



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

**AKUT ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMELERİNDE**  
**KARDİYAK VE NÖROMUSKÜLER ETKİLENİM**

**Dr. Mehmet YÜZÜGÜLLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ**

**ADANA - 2012**



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

**AKUT ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMELERİNDE**  
**KARDİYAK VE NÖROMUSKÜLER ETKİLENİM**

**Dr. Mehmet YÜZÜGÜLLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ**

**ADANA – 2012**

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimimde her zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktarmaya çalışan, mesleki bakış açımı değiştiren ve geliştiren, desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, hocam Sayın Prof. Dr. Yüksel GÖKEL'e, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet SEBE'ye teşekkür ederim.

Tezimde katkıları olan Adli Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına, Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Ayşe Filiz KOÇ'a, Nöroloji Anabilim Dalı asistanlarına, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU'na teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince sevgi, saygı ve destelerini esirgemeyen Acil Tıp Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma, hemşirelerine ve birlikte mesai yaptığımız tüm Acil Tıp çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık gibi zorlu süreçte her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, beni ben yapan çok değerli anne ve babama teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Mehmet YÜZÜGÜLLÜ

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Organo Fosfat Bileşikleri	3
2.1.1. Toksikokinetikler ve Organizmaya Giriş Yolları	3
2.1.2. Toksikodinamikler ve Etki Mekanizmaları	4
2.1.3. Kimyasal Sınıflama	5
2.1.3.1. Kimyasal Özellikler	6
2.1.3.2. Biyokimyasal Özellikler	7
2.1.4. Klinik Bulgular	8
2.1.4.1. Muskarinik Bulgular	8
2.1.4.2. Nikotinik Bulgular	9
2.1.4.3. Santral Sinir Sistemi Bulguları	9
2.1.4.4. Organo Fosfat Bileşiklerinin Diğer Etkileri	9
2.1.4.4.1. İntermediate Sendromu	9
2.1.4.4.2. Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri	10
2.1.4.4.3. Metabolizma ve Endokrin Sistem Üzerine Etkileri	10
2.1.4.4.4. Üreme Üzerine Etkileri	11
2.1.4.4.5. Kalp Üzerine Etkileri	11
2.1.4.4.6. Nörolojik Etkileri (Gecikmiş Polinöropati)	13
2.1.5. Tanı Yöntemleri	15
2.1.5.1.Klinik Tanı	15
2.1.5.2. Laboratuvar Tanısı	16
2.1.5.3. Farmakolojik Tanı	17
2.1.6. İzlem ve Tedavi	18
2.1.6.1. Antidot Tedavisi	19
2.1.6.1.1. Atropin	20
2.1.6.1.2. Glikopirolat	20
2.1.6.1.3. Skopolamin	21
2.1.6.1.4. Oksimler (Kolinesteraz Reaktivatörleri)	21
2.1.6.1.4.1. Oksim Tedavisinin Etkinliğini Azaltan Durumlar	21
2.1.6.1.4.2. Oksimlerin Zararlı Etkileri	22
2.1.6.1.4.3. Sık Kullanılan Oksimler	22
2.1.6.1.4.3.1. Pralidoksim	22
2.1.6.1.4.3.2. Obidoksim	22
2.1.6.1.4.3.3. HI-6 Diklorid	22

2.1.6.1.4.3.4. HLö-7	23
2.1.6.1.4.3.5. Etkinliklerinin Karşılaştırılması	23
2.1.6.2. Diazepam	23
2.1.6.3. Tedavide Güncel Yaklaşımlar	23
2.2. Karbamatlar	24
2.2.1. Epidemiyoloji	24
2.2.2. Patofizyoloji	24
2.2.3. Klinik Bulgular	25
2.2.4. Tanı	25
2.2.5. Tedavi	25
2.2.6. Takip ve Taburculuk	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Serum Organo Fosfat Düzeylerinin Ölçümü	27
3.2. Elektrokardiyografik Değerlendirme	28
3.3. Biyokimyasal İncelemeler	28
3.4. Organo Fosfata Bağlı Nöromusküler Değerlendirme	28
3.5. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	63

## TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Organofosfat Bileşiklerinin Etkilerine ve Kimyasal Özelliklerine Göre Sınıflandırılması	6
Tablo 2. Toksik Sendromlar ( Toksidromlar )	16
Tablo 3. Organofosfat Zehirlenmesinde Tedavi	18
Tablo 4. Sinir İleti Değerlerinin Normal Sınırları	29
Tablo 5. Hastaların Zehirlenme Şekli ve Sonlanım	31
Tablo 6. Hastaların Adli Toksikoloji Analizleri	32
Tablo 7. Hastaların Başvuru Anındaki Vital Bulguları	33
Tablo 8. Hastaların Acil Servise Başvuru Anında ve Sonrasında EKG Ritm Değerlendirmeleri	33
Tablo 9. Hastaların Acil Servise Başvuru Anında ve Sonrasında QT Uzunluğu Değerlendirmeleri	34
Tablo 10. Hastaların EKG Bulguları ve Takipleri	34
Tablo 11. Toksikoloji Analizinde Tarım İlaçları Tespit Edilen Hastaların EKG Bulguları	36
Tablo 12. Hastaların Nörolojik Değerlendirmeleri	41

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Hastaların Ortalama Serum Kreatin Kinaz Seviyeleri	37
Şekil 2. Hastaların Ortalama Serum Kreatin Kinaz-MB Seviyeleri	38
Şekil 3. Hastaların Ortalama Serum Troponin-T Seviyeleri	39
Şekil 4. Hastaların Ortalama Serum Pseudokolinesteraz Seviyeleri	40

## KISALTMA LİSTESİ

<b>AChE</b>	: Asetilkolinesteraz
<b>OP</b>	: Organofosfat
<b>NTE</b>	: Nöropati target esteraz
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EMG</b>	: Elektromyografi
<b>VEP</b>	: Görsel Uyarılmış Potansiyel
<b>SEP</b>	: Somatosensöriyel Uyarılmış Potansiyel
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>AV</b>	: Atriyoventriküler
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>TSH</b>	: Troid stimule edici hormon
<b>TdP</b>	: Torsades de pointes
<b>2-PAM</b>	: Pralidoksim
<b>IV</b>	: Intravenöz
<b>CK</b>	: Kreatin kinaz
<b>Ck-MB</b>	: Kreatin kinaz-MB
<b>PKE</b>	: Pesudokolinesteraz
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus

## ÖZET

### **Akut Organofosfat Zehirlenmelerinde Kardiyak Ve Nöromusküler Etkilenim**

**Amaç:** Organofosfat zehirlenmelerinin kardiyak ve nöromusküler etkileri ile ilgili bilgiler sınırlı yayın ve olgu sunumlarına dayanmaktadır. Bu çalışmada akut organofosfat zehirlenmelerinde organofosfatın tipini, kardiyak ve nöromusküler etkilenimini araştırmayı ve bunun acil yaklaşım ve tedaviye katkısını belirleyerek organofosfat zehirlenmesine bağlı gelişen olası komplikasyonların önlenmesi, ölüm ve sakatlıkların azaltılması amacıyla sonraki yapılacak çalışmalara yol gösterici olmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** İleriye dönük olarak yapılan bu çalışmada fakülte etik kurulunun onayı alındıktan sonra 2 yıl boyunca Organofosfat zehirlenmesini düşündüren kolinerjik zehirlenme bulgularıyla Acil Servise başvuran 15 yaş üstü 46 hasta değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, ek hastalık, organofosfatın alınma yolu, organofosfatın tipi, başvuru anındaki, 6. ve 12. saatteki kardiyak belirteçler (Elektrokardiyografi bulguları, serum kreatin kinaz, kreatin kinaz-MB, troponin T) ve pseudokolinesteraz değerleri kaydedildi. Uygun ilk değerlendirme ve tedavi sonrası hastaların nöromusküler etkilenimi değerlendirmek için Elektromyografi, Görsel uyarılmış potansiyel, Somatosensöriyel uyarılmış potansiyel incelemeleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza 27'si (%58,7) kadın, 19'u (%41,3) erkek toplam 46 hasta alındı. Zehirlenmelerin %91,3'ü intihar amaçlı ağız yoluyla olmakta iken %8,7'si kaza ile maruziyet sonrası meydana geldi. En sık görülen kardiyak bulgu sinüs taşikardisi (%30,4) idi. Bunu takiben uzamış QT mesafesi (%15,2), T negatifliği (%4,3), sol dal bloğu (%2,2), sağ dal bloğu (%2,2), nodal ekstra sistol (%2,2) görüldü. Kardiyak enzimlerden, kreatin kinaz yükseliği %65,2, kreatin kinaz-MB yüksekliği %52,2, Troponin-T yüksekliği ise %4,3 idi. Başvuru anında %76,1 hastanın Pseudokolinesteraz değerleri düşüktü ve Organofosfat zehirlenmesini destekledi. Yirmi hastaya yapılan Elektromyografi incelemesinde sinir ileti çalışmaları normal bulundu. Olgular hepsinde motor son plak işlevleri normal olarak değerlendirildi. Dört (%20,0) hastada görsel uyarılmış potansiyel, 3 (%15,0) hastada somatosensöriyel uyarılmış potansiyel incelemelerinde latans ve/veya amplitüd asimetrisi saptandı. Hastalar tam iyilik haliyle taburcu edildi.

**Sonuç:** Organofosfat zehirlenmesinde kardiyak etkilenimin mekanizması halen tam olarak anlaşılammakla birlikte klinikte kardiyak etkilenime bağlı bulgular önemli bir yer tutmaktadır. Organofosfat zehirlenmesinde elektronörografi, repetitif çalışma ve P300 çalışmaları olmasına rağmen uyarılmış potansiyel çalışmalarına rastlanmamıştır. Organofosfat zehirlenmesinde kardiyak ve nöromusküler etkilenimi göstermek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Organofosfat zehirlenmesi, Kardiyak etkilenim, Nöromusküler etkilenim

## ABSTRACT

### Cardiac And Neuromuscular Effects Of Acute Organophosphate Poisoning

**Aim:** The knowledge about cardiac and neuromuscular effects of organophosphate poisoning depends on limited publications and case reports. In this study, we aimed to determine the agent type, cardiac and neuromuscular effects of organophosphate poisoning and the influence of these information in clinical approach and treatment modalities that will guide further studies to prevent complications, disability and death.

**Materials and methods:** In this prospective study conducted for 2 years with the approval of ethical committee, 46 patients older than 15 years old who were admitted with cholinergic complaints with suspected organophosphate poisoning were evaluated. The demographic properties of the patients (age, gender), comorbidities, the route of exposure, the type of agent, serum pseudocholinesterase levels and cardiac markers ( Electrocardiographic findings, Creatine kinase, Creatine kinase-MB, Troponin-T ) on admission, 6th and 12th hours were recorded. After proper primary assesment and treatment Electromyography, Visuel evoked potential, Somatosensory evoked potential were performed to evaluate the neuromuscular affect.

**Results:** Forty six patients, 27 (58,7%) females and 19 (41,3) males were included in our study. Of this 91,3% was suicidal where 8,7% was accidental exposure. The most common Electrocardiographic finding was sinus tachycardia (30,4%). While long QT interval (15,2%), negative T wave (4,3%), left bundle branch block (2,2%), righth bundle branch block (2,2%), nodal extra systole (2,2%) were ather common findings. The elevated Creatine kinase was 65,2%, Creatine kinase-MB 52,2% and Troponin-T 4,3% as cardiac biomarkers, 76,1% of patients had decreased pseudochoolinesterase levels supporting organophosphate poisoning. Electromyograhya of 20 patients were normal with normal neuromuscular junction functions. Latency and/or amplitude asymmetry were found in 4 (20%) patients in Visuel evoked potential and 3 (15%) patients in Somatosensory evoked potential. All of the patients were discharged without sequela.

**Conclusion:** All though the mechanism of cardiac affects of organophosphate poisoning is still adilemma, this is an important clinical entity. There is no evoked potential studies performed in organophosphate poisoning althoung electroneurography repetitive and P300 studies exist in literatüre. More further studies are needed to evaluate the cardiac and neuromuscular effects of organophosphate poisoning.

**Keywords:** Organophosphate poisoning, cardiac effects, neuromuscular effects

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsektisitler; insektlerin öldürülmesinde kullanılan bileşikler ve ilişkili türlerdir. Organofosfatlı insektisitler sebze, meyve ve diğer tarım ürünlerinin korunması amacıyla tüm dünyada 1970'lerden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde Adana'nın da içinde bulunduğu Çukurova bölgesi tarımın en yaygın yapıldığı bölgedir. Dolayısıyla bu bölgede tarım ilaçları da daha yoğun ancak bilinçsiz olarak kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Organofosfat zehirlenmesi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir önlenebilir sağlık problemidir. Maruziyet veya inhalasyon yoluyla kazara zehirlenmeler olsa da genellikle ciddi zehirlenmeler intihar amaçlı alımdan sonra meydana gelmektedir.<sup>2</sup> Geçmişte yüksek oranda ölüm rapor edilmiş ve bunun nedeni, tanı gecikmesi ve hatalı tedaviye bağlanmıştır.<sup>3</sup> Bu bileşimlerle birlikte olan kardiyak komplikasyonlar genellikle ağır ve ölümcül olabilir. Eğer erken tanı konulursa ve uygun tedavi edilirse organofosfat zehirlenmesine bağlı ölüm ve sakatlıklar önlenebilir.<sup>4</sup>

Organofosfatlı insektisitleri, kolinerjik kavşakta aşırı uyarıma neden olan asetilkolinesteraz (AChE) ve kolinesteraz enzimlerini inhibe eder.<sup>5</sup> Klinik seyir arasındaki farklar, farklı organofosfatlı insektisitlerin özelliklerine ve onların AChE'yi düşürücü etkilerine dayanmaktadır.<sup>6,7</sup> Bilindiği gibi herediter eksiklik, karaciğer yetmezliği, malnutrisyon, kokain, kodein, demir eksikliği anemisi, morfin ve süksilinkolin gibi ilaçlar tarafından salınımı uyarılan serum kolinesterazı yüksek değişkenlik gösterir; bu da eğer önceki kan seviyesi bilinmiyorsa organofosfat zehirlenmesinde bu enzimi kötünün iyisi bir belirteç yapar.<sup>8</sup>

Organofosfatların kalp üzerine etkilerinin boyutu, sıklığı ve patogenezi net olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, yeni bir çalışmaya göre mortalite oranı ciddi bir yönetimin ardından oldukça azalmaktadır. Güncel bilgilerin çoğunluğu sınırlı çalışmalara ve vaka raporlarına dayanmaktadır. Bu nedenle birçok hekim organofosfat zehirlenmesinin komplikasyonlarının tamamen farkında olmayabilir.<sup>10</sup>

Organofosfat ve karbamatların neden olduğu kardiyotoksisitenin mekanizması hala belirsizdir. Ludomirsky'nin yaptığı çalışmada organofosfat zehirlenmesi sonrası oluşan kardiyak toksisitenin 3 fazı tanımlanmıştır: Faz 1; artmış sempatik tonusun kısa

periyodu, Faz 2; parasempatik aktivitenin uzamış periyodu, Faz 3; Q-T uzamasını takip eden torsades de pointes ve sonrasında ventriküler fibrilasyondur.<sup>11</sup> Hem sempatik hem de parasempatik aşırı aktivitenin miyokard hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Organofosfat ve karbamat zehirlenmesi ile ilişkili kardiyak toksisite birden fazla mekanizma ile meydana gelmektedir. Olası mekanizmalar; sempatik ve parasempatik aşırı aktivite, hipoksemi, asidoz, elektrolit bozukluğu ve bileşimlerin miyokardiyuma direk toksik etkisidir.<sup>10</sup>

Organofosfatların nörolojik komplikasyonları ender olarak görülmektedir. Uygun tedavi ile hastaların çoğunda bu olay görülmemektedir. Genellikle organofosfat bileşiğine maruz kalınmasından sonraki 14-28. günlerde görülmektedir. Genelde simetrik periferik kas güçsüzlüğü vardır ve duysal bozuklukta eşlik edebilir. Ancak duysal bozukluk motor bozukluktan daha hafiftir. Bu olaydan sinir dokusunda bulunan nöropati target esteraz (NTE) enziminin fosforilasyonu sorumlu olabilir ve membrana bağlı yüksek katalitik esteraz aktivitesine sahiptir. Ancak fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir.<sup>1,14,15,16,17</sup>

Nöromuskuler etkilenimi önlemek, organofosfat zehirlenmesine bağlı gelişen sakatlıkları azaltmaktadır. Nöromuskuler etkilenimi değerlendirmede kullanılan yöntemler; Elektromyografi (EMG), Somatosensöriyel Uyarılmış Potansiyel (SEP), Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP)'dir. EMG, kas ve periferik sinirlerin elektriksel aktivitesinin kaydedildiği, fonksiyonlarının ölçüldüğü bir teşhis yöntemidir. SEP, afferent periferik sinir liflerinin uyarılmasının ardından periferik ve merkezi sinir sistemi kaynaklı bir dizi potansiyelin kaydedilmesidir. VEP, retinadan oksipital kortekse kadar görme yollarının fonksiyonunu yansıtmakla birlikte, özellikle ön (prekiazmatik) görme yollarındaki iletim bozukluğunu göstermede duyarlıdır.

Bu çalışmada akut organofosfat zehirlenmelerinde organofosfatın tipini, kardiyak ve nöromusküler etkilenimini araştırmayı ve bunun acil yaklaşım ve tedaviye katkısını belirleyerek organofosfat zehirlenmesine bağlı gelişen olası komplikasyonların önlenmesi, ölüm ve sakatlıkların azaltılması amacıyla sonraki yapılacak çalışmalara yol gösterici olmayı hedefledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Organofosfat Bileşikleri

Organofosfat bileşikleri tüm dünyada yaygın olarak evlerde, bahçelerde, tarımda ve veterinerlikte kullanılmaktadır. Ayrıca, kimyasal silah yapımında da kullanılmaktadırlar. Oldukça toksiktir ve hayatı tehdit edebilirler. Organofosfat alımına bağlı oluşan zehirlenmenin ölüm oranı oldukça yüksektir ve ölümler genellikle geçikmiş veya uygunsuz tedavinin sonucudur. Her yıl dünyada 100.000'den fazla kişi bu bileşiklerle zehirlenmektedir. İntihar amaçlı girişimlerin yaklaşık % 30'u ölümlerle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık zehirlenme nedenlerinden birisidir. Yoğunbakım tedavisi gerektiren zehirlenmeler içerisinde ön sıralarda yer almaktadır. Zehirlenmeler tarım işçilerinde ve çocuklarda yaygındır. Kolay elde edilebilmeleri nedeniyle özellikle kırsal alanda yaşayan veya tarımla uğraşan kesimde intihar amaçlı olarak sık başvurulan bileşiklerdir.<sup>18,19,14</sup>

Organofosfatlar fosforik asit ve fosfotioik asit türevleridir. Bileşiklerin toksikokinetikleri ve toksikodinamikleri yan zincirler tarafından belirlenir. İki yüzden fazla organofosfat bileşiği mevcuttur.<sup>20,14</sup>

#### 2.1.1. Toksikokinetikler ve Organizmaya Giriş Yolları

Organofosfat bileşikleri deri, göz, mukozalar, gastrointestinal sistem ve solunum sisteminden hızla emilebilir. Solunum yolu ile zehirlenmelerde belirtiler hızlı başlar. Hastanın ortamdaki uzaklaştırılması etkiyi azaltabilir. Deri yolu ile olan zehirlenmelerde emilim yavaştır, ancak hastaneye daha geç geldikleri için daha ciddi olabilir. Ağız yolu ile alımlar ya yanlışlıkla çocuk ve yaşlılar tarafından alınmasıyla ya da özkıyım amacıyla alınması şeklinde oluşur. Parenteral alımlar ile ilgili olgular bildirilmiştir. İntra venöz (IV) alımlarda bulgular erken başlar ve daha ağır seyreder.

