olarak incelendiğinde grup 1’de 15 hasta ilkbahar, 17 hasta yaz, 4 hasta sonbahar, 7 hasta kış mevsiminde toksine maruz kalırken, grup 2’de ise 5 hasta ilkbahar, 6 hasta yaz, 7 hasta sonbahar, 3 hasta kış mevsiminde toksine maruz kalmıştır ve arada anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır (p: 0,12). Mevsimsel olarak grupların dağılımı şekil 13’de gösterildi.



Şekil 13. Mevsimsel olarak grupların dağılımı *p: 0,12

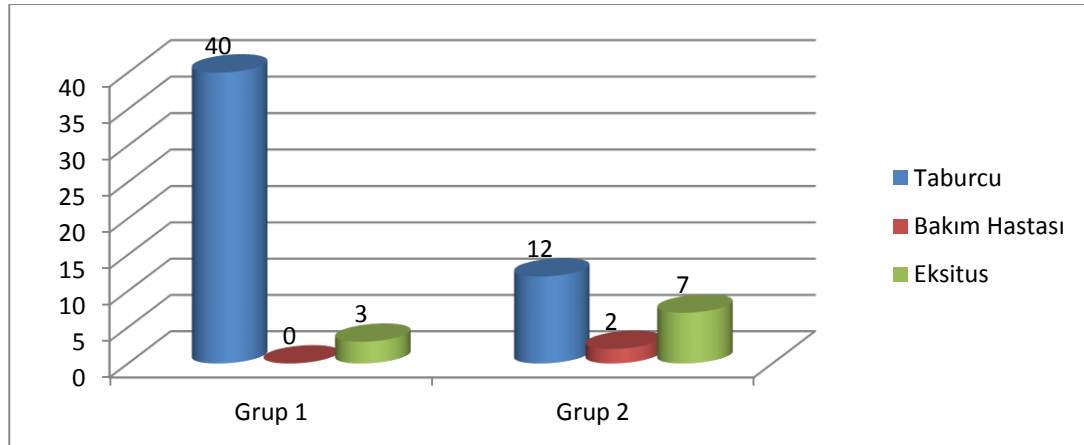
Gruplar arası hastaların yoğun bakıma kabul sırasındaki bilinç durumları değerlendirildiğinde grup 1’de 31 hastanın bilincinin açık, 7 hastanın konfüze, 5 hastanın ise bilincinin kapalı olduğu görüldü. Grup 2’de ise 5 hastanın bilincinin açık, 5 hasta konfüze, 11 hastanın ise bilinci kapalıydı ve istatistiksel olarak

anlamlı fark bulundu ($p<0,00$). Bilinç durumlarına göre grupların yorumlanması şekil 14’de gösterildi.



Şekil 14. Bilinç durumlarına göre grupların yorumlanması * $p<0,00$

Hastaların tedavi sonuçları gruplara göre değerlendirildiğinde; grup 1’de 40 hastanın taburcu olduğu görülürken 3 hasta exitus olmuştur. Grup 2’de ise 12 hasta taburcu olurken, 7 hasta exitus ve 2 hasta bakım hastası olmuştur. Aralarında istatistiksel ölçüm yapıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($p:0,002$). Tedavi durumlarına göre grupların değerlendirilmesi şekil 15’de gösterildi.

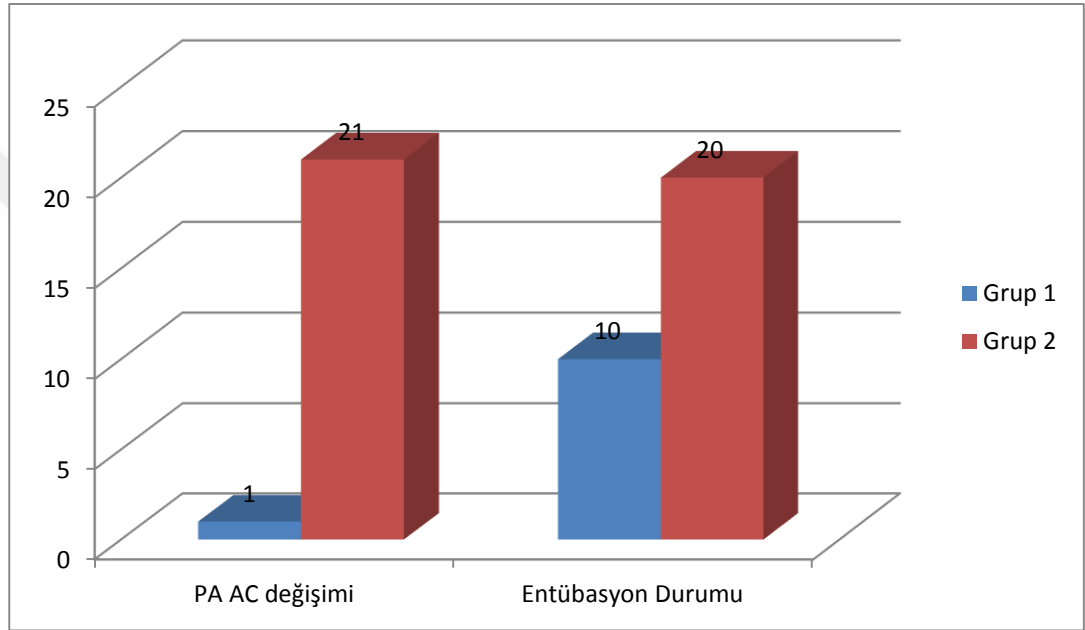


Şekil 15. Tedavi durumlarına göre grupların değerlendirilmesi * $p: 0,002$

Gruplar arasında hastaların radyolojik PA grafi değişikliklerine bakıldığında; grup 1’de 42 hastada değişiklik saptanmazken 1 hastada değişiklik

görüldü. Grup 2’de ise hastaların tamamında (n: 21) radyolojik değişiklik olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,00$).

Gruplar arasında hastaların entübasyon durumlarına bakıldığında; grup 1 de 33 hasta entübasyon ihtiyacı göstermezken 10 hastanın ise entübe edildiği görüldü. Grup 2 de 1 hasta hariç tamamı entübasyon ihtiyacı göstermiştir. İstatistiksel olarak bakıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0,00$). PA AC radyogafi değişikliğine ve entübasyon ihtiyacına göre grupların değerlendirilmesi şekil 16 da gösterildi.



Şekil 16. PA AC radyogafi değişikliğine ve entübasyon ihtiyacına göre grupların değerlendirilmesi

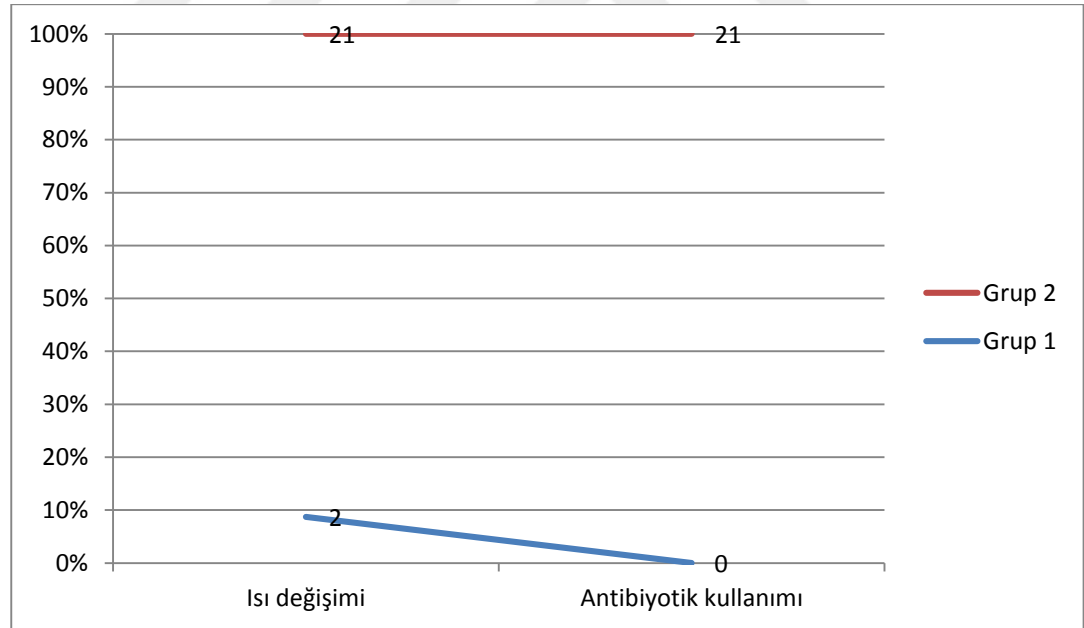
Hastaların mekanik ventilasyonda kalma süreleri gruplara göre incelendiğinde; grup 1’de ortalama $0,6 \pm 1,5$ gün saptanırken grup 2’de ortalama $24,7 \pm 28,1$ gün olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,00$). Yine FiO2 oranlarına bakıldığında grup 1’de ortalama $29,2 \pm 8,9$ saptanırken grup 2’de ortalama $50,7 \pm 7,7$ saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,00$). Mekanik ventilasyon süresi ve FiO2 oranına göre grupların yorumlanması tablo 10’da gösterildi.

