

T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı
Yrd. Doç. Dr. Yusuf YAĞMUR

86750

ACİL SERVİSE BAŞVURAN ORGANİK FOSFOR ENTOKSİKASYONU OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

T 86750

Dr. Cahfer GÜLOĞLU

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM ENSTRÜLMANLARI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ

1

GİRİŞ VE AMAÇ

2

GENEL BİLGİLER

3

MATERYAL VE METOT

19

BULGULAR

20

TARTIŞMA

28

SONUÇ

32

ÖZET

33

KAYNAKLAR

34-36

ÖNSÖZ

Sayın Rektörüm Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN'a ve Sayın Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Recep IŞIK'a, uzmanlık eğitimim sırasında emeği geçen ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli tez hocam, İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı Başkanı Yard. Doç. Dr. Yusuf YAĞMUR'a teşekkür ederim. Ayrıca eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Kenan Haspolat'a, Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a, Prof. Dr. Celalettin KELEŞ'e, Prof. Dr. Talip GÜL'e, Prof. Dr. Nurettin BAYHAN'a, Doç. Dr. M. Emin YILMAZ'a, Doç. Dr. İbrahim TAÇYILDIZ'a ve Doç. Dr. Yılmaz AKGÜN'e şükran borçluyum. Tez çalışmamda yardımcı olan Uz. Dr. İsmail H. KARA, Uz. Dr. Mehmet KIRAZ ve Acil Servisin tüm hemşire ve personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Cahfer GÜLOĞLU

GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemiz ekonomisinde önemli yer tutan tarım sektöründe, kimyasal mücadelede yaygın olarak kullanılan organik fosfor (OP) bileşikleri, özkıyım amacıyla veya kullanımdaki hatalar sebebiyle entoksikasyonlara neden olmaktadır. Entoksikasyon nedeni ile Acil Servislere başvuran hastaların önemli bir bölümünü OP entoksikasyonu olguları oluşturmaktadır. Toksikoloji açısından konuya yaklaşıldığında, acil girişimin hayati önem taşıdığı görülmektedir.

OP bileşikleri, asetilkolinesterazı irreversibl inhibe edip, sinaps aralığında asetilkolin birikimine yol açarak etki gösterirler. OP bileşikleri oldukça çok sayıda maddeyi kapsayan bir grup olup, yağda çözünürlükleri çok fazla olduğundan konjunktiva, cilt, akciğer ve mide-barsak kanalından iyi absorbe edilirler (1).

Akut OP entoksikasyonlarının ağırlık derecelendirmesinde standart bir sınıflama yoktur. Bu tip entoksikasyonların metabolizma üzerindeki etkileri iyi bilinirse, etkili ve yerinde tıbbi ilk yardım prensipleri uygulanabilecektir (2).

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Birimine başvuran OP entoksikasyonu olgularının demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

ANTİKOLİNESTERAZ İLAÇLAR

Antikolinesteraz ilaçlar, asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmek suretiyle bütün kolinerjik kavşak ve sinapslarda asetilkolin (ACh) birikmesine neden olurlar; bundan dolayı parasempatomimetik (muskarinik) etkilerine ilave olarak nikotinik etkilerde oluştururlar. Sempatik ve parasempatik ganglionlarla, çizgili kasları stimüle ederler. Damar yataklarının çoğunda olduğu gibi, muskarinik reseptör içeren fakat kolinerjik siniri olmayan yapılarda ACh birikmesi söz konusu olmadığından onları doğrudan etkileyemezler; ancak yüksek dozda sempatik ganglionları stimüle ederek dolaylı bir şekilde etkileyebilirler (1,3).

KOLİNERJİK İLAÇLAR (PARASEMPATOMİMETİKLER)

1. Doğrudan etkili kolinerjik ilaçlar: Doğrudan etkili kolinerjik ilaçlar (ACh ve kolinin sentetik esterleri; doğal alkaloidler ve sentetik türevleri) kolinerjik reseptörler üzerinde doğrudan bir etki oluştururlar (Tablo I).

a. Asetilkolin (ACh): Düşük dozlarda, muskarinik tepki/etki (action/effect) sürecini başlatıp muskarin benzeri etki oluşturan ve yüksek dozlarda özellikle kardiovasküler sistemle (KVS) ilgili etkilerin (sempatik ganglionların ve sürenal medulla uyarımı sonucu hipertansiyon) ortaya çıktığı nikotinik etkiler meydana gelir.

b. Kolin esterleri: ACh'nin hidrolize olması tedavide kullanımını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Metakolinyum, betanekol ve karbakol gibi kolinesterazların etkilerine az yada çok dirençli türevler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerde ACh gibi kuarterner amonyum içerdiklerinden absorpsiyonları azdır ve kan-beyin engelini çok az aşabilirler.

c. Diğer kolinomimetikler (doğal alkaloitler ve sentetik analogları): Bu grupta pilokarpin, muskarin ve arekolin gibi doğal; oksotremorin ve aseklidin gibi sentetik kolinomimetikler yer alır. Pilokarpin, muskarin ve arekolin çok toksik maddelerdir. Özellikle muskarin hızla ortaya çıkan muskarinik sendromla (myozis, aşırı tükürük, bradikardi, hipotansiyon, terleme, mental konfüzyon vb) karakterize mantar zehirlenmelerinin kaynağıdır (1,4,5).

2. Dolaylı etkili kolinerjik ilaçlar (reverzibl ve irreverzibl antikolinesterazlar): Kolinerjik reseptörleri doğrudan etkilemezler. Endojen ACh'nin yıkımını inhibe ederek reseptörler çevresinde birikmesine neden olarak etki gösterirler. Klasik farmakolojide antikolinesterazlar

etki sürelerini, yani enzim-substrat etkileşimine göre reversibl yada irreversibl olarak ikiye ayrılmaktadır. Ancak OP'lu inhibitörler gibi dönüşümsüz bir şekilde kolinesterazları inhibe eden ve az yada çok reversibl olarak kolinesterazları inhibe eden diğer ilaçların bulunması yapı, etki süresi ve mekanizmalarına göre antikolinesterazların üç gruba ayrılması daha uygun olacaktır:

a. Uzun etki süreli reversibl inhibitörler: Bu grubun model ilacı fizostigmin (Eserin)'dir. Eserin Batı Afrika'da yetişen Calabar baklası olarak bilinen bitkiden elde edilen bir alkaloiddir. Bu grupta ayrıca neostigmin ve pridostigmin gibi karbamik asid türevleri bulunmaktadır.

b. Kısa etki süreli reversibl inhibitörler: Edrofonyum ve ambenonyum, kolinesteraz enziminin aktif alanı ile etkileşerek inhibisyon oluşturan kuvarterner amonyum bileşikleridir. Bu etkileşim, gerçek anlamda kimyasal bir etkileşim olmadığından kısa sürmektedir.

c. İrreversibl inhibitörler: İnsektisid (tetra-etil-piro-fosfat), harp gazı (tabun, sarin) ve seyrek olarak tedavide miyotik olarak kullanılan (fluostigmin=DFP, isofluorofat) OP bileşikler, kolinesteraz enzimini irreversibl olarak inhibe ederler. İlacın fosfat grubu ile enzimin esteraz alanı arasında etkileşim söz konusudur. Sonuçta enzim hidrolizle rejenere olamamaktadır. Farmakolojik etki yeni ACh molekülünün sentezine kadar devam etmektedir.

OP bileşikler oldukça çok sayıda maddeyi kapsayan bir grup olup, yağda çözünürlükleri çok fazla olduğundan konjunktiva, cilt, akciğer ve mide-barsak kanalından iyi absorbe edilirler. Hatta vajinal yolla entoksikasyon olgusu da bildirilmiştir. Ekotiopat dışında hepsi tersiyer yapılıdır. Bunlardan soman, tabun ve sarin gibi harp (sinir) gazları santral sinir sistemi (SSS) üzerinde oldukça güçlü nörotoksik etkiye sahiptirler (1,6,7,8).

Parathion ve malathion uçuculuklarının azlığı ve sudaki solüsyonlarının stabil olması nedeniyle insektisid olarak yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Parathion ve malathion etkisiz ön ilaçlardır; etkilerini gösterebilmeleri için vücutta oksitlenerek sırasıyla paraokson ve malaoksona dönüşmeleri gereklidir.

OP bileşikler vücutta plazmada ve karaciğer endoplazmik retikulumunda yerleşmiş olan A-esterazlar veya paraoksonazlar adı verilen enzimler tarafından nisbeten yavaş bir şekilde hidroliz edilerek inaktive edilirler. OP'ların intoksik olanları kimyasal savaş zehiri olarak hazırlanmış olan ve sinir gazları (nerve gases) diye adlandırılan tabun, sarin ve soman'dır; bunlar etki gücü en yüksek ve fazla uçucu olan sıvılardır.

İnsanda ilaç olarak kullanılan ekotiofat kuvaterner amin grubu içeren bir OP'dur. Bu madde suda çözünmesi ve sulu ortamda hidrolizle bozulmaya dayanıklı olmasıyla diğer OP'lardan ayrılır. Kuru toz halindeki müstahzarı %0.06-%0.25'luk bir solüsyon oluşturacak şekilde kullanılacağı zaman sulandırılır. İzoflurofat'ın bitkisel yağdaki solüsyon veya merhemi de aynı yerde kullanılabilir. Malation'un %1'lik toz şeklindeki preparatı vücut bitine karşı ve şampuan şeklindeki %0.5'lik preparatı baş bitine karşı kullanılır; bunlar özel olarak hazırlanmış preparatlardır. Malation'un tarım savaş ilacı olarak kullanılan preparatları dilüe edilmiş bile olsalar tıbbi amaçla kullanılmamalıdır (1,9).

Etki mekanizmaları: Asetilkolinin kolinesteraz enzimi tarafından parçalanması iki basamaklı bir olaydır. Önce asetilkolin molekülü ile enzim birleşir ve asetilkolin enzim tarafından asetil ve kolin'e ayrıştırılır. Kolin ortama bırakılırken enzim asetil grubuyla kovalent bağ oluşturur (enzim asetillenmesi). İkinci basamakta bir su molekülü eklenmesiyle asetil-enzim bağı parçalanır. Bu iki basamak yaklaşık 150 mikrosaniyede gerçekleştirilmektedir. Edrofonyum, elektrostatik bağlarla enzimin aktif alanına bağlanır ve enzimi inhibe eder. Bu bağlanma güçlü olmadığından kısa sürer ve enzim tekrar serbestleşebilir (2-10 dakika).

Karbamat esterleri de asetilkolin gibi enzimin aktif alanına bağlanırlar ve enzim tarafından parçalanırlar. Bu parçalanma sonucunda enzim karbamilleşmiş olur. Oluşan bağ kovalent bağ olduğundan, ikinci basamaktaki su ile parçalanma işlemine dayanıklıdır ve bu nedenle etki daha uzun sürelidir (30 dk-6 sa). Karbamatlar ve edrofonyum'un oluşturduğu enzim inhibisyonu reversibl inhibisyondur.