Organofosfat bileşikleri karaciğer, yağ dokusu ve böbreklere dağılır ve birikir. Bileşikler fosfat üzerinde bulunan atomlara göre sınıflandırılırlar. Dört atomu da oksijen içerenlere fosfatlar, kükürt içerenlere fosfotioatlar, azot içerenlere fosforamidler, azot ve kükürt içerenlere fosforamidotionatlar, karbon içerenlere fosfonatlar, karbon ve kükürt içerenlere fosfonotionatlar denmektedir. Fosfotioatlar (P=S) fosfatlardan (P=O) daha lipofildir. Bu nedenle yağ dokusunda daha fazla birikim gösterirler. Fosfotioatlar sitokrom P450'ye bağımlı olarak oluşan oksidatif desülfürasyon ile aktif fosfatlara dönüşürler. Bu yüzden bu grupta belirtiler daha geç oluşur. Eğer bileşik yağda çözünen veya metabolik aktivasyon gerektiren gruplardan birinde yer almıyorsa belirtiler 12 saat içinde görülür. Yağ dokusunda depolandıkları için organizmadan uzaklaştırılmaları yavaşır ve daha lipofilik olanlarda birkaç gün alabilir.<sup>14,21</sup>

### **2.1.2. Toksikodinamikler ve Etki Mekanizmaları**

Organofosfat ve karbamat bileşikleri asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederler.<sup>22</sup> Asetilkolinesteraz (gerçek veya eritrosit asetilkolinesteraz) başlıca eritrosit membranında, iskelet kasında ve sinir dokusunda bulunur. Serum kolinesteraz (psödokolinesteraz veya butirilkolinesteraz) serum, pankreas, karaciğer, beyin ve kalpte bulunur. Kolinesteraz inhibisyonu, asetilkolin reseptörlerinin aşırı uyarılması ile sonuçlanan sinir sinaplarında ve nöromuskuler kavşakta asetilkolin birikimine neden olur. Asetilkolin; merkezi, somatik ve otonomik sinir sisteminde major nörotransmitterdir. Kolinesterazın rolü, asetilkolini inaktif bileşenleri olan asetik asit ve koline hidrolize etmektir. Başlangıçta oluşan asetilkolinin aşırı stimülasyonunu merkezi sinir sisteminde (MSS), otonomik gangliyonlarda, parasempatik ve bazı sempatik sinir sonlarında ve somatik sinirlerde kolinerjik sinaptik iletimin paralizi takip eder. Asetilkolin fazlalığı santral ve periferal klinik toksidrom olarak ortaya çıkan kolinerjik krize neden olur. Motor son plaklarda asetilkolin birikimine bağılı olarak ortaya çıkan nikotik (sempatomimetik) etkiler, kas fasilasyonları ile sonuçlanan iskelet kaslarının kalıcı depolarizasyonu, kas güçsüzlüğü, hipertansiyon ve taşikardidir. Düz kaslardaki potansiyel postganglionik parasempatik aktiviteye bağılı muskarinik etkiler, tüm organlarda (örneğin göz, akciğer, mesena, gastrointestinal, sekretuar bezler) düz kas kontraksiyonlarına ve bradikardiye neden olur veya ventriküler disritmilerle

sonuçlanan sinüs nodu ve AV nod iletiminin zayıflamasına sebep olabilir. Asıl belirti ve bulgular nikotinik ve muskarinik reseptörler arasındaki dengeye bağlıdır.<sup>23,24</sup>

Organofosfat-kolinesteraz bağı, farmakolojik müdahale olmaksızın spontan geri dönmez ve 24-48 saatlik devamlı bağlanmada kolinesterazda geri dönüşümsüz yıkım oluşturur. Buna “yaşlanma” (aging) adı verilir. Yaşlanma, enzimin spontan ya da oksime bağlı olarak aktivite olamadığı bir durumdur ve fosforil grubu enzime bağlı kalarak, kalıcı kimyasal değişikliğe yol açar. Yaşlanma, ajanlara göre farklı zamanlarda olur. Yaşlanmadan kurtuluş yalnızca yeni enzim üretimiyle sağlanır. Yaşlanma ne kadar hızlı olursa, reaktivasyon tedavileri o kadar az etkili olur. Oksimlerin etkili olabilmesi için bu süreçten önce uygulanmaları gerekir. Karbamat-kolinesteraz bağı 4-8 saatte spontan geri döner ve normal kolinesteraz molekülü çöker.<sup>23,25</sup>

Organofosfat ve karbamatlar aynı patofizyolojik mekanizmaya ve benzer klinik özelliklere sahiptirler. Bununla beraber, karbamatlar daha az toksik ve MSS’ne zayıf nüfuz ederler ve benzer olmasına rağmen daha kısa ve iyi huylu klinik gidiş gösterirler.<sup>23</sup>

### 2.1.3. Kimyasal Sınıflama

Zehirlenmenin derecesi neden olan bileşiğe göre değişiklikler gösterir. Organofosfat bileşiklerinin yıkımı esas olarak karaciğerde hidroliz ile oluşur ve bileşikler arasında farklılıklar gösterir. Bazı organofosfat bileşiklerinin yıkımları yavaştır ve yağ dokusunda önemli miktarda birikirler. Metilparathion ve diazinon gibi bazı bileşiklerin lipid çözünürlükleri yüksektir ve yağ dokusundan yeniden salınımına bağlı olarak gecikmiş toksisite bulgularına yol açabilirler. Birçok bileşik tionlardan (P=S) oksonlara (P=O) kolaylıkla dönebilirler. Bu dönüşüm doğada oksijen ve ışığın, vücutta ise karaciğer mikrozomlarının etkisi ile oluşur. Oksonlar tionlardan daha toksiktir, fakat oksonlar daha kolay yıkıma uğrarlar.<sup>20,15,1</sup> Dünya Sağlık Örgütü’nün organofosfat bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre yaptığı sınıflama Tablo 1’de görülmektedir.<sup>15,26</sup>

### 2.1.3.1. Kimyasal Özellikler

Organofosfatlı insektisitler normal olarak ester, tiol ester veya fosfor içeren asitlerden elde edilen asit-anhidritlerdir.<sup>20,15</sup>

**Tablo 1. Organofosfat Bileşiklerinin Etkilerine ve Kimyasal Özelliklerine Göre Sınıflandırılması<sup>15,26</sup>**

<b>Sınıf Ia. Aşırı tehlikeli</b>	<b>Kimyasal özellik</b>	<b>Sınıf Ib. Çok tehlikeli</b>	<b>Kimyasal özellik</b>
<i>Chlorfenvinphos</i>	Fosfat	<i>Azinphos-ethyl</i>	Fosfonotiyonat
<i>Coumaphos</i>	Fosfotiyonat	<i>Azinphos-methyl</i>	Fosfotiyonat
<i>Demeton</i>	Fosfotiyonat	<i>Bromophos-ethyl</i>	Fosfotiyonat
<i>Disulfoton</i>	Fosfotiyonat	<i>Demeton-S-methyl</i>	Fosfotiyonat
<i>Ethoprophos</i>	Fosfotiyonat	<i>Dichlorvos</i>	Fosfat
<i>Fenamiphos</i>	Fosforamid	<i>Dicrotophos</i>	Fosfat
<i>Fensulfotiyon</i>	Fosfotiyonat	<i>Fenthion</i>	Fosfotiyonat
<i>Fonophos</i>	Fosfonotiyonat	<i>İsofenphos</i>	Fosforamidotiyonat
<i>Leptophos</i>	Fosfonotiyonat	<i>Methamidophos</i>	Fosforamidotiyonat
<i>Mephosfolan</i>	Fosforamid	<i>Methidathion</i>	Fosfotiyonat
<i>Mevinphos</i>	Fosfat	<i>Monocrotophos</i>	Fosfat
<i>Parathion</i>	Fosfotiyonat	<i>Omethoate</i>	Fosfonotiyonat
<i>Parathion-methyl</i>	Fosfotiyonat	<i>Pirimphos-ethyl</i>	Fosfotiyonat
<i>Phorate</i>	Fosfotiyonat	<i>Propetamphos</i>	Fosforamidotiyonat
<i>Phosfolan</i>	Fosfonoamidotiyonat	<i>Thiometon</i>	Fosfotiyonat
<i>Phosphamidon</i>	Fosfat	<i>Triazophos</i>	Fosfonat
<i>Prothoate</i>	Fosfotiyonat	<i>Vamidothion</i>	Fosfotiyonat
<i>Sulfotep</i>	Fosfotiyonat		
<i>TEPP</i>	Fosfat		
<i>Terbufos</i>	Fosfotiyonat		
<i>Trichloronat</i>	Fosfonotiyonat		
<b>Sınıf II. Orta derecede tehlikeli</b>	<b>Kimyasal özellik</b>	<b>Sınıf III. Hafif tehlikeli</b>	<b>Kimyasal özellik</b>
<i>Chlorpyrifos</i>	Fosfotiyonat	<i>Acephate</i>	Fosforamidotiyonat
<i>Diazinon</i>	Fosfotiyonat	<i>Bromophos</i>	Fosfotiyonat
<i>Dichlofenthion</i>	Fosfotiyonat	<i>Malathion</i>	Fosfotiyonat
<i>Dimethoate</i>	Fosfotiyonat	<i>Pirimiphos-methyl</i>	Fosfotiyonat
<i>Ethion</i>	Fosfotiyonat	<i>Trichlorfon</i>	Fosfonat
<i>Fenitrothion</i>	Fosfotiyonat		
<i>Phosmet</i>	Fosfotiyonat		
		<b>Sınıf IV. Akut tehlike olasılığı yok</b>	<b>Kimyasal özellik</b>
<i>Phoxim</i>	Fosfonoamidotiyonat	<i>Chlorphoxim</i>	Fosfotiyonat
<i>Profenofos</i>	Fosfotiyonat	<i>Chlorpyrifos methyl</i>	Fosfotiyonat
<i>Prothiofos</i>	Fosfotiyonat	<i>Temephos</i>	Fosfotiyonat
<i>Sulprofos</i>	Fosfotiyonat	<i>Tetrachlorvinphos</i>	Fosfat

### 2.1.3.2. Biyokimyasal Özellikler

Organofosfatlar AChE ve diğer kolinesterazlarla etkileşir. Ancak bu etkileşimin derecesi bileşiğin cinsine, yapısına ve enzimden enzime farklılıklar gösterir. İnhibisyon için bileşiklerin okson (P=O) formunda olması gerekir. Tioatlar (P=S) normalde önemli inhibitörler değildir, fakat oksonlara metabolize olarak aktif hale gelebilirler. Zehirlenme bulgularının ortaya çıkış süresi oksonların dolaşımında artış süresi ile yakından ilişkilidir.<sup>20,15,27</sup>

Oksonlar AChE'yi baskılaması ilerleyici bir reaksiyondur. Zehirlenme sırasında dolaşan oksonlar başlangıçta artar ve zirve yaparlar. Sonra emilen bileşiğin miktarı ve bazı metabolik faktörlerin etkisi ile azalma gösterirler. Ancak AChE'nin baskılanması bu azalma sırasında da artarak devam eder. Bu nedenle herhangi bir zamanda ölçülen okson düzeyleri ile inhibisyonun derecesi arasında ilişki bulunmayabilir. İnhibisyon kümülatif bir etkinin sonucudur. Bileşiğin büyük çoğunluğu organizmadan atılınca kadar bu ilerleyici inhibisyon devam edebilir. Oksonların organizmadan temizlenme hızı bileşiğin özelliğine göre farklılıklar gösterir. Diklorfos (PRO VAP 200 EC®) birkaç saatte temizlenirken, klorpirifos, dimetoat gibi lipofilik fosforotioatlarda yağ dokusundan yeniden dağılım nedeniyle inhibisyon günlerce devam edebilir.<sup>20,15,1,27</sup>

Enzimin reaktivasyonu spontan gelişen bir olaydır. Çok az miktarda nöral asetilkolin bile yaşamsal fonksiyonları sürdürmek için yeterli olabildiği için bu reaksiyon önemlidir. Enzimin yeniden aktivasyonu deasetilasyon ve defosforilasyon ile olur. Reaktivasyonun hızı bileşiğin kimyasal yapısı ile yakından ilişkilidir. Dimetil fosforil AChE'nin spontan reaktivasyonu oldukça hızlıdır (yaklaşık yarı ömrü bir saat). Bu yüzden diklorvos gibi dimetil fosforil insektisitler vücuttan oldukça hızlı bir şekilde uzaklaştırılırlar. Buna karşılık paration ve diazinon gibi dietil fosforil grubu insektisitlerde yarılanma ömrü uzamaktadır. Protifos gibi bir alkil grubuna sahip olup sülfür ile fosfora bağlanan çok az bileşikte reaktivasyon daha hızlı olabilir. N-alkil fosforamidat grubu bileşiklerin ise spontan reaktivasyonunun olmadığı kabul edilmektedir.<sup>20,15,1,27</sup>

AChE'nin reaktivasyonu hidrolitik bir reaksiyondur. Bu reaksiyon oksimlerle hızlandırılabilir. Reaktivasyonun derecesi inhibe olan enzimin kimyasal yapısına (dimetil fosforil veya dietil fosforil), reaktivatörün yapı ve konsantrasyonuna ve zamana

bağımlıdır. Ancak bu her zaman konsantrasyona bağlı gelişmeyebilir. Çünkü oksimler enzimi fosforil-enzim-oksim kompleksine dönüştürür. Bu kompleks enzim için potent bir inhibitördür. Ancak stabilitesi iyi olmadığı için çabuk kaybolur. Dolayısıyla tekrar inhibisyon bulguları ortaya çıktığında bu komplekse bağlanmaktan çok, reinhibisyon düşünülmelidir. Yine de bazen oksim enjeksiyonu kolinerjik krizlere yol açabilmektedir.<sup>20,28,1,27</sup>

Yaşlanma olayı zamana bağımlı gelişen bir olaydır ve nükleofilik ajanların reaktive etme yeteneğinin kaybını ifade eder. Bu olay pH, ısı veya kimyasal bileşiğin yapısı ile ilişkilidir.<sup>20,15,1,27</sup>

#### **2.1.4. Klinik Bulgular**

Organofosfat zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgular sinir kavşaklarında asetilkolin birikimi sonucu meydana gelir.<sup>1,18,29</sup> Klinik bulgu, spesifik ajanlara, emilen miktara ve maruziyet şekline bağlıdır.<sup>5,30</sup> Zehirlenen hastaların çoğu ilk 8-24 saatte bulgu ve belirtiler görülür. Ancak, yağda çözünürlüğü yüksek bileşiklerin yağ dokusundan yeniden dağılımı tekrarlayan veya gecikmiş belirti ve bulgulara neden olabilir.<sup>31</sup> Belirtilerin başlangıç zamanı değişkendir ve solunum yoluyla en hızlı, transdermal emilimle en yavaştır. Yine de dermatit veya deride açıklıklar olması emilimi hızlandırabilir.<sup>23</sup>

Asetilkolin parasempatik sinir sistemi, sempatik sinir sisteminin otonom ganglionları ve motor son uçlarda transmitter olarak görev alır. Bu kolinerjik reseptörler veya sinapslar muskarinik (düz kaslar, kalp ve salgı bezleri) ve nikotinik (otonom ganglionlar ve motor son uçlar) olarak ayrılırlar. Klinik bulgular muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları olarak ayrılırlar.<sup>1,20,18</sup>

##### **2.1.4.1. Muskarinik Bulgular**

Asetilkolinin muskarinik reseptör uyarımı ile vücutta salgı artışı, göz yaşarması, aşırı terleme, tükürük artışı, ishal, idrar kaçırma, karın ağrısı, kusma ve bradikardi ile sonuçlanır. Şiddetli zehirlenmelerde bradikardi veya taşikardi meydana gelebilir.<sup>35</sup> Asetilkolin fazlalığından kaynaklanan bronkospazm ve bronkore, hipoksi ve taşikardiye

neden olabilir. Miyozis, buhar yoluyla maruziyet sonrası görülen yaygın bir bulgudur ve genellikle bulanık görme ile sonuçlanır.<sup>33</sup>

#### **2.1.4.2. Nikotinik Bulgular**

Asetilkolin sempatik ganglion ve adrenal medulladaki nikotinik reseptörlerde presinaptik nörotransmitterdir. Aşırı uyarım sonucu solgunluk, taşikardi, midriazis ve hipertansiyon meydana gelir. Genellikle parasempatik uyarım baskındır fakat karışık otonomik etkiler yaygındır. Nöromusküler kavşaktaki nikotinik uyarım kas fasikülasyonu, kramp ve kas güçsüzlüğü ile sonuçlanır. Bu hastalık tablosu paralizi ve reflekslerin alınamamasına kadar ilerleyebilir ve bu da nöbet aktivitesinin fark edilmesini zorlaştırabilir. Solunum kası paralizisi akut solunum yetmezliği ve ölüme neden olabilir.<sup>23</sup>

#### **2.1.4.3. Santral Sinir Sistemi Bulguları**

Merkezi sinir sisteminde kolinerjik deşarjın meydana getirdiği belirtiler; uykusuzluk, anksiyete, titreme, duygusal dengesizlik, baş ağrısı, deliryum, baş dönmesi, mental konfüzyon, halüsinasyon ve nöbettir. Organofosfat bileşikler dolaşım ve solunum merkezlerini baskılayarak komaya yol açabilirler.<sup>23</sup>

#### **2.1.4.4. Organofosfat Bileşiklerinin Diğer Etkileri**

##### **2.1.4.4.1. İntermediate Sendromu**

Organofosfat maruziyetinden sonraki 1-4. günleri içerisinde meydana gelebilir ve bunların yaklaşık % 20 kadarı ağızdan alım sonrası zehirlenen hastalarda bildirilmiştir.<sup>34,35</sup> Boyun fleksör kasların, kranial sinirlerle uyarılan kasların, proksimal uzuvların ve solunum kaslarının paralizisi görülür ve solunum desteği gerekebilir. Bu hastalarda genellikle kolinerjik fazlalığın belirti veya bulguları yoktur. Elektromiyografi

(EMG) tanıda yardımcı olabilir.<sup>36</sup> Agresif, erken antidot tedavisi ve destekleyici ölçümler bu hastalık tablosunun şiddetini önleyebilir veya iyileştirebilir.

Mekanizması tartışmalı olmasına rağmen intermediate sendromun nedeni olarak bazı faktörler suçlanmaktadır.<sup>37,38</sup>

1. Ağır olgularda dolaşan oksonlara bağlı uzamış inhibisyon
2. Oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi
3. Uzamış nikotinik uyarının neden olduğu fonksiyonel paralizisi
4. Postsinaptik asetilkolin reseptörlerinin fonksiyonel sayısının azalması
5. Postsinaptik asetilkolin reseptörlerinde duyarsızlaşma ya da down regülasyon olması
6. Yetersiz oksim tedavisi

#### **2.1.4.4.2. Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

Organofosfat bileşikleri bağışıklık sistemi üzerine yan etkilere sahip olabilir. Parationun farelerde koyun eritrositlerine karşı IgM ve IgG cevabını baskıladığı gösterilmiştir. Baskılanma kolinerjik cevap oluşturan dozlarda gözlenmiştir. Bu etkinin nedeni asetilkolinin immün sistem üzerine olan direkt etkileri veya toksik kimyasal stresin bir sonucu olabilir. Organofosfat ile ilgili işlerde çalışanlarda nötrofil kemotaksisinin bozulduğu bulunmuştur. Ayrıca, organofosfat toksisitesine bağlı olarak grip benzeri bulgular bildirilmiştir. Lokosit düzeyi normal olanlarda veya takipte normale inenlerde prognoz daha iyi, lokosit düzeyi yüksek olan veya takipte yükselenlerde kötü olarak bulunmuştur.<sup>40,41,42</sup>

#### **2.1.4.4.3. Metabolizma ve Endokrin Sistem Üzerine Etkileri**

Hiperglisemi sık rastlanan bir özelliktir. Bazı hastalarda nonketotik hiperozmolar koma ve glikozüri bildirilmiştir. Zehirlenme sırasında pankreatit gelişimi olabilir. Bazı hastalarda hiperpotasemi gösterilmiştir. Zehirlenme hormonlar üzerine de etkiler göstermektedir. Kolinesteraz inhibitörlerinin hipofiz-tiroid ve hipofiz-adrenal aksı değiştirdiği gösterilmiştir. ACTH'nin diüurnal ritminin bozulduğu ve zehirlenme

sırasında serum düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde kortizol ve prolaktin düzeyleri de yükselmektedir. Bunun nedeni yapımlarının artması veya yarı ömürlerinin azalması olabilir. Tiroid fonksiyonları üzerine farklı etkiler görülebilir. Ratlarda malathiona bağlı T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> düşüklüğü ve TSH yüksekliği gösterilmiştir. Bu etkilerin nedeni stres, asetilkolinin direkt etkileri veya organofosfat bileşiğinin direkt etkileri olabilir.<sup>40,43</sup>

#### **2.1.4.4. Üreme Üzerine Etkileri**

Hayvan çalışmaları gebelik sırasında organofosfat bileşiğine maruz kalmanın prenatal ve postnatal ölümlere ve konjenital anomalilere yol açtığını göstermiştir. Ancak ikinci trimesterden sonra normal doğum gerçekleşme olasılığı yüksektir.<sup>40,44</sup>

#### **2.1.4.5. Kalp Üzerine Etkileri**

Organofosfat zehirlenmesi ile ilişkili kardiyak komplikasyonlar genellikle şiddetli ve ölümcül olabilir. Bu komplikasyonlar çoğunlukla erken tanı ve uygun tedavi ile önlenabilir. Organofosfat zehirlenmesinin kardiyak etkileri ile ilgili bilgiler sınırlı yayın, çalışma ve vaka raporlarına dayanmaktadır.<sup>45</sup>

Hem sempatik hem de parasempatik aşırı aktivitenin miyokard hasarına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>46,47</sup> Organofosfat zehirlenmesi ile ilişkili kardiyak toksisite birden fazla mekanizma ile meydana gelmektedir. Olası mekanizmalar; sempatik ve parasempatik aşırı aktivite, hipoksemi, elektrolit bozukluğu, asidoz ve bileşiklerin miyokardiyuma direk toksik etkisidir.<sup>10</sup>

OP zehirlenmesindeki kardiyak etki sinus taşikardisi şeklinde görülen sempatik tonusda ve ST-T segment değişiklikleri, atriyo-ventriküler iletide anormallikler ve aritmilerle kendini gösteren parasempatik tonusda güçlü artıştır. Özellikle QT mesafesinde uzama ve ani ölüm ayrıca OP zehirlenmesinde kardiyak özelliklerdir.<sup>13,45</sup>

Organofosfat zehirlenmesinin birçok kardiyak bulguları vardır. Ludomirsky ve arkadaşlarına göre kardiyak toksisitenin üç fazı tanımlanabilir.<sup>11</sup>

Faz 1: Hipertansiyon ve sinus taşikardisinin olduğu kısa bir başlangıç periyodu. Bunlar nikotinik etkilerine bağlanmaktadır ve sempatik sistem kontrol altında olan ve

asetilkolin ile aktive edilen adrenal medulladan aşırı katekolamin salınması ile meydana gelen bir feokromasitoma benzeri patern nedeni ile olabilir.<sup>51</sup>

Faz 2: Hipotansiyon ve sinus bradikardisi ile karakterize uzamış periyod. Bu etkilerin aşırı parasempatik aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir ve genellikle elektrokardiyografik ST-T segment değişiklikleri ve değişen derecelerde AV ileti bozuklukları eşlik eder. Bu bulguların klinik önemi genellikle zehirlenmenin şiddeti ile ilişkilidir.