Tablo 8. Mekanik ventilasyon süresi ve FiO2 oranına göre grupların yorumlanması

	Grup 1	Grup 2	p değeri
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	0,6 ± 1,5	24,7 ± 28,1	p<0,00
FiO2 oranı	29,2 ± 8,9	50,7 ± 7,7	p<0,00

Gruplar arasında hastaların yoğun bakımda takip sırasındaki ısı değişikliklerine bakıldığında; grup 1’de 2 hastada hipertermi saptanırken grup 2’de ise tamamında hipotermi veya hipertermi saptandı. İki grup istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı fark bulundu (p<0,00).

Yine gruplara göre antibiyotik kullanımlarına bakıldığında grup 1 de hiçbir hastada antibiyotik kullanılmazken grup 2 de hastaların tamamına antibiyotik başlanıldığı görüldü. İstatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı fark saptandı (p<0,00). Antibiyotik kullanımı ve ısı değişimi açısından grupların değerlendirilmesi şekil 17 de gösterildi.



Şekil 17. Antibiyotik kullanımı ve ısı değişimi açısından grupların değerlendirilmesi *p<0,00

Gruplar arası Laboratuvar değerlerine baktığımızda;

ChE değeri grup 1’de ortalama $5697,9 \pm 4413$, grup 2’de ise ortalama $1372,5 \pm 2244$ olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,00). Ph grup 1 de ortalama $7,3 \pm 0,08$, grup 2 de ise ortalama $7,37 \pm 0,07$ saptandı ve

istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p:0,24$). pCO_2 değeri grup 1 de ortalama $33,0 \pm 8,1$, grup 2 de $35,5 \pm 10,4$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p:0,33$). pO_2 değeri grup 1 de ortalama $88,3 \pm 25,6$, grup 2 de ortalama $109,3 \pm 49,1$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,003$). HCO_3 değeri grup 1 de ortalama $21,1 \pm 4,4$, grup 2 de ortalama $19,6 \pm 6,8$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p:0,54$). Baz açığı (BE) değeri grup 1 de ortalama $-3,5 \pm 5,4$, grup 2 de ortalama $-3,1 \pm 7,3$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p:0,63$).

BUN değeri incelendiğinde grup 1 de ortalama $16,0 \pm 9,1$ saptanırken grup 2 de ortalama $20,3 \pm 9,6$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,02$). Cre değeri grup 1 de ortalama $0,8 \pm 0,2$ bulunurken grup 2 de $0,9 \pm 0,2$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0,28$). Na değeri incelendiğinde grup 1 de ortalama $139,9 \pm 3,4$, grup 2 de ortalama $137,8 \pm 8,1$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p:0,79$). K değeri grup 1 de ortalama $3,9 \pm 0,4$, grup 2 de $3,5 \pm 0,6$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,003$). Cl değeri incelendiğinde grup 1 de ortalama $105,2 \pm 15,0$, grup 2 de $105,0 \pm 3,9$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0,06$). Ca değeri grup 1 de ortalama $11,1 \pm 13,2$, grup 2 de $9,1 \pm 0,6$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p:0,96$). AST değerine bakıldığında grup 1 de ortalama $25,6 \pm 19,0$, grup 2 de $41,3 \pm 53,0$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0,55$). ALT değeri incelendiğinde grup1 de ortalama $30,0 \pm 53,0$ saptanırken grup 2 de ortalama $30,3 \pm 34,5$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p:0,93$). Albümin değeri grup 1 de ortalama $4,0 \pm 0,7$ bulunurken grup 2 de ortalama $3,5 \pm 0,8$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0,02$). Gruplar arasında kan gazı ve biyokimya değerlerinin karşılaştırılması tablo 8 de gösterildi.

Tablo 9. Gruplar arasında kan gazı ve biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

	Grup1	Grup 2	p değeri
ChE	5697,9 ± 4413	1372,5 ± 2244	<i>p<0,00</i>
Ph	7,3 ± 0,08	7,37 ± 0,07	p:0,24
Pco2	33,0 ± 8,1	35,5 ± 10,4	p:0,33
Po2	88,3 ± 25,6	109,3 ± 49,1	<i>p:0,003</i>
HCO3	21,1 ± 4,4	19,6 ± 6,8	p:0,54
BE	-3,5 ± 5,4	-3,1 ± 7,3	p:0,63
BUN	16,0 ± 9,1	20,3 ± 9,6	<i>p:0,02</i>
Cre	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	p:0,28
Na	139,9 ± 3,4	137,8 ± 8,1	p:0,79
K	3,9 ± 0,4	3,5 ± 0,6	<i>p:0,003</i>
Cl	105,2 ± 15,0	105,0 ± 3,9	p:0,06
Ca	11,1 ± 13,2	9,1 ± 0,6	p:0,96
AST	25,6 ± 19,0	41,3 ± 53,0	p:0,55
ALT	30,0 ± 53,0	30,3 ± 34,5	p:0,93
CRP	10,6 ± 13,4	94,6 ± 123,3	<i>p<0,00</i>
CRP2	12,2 ± 25,6	136,1 ± 67,4	<i>p<0,00</i>
Albümin	4,0 ± 0,7	3,5 ± 0,8	<i>p:0,02</i>

Tam kan sayımı değerleri incelendiğinde lökosit değeri grup 1 de ortalama $12,9 \pm 6,3$ saptanırken grup 2 de ortalama $17,0 \pm 0,3$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0,04$). Lökosit2 değeri grup 1 de ortalama $9,2 \pm 3,6$ bulunurken grup 2 de ortalama $12,9 \pm 6,6$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0,004$). Nötrofil değeri grup 1 de ortalama $71,3 \pm 16,9$, grup 2 de ortalama $75,1 \pm 16,6$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0,29$). Lenfosit değeri grup 1 de ortalama $18,3 \pm 12,4$, grup 2 de ortalama $16,5 \pm 12,6$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p:0,55$). Eozinofil değeri grup 1 de ortalama $0,9 \pm 1,1$ bulunurken grup 2 de ortalama $2,3 \pm 7,0$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p:0,99$). Platelet değeri grup 1 de ortalama $243,3 \pm 89,9$ saptanırken grup 2 de ortalama $302,8 \pm 122,5$

saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p:0,06$). Gruplar arasında tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması tablo 9 da gösterildi.