OP'lar da enzimin aktif alanına bağlanıp birinci hidroliz işlemine uğrarlar. Bu basamakta enzim fosforillenmiş olur. Kovalent fosfat-enzim bağı oldukça güçlü bir bağıdır ve su ile parçalanma işlemine çok dirençlidir. Bu basamağın gerçekleşmesi haftalarca sürebildiğinden OP'lar irreversibl inhibitörler olarak kabul edilirler. Enzim fosforillendikten sonra fosfor ile oksijen molekülü arasındaki çift bağdan biri parçalanır ve bu bağ enzim ile oksijen molekülü arasında yeniden oluşturulur. Böylece enzim-fosfor bağı çok daha güçlü bir duruma gelir. Pralidoksim (PAM) gibi enzim reaktivatörleri bu duruma gelmiş enzimi reaktive edemezler. Enzimde gelişen bu duruma yaşlanma (aging) adı verilir (2,10).

Tablo I. Kolinergic reseptörler.

Tip/alt tip	Lokalizasyon	Uyarı-etki keneti	Özellikler
1. NİKOTİNİK			
N1	Sempatik ve parasempatik ganglionlar	Na ⁺ /K ⁺ elektrokimyasal gradiyent değişikliği ve aksiyon potansiyeli doğuşu	
N2	Nöromusküler kavşaklar	Ca ⁺⁺ serbestlenmesi ile kenetli elektrokimyasal gradiyent değişikliği	
2. MUSKARİNİK			
M1	SSS (korteks, striatum ve hipokampus)	Fosfoinositidlerin metabolizmasının ve intrasellüler Ca ⁺⁺ kullanılabilirliğinin modülasyonu	Eksitator: K ⁺ geçirgenliğinin azalması
	Sempatik ve parasempatik ganglionlar		
	Parasempatik efektörler		
M2	SSS (beyincik)		
	Parasempatik efektörler (kalp, ileum, düz kaslar)	Guanin (GTP)'nin nükleotidlerine bağımlı; adenilat siklaz inhibisyonu; guanilat siklaz aktivasyonu (cGMP)	Inhibitör: K ⁺ geçirgenliğinin artması nörotransmitterlerin serbestlenmesinin inhibisyonu (ACh, DA, NA, 5-HT, GABA)

ANTİKOLİNESTERAZ İLAÇLARIN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

a. Parasempatomimetik etkiler: Efektör organlar üzerindeki etkileri kardiyovasküler sistem dışında yukarıda parasempatomimetik ilaçlar için sayılanların aynıdır.

b. Kardiyovasküler sistem: Sempatik ganglionların uyarılması ve adrenal medullanın uyarılması nedeni ile kan basıncının doza bağımlı bir şekilde yükseltirler. Ağır entoksikasyon durumlarının terminal dönemi hariç kan basıncını düşürmezler. Kalpte nöro-efektör kavşaklarda indirek muskarinik etki yapmaları ve parasempatik ganglionları uymaları nedeniyle ufak dozlarda bile bradikardi oluştururlar.

c. Çizgili kaslar: Nöromusküler kavşakta asetilkolin birikmesine neden olduklarından impuls aşırımını fasitilite ederler ve böylece çizgili kasları uyarırlar. Neostigminin çizgili kaslar üzerinde direkt uyarıcı etkisi de vardır. Bu nedenle denerve kasta veya daha önce OP bileşiği verilmek suretiyle asetilkolinesteraz inhibisyonu yapılmış kaslarda arter içine deneysel olarak injekte edilen neostigminin kasılma yaptığı görülür. Bu etkilerin hepsi nikotinik niteliktedir. Tedavi dozlarında verildiklerinde antikolinesteraz ilaçların nöromusküler kavşaktaki uyarıcı etkisi normal kişilerden ziyade miyastenili hastalarda belirgindir. Bu hastalarda kaslardaki güçsüzlük çabuk yorulma ve felç gibi belirtileri ortadan kaldırırlar (1,9).

Yüksek dozlarda verildiklerinde kas taban plağından başka motor sinir uçlarını da uyarırlar (presinaptik stimülasyon). Bunun sonucu motor nöronun retrograd stimülasyonuna ve motor ünitelerine asekron olarak kasılmalarına neden olurlar. Bir çizgili kas içindeki motor ünitelerin senkron kasılmasına bağlı olan gerçek kasılmalara (santral etkilerine bağlı konvülsiyon durumu hariç) genellikle neden olmazlar. Bu dozlarda, asetilkolinin nöromusküler kavşakta çok yüksek konsantrasyonda toplanması sonucu, başlangıçtaki stimülasyondan sonra devamlı depolarizasyon oluşur ve kaslar felç olur.

İzole sinir-kas preparatlarında bazı antikolinesteraz ilaçların kavşak öncesi etkileri ile asetilkolin vesiküllerin salıverilmesini artırdıkları ve buna bağlı olarak MEPP (miniature end-plate potential, minyatür son plak potansiyeli) frekansını artırdıkları gözlenmiştir. Antikolinesterazlar kavşak-sonrası membran üzerindeki enzimin inhibisyonu sonucu, MEPP amplitüdünü de artırır. Bazı OP'lar kas taban plağında ve motor sinirlerinde anatomik bozukluklar yaparlar; polinöropati oluşturabilirler.

d. SSS'e etkileri: OP'lar ve fizostigmin gibi kan-beyin engelini aşabilen antikolinesteraz maddeler SSS'i ilgili etkilere neden olurlar. Beyin sapının stimülasyonuna

bağlı olarak solunumu uyarırlar; vazomotor merkezi de uyarırlar. Son etkinin kan basıncının yükselmesine katkısı vardır.

Deney hayvanlarında, parasempatomimetik ilaçlar bölümünde belirtilene benzer bir şekilde korteksin elektriksel etkinliğini artırır. İnsanda huzursuzluk, anksiyete, fazla rüya görme, kabus ve uykusuzluğa neden olurlar. Entoksikasyon hallerinde olduğu gibi aşırı dozda alındıklarında santral stimülasyonu depresyon izler. Uyuşukluk, konfüzyon, ataksi, konvülsiyonlar, solunum depresyonu ve en sonunda koma gelişir.

Yukarıda sayılan SSS belirtilerinin çoğu, beyindeki muskarinik sinapsların aktivasyonuna bağlıdır ve atropinle bloke edilir. Neostigmin ve kuvarterner amonyum grubu içeren diğer ilaçlar beyne giremedikleri için SSS'i etkilemezler (1,11).

ÇEŞİTLİ İNSEKTİSİD İLAÇLARLA ZEHİRLENMELER

İnsektisid ve akarısit olarak tarımsal savaşım ve benzeri alanlarda kullanılan kimyasal maddeler, yapıları bakımından başlıca beş grupta toplanırlar. Bu gruptaki maddelerin insektisidlerdeki etki mekanizmaları yanında memelilerdeki, bu arada insanlardaki, temel toksik etkileri ve zehirlenme belirtileri de oldukça büyük farklar arzederler. Bunun bir istisnası organik fosfatlı bileşikler ve karbamat bileşiklerdir. Bu iki gruptaki maddeler benzer mekanizmalarla (kolinesterazların inhibisyonu) etki yaparlar; aralarında, inhibisyonun şiddeti ve reversibl olup olmaması yönünden fark vardır (1,12).

1. ORGANOFOFATLI İNSEKTİSİTLERLE ZEHİRLENMELER

Bu ajanlar büyük çapta bitki böcekleri ile savaşmak için kullanılır. Böceklerle direkt temas olduğu zaman veya bitkinin içine girip bitkiden beslenen böcekler üzerine etki gösterdikleri zaman faydalıdırlar. Bu ajanların bazıları insanlarda ve veteriner hekimlikte lokal veya sistemik antiparazitikler olarak kullanılırlar veya bu kullanıma örnek kolinesteraz'ın uzamış inhibisyonundaki durumlarda endikedirler. Bu bileşikler solunum ve GİS'de olduğu kadar deri ile de emilir. Biotransformasyon hızlıdır (12).

İnsan toksisitesi: Böceklerde olduğu kadar memelilerde de bu ajanların major etkisi asetil kolinesteraz'ı esterik ucundan fosforile ederek inhibe eder. Akut entoksikasyonu karakterize eden bulgu ve semptomlar bu enzimin inhibisyonuna ve asetilkolin birikimine bağlıdır. Bazı ajanlar direkt olarak kolinerjik aktivite de gösterebilirler. Asetil kolinesteraz'ın inhibisyonuna ek olarak bu ajanların bazıları nöral dokuda bulunan diğer bir enzimi fosforile etme yeteneğindedir. Bu yüzden nöropati hedef esteraz olarak isimlendirilirler. Bu paralizi ve aksonal dejenerasyonla birlikte olan polinöropati ile karakterize gecikmiş bir nörotoksisitenin

gelişmesi ile sonuçlanır. Tavuklar bu özelliklere önemli ölçüde duyarlıdır ve nörotoksik potansiyelli OP türevlerini tanımlamak ve lezyonun patogenezi için kullanılmışlardır. İnsanlarda nörotoksisite triorthocresyl fosfat (TOPC) ile gözlenmiştir. Bu non-insektisidal organofosfat bileşiğidir. Bu maddeler (Tablo II) Türkiye'de önemli zehirlenme etkenleridir. Tarımsal bölgelerde her yıl yüzlerce zehirlenme olgusu meydana getirirler ve ölüme neden olurlar (1,2,6,9,12,13).

Tablo II. Tarımsal savaşım aracı olarak kullanılan organik fosforlardan bazıları (14).

Azisfos-etil (Gusathion A)	Klorfenvinfos (Birlane)
Azisfos-metil (Gusathion)	Klorpirifos-etil (Dursban)
Bromofos (Nexion)	Klorpirifos-metil (Reldan)
Demeton-S-metil (Metacystox)	Malation (Hekthion, Cythion)
Demeton-merkaptos (Cystox)	Metamidofos (Tamaron)
Diazinon (Basudin)	Metidation (Supracide)
Diklorvos (DDVP, Vapona)	Mavinfos (Phosdrin)
Dikrotofos (Bidrin)	Mipatoks (Pestox)
Dimefoks	Monokrotofos (Azodrin)
Dimetoat (Rogor)	Naled (Naled)
Dioksation (Delnav)	Omatoat (Folimat)
Disulfoton (Diasyston)	Oksidemeton-Metil (Metasystox R)
Etion (Rhodocide)	Paration (Folidol)
Etoat-metil (Fitios)	Paration-metil (Folidol M)
Fenitrothion (Folithion, Sumithion)	Piridafention (Ofunack)
Fention (Lebaycid)	Primofos-metil (Actillic)
Fentoat (Cidial)	Protoat (Fac, Tanazone)
Foksim (Volaton)	Salition (Salithion)
Forat (Thimet)	Sulfotep (Bladafum)
Formotion (Authio)	Şradan (Pestox 3, Sytam)
Fosalon (Zolone)	Tetraklorvinfos (Gardona)
Fosfamidon (Dimecron)	Tiometon (Ekatin)
Fosfolan (Cyolane)	Tionazin (Nemafos, Zinophos)
Fosmet (Imidan)	Triazofos (Hostathion)
Heptenofos (Hostaquick)	

Akut zehirlenme belirtileri: OP'lu insektisidlerle akut zehirlenmenin klinik belirtileri pratik amaçlarla üç grupta toplanabilir.

a. Parasempatomimetik (muskarinik) belirtiler: Tükrük, göz yaşı, burun ve bronş mukoza salgılarının aşırı derecede artması, terleme, miyozis ve akomodasyon spazmı dolayısıyla görme bozukluğu, konjunktivada konjesyon, bulantı, kusma, şiddetli ishal, karın koliği, işeme gereksinmesi ve idrar tutamama, bronkospazm, bazen laringospazm, göğüste sıkışma, duyumsama, nefes darlığı, akciğer ödemi, bradikardi (bazen anoksi nedeniyle taşikardi ve aritmi olabilir), kan basıncı düşüklüğü.

b. Çizgili kas belirtileri: Göz kapakları, yüz, dil, ekstremit kasları ve diğer kaslarda seyirme (fasikülasyon), istem-dışı hareketler ve güçsüzlük, ileri dönemde çizgili kas felci.

c. SSS belirtileri: En önemlileri konfüzyon, ataksi, konuşma güçlüğü, reflekslerin bozulması, ileri dönemde Cheyne-Stokes solunumu, konvülsiyonlar ve koma. Primer ölüm nedeni genellikle solunum felcidir; bu felç santral ve periferik komponentlere bağlıdır. Akut olarak maruz kaldığında ölüm beş dakikadan 24 saate kadar değişen süre içinde olur. En ciddi problemler; kardiyak (toksik miyokardit, QT uzaması ve ventriküler aritmiler), musküler (intermediate sendrom, OPIDN) ve nöropsikiyatrik (regresif psikoz, amnestik, bilişsel ve algı değişiklikleri)'tir (1,15).