Faz 3: QT uzaması, polimorfik taşikardi (Torsades de Pointes, TdP) ve ani kardiyak ölüm bu fazın karakteristikleridir. Üçüncü faz, zehirlenmenin birkaç saati sonrasında görülebilir fakat bazen klinik zehirlenme belirtilerinin hafiflediği 1-15 günler içerisinde de meydana gelebilir.<sup>48,53</sup> Akut fazda tedavi etkin olsa dahi geç aritmiler görülebilir.

Organofosfat zehirlenmesi olan birçok hasta farklı diğer EKG değişiklikleri gösterir. Diffüz miyokardiyal hasarın histolojik belirtileri olan birkaç ölümcül vaka ile ilişkili zehirlenmenin akut fazı sırasında intraventriküler iletim gecikmesi ile meydana gelen EKG değişiklikleri tanımlanmıştır.<sup>54</sup>

Genel olarak şiddetli OP zehirlenmesinde QT uzaması sıklığı zehirlenmenin şiddetine ve maruz kalınan ajanın tipine göre % 20'den % 80'e kadar değişmektedir. Bu değişiklikler genellikle zehirlenmeden sonraki ikinci veya üçüncü günlerden önce başlanmaz ve hatta daha sonra görülebilir. Bu değişiklikler OP zehirlenmelerinden sonraki iki haftada düzelebilir.<sup>12,13,59</sup>

Ventriküler bigemine tipik bir “uzun-kısa” sırasını oluşturur. Bu da torsades de pointesi (TdP) tetikleyebilir. QT uzaması olan bir hastada ventriküler bigemine olması TdP öncüsü olarak düşünülmeli ve gereğince tedavi edilmelidir. Bunun aksine adrenerjik bağımlı (taşikardi bağımlı) TdP, sinus taşikardisini takip eden ventriküler aritmi, genellikle vurgulanan bir durumdur. Bu tip aritmi genellikle sadece konjenital uzun QT'nin şiddetli formlarında görülür.<sup>60</sup> Özellikle stres veya yoğun fiziksel egzersiz gibi durumlar altında OP zehirlenmelerinden sonraki aritmi gelişmesinde artış OP maruziyetinden sonraki gecikmiş ölüm oranını açıklayabilir.

Şiddetli vakalarda kardiyak aritmi sıklığı fazladır. Buna rağmen toplam ventriküler aritmi sıklığı ile kolinerjik sendrom veya AChE inhibisyonu arasında sadece kısmi ilişki vardır.<sup>62</sup> Diğer yandan organofosfat maruziyet dozu ile kardiyak etki

arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle kolinesteraz inhibisyonundan çok organofosfatın direk toksik etki olasılığı üzerinde durulmaktadır.<sup>63</sup> QT uzaması ve aritmiler şiddetli OP zehirlenmelerinde EKG’de QT uzaması sıklığında artış olmakla birlikte QT uzaması olan şiddetli zehirlenen hastalarda mortalite oranının hafif zehirlenen hastalara göre belirgin derecede fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>64</sup>

QT uzamasındaki tetikleyici faktörler ve TdP’deki yüksek risk nedenleri ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, iskemi, sol ventrikül hipertrofisi ve özellikle hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit anormallikleridir.<sup>65</sup>

OP zehirlenmesindeki QT uzamasındaki kesin mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Çoğu konjenital uzun QT sendromları ventriküler repolarizasyonu azaltan ya  $Na^+$  ya da  $K^+$  iyon kanal fonksiyon bozukluklarını içerirler. Çoğunlukla potasyum dış kanallarının inhibisyonu ile olan benzer değişiklikler metabolik anormallikler gibi edinsel faktörler veya organofosfatları içeren çeşitli ilaçlarla meydana gelebilir. Bununla birlikte OP zehirlenmesindeki kesin iyon kanal bozukluğu halen bilinmemektedir. Katyonların hücre içi fazlalığı ventriküler repolarizasyonu geciktirir (QT uzamasına neden olur) ve erken artdepolarizasyonları tetikleyebilir. EKG’de patolojik uzun U dalgası olarak görülen bu erken artdepolarizasyonlar başlangıç seviyesine ulaşabilir ve ventriküler aritmileri tetikleyebilir.<sup>66,67</sup>

#### **2.1.4.4.6. Nörolojik Etkilenim (Gecikmiş Polinöropati)**

Bu komplikasyon çok az organofosfat bileşiminde görülmektedir. Uygun tedavi alan hastaların çoğunda bu olay görülmemektedir. Genellikle organofosfat bileşimine maruz kalınmasından 14-28. günlerde görülmektedir. Periferik kas güçsüzlüğü simetrik ve duysal bozukluk eşlik edebilir.<sup>14,17,41</sup> Ancak duysal bozukluk motor bozukluktan daha hafiftir.

Bacak kaslarında keskin kramp benzeri ağrı, el ve ayaklarda seyirme, uyuşukluk ve karıncalanma erken sinir sistemi bulgularıdır. Ağrı ve kas güçsüzlüğü hızla yayılır, hastalar çalışamaz ve kendi dengelerini koruyamaz hale gelir. Derin tendon refleksi baskılanır. Üst ekstremitelerde benzer biçimde birkaç gün sonra etkilenir. Fizik muayenede baskın olarak motor polinöropatiye bağlı gevşek felçlik ve distal kaslarda

güçsüzlük görülür. Bulgular şiddetli olgularda kuadriplejiye kadar değişir. Bazı işlevler zamanla iyileşebilir fakat piramidal ve merkezi nörolojik tutulumun çoğu kalıcıdır.<sup>68</sup>

Organofosfata bağlı geçikmiş polinöropati nadir görülmesine rağmen önemli bir sakatlık nedenidir.<sup>69</sup> Bu olaydan sinir dokusunda bulunan nöropati “target” esteraz (NTE) enziminin fosforilasyonu sorumlu olabilir. NTE membrana bağlı yüksek katalitik esteraz aktivitesine sahiptir. Ancak fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir.<sup>17,69</sup>

İnsan ve kuş dokularında NTE hem sinir hem de lenfosit, trombosit ve eritrosit gibi dokularda vardır. Nörotoksik OP temasından 24 saat sonra lenfositlerde NTE'nin baskılanması daha sonra gelişecek olan polinöropatiyi önceden gösterebilir ve OP temasını belirlemek için bakılabilir. Kırmızı kan hücrelerinde asetilkolinesterazın rolü bilinmediği gibi kanda NTE'nin fizyolojik rolü bilinmemektedir.

Organofosfat bileşiklerinde AChE inhibisyonu veya NTE fosforilasyonu daha belirgin olabilir. Hastalarda ağır basan bulgulara göre nörotoksik veya nöropatik bileşiklerle zehirlenme olduğu sonucuna varılabilir. Paraokson ve malaokson daha çok nörotoksik, mipafoks ise daha çok nöropatik etkilere sahiptir.

Yoğun OP teması sonrası polinöropati gelişen olguların postmortem yapılan histopatolojik çalışmalarında lumbal seviyede kortikospinal yolakta ve servikal seviyede fasikülüs grasiliste değişiklik ve periferik sinirlerin miyelin kılıflarını etkileyen Wallerian dejenerasyon tanımlanmıştır. Elektromiyografik bulgular kısmi denervasyon, motor dalga ve iletim hızında azalma göstermiştir.<sup>68</sup> Dirençli ataksi, Korea, Parkinson Hastalığı, Bell felci ve Guillain-Bare Sendromu, OP zehirlenmelerinin gecikmiş nörotoksik bulguları olarak görülmektedir. Şizofrenik ve psikotik bozukluk, endişe, alınganlık, uyuyamama, titreme ve nöbet geriye dönük olgu çalışmalarında bildirilmiştir.

OP'lar ile sinir dokusunda nöropati target esteraz (NTE) geri dönüşümsüz baskılanması polinöropati oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. NTE yüksek katalitik aktivite ile membran proteinine bağlıdır, fakat fizyolojik işlevi bilinmemektedir. NTE'nin katalitik etkisi sağlıklı sinir aksonlarında gerekli değildir.<sup>52</sup>

Organofosfat zehirlenmeleri bunların dışında da etkiler gösterebilir. Çeşitli dokularda çok sayıda karboksiesteraz vardır. Bunların inhibisyonu çeşitli bulgulara yol açabilir. Zehirlenme sırasında bilateral vokal kord paralizi, izole bilateral larengeal sinir paralizi ve termoregülatuar merkezin bozulmasına bağlı hipotermi görülebilir.

Uzun süreli temas optik fonksiyonları bozabilir. Ayrıca, artrit ve serebellar ataksi de bildirilmiştir.<sup>40</sup> En sık karşılaşılan bulgular miyozis, bilinç değişikliği, hipersekresyon, fasikülasyon ve bradikardi şeklindedir.

### **2.1.5. Tanı Yöntemleri**

Tanı; tıbbi öykü, anlamlı toksidrom bulgularının varlığına, serum veya eritrosit kolinesteraz ölçümüne ve özgün bileşiklerin referans laboratuvar ölçümüne dayanmaktadır. Akut ve kronik zehirlenmelerin ikisinde de değişken olabilen klinik bulguların çokluğuna bağlı olarak tanı genellikle zordur. İnfluenza ve viral hastalıklar gibi yanlış teşhisler koyulabilir. Toksisitenin derecesi özellikle bulguların varlığına dayanabilir ve hafif, orta ve şiddetli toksisite şeklinde tanımlanır.<sup>23,70</sup>

Birçok olguda maruz kalınan bileşiğin ismini öğrenmek olasıdır ve bu durumda tanı koymak kolaylaşır. Hastayı değerlendiren kişi bileşiğin ismini öğrenmek veya bileşiğin kutusunu görmek için ısrarcı olmalıdır. Çünkü her insektisit ve her kolinesteraz inhibitörü organofosfat değildir. Ancak bu her zaman güvenilir olmayabilir. Bunun için klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirme yapmak gerekmektedir.

#### **2.1.5.1 Klinik Tanı**

Miyozis, sekresyon artışı ve bradikardi ile gelen her hastada kolinerjik zehirlenme akla gelmeli ve tanının dışlanması gerekmektedir. Hastaların kusmuğunda, mide yıkama sıvısında, nefesinde tipik organofosfatların kokusunun duyulması önemlidir.<sup>71</sup>

Kolinerjik toksidrom, nikotinik, muskarinik ve santral nörolojik bulguların baskınlığına ve zehirlenmenin şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. (Tablo-2) Santral nörolojik bozuklukların ayırıcı tanısında mental durum değişikliklerinin toksik olmayan bütün nedenleri, koma ve nöbetler vardır. Muskarinik belirtiler astımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığının aktivasyonunu, kardiyojenik akciğer ödemi, akut gastroenteriti, mantar zehirlenmesini taklit edebilir ve birincil olarak kardiyak bradikardi veya hipotansiyon görülür. Miyozis geç görülebilir ve oküler maruziyet kalıcı miyozise neden olabilir. Nikotinik belirtiler çizgili kas disfonksiyonu ve solunum

yetmezliğinin diğer nedenlerini taklit edebilir. Nikotik uyarının baskın olduğu bulgu ve belirtilerde semptomimetik toksinler ve çekilme sendromu gibi sempatik hiperaktivitenin diğer nedenleri de düşünülmelidir. Glokom, miyastenia graves ve Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan kolinerjik ajanlar da göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>23,70</sup>

### 2.1.5.2 Laboratuvar Tanısı

Serum ve eritrosit kolinesterazın fonksiyonel ölçümlerinin tanıda değişken yararları vardır. Eritrosit kolinesteraz enzimatik aktivitesi, sinaptik kolinesteraz inhibisyonunun doğru göstergesidir fakat serum kolinesterazın ölçümü ve ulaşılabilirliği daha kolaydır. Semptomatik hastalığın oluşumunda kolinesteraz inhibisyonunun derecesi değişkendir, fakat belirtiler genellikle enzim düzeyi normal değerlerin % 50 altına düştüğü zaman görülür. Teorik olarak kolinesteraz seviyeleri toksisite ile ilişkili olmalıdır fakat normal aralıklarda değerlere sahip semptomatik hastalarla yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Çünkü referans ölçümlerde geniş bir bireysel farklılık vardır ve laboratuvarlar arasında normal aralıkların standardizasyonu zayıftır.<sup>23</sup>

**Tablo 2. Toksik Sendromlar (Toksidromlar)**

<b>Toksik Sendromlar</b>	<b>Neden Olan Bazı Ajanlar</b>	<b>Belirti ve Bulgular</b>
Antikolinerjik Sendrom	Trisiklik Antidepresanlar, Atropin, Antihistaminikler, Nöroleptikler, Mantar	Bilinç değişikliği, kuru deri ve mukozalar, midriazis, taşikardi, hipertermi, idrar retansiyonu
Kolinerjik Sendrom (Muskarinik)	Organofosfatlar, Karbamatlar, Fizostigmin, Mantar	Myozis, bradikardi, salivasyon, lakrimasyon, defakasyon, ürinasyon, fasikülasyonlar, kusma
Kolinerjik Sendrom (Nikotinik)	Karbamatlar, Nikotin	Taşikardi, hipertansiyon, karın ağrısı
Opioid	Eroin, Morfin, Fentanil, Metadon, Difenoksilat	Sedasyon, miyozis, hipotermi, bradikardi, solunum baskılanması
Salisilatlar	Aspirin	Bilinç değişikliği, kulak çınlaması, taşipne, taşikardi, solunumsal alkaloz, metabolik asidoz
Sempatometik Sendrom	Kokain, Amfetamin, Kafein, Efedrin, Teofilin	Ajitasyon, midriyazis, terleme, taşikardi, ateş, hipertansiyon
Serotoninerjik Sendrom	Meperidin, SSRI, MAO-1	Bilinç değişikliği, ateş, refleksi artışı, artmış kas tonusu

Yaşlanma oluşmadan önce pralidoksim verilmezse, serum kolinesteraz 4-6 haftada eritrosit kolinesterazı ise 90-120 günde normal değerine döner. Akut organofosfat zehirlenmesinde serum kolinesteraz seviyesi düşük tanısal değere sahiptir ve atropin ihtiyacı veya mekanik ventilatör ihtiyacı ile orantılı değildir.<sup>9</sup> Kronik maruziyette olduğu gibi kolinesteraz fonksiyonu azar azar düşerse klinik belirtiler kendini göstermeyebilir. Serum kolinesteraz seviyeleri genetik farklılıklarda, kronik hastalıklarda, karaciğer bozukluğunda, sirozda, malnutrisyonda, düşük serum albumin varlığında, enfeksiyonda ve gebelikte düşer. Eritrosit kolinesteraz enzimi ise hemoglobinopati gibi eritrosit yaşam döngüsünü etkileyen durumlardan etkilenir.<sup>23,71</sup>

Rutin laboratuvar test anormallikleri tanısal değildir fakat pankreatit, hipoglisemi veya hiperglisemi, lökositoz ve anormal karaciğer fonksiyonunu gösterebilir.<sup>72</sup> Ciddi maruziyetin olduğu ağır olgularda göğüs radyografisi akciğer ödemi gösterir. EKG anormalliği olabilir ve zehirlenmenin derecesi ve sonucu ile ilişkili olabilir. Yaygın anormallikler ventriküler disritmi, torsades de pointes ve idioventriküler ritimdir. Atrioventriküler bloklar ve QT mesafesi uzaması yaygındır.<sup>64</sup> Elektromyografi nöromusküler kavşakta asetilkolinesteraz inhibisyonunu tespit edebilir.<sup>23</sup>

### **2.1.5.3. Farmakolojik Tanı**

Organofosfat zehirlenmesinden şüphelenilen olgularda laboratuvar testleri yapılamıyorsa 1 mg atropin IV yapılır. Eğer antikolinerjik bulgular gelişmezse antikolinesteraz zehirlenmesinden şüphelenilmelidir.<sup>15</sup>

### 2.1.6. İzlem ve Tedavi

Hastaların izlemi ve klinik takibinde yol gösterici etkenler;

1. Klinik bulgular (miyozis, bradikardi, hipersekresyon, fasikülasyon vb.)
2. Eritrosit kolinesterazı
3. Serum kolinesterazı
4. Organofosfat düzeyinin izlenmesi
5. Oksim düzeyinin izlenmesi
6. Atropin düzeyi

Klinik bulgular ve serum kolinesterazın izlenmesi diğer yöntemlere göre daha kolay ve ucuzdur. Ancak hastanın gerçek durumu hakkında her zaman tam bilgi vermeyebilir. Bu göstergelerin yanında kan şekeri ve lökosit düzeylerin izlenmesi de yardımcı olabilir. Ancak klinik göstergelerle birlikte kullanılmalıdır.<sup>18,20,42,73</sup>

Tedavi; havayolu kontrolü, yoğun solunum desteği, genel destekleyici ölçümler, emilimin önlenmesi ve antidotların uygulanmasına dayanır.<sup>74,75</sup> (Tablo-3)

**Tablo 3. Organofosfat Zehirlenmesinde Tedavi<sup>23</sup>**

<b>Dekontaminasyon</b>	Sağlık çalışanlarının zehirlenmesini engellemek için koruyucu kıyafetler giyilmeli Bütün kıyafetler tehlikeli atık olarak yok edilmeli Hasta sabun ve su ile yıkanmalı Tehlikeli olan su atığı yok edilmeli
<b>Monitörizasyon</b>	Kardiyak monitör, nabız, pulse oksimetre, % 100 oksijen
<b>Mide yıkama</b>	Yararı ispatlanmamış
<b>Aktif kömür</b>	Yararı ispatlanmamış
<b>Üriner alkalizasyon</b>	Yararı ispatlanmamış
<b>Atropin(mg)</b>	Yetişkinde IV 1mg veya daha fazla veya çocuklarda IV 0.01-0.04 mg/kg (fakat asla <0.1mg). Her 5 dakikada bir trakeobronşiyal sekresyonlar azalana kadar tekrar et
<b>Pralidoksim(gr)</b>	Yetişkinlerde 1-2 gr veya çocuklarda 20-40 mg/kg (1 gr'a kadar) normal salin içerisinde 5-10 dakikada IV infüzyon
<b>Nöbetler</b>	Benzodiazepinler

Hastanın solunum yolunun güvenliğini sağlanması gerekir. Gerekirse entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Ancak ağızdan ağıza solunum yaptırılmamalıdır. Bu hastalarda kusma, vokal kord paralizisi ve aspirasyon sık görüldüğünden hastanın başı yükseltilmeli ve yan yatırılmalıdır. Organofosfat bileşikleri deriden emilebilirler. Bu nedenle deri yolu ile zehirlenenlerde veya oral alımda giysilerine kusma sonucu mide içeriği bulaşanlarda giysiler çıkarılmalı ve deri sabunlu su ile yıkanmalıdır. Eğer inhalasyon ile zehirlenme olmuşsa hasta bulaşık ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Yoğun bakım çalışanlarında organofosfat zehirlenmelerini takip sırasında zehirlenme bulguları gelişebilmektedir. Bu nedenle ortam iyi havalandırılmalıdır. Bakım yapan personel eldiven kullanmalı ve ellerini bakım sonrası yıkamalıdır. Oral yolla zehirlenmelerde ilk dört saat içinde midenin yıkanması yararlı olabilir. Aktif kömür emilimi azaltmakta yardımcı olabilir. Eğer hasta nöbet geçiriyorsa diazepam yararlıdır. Oligürik böbrek yetmezliği riskini azaltmak için sodyum bikarbonat verilebilir.<sup>1,15,18,76,77</sup>

### **2.1.6.1. Antidot Tedavisi**

Kolinerjik zehirlenmelerde kullanılan iki antidot vardır: 1. Atropin, 2. Oksimler. Atropin muskarinik reseptörler üzerinde asetilkoline karşı yarışmacı antagonisttir. Buna karşın paralizi, kas güçsüzlüğü ve AChE enziminin yeniden etkin hale gelmesine katkısı yoktur. Pralidoksim (2-PAM) ise hem muskarinik hem de nikotinik sinapslarda AChE aktif bölgesinde oluşan fosforilasyonu çözerek yeniden etkin hale gelmesini sağlayan nükleofilik bir oksimdir. Atropin ve 2-PAM tedavisinin intravenöz yolla verilmesi yeğlenir, ancak kitle imha amaçlı toplu zehirlenmelerde intramusküler uygulamak daha uygun olabilir. Eğer intravenöz olarak verilecekse atropin ile 2-PAM aynı yoldan verilmemelidir.<sup>71</sup>