Tablo 10. Gruplar arasında tam kan sayımı değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	p değeri
Lökosit	$12,9 \pm 6,3$	$17,0 \pm 0,3$	$p:0,04$
Lökosit2	$9,2 \pm 3,6$	$12,9 \pm 6,6$	$p:0,004$
Nötrofil	$71,3 \pm 16,9$	$75,1 \pm 16,6$	$p:0,29$
Lenfosit	$18,3 \pm 12,4$	$16,5 \pm 12,6$	$p:0,55$
Eozinofil	$0,9 \pm 1,1$	$2,3 \pm 7,0$	$p:0,99$
Platelet	$243,3 \pm 89,9$	$302,8 \pm 122,5$	$p:0,06$

CRP değerleri incelendiğinde grup 1 de ortalama $10,6 \pm 13,4$ bulunurken grup 2 de ortalama $94,6 \pm 123,3$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,00$). CRP2 değeri grup 1 de ortalama $12,2 \pm 25,6$, grup 2 de ortalama $136,1 \pm 67,4$ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,00$). Gruplar arası CRP değerlendirmesi tablo 8’de gösterildi.

5. TARTIŞMA

Tarımsal faaliyetlerin fazla olduğu ülkelerde böcek öldürücü kimyasal maddeler (pestisitler) yaygın olarak kullanılır. Bu maddeler ayrıca kimyasal savaş ajanı olarak da kullanılmaktadırlar. Bir pestisit olan organofosfat bileşikler de tarım sektöründe sıklıkla kullanılmaktadır. Organofosfat zehirlenmeleri özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıktır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde intihar amaçlı OB kullanımı önemli bir sorundur [1].

Organofosfat zehirlenmeleri sıklıkla genç yetişkinlerin bir sorunu olduğu için mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Zehirlenme sebepleri ülke, bölge, şehir ve zamana göre değişebilmektedir. Bu nedenle epidemiyolojik verilerin belirlenmesi, zehirlenmelerin önlenmesi ve yönetiminde kaynakların gerçekçi kullanımı için gereklidir [67].

Organofosfat zehirlenmeleri yoğun bakım takibi gerektirmesi ve uzun yatış süreleri görülebilmelerinden dolayı hastane ve yoğun bakım enfeksiyonları açısından risk altında olmaktadır. Gelişen enfeksiyon ve tedavisi hem hasta derlenme ve taburculuk süresini uzatmakta hem de maliyeti arttırmaktadır [65, 68]. Biz de Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirdiğimiz retrospektif çalışmamızda organofosfat zehirlenmelerini enfeksiyon açısından incelemeyi amaçladık.

Organofosfat içeren insektisid ile maruziyet sonucu zehirlenme tüm yaş gruplarında gelişebilmektedir. Literatürde en sık etkilenen yaş grubu farklılıklar göstermektedir. Aygün ve ark. çalışmalarında yaş ortalamasını $34,7 \pm 15,9$ yıl olarak bildirmişlerdir [69]. Al ve ark. 165 hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaların % 74,9'unun 25 yaş altında olduğu ve genel yaş ortalamalarının 20,9 olduğu bildirilmiştir [70]. Yürümez ve ark. çalışmalarında 220 olgunun % 40,5'inin 15-24 yaş grubunda olduğunu saptamıştır [71]. Brahmi ve ark. OF zehirlenmesi ile yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını $29,6 \pm 11,8$ yıl olarak bildirmişlerdir [72]. Emerson ve ark. yaptıkları çalışmada olguların yaş ortalamasının 40 yaş olduğunu, sıklıkla olguların 30 – 50 yaşlar arasında dağılım gösterdiğini rapor etmişlerdir [73]. Stallones ve ark. çalışmalarında olguların

yaşlarının 24 – 85 arasında dağılım gösterdiğini ve yaş ortalamasının 50.7 ± 13.6 yıl olduğunu belirtmişlerdir [74].

Bizim çalışmamızda olguların genel yaş ortalaması $35,6 \pm 16$ yıl olarak saptandı. Olguların yaş aralığı 18 ile 80 olarak değerlendirildi ve yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Organofosfat zehirlenmelerinin cinsiyete göre dağılımını literatürde incelediğimizde; Şahin ve ark. yaptıkları çalışmada olguların % 67,1'nin kadın, % 32,9'nun erkek olduğunu bildirmişlerdir [75]. Yürümez ve ark. çalışmalarında olguların % 59,5'nin kadın, % 40,5'nin erkek olduğunu belirtmişlerdir [71]. Saadeh ve ark. yaptıkları çalışmada kadın/erkek oranını 1.1 olarak bildirmişlerdir [76]. Aygün ve ark. ise çalışmalarında OF'la zehirlenen olguların % 51.1'inin erkek ve kadın/erkek oranının 0.96 olduğunu belirtmişlerdir [69]. Nagami ve ark. nın yaptığı çalışmada ise bu oran bizim çalışmamızdan farklı olarak 0,66 belirtilmiştir [77]. Çalışmamızda OF'la olan zehirlenmelerin kadınlarda daha sık (% 51,6) görüldüğünü ve kadın/erkek oranını 1,06 saptadık. Literatürlere ve çalışmamıza bakıldığında oranların farklılık gösterdiğini gözlemledik ve bölgesel, sosyokültürel farklılıkların bu oran üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Organofosfat insektisid ile maruziyet sonucu gelişen zehirlenmelerin literatürlere bakıldığında daha çok istemli (suisidal) nedenlerle olduğu görüldü. Yürümez ve ark. çalışmasında olguların % 75,9'unun istemli alım ile zehirlendiği saptanmıştır [71]. Agarwal ve ark. yaptığı çalışmada olguların % 67,4'ünün intihar amaçlı % 32,6'sının kazara veya yanlış kullanım sonucu zehirlendiği saptanmıştır [78]. Al ve ark. nın çalışmasında da istemli zehirlenmelerin oranı % 94.5 olarak bulunmuştur [70]. Nagami ve ark. nın çalışmasında intihar amaçlı pestisid alımının tüm pestisid zehirlenmelerine oranı % 70 olarak bulunmuştur [77]. Çalışmamızda 51 (% 79,7) hasta intihar amaçlı, 13 (% 20,3) hasta kazara OF'a maruz kalmışlardı ve diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Hastaları enfeksiyon kliniğine göre gruplara ayırdığımızda istemli alımlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla enfeksiyon kliniği geliştiğini saptadık. ($p:0,006$)

Literatürlere baktığımızda ise maruziyet sebebi ile enfeksiyon kliniği gelişimini karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık ve daha çok mortalite açısından karşılaştırıldığını gördük. Al ve ark. yaptığı çalışmada ölümle sonuçlanan

vakaların tamamı istemli alınan hasta grubunda olduğunu saptamıştır [70]. Güllü ve ark. yaptığı çalışmada ise istemli alımda mortalite daha yüksek görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır [79]. Biz çalışmamızda enfeksiyon açısından değerlendirme yaptık ve mortalite üzerine yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, benzer sebeplerle istemli alımlarda daha yüksek enfeksiyon kliniği geliştiğini saptadık.

Çalışmamızda organofosfat zehirlenme başvurularının en sık oral yoldan maruziyet (% 85,9) sonrası olduğu belirlendi; % 14,1 oranında inhalasyon yolu ile maruz kalındığı gözlemlendi. Hastaları enfeksiyon kliniğine göre gruplara ayırdığımızda oral yolla intoksikasyona maruz kalanların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla enfeksiyon kliniğinin yüksek olduğunu saptadık ($p:0,02$). Literatürlere baktığımızda alım şekli (oral/inhalasyon) ile enfeksiyon kliniği gelişmesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlamadık. Literatürde alım şekli (oral/inhalasyon) ile mortalite arasındaki ilişkiye dair çalışmalar mevcuttu. Al ve ark. nın çalışmasında bu oran % 97 olarak bulunmuştur. Hastaları mortaliteye göre ayırdığında yüksek doz olarak bahsedilen grupta (tamamı oral) mortalite oranları istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır [70]. Moral ve ark. nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde mortaliteyi etkileyen faktörler arasında oral yoldan maruziyet istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır [80]. Yürümez ve ark. yapmış oldukları çalışmada oral yol ile zehirlenme oranı % 86,8 bulunmuştur [71]. Özcan ve ark. nın yaptığı çalışmada hastaların % 91,7'sinde oral yol ile % 7.64'ünde ise inhalasyon yolu ile olmuştur [81]. Çalışmamız diğer araştırmalarla uyumlu çıkmıştır.