Geç başlayan polinöropati: Fluorlu alkil tipi bileşiklerin (mipafoks, lepofos, triklorfon, trikloronat ve metamidofos gibi) ve triarilfosfat tipi bileşiklerin (tri-krezil fosfatlar gibi), akut (kolinerjik) entoksikasyondan 2-4 hafta sonra başlayan polinöropati ve buna bağlı felçlere neden oldukları bazı olgularda görülmüştür. Felçler önce gevşek ve sonra spastik niteliktedir ve ekstremitelerin distal kaslarını tutar; felçlerden önce baldır kaslarında ağrı olur. Bu tip polinöropatide bozukluk motor aksonlardadır; duysal sinir liflerinde hafif bozukluk olabilir. Polinöropatinin akut dönemi geçtikten sonra yıllarca süren sekeller ve daimi sakatlık kalabilir.

Buckley (16), şiddetli organofosfat zehirlenmesinde iki hastada hipotansiyon ve iskemik sekeller tespit etmiştir. İskemik sekeller; serebral infarktlar ve amputasyona ihtiyaç gösteren gangren olarak bildirilmiştir. Tri-orto-krezil fosfat içeren makine yağlarının taşıyıcı amacıyla zeytinyağı ve diğer sıvı yağlara karıştırılması sonucu son elli yıl içinde çeşitli ülkelerde binlerce kişide epidemi halinde polinöropati oluşmuştur. Deney hayvanlarında OP bileşiklerinden bazılarının yüksek dozda çizgili kas hücrelerinde nekroz yaptıkları saptanmıştır.

Bazı merkezlerde organofosfatların bir kısmının kan düzeyini hızla tayin eden ölçüm metodları geliştirilmiştir (diazinon, diklorvos, etoat-metil, fenitrothion, fention, etion, klorfenvinfos, klorpirifos, malathion, metidation, parathion ve salition gibi) (1,16,17).

ORGANİK FOSFORLU İNSEKTİSİD ZEHİRLENMELERİNDE TEDAVİ

OP'lu insektisid zehirlenmelerinde aşağıdaki önlem ve tedavi yöntemlerine başvurulur:

1.Spesifik tedavi: Atropin ve enzim reaktivatörleri (PAM ve obidoksim) ile yapılır. Bu ilaçlardan atropin, periferik ve santral sinapslarda biriken asetilkolin'in muskarinik etkilerini ortadan kaldırır; fakat nikotinik etkilerine karşı etkisizdir. İkinci ilaçlar ise kolinesteraz enzimi moleküllerine bağlanıp onu çalışamaz hale getiren OP'lu insektisid molekülünü "nükleofilik saldırı" sonucu, bağlanma yerinden koparırlar, enzimi serbest hale getirirler, başka bir deyişle enzimi reaktif ederler. PAM ve obidoksim SSS'ne giremediklerinden oradaki enzimi reaktif edemezler.

Sözkonusu zehirlenmede atropin ilk kullanılacak ilaçtır. Hasta atropinlendikten sonra PAM veya obidoksim uygulanmasına geçilir. PAM ve obidoksim esas olarak zehirlenmenin çizgili kas belirtilerini düzeltir. Bu ilaçlar bütün OP zehirlenmelerinde aynı derecede antidotal etkinlik göstermezler. PAM; demeton, diazinon, diklorvos, fosfamidon, malation, metasistoks, mevinfos ve sarin zehirlenmelerinde etkili bulunduğu halde, şradan, metildiazinon, dimetoat, mipafoks ve dimefoks zehirlenmesinde etkisiz veya çok az etkilidir. PAM ve obidoksim'in etkinliği zehirin alınmasından sonra geçen zamana da bağlıdır; bu ilaçlar ne kadar erken verilirse o kadar güçlü etki yaparlar; gecikme zehirin fosfor atomu ile enzimin esteratik noktası arasındaki bağlanmayı güçlendirir (eskime yani "aging" olayı) ve reaktivatörlerin etkinliğini azaltır. Zehire maruz kaldıktan sonra 36 saat geçmiş ise enzim reaktivatörleri çok az etkilidirler (1,3).

Atropin, erişkinlere ilk olarak 2-4 mg İV veya İM dozunda verilir; 3-10 dakikada bir 2 mg dozunda tekrar edilir. Atropin ile tedaviye, muskarinik belirtiler kaybolana ve hafif atropin zehirlenmesi belirtileri ortaya çıkana (özellikle ağız kuruluğu, flushing ve pupillerde genişleme olana) kadar devam edilir. İlk günde total 50 mg atropin verilmesi gerekebileceği bildirilmiştir. Zehirlenmenin akut belirtileri geçince, ağız yolundan günde 3-4 kez 1-2 mg atropin vermek suretiyle, gerektiğinde atropinizasyon idame ettirilir. Çocuklarda atropin'in başlangıç dozu 0.5 mg İV'dır; idame dozları 0.02-0.05 mg/kg İV dir (1).

Pralidoksim'in klorür, iyodür ve metilsülfat tuzları mevcuttur. Erişkin bir hastada bir kez 1g (veya 15 mg /kg) dozunda İV kullanılır. Viyal içinde steril toz şeklinde bulunan bu ilaç 20 ml serum fizyolojik içinde eritilip %5'lik solüsyon halinde yavaş olarak (en az beş dakikada) İV injekte edilir. Yirmi dakika içinde kaslardaki güçsüzlük düzelmediği veya geçtikten sonra yeniden başladı ise yukarıda belirtilen doz tekrar edilir. Günde 4 g'a kadar verilebilir. PAM'in çocuklarda bir kezlik dozu alınan zehirin miktarına göre kilogram başına 20-60 mg'dır. Pralidoksim klorür ve metil sülfat İM yoldan da verilebilir. PAM özellikle solunum kaslarının felçlerini gidermede etkilidir (1,18,19).

OP'lu insektisidlerle zehirlenmiş hastaları yukarıdaki ilaçlarla tedaviden sonra 48-72 saat devamlı gözlem altında tutmak gerekir. Zehirlenme belirtileri yeniden ortaya çıkabilir ve bu durumda tedavi tekrarlanır. Tsatsakis'in yaptığı 9 akut zehirlenme vakasını içeren çalışmada tedavi süresince plazma kolinesteraz aktivitesinde belirgin fluktuasyonlar gözlemlenmiş ve post mortem analizlerde organlarda ve yağ dokusunda ilacı kandan daha yüksek düzeyde tespit etmiştir. Buckley'in yaptığı çalışmada (16) bir hastada gecikmiş pik nedeni ile (ilaç alımından 2-3 hafta sonra) sistemik toksisite gözlenmiştir. Bu nedenle, çok başarılı bir şekilde tedavi edildiği düşünülen vakalarda bile relaps oluşabilir. Doktorlar bu konuda eğitilmelidir. PAM verilenlerde başdönmesi, başağrısı, görme bozukluğu, bulantı ve kusma, hiperpne, taşikardi ve kas güçsüzlüğü meydana gelebilir. Atropin, PAM ile birlikte kullanıldığında atropinizasyon belirtileri tek başına kullanılmasına göre daha erken gelişir (1,20,21).

Obidoksim klorür de, PAM gibi, OP'lu bileşikler tarafından inhibe edilen enzimi reaktif eder. Daha güçlü bir reaktivatördür ve etkisi daha çabuk başlar. Avrupa ülkelerinde PAM yerine bu ilaç kullanılır. Erişkinlere 250-500 mg dozunda İV veya İM uygulanır. Taşikardi, hipertansiyon, pareteziler, yüzde sıcaklık duyumsama ve doku içine injeksiyon yerinde ağrı yapar.

2. Spesifik tedavi ile birlikte yapılması gereken diğer uygulamalar :

a) Zehirin uzaklaştırılması: Hastanın zehirli ortamdan uzaklaştırılması, zehire bulaşmış elbiselerin çıkartılması, cildin sodyum bikarbonat solüsyonu veya bu madde yoksa sabunla yıkanması (kalevi ortamda sözkonusu maddeler genellikle çabuk inaktif olurlar), konvülsiyon yoksa mide aspirasyonu ve yıkanması. Sodyum sülfat veya aktif kömür mideye verilir.

b) Solunum yollarının açık kalmasının sağlanması (gerektiğinde trakea intubasyonu, trakeostomi ve bronş salgısını aspirasyonu).

- c) Gerektiğinde mekanik solunum, oksijen inhalasyonu (%40 O² ile pozitif basınçlı solunum), akciğer ödemeine karşı diüretik ilaç injekte edilmesi.
- d) Konvülsiyonlar atropin ile geçirilemezse İV diazepam tedavisi uygulanır (22,23).

2. KARBAMAT BİLEŞİKLERİ İLE ZEHİRLENMELER

Karbamik amid (karbamat) türevi insektisid ve akarisidler arasında, aldikarb, aminokarb, butakarb, karbaril, dioksokarb, metiokarb, primikarb ve aprokarb (baygon) adlı bileşikler bulunur.

OP'lu bileşikler gibi, kolinesteraz enzimlerini inhibe ederler. Ancak onlardan önemli bir farkları vardır; enzimi reversibl biçimde inhibe ederler. Memelilerde onlardan çok daha az toksiktirler.

Akut zehirlenme belirtileri: OP'lu insektisid zehirlenmelerindeki belirtilerin aynıdır, fakat belirtiler karbamat zehirlenmesinde daha hafiftir ve daha kısa sürer. Konvülsiyonlar ise nadirdir.