Diazepamın atropin ve oksim kombinasyonuna eklenmesinin daha yararlı olabileceği gösterilmiştir.<sup>1</sup>

### 2.1.6.1.1. Atropin

Atropin, santral ve periferik muskarinik reseptörlerin yarışımı bir antagonistidir. Aşırı parasempatik uyarılma sonucu meydana gelen muskarinik ve santral etkileri tersine çevirmek için kullanır. Antimuskarinik ilaçların prototipidir. Muskarinik agonistler, organofosfatlı pestisitleri ve organik fosfat kimyasal savaş sinir ajanları gibi asetilkolinesteraz inhibitörlerine maruziyette semptomatik tedavide kullanılan hem santral hem de periferik muskarinik reseptörlerin yarışmacı antagonistidir.<sup>78</sup> Atropin bir belladon alkaloididir. Karaciğerde yarıya yakını esterazlar tarafından hidrolize edilir, geri kalanı idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü 2-5 saattir. Atropinin toksik etkileri antikolinergik özelliği ile ilişkilidir. Taşikardi, midriazis, cilt kuruluğu, hiperemi, trakea ve bronş mukoza salgılarını inhibe edici etkileri vardır. Santral sinir sisteminde sanrı, deliryum ve koma oluşturur. Solunum merkezini inhibe eder. Atropin sadece postsinaptik muskarinik reseptörde etkili olduğu için kas güçsüzlüğü, paralizisi ve asetilkolinesteraz üzerine etkisi yoktur. Atropin için tedavinin etkili olduğunu gösteren bulgu trakeobronşial sekresyonun ortadan kalkmasıdır. Taşikardi, atropin için bir komplikasyon değildir. Ağır vakalarda yüzlerce miligram atropine ihtiyaç duyulabilir.<sup>78,79</sup> Başlangıç dozu olarak hafif-orta zehirlenmelerde 1-2 mg IV ve şuuru kapalı ciddi zehirlenmelerde 3-5 mg IV önerilmektedir. Bu doz ihtiyaca göre her 3-5 dakikada iki katına çıkarılabilir.<sup>80,81</sup> Yeterli atropinizasyona ulaşıldıktan sonra etkisini sürdürmek için uygun dozda atropin infüzyonuna devam edilmesi gereklidir. Ancak hastanın durumuna göre doz bireyselleştirilmelidir.<sup>1,15,18,82,83</sup>

### 2.1.6.1.2. Glikopirolat

Periferik etkileri atropin kadar güçlüdür. Ancak kan-beyin bariyerine geçişi iyi olmadığı için santral sinir sistemi etkileri için uygun değildir. Oral, IV veya intramusküler kullanılabilir. Santral sinir sistemi bulguları yoksa atropin yerine kullanılabilir. Muskarinik etkiler ortaya çıkıncaya kadar her 10-15 dakikada bir 1 mg bolus olarak verilebilir.<sup>1,83</sup>

### **2.1.6.1.3. Skopolamin**

Santral ve periferik etkilere sahip bir antimuskarinik ajandır. Kan-beyin bariyerini geçişi iyidir. Santral sinir sistemi bulgusu olanlarda kullanılmalıdır. Tek dozu 0.25 mg olarak hastaneye gelişte yapılır.<sup>5</sup>

### **2.1.6.1.4. Oksimler (Kolinesteraz Reaktivatörleri)**

İnhibe olan asetilkolinesterazı reaktive ederler. Bu bileşikler aktive kolinesterazların onarılması ve atropinin düzeltemediği nikotinik etkilerin geri döndürülmesinde yararlıdırlar.<sup>15</sup>

Oksimler nükleofilik atak ile fosfatlanmış enzimin fosfatını uzaklaştırır. Bu normal asetilkolinesteraz aktivitesini düzenler, fakat fosforile olmuş enzim “aged” (yaşlanmış) olduğu zaman fosfat grubu geri dönüşümsüz enzime bağlanır ve oksim tedavisi etkisiz kalır. Bu zaman dilimi değişkendir ve ilk 48 saat önemlidir.<sup>64</sup> Oksim tedavisinden yarar gören hastalarda tedavi süresinde azalma, ventilatör ihtiyacının kalkması ve komplikasyonlarda azalma beklemelidir. Oksim tedavisi intermediate sendrom tedavisi için de verilmelidir.<sup>5,82,84</sup>

#### **2.1.6.1.4.1. Oksim Tedavisinin Etkinliğini Azaltan Durumlar**

Bazı olgularda oksim tedavisi başarısız olabilir.<sup>20,85,86</sup> Bu başarısızlığın nedenleri:

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

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

3. Tedavide geç kalınmış veya tedavi erken kesilmiş olabilir.

4. DG70 butirilkolinesteraz mutasyonu olanlarda oksimlerce oluşturulan reaktivasyona direnç olabilir.

#### **2.1.6.1.4.2. Oksimlerin Zararlı Etkileri**

Hastaların % 10'unda geçici olarak hepatotoksisite görülebilir. Bu olay olasılıkla oksimlerin dozu ile ilişkilidir. Diğer bir etki fosforile oksimlerin neden olduğu AChE inhibisyonudur.<sup>82,87,88</sup>

#### **2.1.6.1.4.3. Sık Kullanılan Oksimler**

##### **2.1.6.1.4.3.1. Pralidoksim**

Pralidoksim (2-PAM) organofosfat veya karbamat insektisitlerine maruziyet saptanan veya şüphelenilen ve nöromusküler yorgunluk veya önemli miktarda atropin gerektiren hastalarda uygulanmalıdır. Pralidoksimin en uygun dozu bilinmemektedir. Genel olarak yetişkinde 100 ml % 0,9 sodyum klorid solusyonu içinde 1-2 gr dozun 15-30 dakikada verilmesi başlangıç olarak önerilmektedir. Pediatrik dozu 20-40 mg/kg (en fazla 2 gr) 30 dakikanın üzerinde yükleme dozu şeklindedir.<sup>89</sup> Bu başlangıç dozları ile kas yorgunluğu ve fasikülasyonlar geçmemiş ise 1 saat içinde tekrarlanabilir. Alternatif olarak yükleme dozu sonrası sürekli olarak sürdürülen infüzyonun sınırlı sayıda yetişkin ve çocuklarda güvenilir ve etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>90,92</sup> Önerilen infüzyon dozu 500 mg/saat şeklindedir. Tedaviye çoğu olguda 24 saat devam edilir.<sup>91</sup>

##### **2.1.6.1.4.3.2. Obidoksim**

IV bolus dozu 250 mg 'dır. 0.4 mg/kg/saat dozunda infüzyonla devam edilebilir. 14 gr'a kadar kullanılmıştır. Ancak yüksek dozlarda hepatotoksisite riski yüksektir.

##### **2.1.6.1.4.3.3. HI-6 Diklorid**

IV bolus dozu 500 mg'dır. Üst limiti bilinmemektedir.

#### **2.1.6.1.4.3.4. HLö-7**

Kullanılan etkili oksimlerden birisidir.<sup>88</sup>

#### **2.1.6.1.4.3.5. Etkinliklerinin Karşılaştırılması**

Metamidofos zehirlenmelerinde, obidoksim ve pralidoksimin etkinliği benzerdir ve diğer oksimlerden daha iyidir. Paraokson zehirlenmelerinde, en etkin oksim obidoksimdir. Klorfenvinfos, diklorvos, malaokson gibi diğer organofosfat zehirlenmelerinde obidoksim ve HLö-7 diğer oksimlere göre daha etkili bulunmuştur.<sup>82,87,88</sup>

#### **2.1.6.2. Diazepam**

Tam olarak anlaşılacakla birlikte ağır olgularda antidot tedavisine eklenmesi yararlı olmaktadır. Diğer antikonvülzanlardan daha etkilidir. Asetilkolin tarafından uyarılan sekonder GABA-erjik yolun anti-GABA-erjik özelliğinden dolayı etkilendiği düşünülmektedir. Diazepam istenmeyen bazı santral sinir sistemi olaylarını da etkileyebilir.<sup>1</sup>

#### **2.1.6.3. Tedavide Güncel Yaklaşımlar**

De Silva ve arkadaşları oksim tedavisinin tek başına atropin kullanımına bir üstünlüğü olmadığını bildirdiler.<sup>84</sup> Ancak bu çalışmada oksim dozunun yetersiz olduğu yönünde tartışmalar mevcuttur. Oksim konsantrasyonu ve kolinesteraz aktivitesinin artışının klinik düzelme ile korele olduğu bulunmuştur. Bu bulgu De Silva ve arkadaşlarının tezi ile çelişmektedir. Ancak randomize kontrollü çalışma yapmak etik olmadığı için bu konu tartışmalı olarak kalmaya devam edecektir.<sup>84,92</sup>

Kontrolsüz çalışmalar bikarbonat tedavisinin mortaliteyi % 85 oranında azalttığını göstermiştir. pH'daki her 1 ünitelik artışın organofosfatların hidrolizini on kat arttırdığı belirtilmektedir.<sup>15</sup>

Kiss ve Fazekas, IV magnezyum tedavisinin organik fosfor bileşiğinin Na-K-ATPaz üzerine olan direkt toksik etkiyi engellediğini ve ventriküler erken atımları düzelttiğini rapor etmişlerdir.<sup>59</sup>

Magnezyum aynı zamanda asetilkolin salınımını da baskılamaktadır.<sup>1,93</sup>

Farelerde yapılan çalışmada önceden klonidin verilmesinin organofosfat zehirlenmesinin toksik bulgularına karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Bu etki olasılıkla asetilkolin salınımı ve postmuskarinik reseptörlerin blokajına bağlıdır. Benzer şekilde önceden atropin ve sodyum florid verilmesi de atropinin etkilerini arttırmaktadır. Floridin nöromusküler bileşke sempatik ganglionlardaki nikotinik reseptörlerde antidesensitizan etkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>1,94,95</sup> Ancak tüm bu ajanlarla ilgili daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Yapılan bir çalışmada taze donmuş plazmanın yeterli düzeyde kolinesteraz aktivitesi gösterdiğini ve organofosfat zehirlenmesi olan hastalarda kullanımının morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği göstermiştir. Ancak bu bulguların başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekir.<sup>96</sup>

## **2.2. Karbamatlar**

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

N-metil karbamatlar (karbaril, pirimikarb, propoksur, trimetakarb) organofosfat bileşikleri ile kuvvetli ilişkili olan kolinesteraz inhibitörleridir.<sup>22</sup> İlaç şeklinde kullanılanlar fizostigmin, piridostigmin ve neostigmindir.

### **2.2.2. Patofizyoloji**

Karbamatlar dermal, inhalasyon ve gastrointestinal maruziyet sonrası toksik olabilirler. Karbamatlar karbamilasyon yoluyla kolinesteraz enzimine geçici ve geri dönüşümlü bağlanırlar ve inhibe ederler. Bu olay kolinesteraz enziminin etkin bölgesinde bir serin hidroksil artığına geçici bağlanması ile meydana gelir. Karbamat-kolinesteraz bağının hızlı, kendiliğinden hidrolizini içeren karbamil-kolinesteraz bağının ayrılması ile enzim aktivitesinin yenilenmesi dakikalardan birkaç saate kadar geçen bir zamanda meydana gelir. Bu nedenle yaşlanma olayı görülmez. Karbamat

zehirlenmesinde organofosfat zehirlenmesinden farklı olarak enzimin fonksiyon görmesi için tekrar sentezlenmesi gerekmemektedir.<sup>23</sup>

### **2.2.3. Klinik Bulgular**

Yetişkinlerde, akut karbamat zehirlenmesi belirtileri organofosfat zehirlenmesinde görülen kolinerjik kriz ile benzerdir fakat daha kısa sürelidir. Çünkü karbamatlar santral sinir sistemine etkili bir şekilde girmezler, daha az santral toksisite görülür ve nöbetler meydana gelmez. Ancak çocuklarda santral sinir sistemi depresyonu ve nikotinic etkilerin üstünlüğü ile karbamatların prezentasyonu farklılık gösterir.<sup>34</sup>

### **2.2.4. Tanı**

Karbamat maruziyetinden 4-8 saat sonra kolinesteraz seviyeleri ve böylece enzimatik aktivite kendiliğinden normale döner. Kolinesteraz aktivitesinin ölçümü genellikle kullanışlı olmaz çünkü hızlı dekarbamilasyon nedeniyle nispeten normal olacaktır.<sup>23</sup>

### **2.2.5. Tedavi**

Karbamat zehirlenmesinin birincil tedavisi, organofosfat bileşiklerindeki ile aynıdır. Antidot atropindir ve muskarinik belirtilerde verilir. 24 saat içinde karbamile olmuş asetilkolinesteraz kompleksinin kendiliğinden ayrışması ve fonksiyonunun geri gelmesi için beklerken çoğunlukla gereklidir. Tedaviye genellikle 6-12 saatten fazla ihtiyaç duyulmaz. Karbamat zehirlenmesinde 2-PAM kullanımı tartışmalıdır.<sup>97,98</sup> Karbamatın kolinesteraza bağlanma yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve geri dönüşümlüdür; bu nedenle 2-PAM'e az ihtiyaç duyulur. Bazı insan vaka raporları ve hayvan çalışmaları 2-PAM'in karbaril gibi monometilkarbamat toksisitesini potansiyelize edebileceğini önermektedir.<sup>98</sup> Bu anlamda zehirlenme vakasında bilinem etken karbaril ise 2-PAM kullanımından sakınılmalıdır. Yine de bir organofosfat

bileşigi ve karbamatin birlikte olduğu zehirlenmelerde veya insektisit tipi bilinmiyorsa 2-PAM kullanılmalıdır.<sup>23</sup>

#### **2.2.6. Takip ve Taburculuk**

Karbamat zehirlenmesinde geçici kolinesteraz inhibisyonu ve hızlı enzim yenilenmesi nedeniyle mortalite ve morbidite genellikle az sayıdadır. Karbamatlar, organofosfat bileşiklerine göre daha az toksiktirler ve klinik seyiri daha iyidir. Çoğu hasta ilk 24 saatte tamamen iyileşir. Hafif zehirlenmelerde gözlem yeterlidir ve takip sonrası hastalar taburcu edilebilir. Olası eşlik eden maruziyeti veya inaktif madde toksisitesini veya hidrokarbon gibi araçları değerlendirmek için orta derecedeki zehirlenmeler 24 saat gözlem gerektirebilir.<sup>23</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

İleriye yönelik olarak planlanan çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınarak başlandı. Çalışmamıza 2 yıl süresince Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na Organofosfat zehirlenmesi veya tarım ilacı alımı nedeniyle başvuran ve kolinerjik toksidrom bulguları olan 15 yaş üstü hastalar dahil edildi. Hastalara aydınlatılmış onam formu okutulup olurları alındıktan sonra hasta verileri önceden hazırlanan çalışma formuna kaydedildi. Yaş, cinsiyet, ek hastalık, toksik etkenin alınma yolu ve tipi, acil servise başvuru anında, 6. ve 12. saatteki kalp enzimleri (serum kreatin kinaz, kreatin kinaz-MB, troponin T), Elektrokardiyografi (EKG) bulguları ve pseudokolinesteraz değerleri değerlendirilerek çalışma formuna kaydedildi. Acil servise başvuru anında antidot tedavi başlamadan önce organofosfatın düzeyini ve tipini belirlemek için kan örneği alındı. EKG bulguları kayıt altına alındı. Acil serviste uygun ilk değerlendirme ve tedavi sonrası hastaların nöromuskuler etkilenimi değerlendirmek için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG Laboratuvarında EMG, VEP, SEP yapıldı.

Çalışmaya, özgeçmişinde kalp hastalığı, nöromuskuler hastalığı ve polinöropatisi olan hastalar alınmadı. Ayrıca EMG, VEP, SEP yapılmasını kabul etmeyen hastalar değerlendirmeye alındı ancak nöromuskuler açıdan ölçüm yapılamadı.

#### 3.1. Serum Organofosfat Düzeylerinin Ölçümü

Organofosfatın tipi ve düzeyinin analizleri Adli Toksikoloji laboratuvarında yapıldı. Kan örnekleri katı-sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılarak hazırlandı. Ekstrakte edilen örnekler Agilent marka 6890 Gaz Kromatografi (GC) ve 5973 Kütle Spektrometrisi (MS) cihazı ile analiz edildi. GC/MS seçilmiş iyon modunda çalışıldı. Sertifikalı Pestisit standart maddeleri ile kalibrasyon eğrileri hazırlanarak konsantrasyonlar ölçüldü. Pestisit konsantrasyonları mg/l (ppm) seviyesinde hesaplandı.

### 3.2. Elektrokardiyografik Değerlendirme

Philips PageWriter Trim III EKG cihazı ile çekilen EKG’de ritim, hız, PR mesafesi, düzeltilmiş QT mesafesi, ST-T değişiklikleri, sağ dal bloğu, sol dal bloğu, sağ aks sapması, sol aks sapması değerlendirildi.

Ritim; normal sinüs ritmi, sinüs taşıkardisi, sinüs bradikardisi ve diğer ritim bozuklukları olarak gruplandırılarak değerlendirildi.

PR mesafesi, EKG trasesinde P’nin başlangıcı ile R’nin başlangıcı arasındaki mesafe ölçüldü. Normal değeri 0,12-0,20 sn olarak kabul edildi.

Düzeltilmiş QT mesafesi:  $QT/\sqrt{R-R}$  formülü kullanılarak hesaplandı. Normal aralığı 0,36-0,44 sn olarak belirlendi.

### 3.3. Biyokimyasal İncelemeler

Alınan kan örneklerinin ölçümleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi merkez laboratuvarında yapıldı.

**Kreatin Kinaz (CK):** Integre Cobas biyokimyasal analizör ile serumda 2-8°C’de ‘Enzimatik Kalorimetrik Test’ yöntemi ile ölçüldü. Serumda normal değeri 26-140 U/L idi.

**Kreatin kinaz MB izoenzimi (Ck-MB):** Elecsys 1010/1020 ve modüler analitik (Elecsys module) immunoassay analizör yöntemiyle ölçüm yapıldı. Serumda normal değeri 0,94-4,94 ng/ml idi.

**Troponin T:** ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) roche elecsys 1010 ve 1020 immunoassay analizi ile ölçüm yapıldı. Serumda normal değeri <0,1 ng/ml idi.

**Pseudokolinesteraz (PKE):** Roche Cobe Integra 800 cihazı ile S-butyrylthiocholine iodide yöntemiyle ölçüm yapıldı. Normal değeri 3930-10800 IU/L idi.

### 3.4. Organofosfata Bağlı Nöromusküler Değerlendirme

Medelec Synergy elektromyografi cihazı kullanılarak sinir iletim hızı ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler sırasında sinir ileti ölçümlerinde önemli olan oda ısısının 22°C,

vücut sıcaklığının ise 36°C'nin üzerinde olmasına dikkat edildi. Sinir ileti hızları yüzeyel elektrod kullanılarak ölçüldü. Retrospektif olarak alınan ve yüzeyel elektrod kullanılmayan hastalarda ise bu hastalar daha sonra poliklinik kontrollerine geldiklerinde yüzeyel elektrod kullanılarak sinir ölçümleri yapıldı ve ileti hızları standardize edilmeye çalışıldı. Elektronörografi kayıtlamasında üst ekstremitede N. Medianus ve N. Ulnarisin duysal ve motor ileti hızları, alt ekstremitede ise bilateral N. Fibularis ve N. Tibialis posteriorun motor ileti hızları ve N. Suralis ortodromik duysal ileti hızları değerlendirildi. Üst ekstremitede N. Medianus duysal iletim hızı üçüncü parmağa yüzeyel ring elektrod yerleştirildikten sonra, el bileğinden submaksimal stimulus verilerek, N. Ulnarisin duysal iletimi için ise ring elektrod 5. parmağa yerleştirilip el bileği medialinden submaksimal uyarı verilerek ölçüldü. N. Medianus ve N. Ulnarisin motor iletim hızları değerlendirilmesinde, median sinir için M. Abduktor pollicis brevis kasına, N. Ulnaris için ise M. Abduktor digiti minimi kasına yüzeyel elektrod yerleştirilip, el bileği ve dirsek düzeylerinden verilen uyarıya yanıt olarak elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyeli kayıtlaması yapıldı.