Çalışmamızda OF zehirlenmesi ile mevsim ilişkisini incelediğimizde başvurunun en sık yaz aylarında ($n=23$ % 35,9) olduğunu saptadık. Şahin ve ark. da en sık yaz aylarında OF'a bağlı zehirlenmelerin olduğunu bildirmişlerdir [75]. Afshari ve ark. da çalışmalarında OF'la zehirlenme başvurularının en sık yaz aylarında olduğunu belirtmişlerdir [82]. Yaptığımız çalışma diğer araştırmalarla benzer bulunmuştur.

OF ile kabul edilen olgularda bilinç durumu ve enfeksiyon kliniği gelişmesi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde; çalışmamızda hastaların yoğun bakıma kabul sırasında 36 hastanın (% 56,3) bilinç açık, 16 hastanın ise (% 25) bilinç kapalı olarak alındığı gözlemlendi. Hastaları enfeksiyon kliniğine göre gruplara

ayırdığımızda ise yoğun bakıma kabul sırasında bilinci kapalı olanlarda enfeksiyon kliniği istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,00$).

Literatüre baktığımızda bilinç durumu ve enfeksiyon kliniği gelişmesi yönünden bir çalışma bulamadık ve bilinç durumu ile mortalite arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar mevcuttu. Şencan ve ark. nın yaptığı çalışmada GKS yaşayan hastalarda ortalama $10,64 \pm 4,09$, ölen hastalarda ortalama $6,3 \pm 4,11$ bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmış [83]. Güllü ve ark. nın yaptığı çalışmada da ölen hastalarda 2'sinin (%13,3) bilincinin açık ve 10'unun (% 66,6) bilinç durumu komada iken, sağ kalan hastalardan 117'sinin (% 71,3) bilincinin açık ve 8'inin (% 4,8) bilinç durumu koma idi [79]. Al ve ark. yaptığı çalışmada ise yine benzer şekilde yoğun bakıma kabul sırasında kapalı veya konfüze bilinç durumunun mortaliteyi artırdığını göstermişlerdir [70]. Moral ve ark. nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar saptanmıştır [80]. Bizim araştırmamızda hastalar mortaliteye göre ayrılmamış olup genel ortalama diğer çalışmalarla benzer çıkmıştır. Enfeksiyon yönünden gruplara ayırdığımızda da mortalite çalışmalarıyla uyumlu saptadık.

Çalışmamızda MV süresi ile enfeksiyon kliniği gelişmesi ve entübasyon ihtiyacı ile enfeksiyon kliniği gelişmesi arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmamızda tüm hastaların yoğun bakımda ortalama yatış süresi $11,9 \pm 21,7$ gün saptandı. 30 hasta (% 46,9) entübasyon ihtiyacı göstermişti. Entübe olan hastaların MV'de ortalama kalma süreleri $8,53 \pm 19,5$ gün idi. Hastaları enfeksiyon kliniği gelişmesine göre gruplara ayırdığımızda MV'de kalma süresi enfeksiyon kliniği görülen grupta, enfeksiyon kliniği görülmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Yine aynı şekilde entübasyon ihtiyacı gösterenlerde enfeksiyon kliniği daha yüksek saptandı ($p<0,00$ - $p<0,00$). Literatürleri incelediğimizde OF zehirlenmeleri olgularında MV ve entübasyon ihtiyacı ile enfeksiyon kliniği gelişmesi arasındaki ilişkiyi çalışan yayına rastlamadık. Bu parametreler ile mortalite üzerine yapılmış karşılaştırmalar olduğunu gördük. Şencan ve ark. nın yaptığı çalışmada iyileşen hastalarda MV uygulanma süresi $2,75 \pm 5,0$ gün iken, ölen hastalarda $6,37 \pm 6,12$ gün idi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde ölen hastalarda MV süresi daha uzun bulunmuştu [83]. Sungur ve ark. yaptığı çalışmada yoğun bakımda ortalama yatış süresi $5,2 \pm 3,0$ gün saptanmıştır. MV'de ortalama kalma süresini ise $4,1 \pm 3,2$

gün saptamışlardır ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da MV’de uzun kalan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuş [84].

Literatürde kronik organofosfat maruziyetine kalan hastalar üzerine yapılan çalışmalara baktığımızda hastaların akciğer fonksiyon parametrelerinin bozulduğunun saptandığını gördük. R.J. Peiris-John ve ark. yaptığı çalışmada kronik toksine maruz kalan çiftçilerde spirometre ile ölçüm yapılmış ve sonuçlar normal-kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Sonuçta toksine maruz kalan çiftçilerin zorlu vital kapasitelerinin (FVC) ve zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki (FEV1) ölçümlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmış [85]. Ye ve ark. nın Kanada da yaptığı çalışmada da benzer şekilde bölgede sık kullanılan organofosfatın idrarda ki metabolitene bakmışlar ve idrarda yüksek gelen hasta grubunda gelmeyenlere göre FEV1 ve FVC parametrelerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptamışlar [86].

Başka bir çalışmada Tsai ve ark. serum kolinesteraz ile yatış süresi, entübasyon ihtiyacı ve MV süresinin karşılaştırdıklarında serum ChE düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde yatış ve ventilasyon süresini artırdığını ve entübasyon oranını yükselttiğini saptamışlardır [68].

Mevcut çalışmalarda görüldüğü gibi akut ve kronik organofosfat hastaları uzun yoğun bakım kalış süresi, entübasyon ihtiyacı ve uzun mekanik ventilasyon süresi yönünden artmış risk altındadırlar. Bizim çalışmamızda da hem tüm hastalar üzerinden değerlendirildiğinde hem de enfeksiyon yönünden gruplara ayrılıp bakıldığında mekanik ventilasyonda kalış süreleri literatürdeki yapılan çalışmalara benzer şekilde yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda FiO2 oranlarına baktığımızda enfeksiyon kliniği gelişen grupta enfeksiyon kliniği gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu saptadık ($p<0,00$). Yapılan çalışmalara baktığımızda FiO2 oranları ve enfeksiyon yönünden bir karşılaştırma bulamadık ancak FiO2 oranları ve mortalite üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttu. Munidasa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada periferik O2 saturasyonunu %92’nin üstünde tutmak için FiO2 oranını % 40’ın üstünde tutmak gereken hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmış. Buna da düşük

ortalama arteriyel basınç ile birlikte hastaların miyokardiyal fonksiyonunun bozulmasının sebep olabileceği belirtilmiş [87]. Bizim çalışmamızda mevcut çalışmayla benzer çıkmıştır.

Geriye dönük taramamızda 64 hastanın tümü içinde 10 hastanın tedavi sonucunda kaybedildiğini saptadık (% 15,6). Enfeksiyon kliniği gelişmesine göre gruplara ayırdığımızda ise; 7 hastanın enfeksiyon kliniği gelişen grupta, 3 hastanın ise enfeksiyon kliniği görülmeyen grupta olduğunu saptadık. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0,002). Literatürlere baktığımızda; Al ve ark. yaptığı çalışmada bu oran % 14 olarak saptanmış [70]. Yürümez ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 9,1 olarak saptanmıştır [71]. Çalışmalarda genellikle mortalite diğer parametrelerle karşılaştırıldığından enfeksiyon yönünden fazla çalışma bulamadık. Sadece Tsai ve ark. yaptığı çalışmada enfeksiyon yönünden bir karşılaştırma yapılmış ve kendi yaptıkları derecelendirmeye göre göre yaşam tehdit edici organofosfat zehirlenmesi olarak adlandırdığı grupta daha yüksek mortalite ve enfeksiyon oranları saptamıştır. Tüm hastalar üzerinden baktığında ise genel mortaliteyi % 8 olarak saptamıştır [68].