Tedavi:

- a) Mide-barsak kanalının boşaltılması: Zehir ağız yolundan alınmışsa kusturmak suretiyle yapılır, mide yıkanır ve tuzlu müshil verilir.
- b) Erişkinlere 0.4-2 mg İV atropin injekte edilir. Atropinizasyon belirtileri ortaya çıkana (ağız kuruluğu, cilt kızarıklığı yani "flushing" ve eğer belirgin miyozis varsa pupillerde genişleme olana) kadar bu doz 15-30 dakikada bir tekrarlanır. Toplam dozun OP zehirlenmesi tedavisindeki kadar fazla olmasına genellikle gerek kalmaz. Çocuklarda başlangıç dozu 0.05 mg/kg İV'dır; gerekirse yukarıdaki aralıklarla injeksiyon tekrarlanır. Ağır zehirlenme olgularının 24 saat gözlem altında tutulması tavsiye edilir.
- c) Gerekirse ventilasyona respiratörle yardım edilir.
- d) PAM'e ve benzer ilaçlara gerek yoktur, kullanılmaz. Ancak alınan madde bilinmiyorsa veya karbamat ile birlikte OP alınmışsa PAM kullanılabilir (1,3,24).

3. POLİKLORLU HİDROKARBON (ORGANOKLOR) İNSEKTİSİTLERLE ZEHİRLENME

Bu grupta difenil türevleri (örneğin DDT), sikloheksanlar (örneğin: BHC ve gameksan), indanlar (örneğin: aldrin), kamfenler (örneğin: endosulfan) ve klordekon bulunur. Bu bileşiklerin hepsi poliklorlanmış (polychlorinated)'dir. DDT, heptoklor, klordekon ve diğer bazı maddeler tarımsal savaşım aracı olarak günümüzde pekçok ülkede yasaklanmıştır. Türkiye'de kısıtlı sayıda bazı tarım zararlarına karşı endosulfan ve diflubenzuron preparatları

kullanılır. Ayrıca DDT (klorofenotan, dikofan) ve gameksan tıpta pedikülosid olarak kullanılmaktadır. Klordan ve toksafen bazı ülkelerde kısıtlı bir şekilde pestisid olarak kullanılır (Tablo III).

Tablo III. Poliklorlu hidrokarbon insektisidler ve akut toksik dozları.

Kimyasal adı	Genel adı	Minimal toksik doz
Difenil Türevler		
Diklorodifeniltri-klore-tan (DDT)	Klorofenotan, Dikofon	5 g
İndan Türevleri		
Ortokloro-tetrahidrometanoinden	Klordan	40 mg
Endoheksakloroheksahidro-dimetanonaftalen	Aldrin	15 mg
Sikloheksan Türevleri		
Benzen heksaklorür	BHC	25 g
BHC gama izomeri (Lindan)	Gameksan	3,5 g
Kamfen Türevleri		
Toksofen ve endosülfan		2 g

Ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından yavaş ve kısmen absorbe edilirler. Süt ve yağdan zengin diğer besinler, bu maddelerin absorpsiyon derecesini artırır. Deriden insektisidler absorpsiyonunda yüzeyden absorpsiyon, bariyerden diffüzyon, epidermisten reabsorpsiyon, dermis ve epidermis yolu ile diffüzyon ve kapiller pleksuslardan giriş gibi önemli transport mekanizmalarının rolü vardır. Diğer maddelerin geçişinde olduğu gibi pestisitlerin deriden absorpsiyonunda da stratum korneum engel oluşturan tabakadır. Ufak partikül halindeki aeroselleri solunum yolundan absorbe edilebilir.

Tarımsal kaynaklı besinler içinde klorlu insektisidler günlük diyetle devamlı alınırlar; bu nedenle Türkiye dahil dünyanın inceleme yapılan tüm ülkelerinde insanların yağ dokusunda klorlu hidrokarbon insektisidler az miktarda da olsa toplanmış olduğu gösterilmiştir. Bu durumun sağlık yönünden bir sorun oluşturmadığına inanılmaktadır.

18-24 ay süre ile deneme amacıyla ağızdan günde 211 µg dieldrin alan deneklerde bu maddenin yağ dokusunda biriktiği saptanmış ve sağlık yönünden bir bozukluk oluşmamıştır. Aşırı miktarda ağız yolundan alındıklarında akut zehirlenmeye neden olurlar. Gerek vücut içinde ve gerekse vücut dışında yıkılmaları zor ve yavaştır. Bu nedenle dayanıklı, kalıcı ve çevre kirlenmesi yönünden sorun oluşturan maddelerdir. Vücutta özellikle yağ dokusunda

toplanırlar; buradan mobilizasyonu çok yavaştır. Bu nedenle karaciğerde inaktivasyonları çok yavaş olur; safra içinde itrah edilirler ve enterohepatik sıklusa girerler. Barsak kanalı içine gelen organoklorlu insektisidi tutabilen bir ilaç olan kolestiramin'in klordekon'un feçesle atılmasını hızlandırdığı gösterilmiştir. Klordekon'un insan yağ dokusundaki yarılanma ömrünün ortalama 125 gün olduğu saptanmıştır. Dielrin'in eliminasyon yarılanma ömrü 369 gün olarak bulunmuştur (1,25,26).

Klorofenaton (DDT), organoklor insektisidlerin en iyi bilinenidir. 1940 ortalarından 1960'lara kadar tarım sektöründe, organoklor insektisidler malarya kontrol programlarında da yoğun olarak kullanıldı. DDT çok ucuz, etkili bir sentetik insektisid olduğundan yoğun kullanma sahası bulmuş. Suda az çözünür, yağdaki çözünürlüğü çok fazladır. DDT sanayi yağlarında, organik yağlarda ve lipid bileşiklerinde kolayca çözünerek absorbe olur. Fakat DDT yağ dokusunda birikir. DDT'nin yağ dokusunda depolanması koruyucudur. Toksik etkilerinin görüldüğü saha olan beyine ulaşacak miktarı azalır. DDT plasentadan geçer ve annenin umbilikal korddaki DDT konsantrasyonu bu bileşiklere maruz kalan anne kanındaki düzeylere benzer seviyelerdedir. DDT çevrede çok yavaş bozuluma uğradığı için canlıların yağ dokusunda birikir. Biyolojik olarak çoğalımda esas adaydır. Şundan dolayı; yiyecek zinciri içindeki organizmaların yağ dokularında bulunması gereken miktarlarından daha büyük miktarlarda birikir. Örneğin, balık yiyen kuşların popülasyonunda azalma meydana gelmiştir. Bu azalma yumurta kabuklarının incilmesi ile ilişkilidir. DDT'nin temel atılımı sitokrom P 450'ye bağlı monooksijenazlar tarafından oksidize ve dehalojenize edilerek yavaş bir şekilde olur. Temel atılım ürünü DDA'dır (bisp-clorophenyl] asetik asit) (1,27,28).

İnsan toksisitesi:

İnsanlardaki klorlu hidrokarbon insektisidlerin akut toksik özellikleri kalitatif olarak benzerdir. Bu ajanlar uyarılabilir membranlardaki Na kanalları inaktivasyonu ile etkili olurlar ve çoğu nöronda hızlı tekrarlayıcı uyarılara neden olurlar. Ca iyonları transportu da inhibe edilir. Bu olaylar repolarizasyonu etkiler ve nöronların uyarılabilirliğini artırır. Major etki SSS'i uyarılmasıdır. DDT ile tremor ilk bulgu olabilir. Muhtemelen konvülsiyon içerebilirken, öteki bileşiklerde konvülsiyon sıklıkla ilk bulgu olarak görülür. Uzun bir sürede laboratuvar hayvanlarına bu ajanların bazılarının kronik verilmesi tümör oluşma olasılığını artırma ile sonuçlanmıştır. Bu maddelerin potansiyel karsinojenik özellikleri hakkında kesin bir sözbirliği yoktur. Bu gözlemlerin insana yansması çelişkilidir. İnsanlarda karsinojenik etkilerin varlığı saptanmamıştır (12).

Temel toksik etkiler:

a) Sinir hücrelerinin membranını etkilerler, oradaki sodyum kanallarını açarlar, sinir hücrelerini bu şekilde devamlı olarak depolarize ederler.

b) SSS'de yaygın direkt stimülasyona neden olurlar. Buna bağlı olarak tonik-klonik konvülsiyon meydana getirirler. Ayrıca sempatik hiperaktivite belirtileri ortaya çıkar. Aşırı eksitasyonu depresyon izler.

c) Miyokardı adrenaline duyarlı kılarlar. Sempatik hiperaktivite bu etkiyi kuvvetlendirir. Sonuçta fatal ventriküler fibrilasyon yapabilirler.

d) Testiste estrojenik etkinlikleri nedeniyle spermatogonileri bozarlar; testesteron salgılanmasını azaltırlar (1).

Akut zehirlenme belirtileri: Bunlar iki grupta toplanabilir.

1. Sindirim sistemi ile ilgili olanlar: Bulantı, kusma, diare, karın krampları.

2. SSS ile ilgili olanlar: Başlangıçta pareteziler, baş dönmesi ve kesiklik hali ortaya çıkar. Daha sonra tremor, ataksi, göz küresinde düzensiz hareketler, dezoriyantasyon, reflekslerde hipereksitabilite, tonik-klonik jeneralize konvülsiyonlar, koma, akciğer ödemi ve solunum felci olur. Ayrıca aritmiler de ortaya çıkabilir. Anksiyete, korku, iritabilite, kısa süreli belleğin kaybı ve başağrısı gibi nöropsikiyatrik belirtiler de olabilir.

Tedavi yapılmadığı takdirde zehirlenme ölümle sonuçlanır (1).

Akut zehirlenmelerin tedavisi: Akut zehirlenmelerin tedavisi için aşağıdaki işlemler yapılır.

a) **Zehirin uzaklaştırılması:** İnsektisid ağızdan alınmışsa mide yıkanır ve tuzlu müshil verilir. Süt, yoğurt ve diğer yağlı besinler verilmez. Ciltten girmişse bulaşmış elbiseler çıkartılır ve cilt sabunla yıkanır.

b) **Sinirsel belirtilerin (konvülsiyonların) tedavisi:** Status epileptikus'da olduğu gibi tedavi yapılır; aşağıda sayılan ilaçlardan biri uygulanır:

Tiopental sodyum (100-200 mg İV)

Difenilhidantoin sodyum (100-200 mg İV veya İM)

Diazepam (0.25-0.75 mg/kg İV)

Sodyum fenobarbital (200 mg İM)

c) **Solunum ve dolaşımın sürdürülmesi:** Gerekğinde hasta entübe edilerek ventilatöre bağlanır. Adrenalin kullanılması kontrendikedir; kan basıncını yükseltmek için beta-mimetik etkisi olmayan vazokonstriktörler kullanılabilir (1,28,29).

Kronik zehirlenme belirtileri: Uzun yıllar DDT ve benzeri insektisidleri kullanan ülkelerde yaşayan insanlarda vücutta bu maddelerin veya metabolitlerinin subtoksik

konsantrasyonda toplanmasına sıklıkla rastlanır; fakat halk arasında kronik zehirlenme mutad değildir. Bu maddelerin yapım ve uygulanması ile uğraşan işçilerde nadiren görülebilir. Başlıca belirtileri başağrısı, iştah kaybı, kaslarda güçsüzlük, ince tremorlar ve endişeli ruhsal durumlardır. Ayrıca karaciğerde dejeneratif bozukluklar, hiperkinezi, kemik iliği depresyonu belirtileri (bazen aplastik anemi) ve erkeklerde impotans, oligospermi ve sterilité oluşabilir. Kronik olarak maruz kalanlarda karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenir ve bazı ilaçların metabolizması hızlanır (1,29).