Alt ekstremitede N. Fibularisin değerlendirilmesinde yüzeyel elektrod ayak dorsal yüzünde M. Ekstensor digitorum brevis üzerine yerleştirildikten sonra, ayak bileği ve kapitulum fibula üzerinden verilen supramaksimal stimulus ile elde edilen aksiyon potansiyelinin latansı kaydedildi. N. Tibialis posteriorun değerlendirilmesi için stimulus iç malleol ve fossadan verilerek M. abduktor hallucis brevis kasından elde edilen aksiyon potansiyelin latansları ölçüldü. Sural sinir duysal ileti çalışmasında kalfin posterolateralinden submaksimal stimulusla uyarı verildi ve yaklaşık 14 cm uzaklıkta, lateral malleol posterioruna yerleştirilen yüzeyel elektrod ile de kayıt yapıldı. Üst ve alt ekstremitelerde incelenen motor ve duysal sinirlere ait sinir ileti çalışmalarının kabul edilen normal değerleri Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4. Sinir İleti Değerlerinin Normal Sınırları**

	Duysal	Motor	
	İleti hızı (m/sn)	Distal latans (msn)	İleti hızı (m/sn)
<b>N. Medianus</b>	> 45	< 4.5	< 4.5
<b>N. Ulnaris</b>	> 45	< 4.0	> 50
<b>N. Tibialis posterior</b>		< 7	> 40
<b>N. Fibularis</b>		< 6	> 42
<b>N. Suralis</b>	≥ 40 m/sn		

Ayrıca N. Ulnaris uyarılarak M. abduktor digiti minimiden kayıtlama örnekleri elde edildi ve motor son plak işlevi değerlendirildi. Uyarım ardışık 10 stimulus verilerek 1,3,5,7 Hz frekansları yanı sıra 20 ve 50 Hz’de gerçekleştirildi. Yüksek frekanslı (20 Hz ve üzeri) ardışık uyarım ile kaydedilen motor cevap amplitüdünde %100’ün üzerinde bir artış (“inkrement”) presinaptik etkilenme, 3 – 5 Hz frekanslarında ardışık uyarılarda kaydedilen motor cevap amplitütlerinde %10 ve daha fazla düşmesi (“dekrement”) postsinaptik etkilenme lehine değerlendirildi.

Hastalarda görsel uyarılmış potansiyel (VEP) ve somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP) çalışmaları yapıldı. VEP kayıtlamasında aktif elektrod Oz’ye, referans elektrod ise Fz’ye konulmuş, hastaların her bir gözüne 1 Hz frekansında pattern reversal stimülasyon tekniği kullanılarak 200 stimulus verildi. P100’ün latans ve amplitüdü ölçüldü.

SEP kayıtlamasında ise median sinir bilekten posterior tibial sinir ise iç malleolden uyarıldı. Median sinir stümülasyonu sırasında referans elektrod Fz, aktif elektrod ise verteksin 7cm lateraline – 2cm posterioruna yerleştirildi. Posterior sinir stümülasyonda referans elektrod Fz’ye aktif elektrod ise verteksin 2cm posterioruna yerleştirildi. Median sinir uyarımı ile N19 ve P22’inin amplitüdü ve latansı, posterior tibial sinir uyarımı ile ise P37’inin amplitüd ve latası ölçüldü.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 18,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak değerlendirildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Mc Nemar testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  ise anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 15 yaş üzeri 27'si (%58,7) kadın, 19'u (%41,3) erkek 46 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $34,4 \pm 12,7$  yıl olarak hesaplandı.

Acil servise ilk başvuru anında 3 (%6,7) hastanın şuur bozukluğu veya solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatör ihtiyacı oldu. Kırk üç (%93,3) hastanın mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı. Hastaların ortalama yatış süreleri  $3,69 \pm 1,15$  gün olarak hesaplandı.

Zehirlenmelerin %91,3'ü intihar amaçlı ağız yoluyla olmakta iken %8,7'si kaza ile maruziyet sonrası meydana geldi. Hastaların %100'ü şifa ile taburcu oldu.(Tablo 5)

**Tablo 5. Hastaların Zehirlenme Şekli ve Sonlanım**

	Erkek		Kadın	
	Sayı ( n )	Yüzde ( % )	Sayı ( n )	Yüzde ( % )
<b>Ağızdan Alım</b>	18	39,1	24	52,0
<b>Maruziyet</b>	1	2,2	3	6,7
<b>Ölüm</b>	0	0	0	0
<b>Şifa ile Taburcu</b>	19	41,3	27	58,7

Hastaların 1'i (%2,2) Diazinon, 1'i (%2,2) Chlorpyrifos, 1'i (%2,2) Cypermethrin, 1'i (%2,2) Fenitration, 1'i (%2,2) Carbofuran ile zehirlendi. Kırk bir (%89,1) hastada ise klinik olarak kolinerjik zehirlenme bulgusu olmasına rağmen laboratuarda toksik etken tespit edilemediğinden kolinerjik toksidrom bulgusuna neden olan tarım ilacı tipi belirlenemedi. (Tablo 6)

**Tablo 6. Hastaların Adli Toksikoloji Analizleri**

Hasta		Belirlenen Toksik Etkenin Tipi
Sayı ( n )	Yüzde ( % )	
1	2,2	Chlorpyrifos
1	2,2	Cypermethrin
1	2,2	Fenitration
1	2,2	Diazinon
1	2,2	Carbofuran
41	89,0	Tespit edilemedi

Olgularımızın 1 (%2,2) tanesinde Diyabetes Mellitus (DM) hastalığı vardı. Diğer hastaların (n:45; %97,8) öncesinden bilinen bir ek hastalığı yoktu. Hastaların Acil servise başvuru anındaki vital bulguları Tablo 7’de belirtildi.

Hastaların başvuru anındaki EKG’de ritim; 28 (%60,9) hastada normal sinüs ritmi, 14 (%30,4) hastada sinüs taşikardisi, 4 (%8,7) hastada sinüs bradikardisi mevcuttu. QT mesafesi; 38 (%82,6) hastada normal, 4 (%8,7) hastada uzun, 4 (%8,7) hastada kısa idi. PR mesafesi 46 (%100) hastada normal uzunlukta idi. EKG bulgusu olarak; 2 (%4,3) hastada T negatifliği, 1 (%2,2) hastada sol dal bloğu, 1 (%2,2) hastada sağ dal bloğu, 1 (%2,2) hastada nodal ekstra sistol vardı. Kırk bir (%89,1) hastada EKG bulgusu yoktu.

Kardiyak enzimlerden Kreatin kinaz (CK) değerleri; 13 (%28,2) hastada yüksek, 33 (%77,8) hastada normal sınırlarda idi, Kreatin kinaz-MB (Ck-MB) değerleri; 7 (%15,2) hastada yüksek, 7 (%15,2) hastada düşük, 32 (%69,6) hastada normal sınırlarda idi, Troponin-T değerleri; 1 (%2,2) hastada yüksek, 45 (%97,8) hastada normal sınırlarda idi. Pesudokolinesteraz değerleri; 32 (%69,5) hastada düşük, 3 (%6,5) hastada yüksek, 11 (%24,0) hastada normal sınırlarda idi.

**Tablo 7. Hastaların Başvuru Anındaki Vital Bulguları**

Vital Bulgular		Hasta	
		Sayı ( n )	Yüzde ( % )
Nabız	Normal	28	60,9
	Taşikardik	14	30,4
	Bradikardik	4	8,7
Kan Basıncı	Normotansif	35	76,1
	Hipertansif	7	15,2
	Hipotansif	4	8,7
Ateş	Normal	43	93,5
	Hipertermik	2	4,3
	Hipotermik	1	2,2
Solunum Sayısı	Normal	43	93,5
	Takipneik	3	6,5
	Bradipneik	0	0,0

Hastaların acil servise başvuru anında, 6. saat ve 12. saat EKG takipleri yapıldı. EKG değerlendirmelerinde en sık rastlanan ritm, normal sinüs ritmi (n:28; %60,9) idi. İkinci sıklıkla rastlanan ritm, sinüs taşikardisi (n:14; %30,4) idi. Olguların acil servise başvuru anında ve takiplerindeki EKG ritm değerlendirilmeleri Tablo 8’de gösterildi.

**Tablo 8. Hastaların Acil Servise Başvuru Anında ve Sonrasında EKG Ritm Değerlendirmeleri**

Ritm	Geliş EKG		6. saat EKG		12. saat EKG	
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
Normal Sinüs Ritmi	28	60,9	23	50,0	29	63,0
Sinüs Taşikardisi	14	30,4	22	47,8	17	37,0
Sinüs Bradikardisi	4	8,7	1	2,2	0	0,0

Hastaların acil servise başvuru anında, 6. ve 12. saat EKG takiplerinde QT mesafesi değerlendirildi. (Tablo 9) En sık olarak QT mesafesi normaldi. (n:38; %82,6)

**Tablo 9. Hastaların Acil Servise Başvuru Anında ve Sonrasında QT Uzunluğu Değerlendirmeleri**

QT uzunluğu	Geliş EKG		6. saat EKG		12. saat EKG	
	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
<b>Normal</b>	38	82,6	36	78,3	35	76,1
<b>Uzun</b>	4	8,7	6	13,0	7	15,2
<b>Kısa</b>	4	8,7	4	8,7	4	8,7

Hastaların geliş 6. ve 12. saat EKG takiplerinde PR mesafesi 46 (%100) hastada normal idi. EKG takiplerinde pozitif bulgular, 2 (%4,3) hastada T negatifliği, 1 (%2,2) hastada sol dal bloğu, 1 (%2,2) hastada sağ dal bloğu, 1 (%2,2) hastada nodal ekstra sistol vardı. Kırk bir (%89,1) hastanın EKG'si normal sinüs ritmi idi. Pozitif EKG bulgusu yoktu. EKG takiplerinde hastalarda EKG değişikliği olmadı. (Tablo 10)

**Tablo 10. Hastaların EKG Bulguları ve Takipleri**

Hasta		EKG Bulgusu	EKG Değişikliği
Sayı (n)	Yüzde (%)		
2	4,3	T negatifliği	Yok
1	2,2	Sol dal bloğu	Yok
1	2,2	Sağ dal bloğu	Yok
1	2,2	Nodal ekstra sistol	Yok
41	89,1	Normal sinüs ritmi	Yok

Hastaların Toksikolojik Analizinde 5 (%11,0) olguda tarım ilaının tipi (Diazinon, Fenitration, Cypermethrin, Chlorpyrifos, Carbofuran) belirlendi. Bu hastaların EKG bulguları ve takipleri Tablo 11’da belirtildi.

Diazinon ile zehirlenen hastanın, geliş ve 6. saat EKG’de ritmi sinüs taşıkardisi, 12.saat EKG’de normal sinüs ritmi idi. QT mesafesi, geliş ve 12.saat EKG’de normal, 6.saat EKG’de uzundu. PR mesafesi geliş, 6. ve 12.saat EKG takiplerinde normal idi. Pozitif EKG bulgusu yoktu ve takiplerinde EKG değişikliği olmadı.

Fenitration ile zehirlenen hastanın, geliş, 6.saat ve 12.saat EKG’de ritmi, normal sinüs ritmi idi. QT mesafesi geliş EKG’de normal, 6. ve 12.saat EKG’de kısa idi. PR mesafesi geliş, 6. ve 12.saat EKG takiplerinde normal idi. Pozitif EKG bulgusu yoktu ve takiplerinde EKG değişikliği olmadı.

Cypermethrin ile zehirlenen hastanın, geliş, 6. ve 12.saat EKG’de ritmi, sinüs taşıkardisi idi. QT mesafesi geliş ve 12.saat EKG’de normal, 6.saat EKG’de uzun idi. PR mesafesi geliş, 6. ve 12.saat EKG takiplerinde normal idi. Pozitif EKG bulgusu olarak sol dal bloğu vardı. Takiplerinde EKG değişikliği olmadı.

Chlorpyrifos ile zehirlenen hastanın, geliş, 6. ve 12.saat EKG takiplerinde ritmi, sinüs taşıkardisi idi. QT mesafesi, geliş ve 6.saat EKG’de uzun, 12.saat EKG’de normal idi. PR mesafesi geliş, 6. ve 12.saat EKG takiplerinde normal idi. Pozitif EKG bulgusu yoktu ve takiplerinde EKG değişikliği olmadı.

Carbofuran ile zehirlenen hastanın, geliş EKG’de ritmi normal sinüs ritmi, 6. ve 12.saat EKG’de sinüs taşıkardisi idi. QT mesafesi geliş, 6. ve 12.saat EKG takiplerinde normal idi. PR mesafesi geliş, 6. ve 12.saat EKG takiplerinde normal idi. Pozitif EKG bulgusu yoktu ve takiplerinde EKG değişikliği olmadı.(Tablo 11)

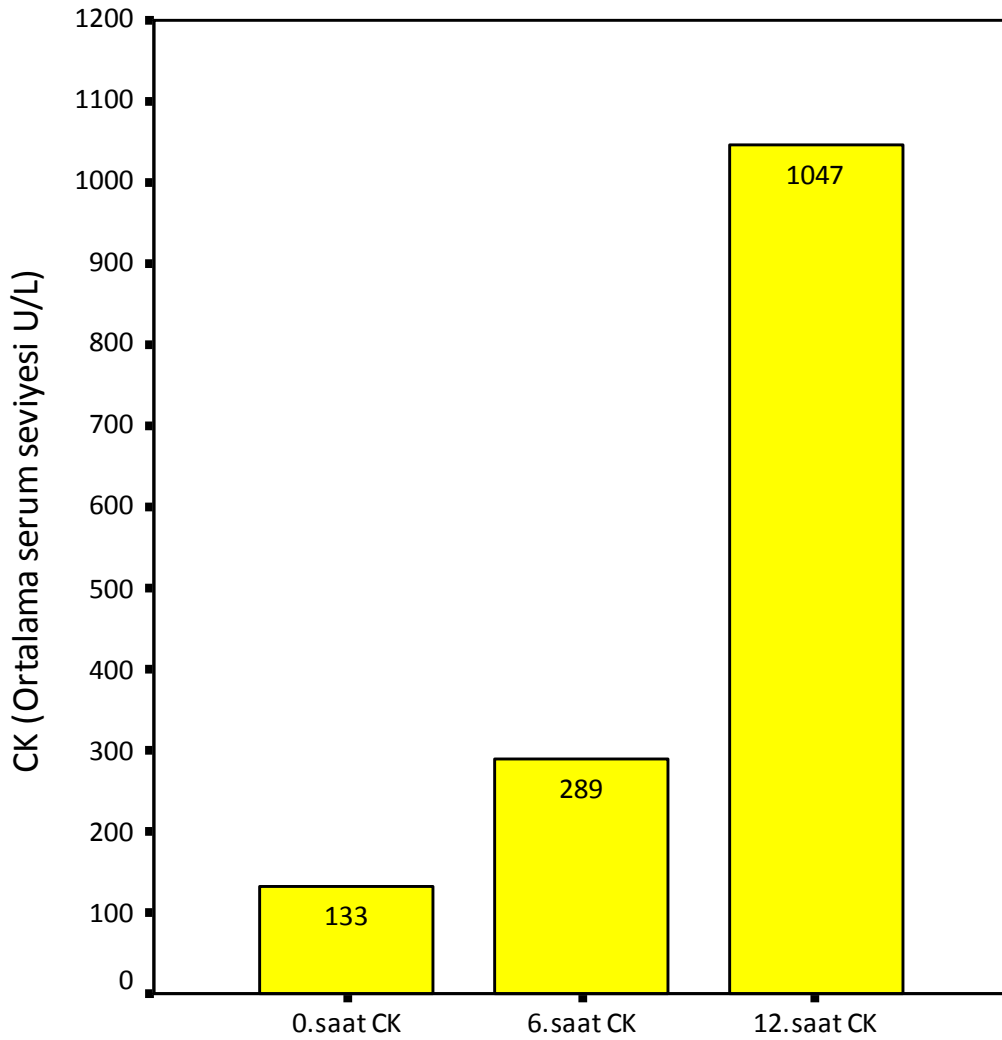
**Tablo 11. Toksikoloji Analizinde Tarım İlaçları Tespit Edilen Hastaların EKG Bulguları**

	<b>Diazinon</b>	<b>Chlorpyrifos</b>	<b>Cypermethrin</b>	<b>Fenitration</b>	<b>Carbofuran</b>
<b>Geliş EKG Ritm</b>	Sinüs Taşikardisi	Sinüs Taşikardisi	Sinüs Taşikardisi	Normal Sinüs Ritmi	Normal Sinüs Ritmi
<b>Geliş EKG QT mesafesi</b>	Normal	Uzun	Normal	Normal	Normal
<b>Geliş EKG PR mesafesi</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>6.saate EKG Ritm</b>	Sinüs Taşikardisi	Sinüs Taşikardisi	Sinüs Taşikardisi	Normal Sinüs Ritmi	Sinüs Taşikardisi
<b>6.saate EKG QT mesafesi</b>	Uzun	Uzun	Uzun	Kısa	Normal
<b>6.saate EKG PR mesafesi</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>12.saate EKG Ritm</b>	Normal Sinüs Ritmi	Sinüs Taşikardisi	Sinüs Taşikardisi	Normal Sinüs Ritmi	Sinüs Taşikardisi
<b>12.saate EKG QT mesafesi</b>	Normal	Normal	Normal	Kısa	Normal
<b>12.saate EKG PR mesafesi</b>	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
<b>EKG bulgusu</b>	Normal Sinüs Ritmi	Normal Sinüs Ritmi	Sol Dal Bloğu	Normal Sinüs Ritmi	Normal Sinüs Ritmi
<b>EKG Dış</b>	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Hastaların laboratuvar verileri değerlendirildiğinde pozitif bulgu olarak 28 (%60,9) hastada lökositoz vardı. On sekiz (%39,1) hastada laboratuvar değerlerinde tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleri normal sınırlarda idi.

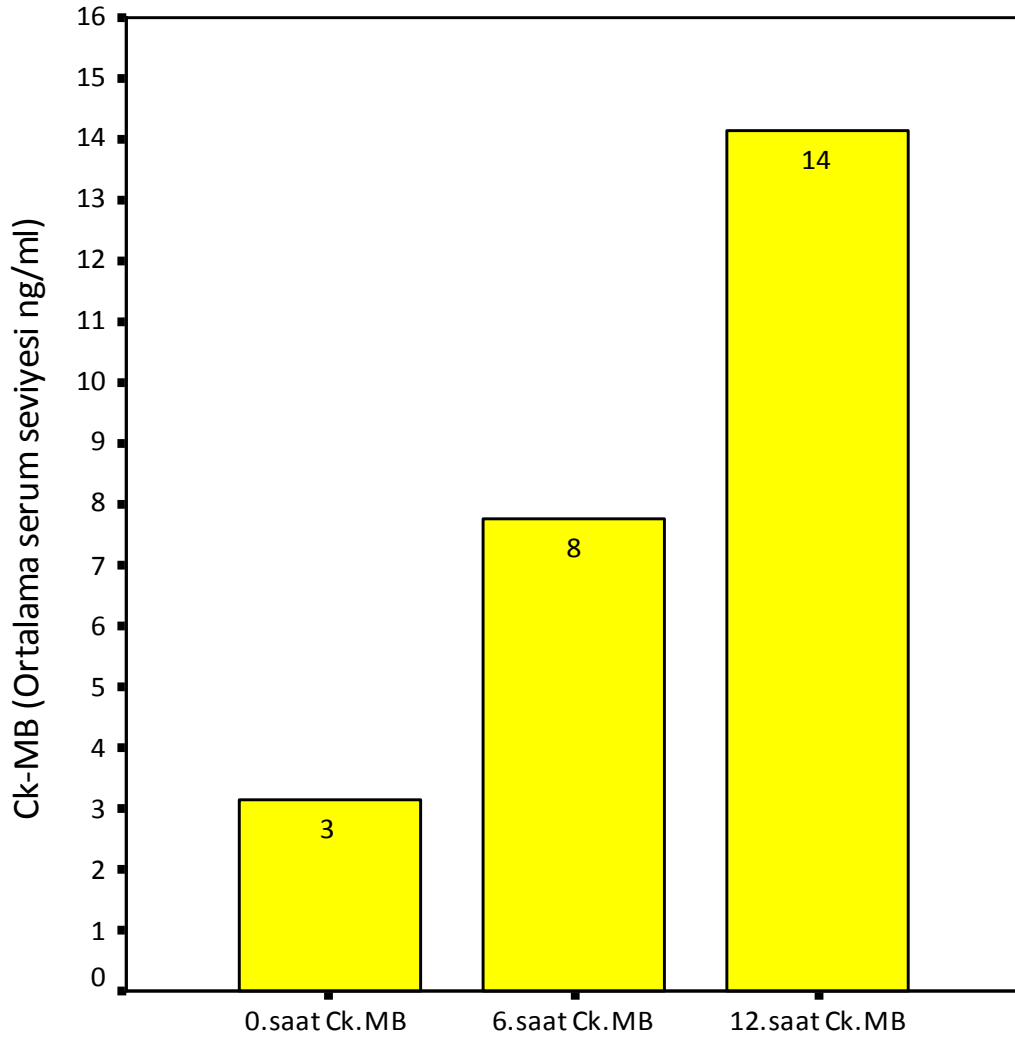
Çalışmamızda olguların kalp enzimleri ( kreatin kinaz, kreatin kinaz-MB, troponin-T) ve pseudokolinesteraz takibi yapıldı.