Organofosfat zehirlenmelerinde değişken laboratuvar sonuçları ile karşılaşıldığı literatürlerde görülmektedir. Lökositoz sık görülen bir bulgudur. Güven ve ark. yaptığı çalışmada lökositoz yüksekliği prognozla ilişkili bulunmuş ve kolinesteraz ölçülemeyen yerlerde yardımcı olarak kullanılabileceği belirtilmiş [88]. Kara ve ark. yaptığı çalışmada ise yine lökositoz saptanırken platelet ve hematokrit normal bulunmuş. Biyokimyasal değerlerine bakıldığında ise Cre, AST, ALT, Na, K, Cl değerleri normal saptanmış [12]. Güllü ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise ölen hasta grubunda lökosit değerleri daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [79]. Yine aynı çalışmada ölen hasta grubunda kan gazı ph değeri daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmış.

Çalışmamızda laboratuvar değerleri incelendiğinde; tüm hastaların gruplara ayrılmadan ortalama değerlerine bakıldığında literatürlere benzer şekilde lökosit yüksekliği görülürken diğer tam kan parametrelerinin normal olduğunu saptadık. Biyokimyasal parametrelere baktığımızda ise yine normal sınırlarda olduğunu ve literatürlerle uyumlu olduğunu gördük.

Hastaları gruplara ayırarak incelediğimizde ise enfeksiyon kliniği gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde K ve albümin değerlerinin düşük olduğunu, BUN değerinin ise yüksek olduğunu saptadık ($p:0,003 - p:0,02 - p:0,02$).

Literatürlere baktığımızda Güllü ve ark. yaptığı çalışmada ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da K seviyeleri daha düşük bulunmuş [79]. Vucinic ve ark. yaptığı vaka sunumunda ise akut organofosfat intoksikasyonu ile gelen hastaya TDP vermişler ve klinik semptomların ve kan değerlerinin iyileştiğini söylemişler ve bunu TDP ve içeriğindeki albümine bağlamışlardır [89]. Yine Chen ve ark. yaptığı çalışmada organofosfat intoksikasyonlarında serum albümin değerlerinin özellikle uzun dönemde biyomarker olarak kullanılabileceğini, aynı zamanda albüminin biyolojik temizleyici olduğunu saptamışlardır [90]. Pichamutu ve ark. yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulmuşlardır [91].

Güven ve ark. yaptığı çalışmada yine organofosfat intoksikasyonu ile gelen hastalara TDP vermişler ve klinik olarak anlamlı sonuç almışlar [92]. Lee ve ark. yaptığı çalışmada ölen grupta albümin değerleri daha düşük bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Aynı çalışma da BUN seviyesi yine ölen grupta daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmış [93].

Yine lökosit değerleri gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde; daha önce bahsedilen literatürlere benzer şekilde enfeksiyon kliniği gelişen hasta grubunun başlangıç lökosit değerleri diğer gruba göre anlamlı oranda yüksek saptandı. ($p:0,04$)

ChE seviyelerini değerlendirdiğimizde; tüm hastaları ele aldığımızda $4278,6 \pm 4333,3$ olarak normalin altında ($6400-15500$ U/L) olduğunu saptadık. Hastaları gruplara ayırdığımızda ise enfeksiyon kliniği gelişen grupta ChE seviyelerinin daha düşük olduğunu saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,00$). Literatürlere baktığımızda ise tam bir fikir olmadığını gördük. Midtling ve ark. çalışmasında orta veya ciddi zehirlenme bulguları olan hastalarda, eritrosit ChE düzeyi bazal durumuna göre % 50 azalmasına rağmen halen normal sınırlarda saptanmıştır [94]. Peedicayil ve ark. yaptıkları bir çalışmada da kronik olarak organofosfatlı insektiside maruz kalan işçilerde, normal kişilere göre klinik

bulgular ile enzim düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır [95]. Nouria ve ark. yaptıkları bir çalışmada serum ChE düzeyi ortalamaları ile mekanik ventilasyon gereksinimi arasında bir bağlantı bulunmamıştır [96].

Yamashita ve ark. yaptığı çalışmada ise serum kolinesteraz düzeyleri ciddi düzeyde azalmış hastaların % 75'inin mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterdiği bildirilmiştir [97]. Abbas ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da ölen hasta grubunda serum ChE daha düşük bulunmuştur [98]. Tsai ve ark. yaptığı çalışmada santral belirtiler gösteren grupta serum ChE seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuş [68]. Namba ve ark. yaptığı çalışmada ise serum ChE seviyeleri ile klinik semptomlar ilişkili bulunmuş [21]. Bardini ve ark. yaptığı çalışmada ise yine farklı olarak serum ChE seviyeleri ile klinik arasında anlamlı korelasyon saptanmamış [43].

CRP değerlerine baktığımızda ise genel ortalamanın üstünde olduğunu saptadık. Literatürlere baktığımızda Tsai ve ark. yaptığı çalışmada da olguların CRP değerleri yüksek saptanmış ve klinik şiddetle ve mekanik ventilasyon süresiyle korele bulmuşlardır [68]. Lee ve ark. yaptığı çalışmada da başvuru anında ve 24 saat sonrası CRP değerlerinin mortaliteye etkisinin araştırıldığı araştırmasında başvuru anındaki CRP değerleri yüksek saptanmış ve 24 saat sonra CRP yükselmesinin mortaliteyle yüksek oranda ilişkili saptamışlardır [93]. Bizim çalışmamızda da hastalar gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde enfekte olan grupta ilk başvuru anındaki CRP değerlerinin diğer gruba oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık ($p<0,00$).

Tüm hastaların kan gazı değerlendirildiğinde tüm değerlerin normal sınırlarda olduğunu saptadık. Gruplara ayrılarak değerlendirdiğimizde ise pH, pCO₂, HCO₃, BE değerlerinde arada istatistiksel anlamlı fark bulunamazken pO₂ enfeksiyon kliniği görülenlerde daha yüksek bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0,003$). Biz bu anlamlı sonucu enfeksiyon kliniği olan hastalarda mekanik ventilasyon oranının dolayısıyla oksijen desteği oranının yüksek olması ile ilişkilendirdik.

Literatürlere baktığımızda Abbas ve ark. yaptığı çalışmada organofosfat hastalarını mortaliteye göre ayırdığında ölen hasta grubunda pO₂ değerlerini daha düşük olarak saptamışlardır ve istatistiksel olarak anlamlı saptamışlardır. Ayrıca

yine ölen hasta grubunda ph daha düşük, pCO₂ değerleri daha yüksek ve HCO₃ değerleri daha düşük saptamışlardır ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır [98]. Yoshida ve ark. yayınladığı vaka sunumunda organofosfat intoksikasyonu ile acil servise getirilen hastanın hızlı entübasyon sonrası alınan kan gazı örneğinde yine pO₂ yüksek bildirilmiştir [99]. Güllü ve ark. yaptığı çalışmada da ölen hasta grubunda ph daha düşük saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş [79].



6. SONUÇLAR

Retrospektif olarak planlayıp gerçekleştirdiğimiz tez çalışmamızda; organofosfat intoksikasyonu tanısıyla acil servisten yoğun bakımımıza yatan hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli bir yer tutan enfeksiyon kliniği gelişmesi ile olguların klinik durumu ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin öngörülebilirliğini araştırdık.

Sonuç olarak; organofosfat zehirlenmesi ile yoğun bakım ünitemize başvurmış olan olguların yoğun bakımda daha uzun süre takip edilmek durumunda kaldıklarını aynı zamanda bu takip süresince mekanik ventilasyon ihtiyacı oranlarının daha yüksek olduğunu gördük. Bu enfeksiyon gelişiminin yoğun bakım sürecini olumsuz etkilemesi açısından bir belirteç olarak kabul edilebilir. Yine enfeksiyon kliniği gelişen hastalarda kabul sırasındaki K ve albümin değerlerinin düşük seyretmesi buna karşılık yine kabul sırasındaki CRP ve lökosit değerlerinin yüksek olması da enfeksiyonun yoğun bakım sürecindeki olumsuz biyokimyasal yansımalarından sayılabilir. Organofosfat zehirlenmesinde derlenme kriteri olan ChE değeri ise enfeksiyon kliniği gelişen hastalarda düşük olması dikkat çeken bir sonuç olarak görülmüş; ChE değerini ile yoğun bakım sürecindeki prognozu olumsuz yönde etkileyen enfeksiyon arasında bulunan bu korelasyona yapılan literatür taramasında rastlanamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarının en başında retrospektif olarak planlanması gelmektedir. Organofosfat zehirlenmesi ile ilgili literatürde daha çok mortalite çalışmaları mevcuttur. Yoğun bakım sürecini olumsuz etkileyen en önemli parametrelerden olan enfeksiyon uzun yoğun bakım takibi gerektiren organofosfat zehirlenmesi olgularında da süreci uzatan ek bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyon gelişimi ile biyokimyasal ve klinik parametrelerin daha da kötüleşmesi arasındaki var olması muhtemel ilişkiyi prospektif olarak planlanan ve daha ayrıntılı klinik izlem ile zenginleştirilmiş çalışmalar ile araştırmanın uygun olacağını düşünüyoruz.