4. DİNİTROFENOL BİLEŞİKLERİ İLE ZEHİRLENMELER

İnsektisid ve akarısıd olarak kullanılan dinitrofenol türevleri arasında dinitroortokrezol (DNOC), dinitrobutilfenol (DNBF), dinocap, dinopenton, dinoprop, dinosulfon ve dinoterbon bulunur. Ağızdan alındıklarında GIS'den absorbe edilirler. Cilde temas ettiklerinde oradan da absorbe edilirler. İn hale edildiklerinde akciğerlerden vücuda girebilirler. Bu bileşiklerin memelilerde temel etkisi hücrelerin mitokondrilerinde oksidasyon-fosforilasyon keneti üzerindedir.

Mitokondrilerde çeşitli organik metabolitlerin oksidasyonu sonucu açığa çıkan enerji, yüksek enerjili fosfatlar denilen ATP ve kreatin fosfatın sentezi için kullanılır ve bu şekilde depo edilir. Dinitrofenol ile türevleri oksidasyon ve fosfat sentezi (fosforilasyon) arasında var olan keneti kırarlar ve kenetsizleyici (uncoupler) maddeler diye adlandırılırlar. Sonuçta oksidasyonda hasıl olan enerji yüksek enerjili fosfat sentezinde kullanılamaz ve hücrede oksidasyon olayları hızlanır. Hücrelerin ve dolayısıyla vücudun oksijen tüketimi (bazal metabolizma) artar.

Akut zehirlenme belirtileri: Belirtilerin bir kısmı hipertiroidizmli hastalarda veya sıcak çarpması halinde görülenlere benzerdir. Başlıca belirtiler şunlardır:

- a) Hafif zehirlenme hallerinde bol terleme ve susama vardır.
- b) Ağır zehirlenme hallerinde, şok ve devamlı terleme, bulantı, kusma, bitkinlik, huzursuzluk, hiperpireksi, bazal metabolizmada artış, kilo kaybı, hiperpne ve taşikardi olur. Son dönemde konvülsiyonlar ve koma meydana gelebilir.
- c) Beyin ödemi, akut solunum veya kalp yetmezliği sonucu ölüm olabilir.
- d) Zehirlenmenin ön belirtisi olarak sarı renkte olan bu maddelerin sklerada toplanmasına bağlı sarı diskolorasyon olabilir.
- e) DNOC'un polinevrit yapabildiği bildirilmiştir.

Tedavi: Tamamıyla semptomatiktir ve aşağıdaki uygulamalar yapılır:

i. Vücut sıcaklığı; soğuk su, ıslak çarşaf, alkol friksiyonu ile düşürülür. Soğuk su içirilir. Soğuk su ile lavman yapılır.

ii. Su ve tuz dengesi düzeltilir.

iii. Gerekirse ventilasyona yardım edilir.

iv. Atropin kontrendikedir, terlemeyi keserek hiperpireksiyi artırır ve ölümü çabuklaştırılır. Barbitüratlar ufak dozda verilir. Yüksek dozda barbitüratlar, dinitrofenol bileşikleri gibi kenetsizleyici etki gösterirler.

v. Zehir ağızdan alındıysa mide yıkanır ve mideye 500 ml %1'lik NaHCO₃ solüsyonu bırakılır (1,29).

5. PİRETRİNLER VE ROTENON

Bu maddeler iki *Chrysanthemum cinerariaefolium* ve benzeri bitkilerin çiçeklerinden, ikincisi ise *Derris elliptika* ve benzeri bitkilerin rizomlarından elde edilir. Klorlu hidrokarbon bileşikleri kadar güçlü ve uzun süreli insektisid etki yapmazlar; fakat etkileri daha çabuk başladığı için, etkileri geç başlayan bu bileşiklere karıştırılarak kullanılırlar. Piretrinler sentetik olarak da yapılmaktadırlar; ayrıca, piretrum çiçeği veya piretrum ekstresi şeklinde de kullanılırlar. Sentetik piretrinlere, piretroidler adı verilir; bunlardan Türkiye'de ruhsatlandırılanlar alfoksilat, sipermetrin, delametrin, fenpropatrin, fenvalerat, penmetrin vb'dir. Piretrinler insanda ektoparazitlere karşı kullanılır. Memelilerde toksisitesi en az olan insektisidlerdir. Piretrinlerin toksisitesi, rotenonkinden daha azdır. Mukozalara tahriş edici etki gösterirler; ağızdan alındıklarında buna bağlı olarak bulantı, kusma ve karın ağrısı yaparlar. Yüksek dozda alındıklarında SSS'i uyarak insanda hipereksitasyon, hiperpne, koordinasyon bozukluğu ve konvülsiyonlara neden olabilirler. Piretrinlere yinelere maruz kalanlarda temas dermatiti veya bronşial astmaya benzer krizler meydana gelebilir.

Rotenon oral alımı GİS irritasyonuna sebep olur. Konjunktivit, dermatit, farenjit ve rinit de oluşabilir. Sentetik piretroidler dünyadaki insektisid kullanımının %30' dur. Piretrin inhalasyon yada oral alımdan sonra absorbe olabilir. Deriden absorpsiyonu önemsizdir. Esterler çoğunlukla biotransformasyona uğrarlar. Piretrin insektisidler memelilere yüksek düzeyde toksik değildir. Yeterli miktarda absorbe edildiği zaman toksik faaliyetin major kısmı SSS'dir. İnsanda rapor edilmiş yaralanma maddenin allerjik özelliklerinden kaynaklanmaktadır (özellikle kontakt dermatit). Kutanoz pareteziler sentetik piretroidleri sprey olarak kullanan işçilerde gözlenmektedir (1,12).

MATERYAL VE METOT

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İlk ve Acil Yardım Kliniğine 1998 yılı içinde başvuran OP entoksikasyonları çalışma kapsamına alındı. Prospektif nitelikteki bu çalışmaya 5 erkek ve 19 kadın olgu alındı. Olguların yaş ortalaması 24 ± 11 'dir.

Olgular acil birime başvurdıkları zaman anamnez alınarak, fizik muayene, nörolojik ve kardiyolojik incelemeler yapıldı. Hastalara her 15 dk. da bir 0.5-2 mg atropin İV bronşial sekresyonlar azalıp, atropinizasyon bulguları görülünceye kadar uygulandı. PAM kolinesteraz reaktivatörü olarak, 1-2 g, 5-20 dk sürede İV olarak, her 4-6 sa. bir tekrarlandı.

Çalışmada kaza veya özkiyım nedeniyle başvuran hastalarda: kullanılan madde, zehirlenme süresi, olgunun yaşı, geldiği yer, oluşan semptom ve bulgular (Dalgınlık, kusma, ishal, midriyazis, myozis, denge bozukluğu; baş dönmesi, ajitasyon, dizoryantasyon, reflekslerde artma, reflekslerde azalma, bayılma, ateş, uyuklama, öksürük, inhalasyon pnömonisi, siyanoz, taşikardi, hipersekresyon, Babinski müspetliği) açısından değerlendirildi.

Tam kan (Hct, lökosit, trombosit), biyokimyasal (ALT, AST, CK, LDH, Glikoz, Üre, Kreatinin, Elektrolitler) ve EKG sonuçları tablo ve şekillerle gösterildi.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 6.0 bilgisayar programında X^2 , Student *t* test ve parametrik test koşullarının karşılanamadığı durumlarda Mann Withney U testi ile yapıldı.

BULGULAR

Tablo 1. Cinsiyetine göre olgular.

CİNS	ERKEK		KADIN	
	n	%	n	%
	5	20.8	19	79.2

Organik fosfor entoksikasyonu nedeniyle başvuran olguların büyük kısmının kadın olduğu tespit edildi (%79.2).

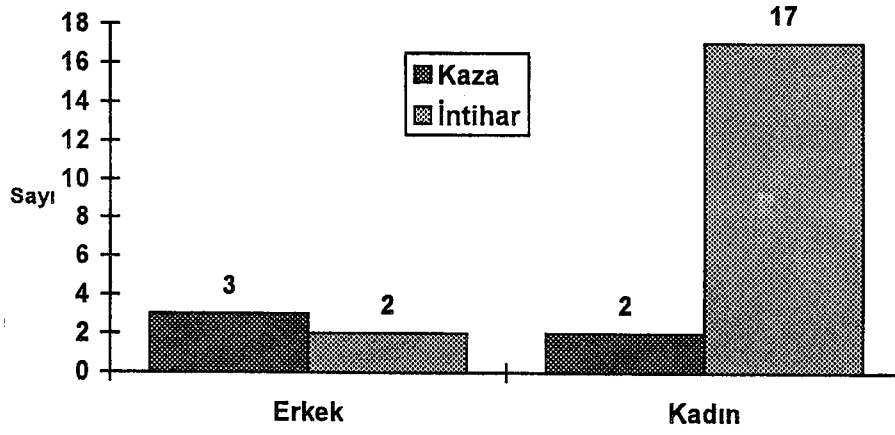
Tablo 2. Medeni haline göre olgular.

Medeni hal	EVLİ		BEKAR	
	n	%	n	%
KAZA	3	12.5	2	8.3
ÖZKİYIM	5	20.8	14	58.4
TOPLAM	8	33.3	16	66.7

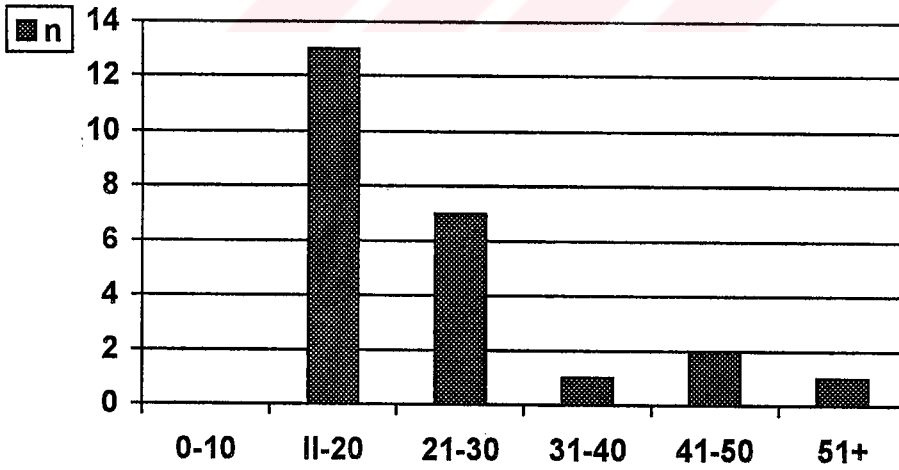
Özkıyım nedeniyle başvuran olguların büyük kısmının bekar olduğu tespit edildi (%58.4) ($p<0.05$).

Tablo 3. Geldiği yere göre olgular.

Şehir	n	%
Diyarbakır	12	50
Urfa	5	20.8
Batman	4	16.7
Mardin	3	12.5



Şekil 1. Zehirlenen olguların cinsiyetlerine göre dağılımı.



Şekil 2. Yaşlarına göre olgular.

Tablo 4. Yaşlarına göre olgular.