Hastaların başvuru anında Kreatin kinaz (CK) değerleri, 33 (%71,7) hastada normal, 13 (%28,3) hastada yüksekti. Altıncı saat CK değerleri ise, 21 (%45,7) hastada normal, 25 (%54,3) hastada yüksekti. On ikinci saat CK değerleri ise, 16 (%34,8) hastada normal, 30 (%65,2) hastada yüksekti. Geliş ve 6.saat CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,050$ ). Geliş ve 12.saat CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,050$ ). Hastaların geliş, 6. ve 12. saat ortalama CK değerlerinin Şekil 1’de gösterildiği gibiydi.



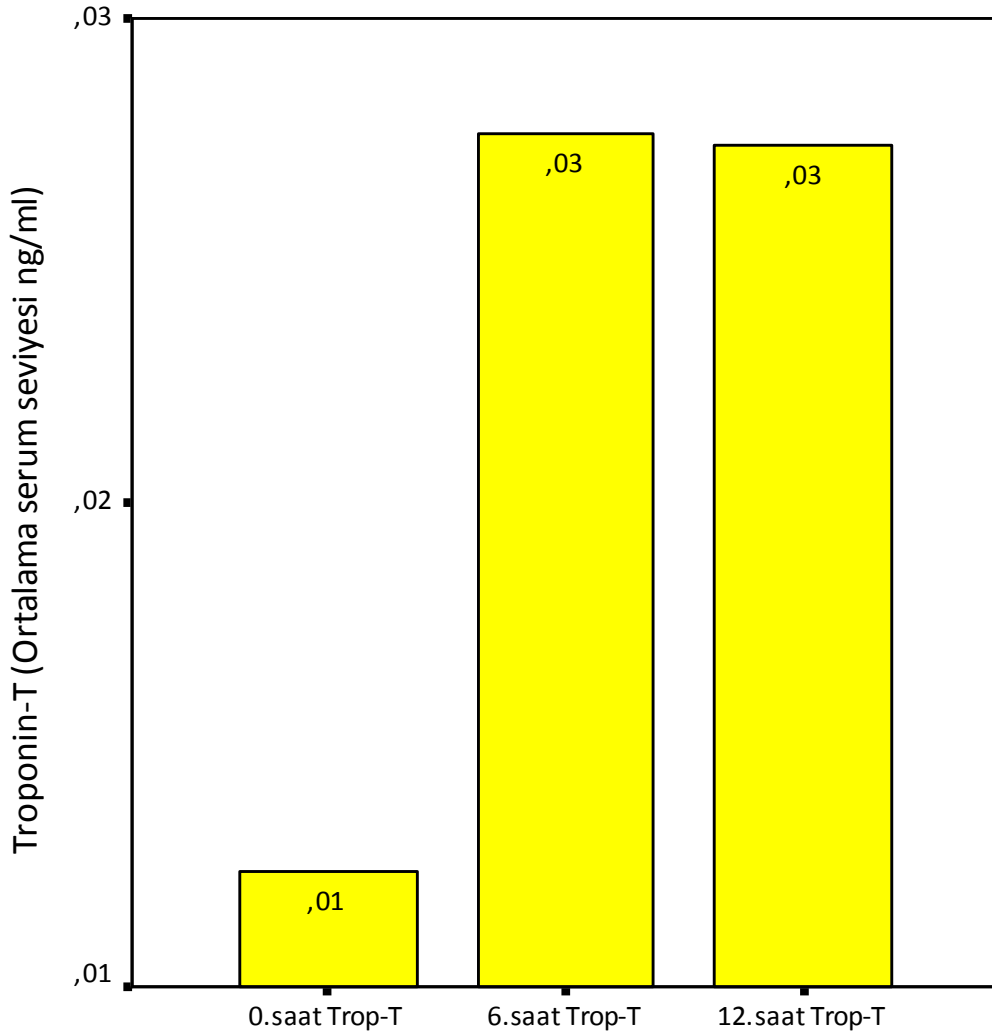
Şekil 1. Hastaların Ortalama Serum Kreatin Kinaz Seviyeleri

Hastaların başvuru anındaki Ck-MB değerleri, 32 (%69,6) hastada normal, 14 (%30,4) hastada yüksekti. Altıncı saat Ck-MB değerleri ise, 28 (%60,9) hastada normal, 18 (%39,1) hastada yüksekti. On ikinci saat Ck-MB değerleri ise, 22 (%47,8) hastada normal, 24 (%52,2) hastada yüksekti. Geliş ve 6.saat Ck-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,050$ ). Geliş ve 12.saat Ck-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,050$ ). Hastaların geliş, 6. ve 12.saat ortalama Ck-MB değerleri Şekil 2’de gösterildiği gibiydi.



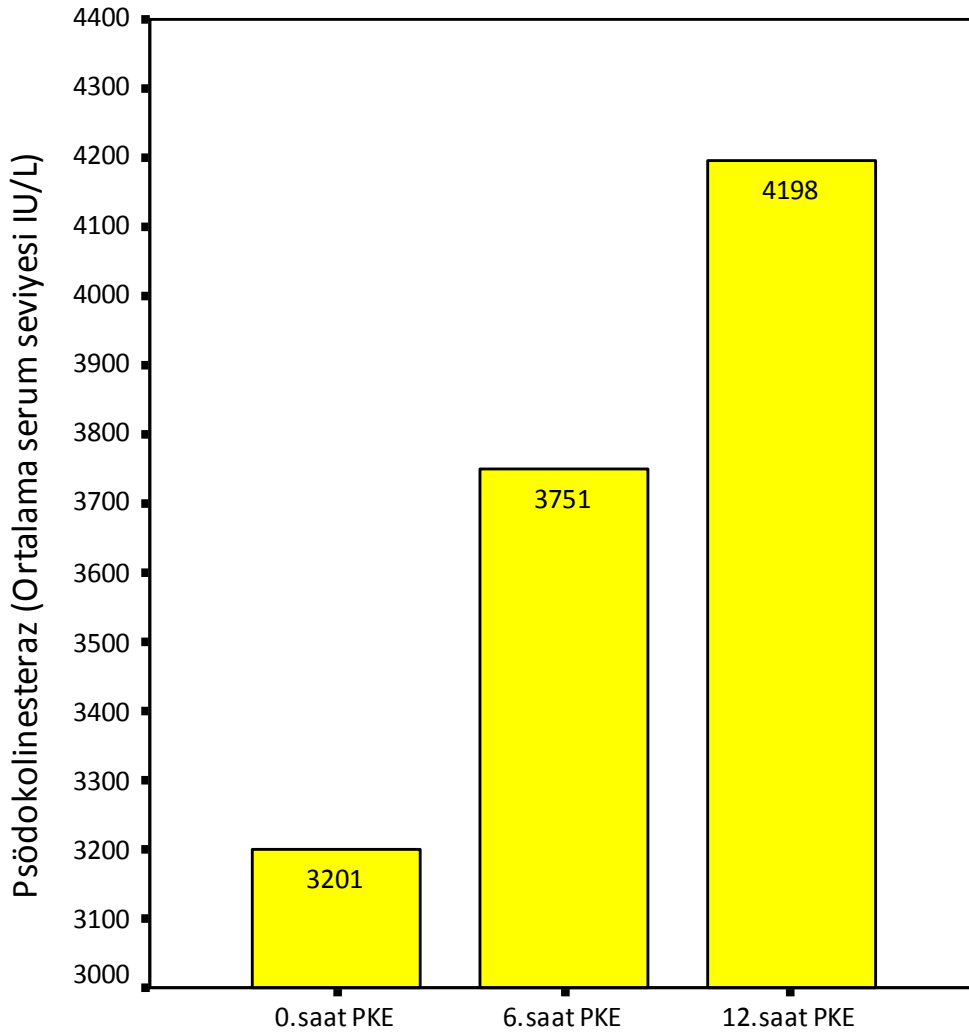
Şekil 2. Hastaların Ortalama Serum Kreatin Kinaz-MB Seviyeleri

Hastaların başvuru anındaki Troponin-T değerleri, 45 (%97,8) hastada normal, 1 (%2,2) hastada yüksekti. Altıncı saat Troponin-T değerleri ise, 44 (%95,7) hastada normal, 2 (%4,3) hastada yüksekti. On ikinci saat Troponin-T değerleri ise, 44 (%95,7) hastada normal, 2 (%4,3) hastada yüksekti. Geliş ve 6. saat Troponin-T değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,050$ ). Geliş ve 12. saat Troponin-T değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,050$ ). Hastaların geliş, 6. ve 12. saat ortalama Troponin-T değerleri Şekil 3'de gösterildiği gibiydi.



Şekil 3. Hastaların Ortalama Serum Troponin-T Seviyeleri

Hastaların başvuru anındaki Pseudokolinesteraz (PKE) deęerleri, 11 (%23,9) hastada normal, 35 (%76,1) hastada dūřuktū. Altıncı saat PKE deęerleri ise, 17 (%37,0) hastada normal, 29 (%63,0) hastada dūřuktū. On ikinci saat PKE deęerleri ise, 23 (%50,0) hastada normal, 23 (%50,0) hastada dūřuktū. Geliř ve 6.saat PKE deęerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliřki vardı ( $p<0,050$ ). Geliř ve 12.saat PKE deęerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliřki vardı ( $p<0,050$ ). Hastaların geliř, 6. ve 12.saat ortalama PKE deęerleri Őekil 4’de gōsterildięi gibiydi.



Şekil 4. Hastaların Ortalama Serum Pseudokolinesteraz Seviyeleri

Hastaların nöromuskuler etkilenimini değerlendirmede, Elektromyografi (EMG), Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP), Somatosensöriyal Uyarılmış Potansiyel (SEP) yapıldı. Yirmi bir hasta nöromuskuler değerlendirmeye alındı. Diğer hastalar uygulamayı kabul etmediği için EMG, VEP ve SEP yapılamadı. Bir hastanın Diyabetik Nöropatisi mevcut olduğundan değerlendirmeye alınmadı. Yirmi hastaya yapılan EMG incelemesinde sinir ileti çalışmaları normal bulundu. Olgular hepsinde motor son plak işlevleri normal olarak değerlendirildi. Dört (%20,0) olguda VEP, 3 (%15,0) olguda SEP incelemelerinde latans ve/veya amplitüd asimetrisi saptandı. VEP anormalliği olan olguların tümünde P100 latansında uzama ve/veya asimetrisi saptanırken, SEP anormalliği saptanan olguların birinde posterior tibial sinir uyarımı ile diğer iki olguda ise median sinir ve posterior tibial sinir uyarımları ile ortaya çıkan P19 ve P1'de latans uzaması tespit edildi. (Tablo 12)

**Tablo 12. Hastaların Nörolojik Değerlendirmeleri**

	EMG		VEP		SEP	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Normal Bulgu</b>	20	100,0	16	80,0	17	85,0
<b>Anormal Bulgu</b>	0	0,0	4	20,0	3	15,0

(EMG: Elektromyografi, VEP: Görsel Uyarılmış Potansiyel, SEP: Somatosensöriyal Uyarılmış Potansiyel)

## 5.TARTIŞMA

Organofosfat bileşikleri tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık zehirlenme nedenlerinden birisidir. Zehirlenmeler tarım işçilerinde ve çocuklarda yaygındır.<sup>14</sup> Tarımın ön planda olduğu Çukurova bölgesinde tarım ilaçlarına kolay ulaşılması ve buna bağlı zehirlenme oranlarını arttırmaktadır. Büyük bir bölge hastanesi niteliğinde olan hastanemiz acil servisine özellikle organofosfat bileşiklerine bağlı kolinerjik toksidrom nedeniyle başvurular yüksek oranda rastlanmaktadır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada 1997-2006 yılları arasında acil tıp servisine başvuran zehirlenme hastalarının % 23,9'unu OP zehirlenmeleri oluşturduğu saptanmıştır.<sup>99</sup>

Çalışmamızda akut organofosfat zehirlenmelerinde organofosfatın tipini, kalp ve nöromuskuler etkilenimini araştırmayı ve bunun acil yaklaşım ve tedaviye katkısını belirleyerek organofosfat zehirlenmesine bağlı gelişen olası komplikasyonların önlenmesi ile olası veriler ışığında ölüm ve sakatlıkların azaltılmasına yönelik yol gösterici bilgiler sunmayı amaçladık.

Organofosfat bileşikleri, deri, mukozalar, gastrointestinal sistem, göz ve solunum sisteminden hızla emilebilir. Organofosfat bileşikleri yağ dokusu, karaciğer ve böbreklere dağılır ve birikir. Fosfotioatlar (P=S) fosfatlardan (P=O) daha lipofiliktir. Bu nedenle yağ dokusunda daha fazla birikim gösterirler. Yağ dokusunda depolandıkları için organizmadan uzaklaştırılmaları yavaştır ve daha lipofilik olanlarda birkaç günü alabilir.<sup>14,21</sup>

Organofosfat bileşikleri, AChE ve kolinesteraz enzimlerini inhibe ederek kolinerjik kavşakta aşırı uyarıya neden olurlar.<sup>5</sup> Serum kolinesterazı sık kullanılan bir belirteç olmasına rağmen aslında herediter eksiklik, karaciğer yetersizliği, malnutrisyon, demir eksikliği anemisi, kokain, morfin, kodein ve süksinilkolin gibi ilaçlar nedeniyle yüksek derecede değişkenlik gösterir. Bu nedenle eğer geçmişteki düzeyi bilinmiyorsa OP zehirlenmesinde bu enzimi ancak kötünün iyisi bir belirteç yapar.<sup>8</sup>

Nouira ve arkadaşları<sup>9</sup>, 30 hastayı içeren çalışmalarında akut organofosfat zehirlenmesinde serum kolinesteraz seviyesinin tanısal değere sahip olmadığını göstermişlerdir. Buradan muskarinik ve nikotinik reseptörlerde inhibisyonu yansıtan

eritrosit asetilkolinesteraz ölçümünün klinik uygulamada daha güvenilir ve daha anlamlı sonuçlar sağlayabileceği sonucunu çıkarmışlardır.<sup>8,100</sup>

Çalışmalarda serum kolinesteraz ölçümlerinin OP zehirlenmesi tanısında yardımcı olabileceğini ve zehirlenmenin klinik seyrini değerlendirmede yol gösterici olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.<sup>29,101</sup> Aygün ve arkadaşları<sup>73</sup> akut OP zehirlenmesinde çok düşük kolinesteraz düzeyinin tanıyı desteklediğini ve zayıf klinik seyri gösterdiğini bildirmektedir. Chaung ve arkadaşları da<sup>64</sup> serum kolinesteraz ile klinik şiddet arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamıza alınan 46 hastanın başvuru anında 35 (%76,1) hastanın pseudokolinesteraz (PKE) değerleri düşüktü. Bu sonuç önceki yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekte olup klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde OP zehirlenmesi tanısını desteklediğini ifade edebiliriz.

OP ve karbamatların yol açtığı kardiyotoksitenin mekanizması halen net olarak bilinmemektedir. Sempatik ve parasempatik aşırı aktivitenin her ikisinin de miyokardiyal hasar oluşturduğu gösterilmiştir.<sup>46,47,102</sup> Ludomirsky ve arkadaşları<sup>11</sup>, OP zehirlenmesi sonrası kardiyak toksiteyi faz 1, artan sempatik tonusun kısa periyodu; faz 2, parasempatik aktivitenin uzamış periyodu ve faz 3, Q-T uzamasını takip eden torsade de pointes, ventriküler taşikardi ve ardından ventriküler fibrilasyon meydana gelmesi şeklinde üç fazda tanımlamıştır.

OP ve karbamat zehirlenmelerinde görülebilen hipertansiyon ve sinüs taşikardisi nikotinik etkiler iken hipotansiyon ve sinüs bradikardisi kolinerjik bulgulardır.<sup>103</sup> Zehirlenmenin erken kolinerjik fazında bradikardi baskın olmasına rağmen çalışmamızda 4 (%8,7) hastada sinüs bradikardisi, 14 (%30,4) hastada sinüs taşikardisi, 28 (%60,9) hastada normal sinüs ritmi vardı. Karki<sup>10</sup> ve Saadeh'in<sup>4</sup> yaptıkları çalışmalarda da sinüs taşikardisinin sık rastlanan bir bulgu olduğunu belirttiler. Bazı araştırmacılar hipertansiyon ve sinüs taşikardisinin şiddetli zehirlenmenin bulgusu olduğunu düşünmektedirler.<sup>80</sup> Çalışmamızda en sık görülen ve kalp etkilenimini düşündürülen bulgu sinüs taşikardisi (n:14; %30,4) idi. Bunu takiben hipertansiyon (n:7; %15,2), uzamış QT mesafesi (n:7; %15,2), T negatifliği (n:2; %4,3), sol dal bloğu (n:1; %2,2), sağ dal bloğu (n:1; %2,2), nodal ekstra sistol (n:1; %2,2) görüldü.

Ludomirsky ve arkadaşları<sup>11</sup> yaptıkları çalışmada OP zehirlenmesi ile kardiyak aritmi ve geç ani ölüm arasında bağlantı olduğunu belirlemişlerdir. On beş hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 14 hastada uzamış QT olduğunu ve bunlardan 6

hastada torsades de pointes (TdP) geliştiğini tespit ettiler. Verilerin değerlendirilmesi ile QT>0,58 olan bir hastanın ölümcül aritmi için yüksek risk grubunda olduğunu ve QT>0,60 olan bütün hastalarda ölümcül aritmi geliştiğini buldular. Yakın geçmişteki veriler QT ölçümü 0,50 sn'den uzun olan vakaların % 90'ından fazlasında ilaça bağlı gelişen bir ritm olan TdP göstermektedir.<sup>66</sup> Bizim çalışmamızda QT uzaması %15,2 oranında görüldü. Hastaların QT mesafesi 0,50 sn'nin altında idi ve hastalarımızın hiç birinde TdP görülmedi.

Şiddetli OP zehirlenmesi vakalarında, kardiyak aritmi sıklığı yüksektir buna rağmen ventriküler aritmi sıklığı ile kolinerjik sendrom veya eritrosit kolinesteraz seviyesi arasında sadece kısmi bir ilişki vardır.<sup>62</sup> Kiss ve Fazekas<sup>13</sup> OP zehirlenmesi olan 168 hastayı içeren bir seri bildirdiler. QT uzaması 134 hastada (% 80) 1-12. günler arasında görüldü. QT uzaması zehirlenmenin şiddeti ile paralel idi. Olgulardan 56 hastada ventriküler aritmi, 7 hastada ventriküler taşikardi, 6 hastada ventriküler fibrilasyon görüldü.

Finkelstein ve arkadaşları<sup>62</sup> OP zehirlenmeli 53 vaka içeren bir seri bildirdiler. Kardiyak aritmi görülen 22 hastanın % 37'sinde ventriküler taşikardi ve/veya TdP görülürken hastaların % 27'sinde asemptomatik QT mesafesinde uzama vardı. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada ventriküler aritmi görülmedi. En sık görülen kardiyak bulgu sinüs taşikardisi (%30,4) idi. En sık görülen EKG bulguları sinüs taşikardisi (%30,4), uzamış QT mesafesi (%15,2), T negatifliği (%4,3), sol dal bloğu (%2,2), sağ dal bloğu (%2,2) ve nodal ekstra sistol (%2,2) oranlarında görüldü.

Lyzhnikov ve arkadaşları<sup>12</sup> Moskova'da 183 vaka ile yaptıkları çalışmada 34 (% 18,5) hastada AChE aktivite düşüklüğü ile zehirlenmenin şiddeti ile ilişkili QT mesafesinde uzama bildirdiler. Otuz dört hastanın 29'u hastaneye yatıştan 6 gün içinde çoğunluğu ventriküler fibrilasyonun ardından olan kardiyak arrest nedeniyle öldüler. Baydın ve arkadaşlarının<sup>104</sup> yaptıkları çalışmada QT mesafesi ile serum kolinesteraz düzeyi arasında zayıf da olsa ters bir ilişki vardı. Bizim çalışmamızda QT mesafesi ile serum kolinesteraz düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05).

Yapılan hayvan çalışmalarında OP ile zehirlenme sırasında sol ventrikül fonksiyonunda bir azalma tanımlanmıştır.<sup>48</sup> Bu bulgular hayvanlarda OP zehirlenmesi sonrası görülen diffüz miyokardiyal hasarın histolojik bulguları ile uyumludur.<sup>49,50</sup> OP

maruziyetinden sonra gelişen EKG anormallikleri ve aritmiler ayrıca köpekler<sup>55,56</sup> ve sıçanlar<sup>50,57</sup> gibi hayvan deneylerinde de gözlenmiştir. İnsanlarda kimyasal savaş ajanları ile zehirlenmelerde QT uzaması görülme sıklığı ve süresi ile ilgili bilgi yoktur fakat hayvan çalışmalarında, maruziyetten sonra bu değişikliklerin primatlarda 1 aya, sıçanlarda da 15 güne kadar uzadığı görülmektedir.<sup>48,49</sup> Sıçanlarda ayrıca epinefrin duyarlılığında azalma görülmüş olup düşük dozlarda OP'a maruz kalan sıçanlarda kontrol gruba göre epinefrin nedenli aritmiler gelişmiştir.<sup>58</sup> Allon ve arkadaşları<sup>61</sup> yakın zamanda sarin buharına maruz kalmış sıçanlarda 6 ay sonrasında epinefrin uyarımlı aritmi başlangıcında bir düşme göstermişlerdir.