ÖZET

Yoğun Bakımda Organofosfat İntoksikasyonu Tanısıyla Yatan Hastaların Enfeksiyon Yönünden İncelenmesi

Amaç: Organofosfat bileşikleri (OB) tarım sektöründe sıklıkla kullanılan bileşiklerdir. Bundan dolayı akut organofosfat zehirlenmeleri özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde siktir. Zehirlenme bu kimyasalların üretim, taşıma ve kullanım alanlarında, evde kaza sonucu veya intihar amaçlı oluşabilir.

Organofosfat zehirlenmeleri yoğun bakım takibi gerektirmesi ve uzun yatış süreleri görülebilmemesinden dolayı hastane ve yoğun bakım enfeksiyonları açısından risk altında olmaktadır. Gelişen enfeksiyon ve tedavisi hem hasta derlenme ve taburculuk süresini uzatmakta hem de maliyeti arttırmaktadır.

Biz de Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirdiğimiz retrospektif çalışmamızda organofosfat zehirlenmelerini enfeksiyon kliniği açısından incelemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: 1 Ocak 2005 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Erişkin Yoğun Bakım Ünitesine OF zehirlenmesi nedeniyle kabul edilen 64 olgu alındı. Olgular hasta dosyaları, hastane arşiv sisteminin bilgisayar kayıtları ve gerektiğinde telefonla ulaşılarak retrospektif olarak incelendi.

Olgular yoğun bakıma kabul sırasında enfekte olmayıp 72 s sonunda enfeksiyon kliniği gelişen hastalar (grup 2) ile bu süre sonunda enfeksiyon kliniği gelişmeyen hastalar (grup 1) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastalardan 33'ü (% 51,6) kadın, 31'i (% 48,4) erkekti. Ortalama yaş $35,6 \pm 16$ idi. Hastalardan 51'i (% 79,7) intihar amaçlı, 13'ü (% 20,3) kazara OF'a maruz kalmışlardı. 55 (% 85,9) hasta oral yoldan, 9 (% 14,1) hasta inhaler yolla OF'a maruz kalmıştı. Enfeksiyon kliniği gelişen hasta sayısının 21 (%32,8) olduğu görüldü (Grup 2). Enfeksiyon kliniği gelişmeyen hasta sayısı ise 43 (%67,2) olarak saptandı (Grup 1).

Grup 1 de 10 hastanın entübe edildiği görülürken grup 2 de 20 hastanın entübasyon ihtiyacı gösterdiği saptandı ($p<0,00$). Hastaların mekanik ventilasyonda kalma süreleri; grup 1 de ortalama $0,6 \pm 1,5$ saptanırken grup 2 de ortalama $24,7 \pm 28,1$ olduğu saptandı ($p<0,00$); fiO_2 oranlarına bakıldığında ise grup 1 de ortalama $29,2 \pm 8,9$ saptanırken grup 2 de ortalama $50,7 \pm 7,7$ saptandı ($p<0,00$).

Che değeri grup 1 de ortalama $5697,9 \pm 4413$, grup 2 de ise ortalama $1372,5 \pm 2244$ olduğu görüldü ($p<0,00$). K değeri grup 1 de ortalama $3,9 \pm 0,4$, grup 2 de $3,5 \pm 0,6$ saptandı ($p:0,003$). Albümin değeri grup 1 de ortalama $4,0 \pm 0,7$ bulunurken grup 2 de ortalama $3,5 \pm 0,8$ bulundu ($p:0,02$). Lökosit değeri grup 1 de ortalama $12,9 \pm 6,3$ saptanırken grup 2 de ortalama $17,0 \pm 0,3$ saptandı ($p:0,04$). Crp değerleri incelendiğinde grup 1 de ortalama $10,6 \pm 13,4$ bulunurken grup 2 de ortalama $94,6 \pm 123,3$ bulundu ($p<0,00$).

Sonuç: Yoğun bakım sürecini olumsuz etkileyen en önemli faktörlerden olan enfeksiyon uzun yoğun bakım takibi gerektiren organofosfat zehirlenmesi olgularında da süreci uzatan ek bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Enfeksiyon gelişimi ile biyokimyasal ve klinik parametrelerin daha da kötüleşmesi arasındaki var olması muhtemel ilişkiyi prospektif olarak planlanan ve daha ayrıntılı klinik izlem ile zenginleştirilmiş çalışmalar ile araştırmanın uygun olacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Organofosfat intoksikasyonu, yoğun bakım, mekanik ventilasyon, enfeksiyon kliniği



ABSTRACT

Examination of Infection Development in The Patients who are Diagnosed with Organophosphate Poisoning in The Intensive Care Unit

Objective: Organophosphate compounds are frequently used in agriculture. Therefore, acute organophosphate intoxication is particularly prevalent in underdeveloped and developing countries. Poisoning can occur in the areas of production, transport and use of these chemicals, as a result of accident at home or suicide.

Organophosphate poisoning is at risk for hospital and intensive care infections due to the need for intensive care follow-up and long hospitalization time. The developing infection prolongs patient recovery and discharge time and also increases cost. We aimed to investigate organophosphate intoxications in terms of infection clinic in our retrospective study which we carried out in Adult Intensive Care Unit of Anesthesiology and Reanimation Department of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine.

Patients and methods: Between January 1, 2005 and December 31, 2015, 64 patients admitted to the Department of Anesthesiology and Reanimation Adult Intensive Care Unit of Süleyman Demirel University Medical Faculty due to OF poisoning were included. Case files were reviewed retrospectively by accessing the computer registry of the hospital's archive system and, if necessary, by telephone. Patients were divided into two groups: patients who developed infection clinic at the end of 72 h (group 2) and patients who did not develop infection clinic (group 1) at the end of this period. The two groups were analyzed statistically.

Results: 31 (% 48,4) of the patients were male and 33 (% 51,6) of them were female. Mean age of the population was $35,6 \pm 16$ years. 51 (% 79,7) of patients were exposed to organophosphate with the intent of suicide, 13 (% 20,3) of them were exposed accidentally. 55 (% 85,9) patients were exposed orally, 9 (% 14,1) patients were exposed by inhaling organophosphate. The number of patients who developed infection clinic was 21 (32.8%) (Group 2). The number of patients who did not develop infection clinic was 43 (67.2%) (Group 1).

In Group 1, 10 patients intubated, whereas in Group 2, 20 were intubated ($p < 0,00$). It is detected that the mean duration of mechanical ventilation time was $0,6 \pm 1,5$ in group 1 and $24,7 \pm 28,1$ in group 2 ($p < 0,00$). When the fiO_2 ratios were examined, the mean value was $29,2 \pm 8,9$ in group 1 and $50,7 \pm 7,7$ in group 2 ($p < 0,00$). It was seen that the mean value of Che in group 1 was $5697,9 \pm 4413$ and in group 2 it was $1372,5 \pm 2244$ ($p < 0,00$). The mean K value in group 1 was $3,9 \pm 0,4$ and $3,5 \pm 0,6$ in group 2 ($p: 0,003$). Mean value of albumin was found as $4,0 \pm 0,7$ in group 1 and $3,5 \pm 0,8$ in group 2 ($p: 0,02$). Leukocyte level was detected as $12,9 \pm 6,3$ in group 1 and mean $17,0 \pm 0,3$ in group 2 ($p: 0,04$). When Crp values were examined, the mean value was $10,6 \pm 13,4$ was found in group 1 and $94,6 \pm 123,3$ in group 2 ($p < 0,00$).