Yaş	n	%	Kümülatif %
0-10	0	0	0
11-20	13	54.2	54.2
21-30	7	29.1	83.3
31-40	1	4.2	87.5
41-50	2	8.3	95.8
51+	1	4.2	100

Olgular yaşlarına göre değerlendirildiğinde %54.2'sinin 20 yaş altında, %83.3'ünün 30 yaş altında olduğu görüldü.

Tablo 5. Kullanılan maddeye göre olgular.

Zehir	n	%
Bilinmeyen	16	66.7
Bazudin	4	16.7
DDT	2	8.3
DDVP	1	4.2
ASYEM	1	4.2

Tablo 6. EKG değişikliğine göre olgular.

EKG	ST Değişikliği		Taşikardi		Bradikardi		T Değişikliği	
Değişikliği	n	%	n	%	n	%	n	%
Var	13	54.2	14	58.3	0	0	3	12.5
Yok	11	45.8	10	41.7	24	100	21	87.5

Tablo 7. Olguların biyokimyasal değerlerinin ortalama $\pm$ SD ve min-max değerleri.

Biyokimya	Ortalama	SD	Min-Max.	Normal (n)	Yüksek (n)	Düşük (n)
Glikoz	182	68	81-338	3	21	-
Üre	25	7	11-45	24	-	-
Kreatinin	0.8	0.3	0.2-1.5	24	-	-
SGOT	37	14	17-69	15	9	-
SGPT	54	46	12-218	16	8	-
CK	304	229	83-945	8	14	-
LDH	252	122	102-511	17	7	-
Na	138	6	117-145	20	-	4
K	3.5	0.8	2.6-5.8	15	1	8
CL	106	6	95-118	17	5	2

Biyokimyasal değerler incelendiğinde, K: 8, Na: 4, Cl: 2 olguda düşük, Glikoz: 21, CK: 14, SGOT: 9, SGPT: 8, LDH: 7, Cl: 5, olguda yüksek değerlerde bulunuyordu. Glikoz, SGPT, CK ve LDH ortalama değerlerinin normalden yüksek olduğu görüldü.

Tablo 8. Olguların hemogram değerlerinin ortalama $\pm$ SD ve min-max değerleri.

Tam Kan	Ortalama	SD	Min-Max.	Normal (n)	Yüksek (n)	Düşük (n)
Lökosit	18800	8.800	6.700-38.000	3	21	-
Eritrosit	4.700.000	800.000	2.300-6.400	17	6	1
Hct	40	6	23-52	22	1	1
MCV	86	9	57-102	22	1	1
PLT	285.000	89.000	80.000-472.000	23	-	1

Lökosit değeri olguların büyük çoğunluğunda (21 olgu) yüksek bulundu (18.800 $\pm$ 8.800). Eritrosit değerleri ise 6 olguda yüksek, 1 olguda düşük bulunurken; 17 olguda normal sınırlardaydı. Diğer parametreler fazla etkilenmemiştir.

Tablo 9. Olgularda kullanılan ilaçlar.

İlaç	n	%
Atropin	19	79.2
PAM	7	29.2

Acil birime başvuru sırasında olguların %79.2'sine periferde atropin uygulanmıştı. PAM ise olguların %29.2'sine acil birimde uygulanmıştı.

Tablo 10. Zehirlenme biçimine göre olgular.

	n	%	Erkek	Kadın
Kaza	5	20.8	3	2
Özkıyım	19	79.2	2	17

Tablo 11. Zehirlenen olguların hastaneye ortalama geliş süresi.

	Ortalama	SD	Min-Max.
Süre (Dk)	190	180	30-720

Tablo 12. Zehirlenen olguların hastaneye geliş süresi.

Süre (Dk)	n	%	Kümülatif %
30	3	12.5	12.5
60	2	8.3	20.8
90	2	8.3	29.2
120	7	29.2	58.3
180	2	8.3	66.7
240	3	12.5	79.2
300	3	12.5	91.7
720	2	8.3	100

Olguların %58'i ilk 120 dk.da, %79'u ilk 240 dk.da, 5 olgu ise 300 dk. ve üzerinde bir sürede getirilmiştir. 720 dk. sonra getirilen bir kadın olgu, Nefroloji Kliniğinde eksitus oldu.

Tablo 13. Zehirlenen olguların semptom ve bulgularının görülme sıklığı.

	n	%.
Kusma	18	75
Bayılma	17	70.8
Taşikardi	14	58.3
Uyuklama	14	58.3
Baş dönmesi	13	54.2
Dizoryantasyon	13	54.2
Dalgınlık	12	50
Refleks Azalması	11	45.8
Hipersekresyon	11	45.8
Denge bozukluğu	10	41.6
Öksürük	8	33.3
Myozis	8	33.3
Ajitasyon	7	29.2
Siyanoz	5	20.8
Koma	5	20.8
Konvülsiyon	5	20.8
Pnömoni	4	16.7
Ateş	2	8.3
İshal	1	4.2
Refleks Artışı	-	-
Midriyazis	-	-

En sık görülen semptom ve bulgular: kusma, bayılma, taşikardi ve uyuklamaydı. Refleks artışı ve midriyazis ise olguların acile başvurusu esnasında saptanmadı.

Tablo 14. Zehirlenilen maddeye göre olguların EKG bulguları.

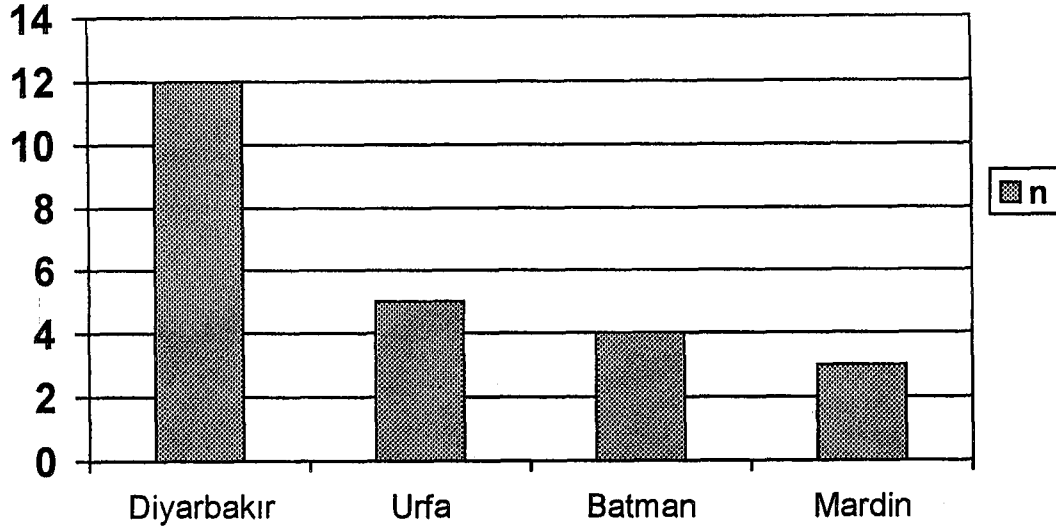
Zehir	n	ST Değişikliği	T Değişikliği	Taşikardi	Bradikardi
Bilinmeyen	16	10	3	10	-
Bazudin	4	4	-	4	-
DDT	2	-	-	1	-
DDVP	1	-	-	1	-
ASYEM	1	1	-	-	-

Zehirlenilen maddeye göre olguların EKG bulguları değerlendirildiğinde, kullanılan maddenin bilinmediği grupta ST değişikliği ve taşikardi 16 olgunun 10'unda, T değişikliği ise 3 olguda ortaya çıkarken; Bazudinle zehirlenen grupta 4 olgunun 4'ünde de ST değişikliği ve taşikardi ortaya çıkmaktaydı ($p<0.05$). Bradikardi hiç bir olguda saptanmamıştı.

Tablo 15. Zehirlenilen maddeye göre olguların biyokimyasal bulguları.

Zehir	n	Glikoz	SGPT	CK	LDH
Bilinmeyen	16	188±62	53±52	339±176	228±92
Bazudin	4	186±104	64±35	318±418	355±182
DDT	2	169±99	57±63	114	222
DDVP	1	129	18	120	203
ASYEM	1	156	50	172	151

Glikoz ve CK değerlerinin en yüksek olduğu grup zehir çeşidinin bilinmediği gruptu. SGPT ve LDH değerlerinin en yüksek olduğu grup ise, Bazudinle zehirlenen gruptu. ASYEM ile zehirlenen bir olguda ise glikoz ve CK değerleri hafif düzeyde yükselmişti. Zehirlendikten 720 dk. sonra getirilen olgu eksitus oldu. Zehirlenilen maddenin bilinmediği olguların biyokimyasal bulguları ile bazudinle zehirlenen olguların bulguları karşılaştırıldı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 3. Geldiği yere göre olgular.

Tablo 16. Zehirlenen olguların eğitim durumu.

	n	%.
Okur-yazar değil	2	8.3
İlkokul	16	66.7
Orta Okul	3	12.5
Lise	2	8.3
Yüksek Okul	1	4.2

Tablo 17. Zehirlenen olguların ekonomik statüsü.

	n	%.
Düşük	14	58.3
Orta	6	25.0
Yüksek	4	16.7

TARTIŞMA

OP entoksikasyonları ciddi morbidite ve mortalite sebebi olmalarından dolayı, acil hekimlik uygulamasında erken müdahale ile iyi neticeler alınabilinen tıbbi durumlardır. Tarımla uğraşan toplumlarda çeşitli OP bileşikleri yoğun biçimde kullanıldıklarından, değişik nedenlere bağlı olarak entoksikasyonlar meydana gelmektedir. Güçlü kolinesteraz inhibisyonu ve kolinerjik sinir uçlarını direkt olarak etkilemesi nedeniyle OP bileşikleri kuvvetli zehirlerdir (30).

Çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İlk ve Acil Yardım Kliniğine 1998 yılı içinde başvuran OP entoksikasyonları değerlendirildi. Prospektif ve tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmaya 5 erkek ve 19 kadın olgu alındı. OP entoksikasyonu olgularının demografik verileri değerlendirildiğinde: olguların yaş ortalaması 24 ± 11 'dir, cinsiyetine göre olgular incelendiğinde (Tablo 1, Şekil 1), olguların büyük kısmının kadın olduğu tespit edildi (19 olgu, %79.2); yalnız 5 olgu erkekti (%20.8), kadın/erkek oranı 3.8/1 olarak bulundu; olgularımızın yaşları 15 ile 51 yaşları arasında değişmekte, büyük bir kısmı 15-20 yaş aralığında yoğunlaşmaktaydı (13 olgu, %54.2), %54.2'sinin 20 yaş altında, %83.3'ünün 30 yaş altında olduğu görüldü (Tablo 4, Şekil 2). 5 olgu kaza, 19 olgu özkıyım nedeniyle oluşmuştu (Tablo 10).

İlk 24-48 saatlik zaman dilimi, OP entoksikasyonları için önemli bir zaman dilimidir. Ancak bu zaman dilimi yağda fazla miktarda çözünen OP için haftalarca sürebilir (31). Bizim çalışmamızda, olguların hastaneye getirilme süresi ortalama 190 ± 180 dk. olarak saptandı (Tablo 11). Zehirlenen olguların hastaneye geliş süresi Tablo 12'de incelendi. Olguların %58'i ilk 120 dk.da, %79'u ilk 240 dk.da getirilmiştir. 5 olgu 300 dk. ve üzerinde bir sürede getirilmiştir. 720 dk sonra getirilen bir kadın olgu, Nefroloji Kliniğinde eksitus oldu. Periferde bu tip hastalara müdahale edilir, ilk yardım prensipleri uygulanıp, olgular en kısa sürede ileri merkezlere ulaştırılabilirse, hastaların yaşam şansı daha fazla olmaktadır.