QT uzaması ve aritmiler şiddetli OP zehirlenmelerinde EKG'de QT uzaması sıklığında artış olmakla birlikte QT uzaması olan şiddetli zehirlenen hastalarda ölüm oranının hafif zehirlenen hastalara göre belirgin derecede fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>64</sup>

OP zehirlenmelerinin kardiyak komplikasyonlarından bir diğeri de miyokardiyal nekrozdur. OP toksinleri, musküler hücrelerde dejenerasyon, musküler fiberlerde nekroz ve buna ikincil kalp ve solunum sistemi üzerine hasar oluşturabilir.<sup>105</sup> Miyokardiyal nekroz, 1997 yılında Brezilya'daki bir hastada da bildirilmiştir.<sup>106</sup> Malathion zehirlenmesi olan bu hastanın EKG'sinde inferior duvarda subendokardiyal nekroz bulguları, diffüz ventriküler repolarizasyon değişiklikleri ve QT mesafesinde uzama saptanmıştır. Kalp enzimleri yüksek olarak rapor edilmiş ve kalbinin histopatolojik değerlendirmesinde miyokardiyal nekroz alanları bulunmuştur. Özyurt ve arkadaşlarının<sup>107</sup> bildirdiği olgu sunumunda da OP toksinlerinin miyokardiyal defekt oluşturduğu belgelenmiştir. Hastaya toksin maruziyetinden 5 gün sonra miyokardiyal sintigrafi yapıp anterolateral duvarda perfüzyon defekti gösterilmiştir.

OP toksisitesine bağlı değişik kardiyak etkiler içinde en az bildirilen komplikasyonlar akut iskemik komplikasyonlardır ve ST segment yükselmesi sık rastlanan bir bulgu değildir. Bu komplikasyon ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Saadeh ve arkadaşlarına göre ST yükselmesi oranı % 24'dür.<sup>4</sup> Aynı çalışmada ST segment yükselmesi olan 11 hastanın 5'inde kalp enzimlerinden CK ve LDH parametreleri yüksek olarak saptanmıştır. Her ne kadar Saadeh ve arkadaşları<sup>4</sup> ST segment yükselmesi ile birlikte CK ve LDH parametre yüksekliğini göstermişlerse de, troponin-T ve miyoglobulin gibi daha özgün belirteçlerden söz etmemişlerdir. Yine Karki ve arkadaşlarının çalışmasında<sup>10</sup> ST segment yükselmesi oranı % 16,2 olarak bulunmuş ise

de bu çalışmada da kalp enzimlerinden bahsedilmemiştir. Benzer olarak Brezilya'dan<sup>106</sup> ve Türkiye'den<sup>107</sup> bildirilen miyokardiyal nekrozu olan olgu raporlarında da kalbe özgün enzim olan Troponin-T yüksekliği ile ilgili bir bilgiye rastlanmamıştır.

Kaynaklarda OP zehirlenmesine bağlı EKG bulgusuna eşlik eden özellikle Troponin-T gibi kalbe özgün enzimlerin yükselmesi ile ilgili bir yayına rastlanmamıştır. Ancak Troponin-T kalbe özgün bir enzim olup, akut myokard infarktüsü için daha net bir kanıt sunmaktadır. Çalışmamızda hiçbir hastada anlamlı derecede EKG'de ST segment yükselmesi görülmedi. Kalp enzimlerinden, CK'nın serum seviyesi yüksekliği %65,2, Ck-MB'nin serum seviyesi yüksekliği %52,2, Troponin-T'nin serum seviyesi yüksekliği ise %4,3 idi. Klinik durumun, Troponin-T seviyesinin ve EKG değişikliğinin olmaması akut myokard infarktüsünü düşündürmemesi ve takiplerin göz önüne alındığında belirlenen CK ve Ck-MB yüksekliği kas fasikülasyonuna bağlı olarak yükseldiğini düşünebiliriz.

Çalışmamız verileri değerlendirildiğinde tarım ilacı alımı ve kolinerjik toksidrom bulguları nedeniyle acil servise başvuran olgularımızda zehirlenmeye bağlı ciddi bir kalp etkilenimi olmadığını söyleyebiliriz. Bunda olguların zehirlenme etkeninden erken dönemde gastrointestinal eliminasyon yapılması (gastrik lavaj, kusma ve aktif kömür uygulaması), zamanında uygun acil değerlendirme ve tedavinin yapılmasının (antidot tedavi) etkili olduğunu düşünebiliriz. Ayrıca olguların klinik bulguları ve laboratuvar değerleri göz önüne alındığında büyük çoğunluğunun serumlarında tarım ilacı varlığının (n:41; %89,0) tespit edilememesi nedeniyle hızlı ve etkin dekontaminasyon veya kardiyak toksisitesi olmayan grup etkenle zehirlenmiş olabileceklerini düşündürmektedir.

Organofosfat intoksikasyonları asetilkolinesteraz inhibisyonu ve sinapsta asetilkolin akümülyasyonuna bağlı olarak değişik nörolojik semptomlarla prezente olabilir. Fazla asetilkolin, SSS, somatik sinirler, otonomik ganglion, parasempatik sinir sonlanmaları ve ter bezlerinde kolinerjik sinaptik iletimi bloke ederek değişik nörolojik tablolara neden olabilir. Bunlar; 1. Muskarinik ve hollow-organ parasempatik bulguları, 2. Nikotinik veya otonomik ganglionik ve somatik motor etkiler ve 3. SSS üzerine olan yan etkiler şeklinde sıralanabilir.<sup>122,123,124,125</sup>

Bu mekanizmalara bağlı olarak huzursuzluk, emosyonel labilite, başağrısı, tremor, uykuya meyil, konfüzyon, deliryum, psikoz, konuşma bozukluğu, ataksi, jeneralize

güçsüzlük, nöbet, nöropati, aksonapati, myelinopati, iletim nöropatisi ve ölüm görülebilir.<sup>69</sup>

Bazı hayvan çalışmalarında motor plakta ve iskelet kasında lokal nekrotik hasar oluşabileceği gösterilmiştir. Ancak De Bleeker ve arkadaşları intermediate sendrom gelişiminin uzamış kolinesteraz inhibisyonuna eşlik ettiğini, kas biyopsileri ile gösterilen kas nekrozuna bağlı olmadığını bulmuşlardır.<sup>37</sup> Yazarlar bunun en iyi açıklamasının pre ve postsinaptik kas iletiminin bozulması olabileceğini belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar elektrofizyolojik bozukluğun oksim tedavisi ile düzeldiğini ve elektrofizyolojik monitörizasyonla bu etkinin gösterilebileceğini bildirmektedir.<sup>15,37,39</sup> Hastalarımızda yapılan motor son plak işlevleri normal olarak bulunmuştur.

Nöromusküler semptomlardan biri olan polinöropatiler ise alınan doz ve süreye bağlı olarak toksik ilacın alımından 2-3 hafta sonra görülür. Kronik alımda başlangıç bulguları gecikebilir. Semptomlar genellikle bacaklarda kramp şeklinde başlar. Bunu alt ekstremitelerde distal parestezi, duyu kaybı ve progresif güçsüzlük izler. Derin tendon refleksleri hipoaktiftir. Benzer semptomlar kol ve ellerde de görülebilir. Duyu kaybı hafiftir. Bunlara piramidal bulgular eşlik edebilir. Elektrofizyolojik çalışmalarda alt ekstremitelerde genellikle distal simetrik motor tip polinöropati saptanır.

Çalışmamızda 20 hastaya motor son plak işlevi yanı sıra periferik ileti hızları, minimum F latansı, H refleksi değerlendirildi. Ayrıca görsel uyarılmış potansiyel ve somatosensöriyel uyarılmış potansiyel çalışmaları yapıldı. Bu çalışmalar ile yalnızca periferik değil aynı zamanda santral iletim hızları da değerlendirilmeye çalışıldı. Çalışmamızda 20 hastaya yapılan EMG incelemesinde sinir ileti çalışmaları normal bulundu. Olgular hepsinde motor son plak işlevleri normal olarak değerlendirildi. Dört (%20,0) olguda VEP, 3 (%15,0) olguda SEP incelemelerinde latans ve/veya amplitüd asimetrisi saptandı. VEP anormalliği olan olguların tümünde P100 latansında uzama ve/veya asimetrisi saptanırken, SEP anormalliği saptanan olguların birinde posterior tibial sinir uyarımı ile diğer iki olguda ise median sinir ve posterior tibial sinir uyarımları ile ortaya çıkan P19 ve P1'de latans uzaması tespit edildi.

Düşük dozlarda pestisit maruziyetinin bulguları özel değildir. Genellikle makinelerle insektisit uygulamaları sırasında gerçekleşmektedir. Düşük doz pestisit maruziyetinin akut ve kronik dönem bulgularını ayırmak güç olabilir. Akut ve kronik dönem maruziyet bulguları; daha sık olarak nörodavranışsal performansın bozulması ve

duysal ve motor disfonksiyon şeklinde, daha nadir olarak ise denge bozukluğu ve tremor şeklinde görülmektedir.<sup>108</sup>

California’da Steenland ve arkadaşları<sup>109</sup> 1994 yılında organofosfat zehirlenmesi olan 128 hasta 18 nörolojik testten geçirilmiş ve zehirlenen kişilerde norodavranışsal değerlendirme bozulmuş olarak bulunmuştur. İngiltere’de Slotkin ve arkadaşları<sup>110</sup>, 2002 yılında yürütülen ve organofosfat kullanan koyun yetiştiricilerinin incelendiği bir çalışma yapılmış, organofosfat kullanımı ile kronik yorgunluk sendromu gelişimi arasında sınırlı bir ilişki olduğu hesaplanmıştır. Wesseling ve arkadaşları<sup>111</sup> muz bahçelerinde çalışan ve yaptıkları iş nedeniyle organofosfatlara ve karbamatlara maruz kalan işçilerde nörodavranışsal etkilerin değerlendirildiği bir çalışmada, organofosfatların nörodavranışsal bozukluğa sebep olduğu tespit edilmiştir. Karbamatlarda ise sözkonusu ilişkinin organofosfatlar kadar kuvvetli olmasada dışlanamadığı belirtilmiştir. Huang ve arkadaşları<sup>112</sup> pestisitlerle kirlenmiş somon balıklarının tüketildiği yerlerde, söz konusu balıkların insanlarda meydana getirdikleri kanser dışı etkileri incelenmiştir. Pestisitlerin kirlettiği balıklarla beslenenlerde endokrin ve nörodavranışsal bozuklukların beklenen sıklığın üzerinde olduğu vurgulanmıştır. Handal ve arkadaşları<sup>113</sup> Ekvatorda, yoğun olarak organofosfat ve karbamat pestisit maruziyeti yaşayan çocuklarla bu tür bir maruziyeti yaşamayan veya düşük seviyede yaşayan çocuklar nörodavranışsal açıdan karşılaştırılmış. Yüksek maruziyet yaşayan grupta, diğer gruba göre motor becerilerin ve sosyal bireyselliğin gelişiminde gerilik olduğu saptanmıştır.

Birçok çalışmada pestisit maruziyetine bağlı gelişen kronik sinir sistemi hasarının en sık görülen şeklinin Parkinson olduğu söylenmektedir. Yeni kuşak nikotinoidler ve fiproniller gibi, yeni kullanıma giren pek çok pestisit merkezi sinir sistemi etkileri olduğu bilinmektedir.<sup>115</sup> İnsektisitler insanların sinir sistemlerini etkilemektedirler. Bu kimyasal grup; organofosfatları, karbamatları, piretroitleri ve organoklorinleri içerirler. İnsektisitler nörotransmisyonu veya iyon kanallarından akımı engelleyerek nörotoksik etkilerini gösterirler. Bu etkilerin Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların sebebi olabilirler.<sup>116</sup>

Poloni ve arkadaşları<sup>117</sup>, ALS’nin patogenezinde hücre içi sinyal bozukluğunun rol oynadığının vurgulandığı bir çalışmada, ALS’nin en önde gelen sebebi olarak oksidatif distress gösterilmiş, olası pek çok sebepten birinin de pestisit maruziyeti

olabileceği vurgulanmıştır. Burns ve arkadaşları<sup>118</sup> ABD’de herbisit üreten bir fabrikada 1945-1994 arasında çalışanların çeşitli hastalıklara bağlı ölüm oranları aynı hastalıklara bağlı ABD ulusal ölüm oranlarıyla karşılaştırılmış, ALS’den ölüm sıklığı fabrika çalışanlarında yüksek bulunmuştur. Brown ve arkadaşları<sup>119</sup> yaşlı nüfusta nörodejeneratif hastalık görülme sıklığının arttığına belirtildiği bir çalışmada, nörodejeneratif hastalık gelişme sıklığındaki artışın çevresel etkenlere maruziyetin artışıyla bağlantılı olduğu söylenmiştir. Diğer nörodejeneratif hastalıklarla beraber ALS sıklığındaki artışın da pestisit maruziyetiyle bağlantılı olduğu vurgulanmıştır. Morahan ve arkadaşları<sup>120</sup> yaptıkları bir çalışmada; organofosfat detoksifikasyonundan sorumlu “paraoxonase” enzimini kodlayan genlerdeki bozukluk ile ALS ilişkisi incelenmiş. 143 vaka ve kontrolün olduğu çalışma sonucunda paraoxonase enzimini kodlayan genlerde meydana gelen bozuklukların ALS sıklığını artırdığı tespit edilmiştir.

Lotti ve arkadaşları<sup>114</sup> Organofosfat insektisitlere maruziyet sonucunda gelişen nöropatilerin araştırıldığı bir çalışmada; 11 kişilik çalışma grubundan üç kişide organofosfata bağlı polinöropati görülmüştür. Sadece sensöral nöropatinin geliştiği kimse olmamıştır. Polinöropati gelişenlerin tamamında sensöral komponent daha hafif, motor komponent daha ağır seyrettiğini belirlemişlerdir. Koç ve arkadaşları<sup>121</sup>, yaptıkları bir çalışmada; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine kolinerjik toksidrom bulgularıyla başvuran 23 hastayı nöromuskuler etkilenim açısından değerlendirmişler ve 3 hastada aksonal nöropati tespit etmişler. Çalışmamızda acil servise kolinerjik toksidrom kliniğiyle başvuran 21 hastada nöromuskuler etkilenimi değerlendirmeye alındı. Ancak bir hastada diyabetik nöropati varlığı nedeniyle çalışmaya alınmadı. Yirmi hastaya EMG, VEP, SEP incelemeleri yapıldı. EMG incelemesinde sinir ileti çalışmaları normal bulundu. Olgular hepsinde motor son plak işlevleri normal olarak değerlendirildi. Dört (%20,0) olguda VEP, 3 (%15,0) olguda SEP incelemelerinde latans ve/veya amplitüd asimetrisi saptandı. VEP anormalliği olan olguların tümünde P100 latansında uzama ve/veya asimetrisi saptanırken, SEP anormalliği saptanan olguların 1’inde posterior tibial sinir uyarımı ile diğer 2 olguda ise median sinir ve posterior tibial sinir uyarımları ile ortaya çıkan P19 ve P1’de latans uzaması tespit edildi. Önceki yapılan çalışmalar araştırıldığında OP zehirlenmesi olgularında elektronörografi, repetitif çalışma ve P300 çalışmaları olmasına rağmen uyarılmış potansiyel çalışmalarına rastlanmamıştır. Çalışmamızda bazı olgularımızda

uyarılmış potansiyel çalışmalarında saptanan patolojik bulgular, zengin nörolojik bulgularla prezente olan OP zehirlenmesine bağlı olarak yalnızca periferde değil vizüel ve duysal yolaklarda da etkilenme görülebileceğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza 27'si (%58,7) kadın ve 19'u (%41,3) erkek toplam 46 hasta alındı.
2. Hastaların ortalama yaş ve standart sapmaları  $34,4 \pm 12,7$  idi.
3. Hastalarımızın tamamında ilk gelişinde kolinerjik zehirlenme bulgusu vardı.
4. Zehirlenmelerin %91,3'ü intihar amaçlı olarak ağız yoluyla alım iken, %8,7'si kaza ile maruziyete bağlı olarak meydana gelmişti.
5. Acil servise ilk başvuru anında 3 (%6,7) hastanın şuur bozukluğu veya solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatör ihtiyacı oldu. Kırk üç (%93,3) hastanın mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı.
6. Hastaların ortalama yatış süreleri  $3,69 \pm 1,15$  gündü.
7. Hastalarımızın 41'in (%89) klinik olarak kolinerjik zehirlenme bulguları olmasına rağmen kan örneğinde OP düzeyi tespit edilemedi. Diğer hastaların 1'inde (%2,2) Diazinon, 1'inde (%2,2) Chlorpyrifos, 1'inde (%2,2) Cypermethrin, 1'inde (%2,2) Fenitration, 1'inde (%2,2) Carbofuran tespit edildi.
8. En sık görülen kardiyak bulgular sinüs taşikardisi (n:14; %30,4), uzamış QT mesafesi (n:7; %15,2) idi.
9. Hastaların EKG bulgular, 41 (%89,1) hastada normal sinüs ritmi, 2 (%4,3) hastada T negatifliği, 1 (%2,2) hastada sol dal bloğu, 1 (%2,2) hastada sağ dal bloğu, 1 (%2,2) hastada nodal ekstra sistol mevcuttu. EKG takiplerinde hastalarda EKG değişikliği olmadı.
10. Hastaların başvuru anındaki CK değerleri göz önüne alındığında 13 (%28,3) hastada yüksek iken 6. saatte 25 (%54,3) hastada, 12. saatte 30 (%65,2) hastada yüksekti. Geliş ve 6.saat CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0,050$ ). Geliş ve 12.saat CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0,050$ ).
11. Hastaların başvuru anındaki Ck-MB değerleri göz önüne alındığında 14 (%30,4) hastada yüksek iken 6. saatte 18 (%39,1) hastada, 12. saatte 24 (%52,2) hastada yüksekti. Geliş ve 6.saat Ck-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0,050$ ). Geliş ve 12.saat Ck-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p > 0,050$ ).

12. Hastaların başvuru anındaki Troponin-T değerleri göz önüne alındığında 1 (%2,2) hastada yüksek iken 6. saate 2 (%4,3) hastada, 12. saatte 2 (%4,3) hastada yüksekti. Geliş ve 6.saat Troponin-T değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,050$ ). Geliş ve 12.saat Troponin-T değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,050$ ).

13. Hastaların başvuru anındaki PKE değerleri göz önüne alındığında 35 (%76,1) hastada normal referans aralığının altında iken 6. saatte 29 (%63,0) hastada, 12. saatte 23 (%50,0) hastada düşüktü. Geliş ve 6.saat PKE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0,050$ ). Geliş ve 12.saat PKE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0,050$ ).

14. Hastaların EMG incelemesinde sinir ileti çalışmaları normal bulundu. Olgular hepsinde motor son plak işlevleri normal olarak değerlendirildi.

15. Hastaların VEP incelemesinde %20,0 hastada latans ve/veya amplitüd asimetrisi saptandı. VEP anormalliği olan olguların tümünde P100 latansında uzama ve/veya asimetrisi saptandı.

16. Hastaların SEP incelemesinde %15,0 hastada latans ve/veya amplitüd asimetrisi saptandı. SEP anormalliği saptanan olguların birinde posterior tibial sinir uyarımı ile diğer iki olguda ise median sinir ve posterior tibial sinir uyarımları ile ortaya çıkan P19 ve P1'de latans uzaması tespit edildi.

17. Kolinerjik toksidrom bulgularıyla acil servise başvuran, takip ve tedavileri acil serviste yapılan çalışma hastalarımızın tamamı komplikasyon gelişmeden tam iyileşme ile taburcu edildi.