Conclusion: One of the most important factors that adversely affect the intensive care process is infection, which is an additional case that prolongs the process of organophosphate intoxication requiring long intensive care. We think

that the probable relationship between infection development and biochemical and clinical parameter deterioration is likely to be investigated prospectively and with studies enriched with more detailed clinical follow-up.

Keywords: Organophosphate intoxication, intensive care, infection clinic, mechanical ventilation



KAYNAKLAR

1. Robey, W. and W. Meggs, Insecticides, herbicides, rodenticides. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2004.
2. M., G., Organik fosfor zehirlenmeleri. Yoğun Bakım Derg, 2004. 4: p. 113-121.
3. Tunçok, Y. and N.H. Aksay, Organofosfatlı İnsektisidlerle Zehirlenme. Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences, 2006. 2(46): p. 69-73.
4. Güven, M. and M. Sungur, Organophosphorus poisonings and future directions. Current Topics in Toxicology, Volume 2, 2005: p. 57-65.
5. Kwong, T.C., Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. Therapeutic drug monitoring, 2002. 24(1): p. 144-149.
6. Eddleston, M. and R. Clark, Insecticides: Organic phosphorus compounds and carbamates. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed. New York, NY: McGraw Hill, 2011.
7. Organization, W.H., The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009. 2010.
8. Minton NA and M. VS, A review of organophosphate poisoning. Med Toxicol Adverse Drug Exp, 1988. 3: p. 350-375.
9. Eddleston M, Singh S, and B. N, Organophosphorus poisoning (acute). ClinEvid, 2005. 13: p. 1744-1755.
10. Karalliedde, L. and N. Senanayake, Organophosphorus insecticide poisoning. British journal of anaesthesia, 1989. 63(6): p. 736-750.
11. Joshi S, Biswas B, and M. G., Management Of Organophosphorus Poisoning. Update in Anaesthesia 2005: p. 19:1-2.
12. Kara, I.H., et al., Sociodemographic, clinical, and laboratory features of cases of organic phosphorus intoxication who attended the Emergency Department in the Southeast Anatolian Region of Turkey. Environmental research, 2002. 88(2): p. 82-88.
13. DK., N., Organic Phosphorous Compounds and Carbamates Toxicity 2007.
14. Katz, K.D. and D. Brooks, Organophosphate toxicity. Medscape,[Online]. Available: <http://emedicine.medscape.com/article/167726-overview> [Accessed 15 July 2013], 2014.
15. Zehirlenmeleri, D.İ.G., Toksikoloji/Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001. 563.
16. Tintinalli, J.E., R.L. Krome, and E. Ruiz, Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. Advanced Emergency Nursing Journal, 1992. 14(3): p. 74.
17. P., T., Anticholinesterase agents ed. L.L. Hardman JG, Molinoff P B. Vol. 9th ed. 1996, New

York, Macmillan: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics.

18. Hayes Jr, W., Epidemiology and general management of poisoning by pesticides. *Pediatric clinics of North America*, 1970. 17(3): p. 629-644.
19. Durham, W.F. and W.J. Hayes Jr, Organic Phosphorus Poisoning and Its Therapy: With Special Reference to Modes of Action and Compounds That Reactivate Inhibited Cholinesterase. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 1962. 5(1): p. 21-47.
20. Minton M A and M. SG, A review of organophosphate poisoning. *Med Toxicol*, 1988. 3: p. 350-375.
21. Namba, T., et al., Poisoning due to organophosphate insecticides: acute and chronic manifestations. *The American journal of medicine*, 1971. 50(4): p. 475-492.
22. Sidell, F.R., Soman and Sarin: Clinical Manifestations and Treatment of Accident of Accidental Poisoning by Organophosphates. *Clinical toxicology*, 1974. 7(1): p. 1-17.
23. Sidell, F.R. and J. Borak, Chemical warfare agents: II. Nerve agents. *Annals of emergency medicine*, 1992. 21(7): p. 865-871.
24. Agrawal, D., P. Sultana, and G. Gupta, Oxidative damage and changes in the glutathione redox system in erythrocytes from rats treated with hexachlorocyclohexane. *Food and chemical toxicology*, 1991. 29(7): p. 459-462.
25. Dassanayake, T., et al., Long-term event-related potential changes following organophosphorus insecticide poisoning. *Clinical Neurophysiology*, 2008. 119(1): p. 144-150.
26. Kayaalp, S.O., Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 2005: Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.
27. Choi, P.T., L. Quinonez, and D. Cook, Acute organophosphate insecticide poisoning. *Clinical Intensive Care*, 1995. 6(5): p. 228-235.
28. Choi, P.T., L. Quinonez, and D. Cook, Acute organophosphate insecticide poisoning. *Clinical Intensive Care*, 1995. 6(5).
29. Irwin, R.S. and J.M. Rippe, *Irwin and Rippe's intensive care medicine*. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
30. Moore, P. and O. James, Acute pancreatitis induced by acute organophosphate poisoning? *Postgraduate medical journal*, 1981. 57(672): p. 660-662.
31. Hsiao, C.-T., et al., Acute pancreatitis following organophosphate intoxication. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 1996. 34(3): p. 343-347.
32. Clark, R.F., Insecticides: organic phosphorus compounds and carbamates. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 2002. 8: p. 1497-512.
33. Joshi, S., B. Biswas, and G. Malla, Management of organophosphorus poisoning. *Update in Anaesthesia*, 2005. 19(1).

34. Jokanovic, M., P.V. Stukalov, and M. Kosanovic, Organophosphate induced delayed polyneuropathy. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders*, 2002. 1(6): p. 593-602.
35. Sahin, I., et al., The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. *Human & experimental toxicology*, 2002. 21(4): p. 175-177.
36. Ibrahim, N.A. and B.A. El-Gamal, Effect of diazinon, an organophosphate insecticide, on plasma lipid constituents in experimental animals. *BMB Reports*, 2003. 36(5): p. 499-504.
37. Bosse, G.M. and N.J. Matyunas, Delayed toxidromes. *The Journal of emergency medicine*, 1999. 17(4): p. 679-690.
38. Chyka, P. and D. Seger, Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 1996. 35(7): p. 721-741.
39. Eddleston, M., et al., Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide—a treatment protocol for junior doctors. *Critical Care*, 2004. 8(6): p. 1.
40. Robey, W. and W. Meggs, Insecticides, herbicides, rodenticides. Tintinalli JE, Kalen GD, Stapczynski ÜS. *Emergency Medicine*. 6th ed. New York: p. 1134-1143.
41. Karalliedde, L., Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia*, 1999. 54(11): p. 1073-1088.
42. Johnson, M.K., et al., Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emergency Medicine*, 2000. 12(1): p. 22-37.
43. Bardin, P.G., et al., Organophosphate and carbamate poisoning. *Archives of internal medicine*, 1994. 154(13): p. 1433-1441.
44. Sivagnanam, S., Potential therapeutic agents in the management of organophosphorus poisoning. *Critical Care-London-*, 2002. 6(3): p. 260-261.
45. Guven, M., Et Al. The Human Plasma In The Treatment Of Organophosphate Poisonings. In *Intensive Care Medicine*. 2003. Springer-Verlag 175 Fifth Ave, New York, NY 10010 USA.
46. Singh, G., et al., Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1998. 107(2): p. 140-148.
47. Epstein, H.M., et al., Plasma cholinesterase activity in bank blood. *Anesthesia & Analgesia*, 1980. 59(3): p. 211-214.
48. Jenkins, T., D. Balinsky, and D. Patient, Cholinesterase in plasma: first reported absence in the Bantu; half-life determination. *Science*, 1967. 156(3783): p. 1748-1750.
49. Brawley, R., et al., Multiple nosocomial infections. An incidence study.
50. Vincent, J.-L., et al., International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama*, 2009. 302(21): p. 2323-2329.