Agarwal çalışmasında (30), Hindistan'ın Ahmedabad Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran OP entoksikasyonlarını değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ki, 190 olgunun 128'i özkıyım, 32'si mesleksi, 30'u kazayla oluşmuştu. Yaşları 11 ile 60 yaş arasında değişmekte, kadın/erkek oranı 2.1/1 olup, hastaların büyük bir kısmı 21-30 yaşları arasında toplanmaktaydı. Finkelstein'in çalışmasında (32), OP nedeniyle İsrail Milli Zehir Kontrol Merkezine başvuran 53 hasta değerlendirilmiştir. 31 olgu 18 yaşın altındaydı. 15-18 yaş arasındaki olguların hepsi özkıyım olgusuydu. Yaşları 1 ile 73 yaş arasında değişmekte, hastaların büyük bir kısmı 21-30 yaşları arasında toplanmaktaydı.

Bizim çalışmamızda, olgular medeni haline göre incelendiğinde (Tablo 2), özkıyım nedeniyle başvuran olguların büyük kısmının bekar olduğu tespit edildi (%58.4) ($p<0.05$). Zehirlenen olguların eğitim durumu (Tablo 16) incelendiğinde, büyük kısmının ilköğretim (16, %66.7) mezunu olduğu görüldü. Tablo 17 incelendiğinde, zehirlenen olguların çoğunun düşük (14, %58.3) ekonomik statüde olduğu saptandı. Geldiği yere göre olgular değerlendirildiğinde (Tablo 3, Şekil 3), olguların büyük kısmının Diyarbakır ve ilçelerinden geldiği görüldü (12 olgu, %50).

Agarwal'ın çalışmasında (30), medeni haline göre olgular incelendiğinde, 98 olgunun evli, 92 olgunun bekar olduğu, evli olguların biraz daha fazla olduğu görülmektedir. Zehirlenen olguların eğitim durumu incelendiğinde, büyük kısmının %71.6 düşük eğitim düzeyine sahip olduğu, %24.2'sinin orta ve yalnızca %4.2'sinin yüksek eğitime sahip olduğu bildirilmiştir. Zehirlenen olguların %24.2'sinin düşük, %69.4'ünün orta, %9.5'unun yüksek ekonomik statüde olduğu bildirilmiştir. Agarwal'ın çalışmasında (30), olguların %74.7'sinin şehir, %25.3'ünün kırsaldan geldiği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, acil birime başvuru sırasında olguların %79.2'sine periferde atropin uygulanmıştı. PAM ise olguların %29.2'sine acil birimde uygulanmıştı (Tablo 9). Kullanılan maddeye göre olgular değerlendirildiğinde (Tablo 5), olguların büyük kısmının hangi OP bileşiğiyle zehirlendiği bilinmemekteydi (16 olgu, %66.7). EKG değişikliğine göre olgular Tablo 6'da gösterilmiştir. Taşikardi 14 olguda (%58.3), ST değişikliği 13 olguda (%54.2), T değişikliği 3 olguda (%12.5) görülürken; bradikardi olguların hiçbirinde görülmedi. Atropin ve PAM'in birlikte kullanıldığı olgularda daha yüksek oranda aritmiler görüldü (ancak anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı). Atropin ile PAM kullanılan, 7 olgunun 6'sında taşikardi ve ST değişiklikleri görülürken; yalnız bir olguda T değişikliği saptandı. Bizim olgularımızda ciddi aritmiler (supraventriküler ve ventriküler taşikardi) saptanmadı. Zehirlenen maddeye göre olguların EKG bulguları değerlendirildiğinde (Tablo 14), kullanılan maddenin bilinmediği grupta ST değişikliği ve taşikardi 16 olgunun 10'unda, T değişikliği ise 3 olguda ortaya çıkarken; Bazudinle zehirlenen grupta 4 olgunun 4'ünde de ST değişikliği ve taşikardi ortaya çıkmaktaydı ($p<0.05$). Bradikardi hiç bir olguda saptanmamıştı, bu hastalara ilk müdahalede atropin yapılmasından kaynaklanabilir.

Çevik A ve arkadaşlarının (13), akut OP entoksikasyonlarında EKG değişiklikleri konulu çalışmasında, OP entoksikasyonlarının erken döneminde EKG değişimleri, bu değişiklikler ile ilk plazma kolinesteraz aktiviteleri (pChEA) ve mortalite oranları (MO) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elli sekiz hastanın 44'ünde (%75.86) ortalama Q-T intervalinin uzadığı (0.4 sn), bir hastada sinüs aritmisi ve üç hastada ventriküler ekstrasistoller görüldüğü

bildirilmiştir. Sonuç olarak, OP zehirlenmesinin akut döneminde Q-T intervalinin uzadığı, pChEA'nin düşmesiyle Q-T intervalinin uzamasının artacağı ve EKG değişikliğinin entoksikasyonun ağırlık derecesi hakkında bilgi verebileceği öne sürülmüştür.

Agarwal'ın çalışmasında (30), olguların %25.3'ünde sinüs taşikardisi, %6.3'ünde ST segment değişiklikleri, %6.3'ünde sinüs bradikardisi ve %1.1'inde T değişiklikleri saptanmıştır.

Finkelstein'in çalışmasında (32), OP nedeniyle İsrail Milli Zehir Kontrol Merkezine başvuran 53 hasta KVS bulgularına göre değerlendirilmiştir. Hastalara yüksek doz obidoxim, relatif olarak daha düşük dozlarda atropin kullanılmıştır. 7 hasta hastanede yatarken eksitus olmuştur. 22 hasta KVS bulguları göstermiştir. Atropin ve obidoxim'in kümülatif olarak yüksek dozda kullanıldığı olgularda kardiyak aritmilerin daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. 4 hastada (%18) supraventriküler aritmi, 6 hastada (%27) asemptomatik uzun QT intervali, 4 hastada (%18) asemptomatik ventriküler prematür vuru, 8 hastada (%37) ventriküler taşikardi ve/veya "torsade de pointes" görülmüştür.

Rivera'nın çalışmasında (33) ise 14 olgunun hepsinin erkek olduğu, 8'inin özkıyım nedeniyle başvurduğu, olguların hiçbirinde KVS manifestasyonu görülmediği bildirilmiştir.

OP entoksikasyonlarında gerek hayvan deneylerinde, gerekse insan çalışmalarında hiperglisemi görüldüğü bildirilmiştir (32-36). Finkelstein'in çalışmasında (32) 53 olgunun, 5'inde SGOT ve SGPT seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Rivera'nın çalışmasında (7), 14 olgunun 10'unda lökositoz, 5'inde hiperglisemi, 4'ünde hipokalemi tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda, olguların biyokimyasal değerleri (Tablo 7) incelendiğinde, K: 8, Na: 4, Cl: 2 olguda düşük değerlerde bulunurken; glikoz: 21, CK: 14, SGOT: 9, SGPT: 8, LDH: 7, Cl: 5, olguda yüksek değerlerde bulunuyordu. Glikoz, SGPT, CK ve LDH Ortalama değerlerinin normalden yüksek olduğu görüldü.

Ortalama değerler incelendiği zaman SGPT, CK, LDH ve glikoz değerlerinin normalden yüksek olduğu görüldü. [SGPT: 54±46 (12-218), CK: 304±229 (83-945), LDH: 252±122 (102-511), glikoz: 182±68 (81-338)]. Glikoz ve CK değerlerinin en yüksek olduğu grup OP çeşidinin bilinmediği gruptu. SGPT ve LDH değerlerinin en yüksek olduğu grup ise, Bazudinle zehirlenen gruptu. ASYEM ile zehirlenen bir olguda ise glikoz ve CK değerleri hafif düzeyde yükselmişti. Zehirlendikten 720 Dk. sonra getirilen olgu eksitus oldu. Zehirlenilen maddenin bilinmediği olguların biyokimyasal bulguları ile bazudinle zehirlenen olguların bulguları karşılaştırıldı, aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05), (Tablo 15).

Tablo 8'de de görüldüğü gibi, lökosit değeri olguların büyük çoğunluğunda (21 olgu) yüksek bulundu (18.800 ± 8.800 , 6.700-38.000). Eritrosit değerleri ise 6 olguda yüksek, 1 olguda düşük bulunurken; 17 olguda normal sınırlardaydı. Diğer parametreler belirgin etkilenmemiştir.

Zehirlenen olguların semptom ve bulgularının görülme sıklığı (Tablo 13)'te gösterilmiştir. En sık görülen semptom ve bulgular: kusma (18, %75), bayılma (17, %70.8), taşikardi ve uyuklamaydı (14, %58.3). Refleks artışı ve midriazis ise olguların acile başvurusu esnasında saptanmadı.

Moral AR ve arkadaşlarının (2) 1986-1992 yıllarını kapsayan, 211 OP entoksikasyonu olgusunun retrospektif analizinde, yaşın 40'ın üstünde olmasının, oral yolla, suisid amaçlı alınıp, ilk saptanın plazma kolinesteraz aktivitesi (pChEA)'nin 400 U/L'nin altında, solunum yetersizliğinin olması, başvuruda aşırı hipersekresyon ve bilinç bozukluğu bulunmasının mortalite üzerine önemli etkileri olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında oksim grubu ajanların mortalite üzerinde azaltıcı bir rol oynamadığı öne sürülmüştür.

Agarwal'ın çalışmasında (30), kusma %96.8, bulantı %82.1, myozis %64.2, aşırı sekresyon %61.1 ve bulanık görme %54.7 en sık saptanan semptom ve bulgulardır.

Rivera'nın çalışmasında (33), en sık görülen semptom bulantı (6 olguda) ve en sık görülen bulgu ise artmış bronşial sekresyondur (8 olguda).

Sonuç olarak; bölgemizde OP bileşikleriyle entoksikasyonlar genç bireyleri, özellikle genç bekar kadınları etkilemekte, bunlarında büyük bir çoğunluğu özkıyım amaçlı olmaktadır. Bizim olgularımızdan ciddi aritmiler (supraventriküler ve ventriküler taşikardi) saptanmadı. EKG değişikliğine göre olgular incelendiğinde, olguları büyük kısmında taşikardi ve ST değişikliği görülürken; bradikardi olguların hiçbirinde görülmedi. Atropin ile PAM kullanılan olgularda taşikardi ve ST değişiklikleri daha sık görülürken; bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

SONUÇ

Çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İlk ve Acil Yardım Kliniğine 1998 yılı içinde başvuran OP entoksikasyonları değerlendirildi. Prospektif nitelikteki bu çalışmaya 5 erkek ve 19 kadın olgu alındı. 5 olgu kaza, 19 olgu özkıyım nedeniyle oluşmuştu. Zehirlenen olguların eğitim durumu incelendiğinde, büyük kısmının ilkokul (16, %66.7) mezunu olduğu görüldü. Zehirlenen olguların çoğunun düşük (14, %58.3) ekonomik statüde olduğu saptandı.