Organofosfat zehirlenmesinde kardiyak etkilenimin mekanizması halen tam olarak anlaşılammakla birlikte klinikte kardiyak etkilenime bağlı bulgular önemli bir yer tutmaktadır. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Organofosfat zehirlenmesinde elektronörografi, repetitif çalışma ve P300 çalışmaları olmasına rağmen uyarılmış potansiyel çalışmalarına rastlanmamıştır. Organofosfat zehirlenmesinde nöromuskuler etkilenimi göstermek için fazla sayıda hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. **Karalliedde L, Senanayake N.** Organophosphorous poisoning. *Br J Anaes* **1989**; 63:736-750.
2. **Dutoit PW, Maller FO, Ventonder WM, Ungerer MJ.** Experience with intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *S Afr Med J* **1981**; 60:227-229.
3. **Wyckoff DW, Davies JE, Barquet A, Davis JH.** Diagnostic and therapeutic problems of parathion poisoning. *Ann Intern Med* **1968**;68:875-882.
4. **Saadeh AM, Farsakh NA, Al-Ali MK.** Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* **1997**; 77:461-464.
5. **Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, von Meyer L, Juszcak E, Hittarage A, Azhar S, Dissanayake W, Sheriff MH, Szinicz L, Dawson AH, Buckley NA.** Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective study. *Lancet* **2005**; 366:1452-1459.
6. **Wadia RS, Bhirud RH, Gulavani AV, Amin RB.** Neurological manifestations of three organophosphate poisons. *Indian J Med Res* **1977**; 66:460-468.
7. **Yang D, Lu X, Zhang W, He F.** Biochemical changes in primary culture of skeletal muscle cells following dimethoate exposure. *Toxicology* **2002**; 174:79-85.
8. **Bissbort SH, Vermaak WJ, Elias J, Bester MJ, Dhatt GS, Pum JK.** Novel test and its automation for the determination of erythrocyte acetylcholinesterase and its application to organophosphate exposure. *Clin Chim Acta* **2001**;303:139-145.
9. **Nouira S, Abroug F, Elatrous S, et al.** Prognosis value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest* **1994**;106:1811-1814.
10. **Karki P, Ansari JA, Bhandary S, Koirala S.** Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J* **2004**; 45(8): 385-390.
11. **Ludomirsky A, Klein H, Sarelli P, Becker B, Hoffman S, Taitelman U., Barzilai, J., Lang, R., David, D., DiSegni, E. and Kaplinsky, E.** Q-T prolongation and polymorphous (torsade de pointes) ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. *Am J Cardiol* **1982**; 49:1654-1658.
12. **Lyzhnikov EA, Savina AS, Shepelev VM.** Pathogenesis of disorders of cardiac rhythm and conductivity in acute organophosphate insecticide poisoning. *Cardiologia* **1975**; 15:126-129.
13. **Kiss Z, Fazekas T.** Arrhythmias in organophosphate poisonings. *Acta Cardiol* **1979**; 34:323-330

14. **Kwong TC.** Organophosphate pesticides: Biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit* **2002**; 24:144-149
15. **Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJ, Lintenstein AD, Marrs TC; Szinicz L, Vale AJ, Haines JA.** Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* **2000**;12:22-37
16. **Ehrich M, Correll L, Veronesi B.** Acetylcholinesterase and neuropathy target esterase inhibitions in neuroblastoma cells to distinguish organophosphorus compounds causing acute and delayed neurotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* **1997**; 38:55-63
17. **Eyer P.** Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds-a review. *Hum Exp Toxicol* **1995**; 14:857-64
18. **Sungur M, Guven M.** Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* **2001**; 5:211-5.
19. **Sivagnanam S.** Potential therapeutic agents in management of organophosphorus poisoning. *Crit Care* **2002**; 6:260-1.
20. **Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, Worek F, Eyer P, Felgenhauer N, Zilker T.** Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* **1999**;107:233-239
21. **Guven M, Ünlühzarıcı K, Göktaş Z, Kurtoğlu S.** Intravenous organophosphate injection: An unusual way of intoxication. *Hum Exp Toxicol* **1997**; 16:279-80
22. **Costa L G.** Basic toxicology of pesticides. *Occup Med* **1997**;12:251.
23. **Robey WC, Meggs WJ.** Insecticides, Herbicides and Rodenticides. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency Medicine: a Comprehensive Study Guide*. 6th Ed. New York: McGraw-Hill Co, **2004**;1134-43.
24. **Worek F, Kirchner T, Backer M, Szinicz L.** Reactivation by various oximes of human erythrocyte acetylcholinesterase inhibited by different organophosphorus compounds. *Arch Toxicol* **1996**;70:497-503
25. **US EPA Office of Pesticide Programs.** FY 2002 Annual Report. Washington, DC: US Environmental Protection Agency. Erişim: (<http://www.epa.gov/oppfead1/annual/2002/2002annualreport>.) **2010**.
26. **WHO (2001).** The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification **2000-2002** (WHO/PCS/01.5), International Programme on Chemical Safety, Geneva.
27. **Pope CN.** Organophosphorus pesticides: Do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* **1999**;2:161-181.

- 28. Storm JE, Rozman KK, Doull J.** Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology* **2000**;150:1-29.
- 29. Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR.** Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* **1994**; 154:1433-41
- 30. Aardema H, Meertens JH, Ligtenberg JJ, Peters-Polman OM, Tulleken JE, Zijlstra JG.et al:** Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *Neth J Med* **2008**;66:149-153.
- 31. Deschamps D, Questel F, Baud FJ, Gervais P, Dally S.** Persistent asthma after acute inhalation of organophosphate insecticide. *Lancet* **1994**;344: 1712
- 32. Agarwal SB:** A clinical, biochemical, neurobehavioral, and sociopsychological study of 190 patients admitted to hospital as a result of acute organophosphorus poisoning. *Environ Res* **1993**;62: 63-70.
- 33. Sidell, F R, Takafuji, E T, Franz, D R, Zajitchuk, R, Bellamy R F.** *Part I: Warfare, Weaponary and the Casualty: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Nerve Agents. Textbook of Military Medicine.* United States of America: Office of The Surgeon General. Department of the Army **1997**:129-180.
- 34. Karalliedde L, Baker D, Marrs TC.** Organophosphate induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev* **2006**;25:1-14.
- 35. Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N.** The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: a prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med* **2008**;5: 147.
- 36. Jayawardane P, Senanayake N, Dawson A.** Electrophysiological correlates of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* **2009**;47:193-205.
- 37. De Bleecker JL.** The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* **1995**;33:683-686.
- 38. He F, Xu H, Qin F, Xu L, Huang J, He X.** Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning: an analysis of 21 cases. *Hum Exp Toxicol* **1998**;17:40-45.
- 39. Besser R, Weileman LS, Gutmann L.** Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: Determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve* **1995**; 18:15-22.
- 40. Karalliedde L.** Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* **1999**; 54: 1073-88.
- 41. Casale GP, Cohen SD, DiCapua RA.** The effects of organophosphate-induced cholinergic stimulation on the antibody response to sheep erythrocytes in inbred mice. *Toxicol Appl Pharmacol* **1983**; 68:198-205.

- 42. Guven M, Dogukan A, Taskapan H, Çetin M.** Leucocytosis as a parameter in management of organophosphate intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* **2000**; 30:499-500.
- 43. Guven M, Bayram F, Unluhizarci K, Kelestimur F.** Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* **1999**; 18:598-601
- 44. Karalliedde L, Senanayake N, Ariaratnam A.** Acute organophosphorus insecticide poisoning during pregnancy. *Hum Toxicol* **1988**; 7:363-4.
- 45. Roth, A., Zellinger, I., Arad, M. and Atsmon, J.** Organophosphates and the heart. *Chest*. **1993**;103:(2) , pp. 576-582.
- 46. Weidler DJ.** Myocardial damage and cardiac arrhythmias after intracranial hemorrhage: a critical review. *Stroke* **1974**; 5:759-64.
- 47. Manning GW, Hall GE, Banting.** Vagus stimulation and the production of myocardial damage. *Can Med Assoc J* **1937**; 37:31408.
- 48. Hassler C., Moutovic R., Hamlin R. and Hagerty, M.** Studies of the action of chemical agents on the heart. *Proceedings of the Sixth Medical Chemical Defense Bioscience Review*. **1987**; 551-554.
- 49. Abraham, S., Oz, N., Sahar R. And Kadar T.** QTc prolongation and cardiac lesions following acute organophosphate poisoning in rats. *Proc. West Pharmacol. Soc.* **2001**; 44; 185-186
- 50. Singer A. W., Jaax N.K., Graham J. S. and McLeod Jr.** C.G. Cardiomyopathy in Soman and Sarin intoxicated rats. *Toxicol Lett*. **1987** 36: (3) ;243-249
- 51. Petroianu G., Toomes L. M., Petroianu A., Bergler W. and Rufer R.** Control of blood pressure, heart rate and haematocrit during high-dose intravenous paraoxon exposure in mini pigs. *J. Appl. Toxicol.* **1998**;18:(4) , pp. 293-298.
- 52. Choi P T-L, Quinonez LG, Cook DJ.** Acute Organophosphate insecticide poisoning. *Clinical Intensive Care* **1995**; vol.6 No 5
- 53. Aberdeen Proving Ground, MD ; Sidell, F. R., Takafuji, E. T. and Franz, D. R. Zajtchuk, R. and Bellamy, R. F.** US Army Medical Research Institute for Chemical Defense , Nerve Agents.. *Textbook of Military Medicine. Part I: Warfare, Weaponary and the Casualty; Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare* **1997** 129-180. Office of The Surgeon General. Department of the Army, United States of America. , Bethesda, MD.
- 54. Chharba, M. L, Sepaha, G. C., Jain, S. R., Bhagwat, R. R. and Khandekar, J. D.** E.C.G. and necrosy changes in organophosphorus compound (malathion) poisoning. *Indian J. Med. Sci.* **1970**;24(7):424-429

- 55. Das P.K., Bhattacharya T.K. and Gambhir S.S.** Role of cholinergic system in the modulation of ventricular arrhythmias induced by subepicardial epinephrine in the dog. *Adv. Myocardial.* **1985**; 6;349-365
- 56. Dayrit C., Manry C. H., Seevers M. H.** On the pharmacology of hexaethyltetraphosphate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**; 92; 173-186.
- 57. McDonough J. H. Jr., Dochterman L. W., Smith C. D., Shih T. M.** Protection against nerve agent-induced neuropathology, but not cardiac pathology, is associated with the anticonvulsant action of drug treatment. *Neurotoxicology* **1995**;16;123-132.
- 58. Abraham S., Rabinovitz I., Oz N.** Acute organophosphate poisoning sensitizes the rat myocardium to the arrhythmogenic effect of epinephrine. *Pharmacologist* **2002**;44(Suppl.),A14
- 59. Kiss Z, Fazekas T.** Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia. *J Roy Soc Med* **1983**;76:983-984.
- 60. Viskin, S.** Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet.* **1999**;354:(9190), pp. 1625-1633
- 61. Allon, N., Rabinovitz, I., Manistersky, E., Weissman, B. A. And Grauer, E.** Acute and long-lasting cardiac changes following a single whole-body exposure to sarin vapor in rats. *Toxicol. Sci.* **2005**;87:(2), pp. 385-390.
- 62. Finkelstein Y, Kushnir A, Raikhlin-Eisenkraft B, Taitelman U.** Antidotal therapy of severe acute organophosphate poisoning: A multihospital study. *Neurotoxicol. Teratol.* **1989**;11(6):593-596.
- 63. Ballantyne B, Marrs T.C.** Effects of organophosphates on the heart. In: *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*, Butterworth- Heinemann, Oxford. **1992**; pp. 87.
- 64. Chuang FR, Jang SW, Lin JL, Chern MS, Chen JB, Hsu KT.** QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* **1996**;14: 451-453.
- 65. Al-Khatib S. M., LaPointe N. M., Kramer J. M. and Califf R. M.** What clinicians should know about the QT interval. *J. Am. Med. Assoc.* **2003**;289:(16) , pp. 2120-2127
- 66. Khan I. A. and Gowda R. M.** Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int. J. Cardiol.* **2004**;95(1):1-6.
- 67. Viskin, S.** Cardiac pacing in the long QT syndrome: Review of available data and practical recommendations. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2000**;11(5):593-600.
- 68. Singh S, Sharma N.** Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India* **2000**; 48: 308-13.

- 69. Jokanovic M, Kozanovic M and Stukalov PV.** Organophosphate Induced Delayed Polyneuropathy *Medicinal Chemistry reviews Online*, **2004**; 1:123-131.
- 70. Aygün D.** Diagnosis in an acute organophosphate poisoning: report of three interesting cases and review of the literature. *Eur J Emerg Med* **2005**;12: 102-3.
- 71. Sebe A., Köseoğlu Z.** Kolinerjik sendrom. Satar S. *Acilde Klinik Toksikoloji*. 1. Baskı, Adana: Nobel kitabevi, **2009**, 185-190.
- 72. Singh S Bhardwaj U, Verma SK, Bhalla A, Gill K.** Hyperamylasemia and acute pancreatitis following anticholinesterase poisoning. *Hum Exp Toxicol* **2007**;26:467-471.
- 73. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, Guven H, Onar M, Deniz T, Sunter T.** Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* **2002**; 40:903-10.
- 74. Roberts DM, Aaron CK.** Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* **2007**;334: 629-634.
- 75. Jokanovi M.** Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. *Toxicol Lett* **2009**;190: 107-115.
- 76. Guven M, Sungur M, Tanrıverdi M, Eser B, Kecec Z.** Evaluation of the patients with acute intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* **2002**; 32: 169-72.
- 77. Fuortes LJ, Ayebo AD, Kross BC.** Cholinesterase-inhibiting insecticide toxicity. *Am Fam Physician* **1993**; 47:1613-20.
- 78. Longo VG.** Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev* **1966**;18:965-996.
- 79. Dikart W L, Kiestra S H, Sangster B.** The use of atropine and oximes in organophosphate intoxication: *J Toxicol Clin Toxicol*,**1988**;26:199-208.
- 80. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D.** Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* **1971**;50:475-492.
- 81. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Buckley NA.** Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide; A treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* **2004**;8:391-397.
- 82. Balali-Mood M, Shariat M.** Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris* **1998**;92:375-378.

- 83. Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A.** Adverse reaction to atropine and the treatment of organophosphate intoxication. *Isr Med Assoc J* **2002**;4:535-539.
- 84. De Silva HJ, Wijewickrema R.** Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? *Lancet* **1992**;339:1136-1138.
- 85. Masson P, Froment MT, Bartels CF, Lockridge O.** Importance of aspartate-70 in organophosphate inhibition, oxime re-activation and aging of human butyrylcholinesterase. *Biochem J* **1997**;325:53-61.
- 86. Khan S, Hemalatha R, Jeyaseelan L, Oommen A, Zachariah A.** Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: A study of butyrylcholinesterase. *Hum Exp Toxicol* **2001**;20:169-174.
- 87. Kassa J.** Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol Clin Toxicol* **2002**;40:803-816.
- 88. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N.** Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: A systematic review of clinical trials. *Q J Med* **2002**; 95:275-283.
- 89. Rotenberg J, Newmark J.** Nerve agent attacks on children: Diagnosis and management. *Peds* **2003**;112:648-658.
- 90. Uehara S, Hiromori T, Suzuki T, Kato T, Miyamoto J.** Studies on the therapeutic effect of 2-pyridine aldoxime methiodide (2-PAM) in mammals following organophosphorus compound (op)-poisoning (report II): Aging of op-inhibited mammalian cholinesterase. *J Toxicol* **1993**;18:179-183.
- 91. Schexnayder S, James L, Kearns G, Farrar H.** The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* **1998**;36:549-555.
- 92. Willems JL, Langenberg JP, Verstraete AG, De Loose M, Vanhaesebroeck B, Goethals G, Belpaire FM, Buylaert WA, Vogelaers D, Colardyn F.** Plasma concentrations of pralidoxime methyl sulfate in organophosphorus poisoned patients. *Arch Toxicol* **1992**;66:260-266.
- 93. Petroianu G, Ruefer R.** Beta-blockade or magnesium in organophosphorus insecticide poisoning. *Anaesth Intensive Care* **1992**;20:538-539.
- 94. Buccafusco JJ, Aronstam RS.** Clonidine protection from the toxicity of soman, an organophosphate acetylcholinesterase inhibitor, in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* **1986**;239:43-47.
- 95. Clement JG, Filbert M.** Antidote effect of sodium fluoride against organophosphate poisoning in mice. *Life Sci* **1983**;32:1803-1810.
- 96. Guven M, Sungur M, Eser B, Sarı İ, Çoban Ö.** The human plasma in the treatment of organophosphate poisonings. *Intensive Care Med* **2003**;29(Suppl 1):112.

- 97. Lifshitz M, Rotenberg M, Sofer S, Tamiri T, Shahak E, Almog S.** Carbamate poisoning and oxime treatment in children: a clinical and laboratory study. *Pediatrics* **1994**;93: 652-655.
- 98. Mercurio-Zappala M, Hack JB, Salvador A, Hoffman RS.** Pralidoxime in carbaryl poisoning: an animal model. *Hum Exp Toxicol* **2007**;26: 125-129.
- 99. Satar S, Seydaoglu G, Akpınar A, Sebe A, Karakoc E, Gumusay U, Yilmaz M, Gokel Y.** Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. *Bratisl Lek Listy* **2009**; 110(7):404-411.
- 100. Thiermann H, Szinicz L, Eyer P, Zilker T, Worek F.** Correlation between red blood cell acetylcholinesterase activity and neuromuscular transmission in organophosphate poisoning. *Chem Biol Interact* **2005**; 345-347.
- 101. Merrill DG, Mihm FG.** Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. *Crit Care Med* **1982**; 10:550-551.
- 102. Hall GE, Ettinger GH, Banting FG.** An experimental production of coronary thrombosis and myocardial failure. *Can Med Assoc J* **1936**;34:9-15.
- 103. Lovejoy FH, Linden CH.** Acute poison and drug over dosage. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York:Mc Graw-Hill, **1991**;2178.
- 104. Baydin A., Aygun D., Yazici M., Karataş A., Deniz T., Yordan T.** Is there a relationship between the blood cholinesterase and QTc interval in the patients with acute organophosphate poisoning. *International Journal of Clinical Practice*. **2007**;61:927-930.
- 105. Cavaliere MJ, Calore EE, Perez NM, Puga FR.** Organophosphate-induced myotoxicity. *Rev Saude Publica* **1996**;30:267-72.
- 106. Pova R, Cardoso SH, Luna Filho B, Ferreira Filho C, Ferreira M, Ferreira C.** Organophosphate poisoning and myocardial necrosis. *Arq Bras Cardiol* **1997**;68:377-80.
- 107. Ozyurt G, Yilmazlar A, Tamgac F, Kaplan N.** The myocardium and brain SPECT findings in organophosphate poisoning. *Eur J Emerg Med* **1997**;4:29-31.
- 108. Kamel F, Hoppin J.** Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease. *Environmental Health Perspectives*. **2004**;9:950-9.
- 109. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J.** Chronic Neurological Sequelae to Organophosphate Pesticide Poisoning. *Am J Public Health* **1994**;84:731-7.
- 110. Slotkin TA, Oliver CA, Seidler FJ.** Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline, alone or in combination. *Dev Brain Res* **2005**;157:172-80.

- 111. Wesseling C, Keifer M, Ahlbom A, McConnell R, Moon Jd, Rosenstock L, et al.** Long-term neurobehavioral effects of mild poisonings with Organophosphate and n-Methyl Carbamate pesticides among banana workers. *Int J Occup Environ Health*. **2002**;8:27–34.
- 112. Huang X, Hites RA, Foran JA, Hamilton C, Knuth BA, Schwager JA, et al.** Consumption advisories for salmon based on risk of cancer and noncancer health effects. *Environ Res* **2006**;101:263-74.
- 113. Handal AJ, Lozoff B, Breilh J, Harlow SD.** Effect of Community of residence on neurobehavioral development in infants and young children in a flower-growing region of Ecuador. *Environ Health Perspect* **2007**;115:128–33.
- 114. Lotti M, Moretto A.** Poisoning by organophosphorus insecticides and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1998**;64:463-8.
- 115. Keifer MC, Firestone J.** Neurotoxicity of pesticides. *J Agromed* **2007** 12:17-25.
- 116. Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A.** Neurotoxicity of pesticides: a brief review. *Front Bioscience*. **2008**;1:1240-9.
- 117. Poloni M, Micheli A, Facchetti D, Mai R, Ceriani F, Cattalini C.** Conjugal amyotrophic lateral sclerosis: toxic clustering or chance? *Italian J Neurol Sci* **1997**;18:109-12.
- 118. Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB.** Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: *An update. Occup Environ Med* **2001**;58:24-30.
- 119. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR.** Neurodegenerative diseases: An overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect*. **2005**;113:1250–6.
- 120. Morahan JM, Yu B, Trent DJ, Pamphlett R.** A geneenvironment study of the paraoxonase 1 gene and pesticides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicol* **2007**;28:532-40.
- 121. Filiz Koc, Zeynep Kecec, Deniz Yerdelen.** Nerve conduction studies and motor end-plate function in patients with organophosphorus intoxication. *13th European Congress of Clinical Neurophysiology / Clinical Neurophysiology 119* **2008**; S1–S131
- 122. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD** Effect of toxins and physical agents on the nervous system In. *Butterworth-Heinemann*, **1991**; 1185-1209.
- 123. Lotti, M., Becker, C.E., Aminoff, M.S.** Organophosphate polyneuropathy: pathogenesis and prevention. *Neurology*, **1984**; 34(5), 658-662.
- 124. Steenland, K.** Chronic neurological effect of organophosphate pesticides. *Br. Med. J.*, **1996**; 312(7042), 1312-1313.

**125. Lotti, M.** The pathogenesis of organophosphate polyneuropathy. *Crit. Rev. Toxicol* **1991**; ,21(6), 465-487.

## ÖZGEÇMİŞ

- Adı Soyadı** : Mehmet YÜZÜGÜLLÜ
- Doğum Tarihi ve Yeri** : 10/08/1982 Kadirli / OSMANİYE
- Medeni Durumu** : Bekar
- Adres** : Kargakekeç Toki Evleri 1. bölge 107 blok  
Y:24 No: 8 Sarıçam / ADANA
- Telefon** : 05063237006
- E – posta** : [memoakdeniz001@hotmail.com](mailto:memoakdeniz001@hotmail.com)
- Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006
- Görev Yerleri** : 1. Kahramanmaraş Andırın Yeşilova  
Sağlık Ocağı  
2. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi- Acil Tıp Servisi  
3. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp Anabilim Dalı
- Yabancı Dil** : İngilizce