51. Bueno-Cavanillas, A., et al., Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Critical care medicine*, 1994. 22(1): p. 55-60.
52. Craven, D.E., et al., Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Archives of internal medicine*, 1988. 148(5): p. 1161-1168.
53. Aygen, B., Kayabaş Ü. Yoğun bakım birimlerinde dirençli infeksiyon. *Klinik Dergisi*, 2001. 14(2): p. 83-8.
54. Weber, D.J., R. Raasch, and W.A. Rutala, Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest*, 1999. 115(3): p. 34S-41S.
55. Control, C.f.D., Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 1992. 41(42): p. 783.
56. Fauci AS, B.E., Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Clinical Syndromes: Health Care-Associated Infections*. Vol. Section 3. 2008, London 17th Edition: Mc Graw-Hill Companies, Inc.
57. Johansen, T.E.B., et al., Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics: data from the PEP and PEAP-studies. *International journal of antimicrobial agents*, 2006. 28: p. 91-107.
58. PALABIYIKOĞLU, İ., Yoğun Bakım Ünitesi Enfeksiyonlarında Patogenez. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2006. 2(46): p. 11-22.
59. Ashraf, M. and L. Ostrosky-Zeichner, Ventilator-associated pneumonia: a review. *Hospital practice*, 2012. 40(1): p. 93-105.
60. Davis, K.A., Ventilator-associated pneumonia: a review. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2006. 21(4): p. 211-226.
61. Çetin, E.S., et al., Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 2007. 14(2).
62. Ece, G. and T. Adanır, The Evaluation of the Distribution and Antimicrobial Susceptibility Profile of the Strains Isolated at Anesthesiology Intensive Care Unit Anestezi Yoğun Bakımdan İzole Edilen Suşların Dağılım ve Antimikrobiyal Duyarlılık Profiline Değerlendirilmesi. 2014.
63. Hugonnet, S., et al., Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Critical care medicine*, 2003. 31(2): p. 390-394.
64. Ak, O., et al., Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study. *Medical Science Monitor*, 2011. 17(5): p. PH29-PH34.
65. Yenilmez E, Ü.A., Gören L., Türkiye Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonların Güncel Tanımları. *J Clin Anal Med* 2015. 6(3): p. 401-4.

66. Fauci, A., et al., Harrison's Principles of Internal Medicine. Section 3, Clinical Syndromes: Health Care-Associated Infections. 2008, Mc Graw-Hill Companies, Inc.
67. Watson, W.A., et al., The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. *Toxicology and applied pharmacology*, 2005. 207(2): p. 604-610.
68. Tsai, J.-R., et al., Organophosphate poisoning: 10 years of experience in southern Taiwan. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 2007. 23(3): p. 112-119.
69. Aygun, D., et al., Intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: correlation with initial serum levels of muscle enzymes. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2007. 100(3): p. 201-204.
70. Al, B., et al., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine organofosfat zehirlenmeleri ile başvuran hastaların demografik özellikleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2006. 4(1): p. 5-13.
71. Yurumez, Y., et al., Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients. *Internal medicine*, 2007. 46(13): p. 965-969.
72. Brahmi, N., et al., Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *The American journal of emergency medicine*, 2006. 24(7): p. 822-827.
73. Emerson, G.M., et al., Organophosphate poisoning in perth, western australia, 1987–1996. *The Journal of emergency medicine*, 1999. 17(2): p. 273-277.
74. Stallones, L. and C. Beseler, Pesticide poisoning and depressive symptoms among farm residents. *Annals of epidemiology*, 2002. 12(6): p. 389-394.
75. Sahin, H.A., I. Sahin, and F. Arabaci, Sociodemographic factors in organophosphate poisonings: a prospective study. *Human & experimental toxicology*, 2003. 22(7): p. 349-353.
76. Saadeh, A.M., et al., Clinical and sociodemographic features of acute carbamate and organophosphate poisoning: a study of 70 adult patients in north Jordan. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 1996. 34(1): p. 45-51.
77. Nagami, H., et al., Hospital-based survey of pesticide poisoning in Japan, 1998–2002. *International journal of occupational and environmental health*, 2005. 11(2): p. 180-184.
78. Agarwal, S., A clinical, biochemical, neurobehavioral, and sociopsychological study of 190 patients admitted to hospital as a result of acute organophosphorus poisoning. *Environmental research*, 1993. 62(1): p. 63-70.
79. Güllü, M.N., et al., Organofosfat zehirlenmelerinin sosyodemografik özellikleri ve pralidoksim verilme zamanı ile mortalite arasındaki ilişki. *Dicle Tıp Dergisi*, 2013. 40(4).
80. Moral A.R, A.F.Z., Çevik A., Organik Fosfor İntoksikasyonlarının Klinik Değerlendirilmesi: 211 Vakanın Analizi. *Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası*, 1993. 21: p. 313-317.

81. Özcan, N. and A. Özcan, Kantekin Üç, et al. Hastanemiz reanimasyon ünitesinde tedavi edilen akut intoksikasyon olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Anestezi Dergisi*, 2010. 18: p. 159-162.
82. Afshari, R., R. Majdzadeh, and M. Balai-Mood, Pattern of acute poisonings in Mashhad, Iran 1993–2000. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 2004. 42(7): p. 965-975.
83. Şencan, A., et al., Yoğun Bakıma Kabul Edilen Akut Zehirlenme Olgularında Bireysel ve Etiyolojik Özelliklerin Mortalite ile İlişkisi. *Journal of the Turkish Anaesthesiology & Intensive Care Society-JTAICS/Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi*, 2009. 37(2).
84. Sungur, M. and M. Güven, Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Critical care*, 2001. 5(4): p. 211.
85. Peiris-John, R.J., et al., Low-level exposure to organophosphate pesticides leads to restrictive lung dysfunction. *Respiratory medicine*, 2005. 99(10): p. 1319-1324.
86. Ye, M., et al., Urinary dialkyl phosphate concentrations and lung function parameters in adolescents and adults: results from the canadian health measures survey. *Environmental health perspectives*, 2016. 124(4): p. 491.
87. Munidasa, U., et al., Survival pattern in patients with acute organophosphate poisoning receiving intensive care. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 2004. 42(4): p. 343-347.
88. Guven, M., et al., Leukocytosis as a parameter in management of organophosphate intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2000. 30(5): p. 499-500.
89. Vučinić, S., et al., Fresh frozen plasma as a successful antidotal supplement in acute organophosphate poisoning. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 2013. 64(2): p. 273-277.
90. Chen, S., et al., Immunodetection of serum albumin adducts as biomarkers for organophosphorus exposure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2013. 344(2): p. 531-541.
91. Pichamuthu, K., et al., 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(8): p. 813-819.
92. Güven, M., et al., The effects of fresh frozen plasma on cholinesterase levels and outcomes in patients with organophosphate poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 2004. 42(5): p. 617-623.
93. Lee, J.H., et al., The difference in C-reactive protein value between initial and 24 hours follow-up (D-CRP) data as a predictor of mortality in organophosphate poisoned patients. *Clinical toxicology*, 2013. 51(1): p. 29-34.
94. Midtling, J.E., et al., Clinical management of field worker organophosphate poisoning. *Western Journal of Medicine*, 1985. 142(4): p. 514.

95. Peedicayil, J., et al., The effect of organophosphorus compounds on serum pseudocholinesterase levels in a group of industrial workers. *Human & experimental toxicology*, 1991. 10(4): p. 275-278.
96. Nour, S., et al., Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest*, 1994. 106(6): p. 1811-1814.
97. Yamashita, M., J. Tanaka, and Y. Ando, Human mortality in organophosphate poisonings. *Veterinary and human toxicology*, 1997. 39(2): p. 84-85.
98. Aghabiklooei, A., et al., Does organophosphate poisoning cause cardiac injury? *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 2013. 26(6).
99. Yoshida, S., et al., Much caution does no harm! Organophosphate poisoning often causes pancreatitis. *Journal of intensive care*, 2015. 3(1): p. 21.