İlk 24-48 saatlik zaman dilimi, OP entoksikasyonları için önemli bir zaman dilimidir. Ancak bu zaman dilimi yağda fazla miktarda çözünen OP için haftalarca sürebilir. Bizim çalışmamızda, zehirlenen olguların hastaneye geliş süresi incelendiğinde, olguların %58'i ilk 120 dk.da, %79'u ilk 240 dk.da getirilmiştir. 5 olgu 300 dk. ve üzerinde bir sürede getirilmiştir. 720 dk. sonra getirilen bir kadın olgu, Nefroloji Kliniğinde eksitus oldu. Olguların hastaneye getirilme süresi ortalama 190 ± 180 dk. olarak saptandı.

Olguların biyokimyasal değerleri incelendiğinde, hipokalemi 8, hiponatremi 4, hipokloremi 2 olguda görülürken; Glikoz 21, CK 14, SGOT 9, SGPT 8, LDH 7, Cl 5, olguda yüksek değerlerde bulunuyordu. Ortalama değerler incelendiği zaman glikoz, SGPT, CK ve LDH değerlerinin normalden yüksek olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda lökosit değeri olguların büyük çoğunluğunda (21 olgu) yüksek bulundu (18.800 ± 8.800 , 6.700-38.000). Eritrosit değerleri ise 6 olguda yüksek, 1 olguda düşük bulunurken; 17 olguda normal sınırlardaydı. Diğer parametreler belirgin etkilenmemişti.

Bölgemizde OP bileşikleri ile entoksikasyonlar, genç bireyleri, özellikle genç bekar kadınları etkilemekte, bunlarında büyük bir çoğunluğu özkıyım amaçlı olmaktadır ($p < 0.05$). Olguların EKG değişiklikleri incelendiğinde, büyük kısmında taşikardi ve ST değişikliği görülürken; ciddi aritmiler (supraventriküler ve ventriküler taşikardi) saptanmadı. Atropin ile PAM kullanılan, olgularda taşikardi ve ST değişiklikleri daha sık görülürken; istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

ÖZET

Bu çalışmada bölgemizdeki organik fosfor entoksikasyonu olgularının, demografik verileri, laboratuvar bulguları ve klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İlk ve Acil Yardım Kliniğine 1998 yılı içinde başvuran organik fosfor entoksikasyonu olguları değerlendirildi. Prospektif nitelikteki bu çalışmada, 5 erkek ve 19 kadın olgu değerlendirildi. 5 olgu kaza, 19 olgu özkiyım nedeniyle oluşmuştu.

Organik fosfor entoksikasyonu olgularının demografik verileri değerlendirildiğinde: olguların yaş ortalaması 24 ± 11 'dir, cinsiyetine göre olgular incelendiğinde, olguların büyük kısmının kadın olduğu tespit edildi (19 olgu, %79.2); kadın/erkek oranı 3.8/1 olarak bulundu. Olgular yaşlarına göre değerlendirildiğinde %54.2'sinin 20 yaş altında, %83.3'ünün 30 yaş altında olduğu görüldü. Özkiyım nedeniyle başvuran olguların büyük kısmının bekar olduğu tespit edildi (%58.4) ($p < 0.05$). Olguların büyük kısmının ilkokul (16, %66.7) mezunu olduğu ve çoğunun düşük (14, %58.3) ekonomik statüde olduğu saptandı.

Acil birime başvuru sırasında olguların %79.2'sine periferde atropin uygulanmıştı. PAM ise olguların %29.2'sine acil birimde uygulanmıştı. EKG'leri incelendiğinde, taşikardi 14 olguda (%58.3), ST değişikliği 13 olguda (%54.2), T değişikliği 3 olguda (%12.5) görülürken; bradikardi olguların hiçbirinde görülmedi. Atropin ve PAM'in birlikte kullanıldığı olgularda daha yüksek oranda aritmiler görüldü, ancak anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Olguların biyokimyasal değerleri incelendiğinde, hipokalemi 8, hiponatremi 4, hipokloremi 2 olguda bulundu. Ortalama glikoz, SGPT, CK ve LDH değerlerinin normalden yüksek olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda lökosit değeri olguların büyük çoğunluğunda (21 olgu) yüksek bulundu (18.800 ± 8.800 , 6.700-38.000). Eritrosit değerleri ise 6 olguda yüksek, 1 olguda düşük bulunurken; 17 olguda normal sınırlardaydı. Diğer parametreler belirgin etkilenmemişti. Zehirlenen olguların semptom ve bulgularının görülme sıklığı incelendiğinde, en sık görülen semptom ve bulgular: kusma (18, %75), bayılma (17, %70.8), taşikardi ve uyuklamaydı (14, %58.3).

Sonuç olarak; 1. Olgularımızda ciddi aritmiler (supraventriküler ve ventriküler taşikardi) saptamadık. 2. Bölgemizde organik fosfor bileşikleri ile entoksikasyonlar genç bireyleri, özellikle genç bekar kadınları etkilemekte, bunlarında büyük bir çoğunluğu özkiyım amaçlı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 3. 4. Baskı, Feryal Matbaası, Ankara, 1989; 2160-2185.
2. Moral AR, Aşkar FZ, Çevik A, Ulukaya S, ve ark. Organik Fosfor Entoksikasyonlarının Klinik Değerlendirilmesi: 211 Vakanın Analizi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1993; 21 (5): 313-317
3. Grollman A, Grollman EF. Cholinergic drugs. in: Pharmacology and Therapeutics. 7th Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1970: 316-335.
4. Klein AS et al. Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation. Am J Med 1989; 86: 187.
5. Laurence DR, Bennett PN. Cholinergic and antimuscarinic drugs. in: Clinical Pharmacology. 7th Edition, Churchill Livingstone, Singapore, 1992: 381-391.
6. Moral AR, Çevik A, Aşkar FZ, Aşkar N, Araç N. Vaginal Yolla Oluşan Bir Organik Fosfor Zehirlenmesi (Olgu Sunumu). Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1993; 21 (5): 318-320
7. Somani SM et al. Kinetics and metabolism of intramuscular neostigmine in myasthenia gravis. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 64.
8. Olson KR, Becker CE. Poisoning. in: Ho MT, Saunders CE (Eds), Current Emergency Diagnosis and Treatment. 3th. Appleton and Lange, Connecticut, 1990: 470-71.
9. Doğan N, Oktay Ş, Dökmeci İ ve Ark. Otonom Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar. Editör: Dökmeci İ. Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul, 1992; 161-219.
10. Haddad LM. The carbamate, organochlorine and botanical insecticides; insect repellents. in: Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Haddad LM, Winchester JM (Eds), Saunders, Philadelphia, 1983: 711.
11. Duvoisin RC et al. Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. JAMA 1968; 206: 1963.
12. Olson KR, Bekher CE. Management of the poisoned patient. in: Katzung BG (ed), Basic & Clinical Pharmacology, 12 th ed. Appleton and Lange, Connecticut, 1998, 945-955.
13. Çevik A, Moral AR, Demirağ K, Hilmi Ömer A. Akut Organik Fosfor Entoksikasyonlarında EKG Değişiklikleri. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1995; 23 (3): 142-144

14. T.O.K. Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü: Ruhsatlı Zirai Mücadele İlaçları, Ankara, 1989.
15. Peduto VA, D'uva R, Piga M. Carbamate and OP poisoning. *Minerva Anestesiol* 1996; 62: 33-54.
16. Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM. OP poisoning: Peripheral vascular resistance- a measure of adequate atropinisation. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 61-68.
17. Cho Y, Matsuo N, Kamiya A. Determination of OP pesticides in biological samples of acute poisoning by HPLC with diode-array detector. *Chem Pharm Bull Tokyo* 1997; 45: 737-740.
18. Midilli K (Çev. Ed.). Toksikoloji. Acil Tıp I.Cilt. Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ, İstanbul, 1997: 253-302.
19. Aslan S. Zehirlenme tedavisinde kullanılan ilaçlar. Modern teşhis, ilaç ve tedavi I.Cilt. Beta Basım Yayın Dağıtım AŞ, İstanbul, 1985: 911-919.
20. Tsatsakis AM, Aquiridakis P, Michalodimitrakakis MN et al. Experiences with acute OP poisonings in Crete. *Vet Hum Toxicol* 1996; 38: 101-107.
21. Bardin PG, VanEedan SF, Moolman JA, Fodon AP, Joubert JR. OP and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1433-1441.
22. Berkow R. (Ed). Zehirlenmeler. The Merck Manuel. Cilt 2, 2. Baskı (Türkçe), Merck Yayıncılık, İstanbul, 1987: 1763-1779.
23. Sezer R. Zehirlenmeler. Dahili ve Cerrahi Acil Hastalıklar. 3. baskı. Değerli Ü (Editör). Fatih Gençlik Matbaası, İstanbul, 1979: 492-512.
24. Shannon BE. Poisoning and ingestions. in: Jenkins J, Loscalzo J, Braen ER (Eds), *Manuel of Emergency Medicine*. Third edition, Little and Brown Company, Boston, 1995: 435-492.
25. Hunter CG et al. Pharmacodynamics of dieldrin. *Arch Environ Health* 1969; 18: 12.
26. Dökmeci İ. Tarım ilaçları ile akut zehirlenmeler. Toksikoloji: Akut Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. 2.Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1994: 362-411.
27. Klassen CD. Nonmetallic Environmental Toxicants: Air Pollutants Solvents, Vapors and Pesticides. in: Hardman JG, Limbird LE (Eds). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed., Mc Graw Hill, Newyork, 1996: 1673-1697.
28. Meyers FM, Jawetz E, Goldfien A. Common environmental toxic agents. in: *Review of Medical Pharmacology*. 7th Edition, Lange Medical Publications, California, 1980: 692-701.
29. Wagner SL. *Clinical Toxicology of Agricultural Chemicals*. Noyes Data Corporation, New Jersey, 1983: 205-278.

30. Agarwal SB. A clinical, biochemical, neurobehavioral, and sociopsychological study of patients admitted to hospital as a result of 190 patients admitted to hospital as a result of acute organophosphorus poisoning. *Environmental Research* 1993; 62: 63-70.
31. Hu H, Speizer FE. Environmental and occupational hazards. in: Fauci AS et al. (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed., Mc Graw Hill, Newyork, 1998; 2521-44.
32. Finkelstein Y, Kushnir A, Raikhlin-Eisenkraft B, Taitelman U. Antidotal therapy of severe acute organophosphate poisoning: A multihospital study. *Neurotoxicology and Teratology* 1989; 11: 593-96.
33. Rivera JA, Rivera M. Organophosphate poisoning. *Bol Asoc Med P R* 1990; 82: 419-22.
34. Ben-ami H, Ben-Haim SA, Edoute Y et al. Direct effects of phosphamidon on isolated working rat heart electrical and mechanical function. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 110: 429-434.
35. Sancho E, Ferrando MD, Andreu E. Sublethal effects of OP insecticide on the European eel, *Anguilla anguilla*. *Ecotoxicol Environ Saf* 1997; 36: 57-65.
36. Demael A, Lepot D, Cossarini DM, Monod G. Effect of lindane on carp (*Cyprinus carpio*). *Ecotoxicol Environ Saf* 1987; 13: 346-51.