



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORGANO FOSFAT ZEHİRLENMELERİNDE
PLAZMAFEREZ TEDAVİSİNİN ERİTROSİT
KOLİNESTERAZ DÜZEYLERİNE ETKİSİ VE
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE
ETKİSİNİN STANDART TEDAVİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülten Can SEZGİN

KAYSERİ – 2010



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ORGANO FOSFAT ZEHİRLENMELERİNDE
PLAZMAFEREZ TEDAVİSİNİN ERİTROSİT
KOLİNESTERAZ DÜZEYLERİNE ETKİSİ VE
MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE
ETKİSİNİN STANDART TEDAVİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülten Can SEZGİN

Danışman

Prof. Dr. Muhammet GÜVEN

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan tez hocam Prof. Dr. Muhammet Güven'e ve yardımlarından dolayı Yard. Doç. Dr. Ramazan Coşkun'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve özellikle bana desteklerinden dolayı değerli meslektaşım Dr. Sülbiye Arıbaş'a,

Tez kanlarımın çalışılmasında bana yardımcı olan ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen seroloji laboratuvarı çalışanlarından Celil Tekcan'a,

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan sevgili anne ve babama, bana her zaman destek olan eşimin ailesine, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim sürecinde her zaman yanımda olan ve bana her türlü desteği veren çok sevdiğim sabırlı, anlayışlı ve fedakar eşim Mehmet'e ve bana yaşama sevinci veren sevgili oğlum Ahmet Sezer'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ORGANOFOSFAT BİLEŞİKLERİ	3
2.1.1. Farmakoloji	4
2.1.2. Etki Mekanizmaları:.....	7
2.1.3. Vücutta Dağılımı:	8
2.2. KLİNİK BULGULAR:	8
2.3. ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE TANI KOYDURUCU TESTLER VE LABORATUVAR BULGULARI:	16
2.4. ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE TEDAVİ:.....	18
2.4.1. Organofosfat Zehirlenmesinde Oksim Tedavisi:	20
2.4.2. Pralidoksim Tedavisinin Uygulama Şekilleri	22
2.5. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ.....	25
2.5.1.Tanımlar ve sınıflamalar	25
2.5.2. Teknik	26
2.5.3. Plazma değişim hacmi hesaplanması	27

2.5.4. İşlem süresi ve sıklığı	27
2.5.5. Venöz erişim	28
2.5.6. Endikasyonlar.....	29
2.5.7. Replasman sıvıları.....	30
2.5.7.2. Taze Donmuş Plazma.....	30
2.5.8. Komplikasyonlar	30
3. MATERYAL VE METOD	32
3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:	32
3.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ:.....	32
3.3. DEĞERLENDİRME:.....	34
3.4. LABORATUVAR:.....	34
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:	37
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇLAR.....	68
KAYNAKLAR.....	70
TEZ ONAY SAYFASI.....	81

KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz
APACHE II	: Acute Phsysiology Age and Chronic Health Evaluation II
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
AS	: Ara Sendrom
AST	: Aspartat aminotransferaz
BChE	: Bütirilkolinesteraz
BK	: Beyaz küre
ChE	: Kolinesteraz
DFP	: Diizopropil florofosfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTNB	: Dithio nitrobenzoik asit
FSH	: Folikül stimülan hormon
GGT	: Gama glutamil transferaz
GIS	: Gastro intestinal sistem
Hb	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KVS	: Kardiyo vasküler sistem
LDH	: Laktat dehidrogenaz

LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinizan hormon
Mg	: Magnezyum
MgSO4	: Magnezyum sülfat
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NO	: Nitrik oksit
NTE	: Neuropathy target esterase
OB	: Organofosfat bileşikleri
OF	: Organofosfat
OSS	: Otonom sinir sistemi
PAM	: Pralidoksim
PChE	: Pseudokolinesteraz
PLT	: Platelet
PON	: Paraoksonaz
TDP	: Taze donmuş plazma
TPD	: Terapötik plazma değişimi
TSH	: Tyroid stimulan hormon
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
VİP	: Ventilator ilişkili pnömoni

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Organik fosfor bileşiklerinin etkilerine, kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması	6
Tablo 2. OF'lu bileşiklerin değişik organlarda oluşturdukları başlıca belirtiler.....	9
Tablo 3. OF'lı böcek öldürücülerle zehirlenmelerde görülen belirti ve bulgular	10
Tablo 4. Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler	26
Tablo 5. TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler	28
Tablo 6. TPD'nin bazı hastalıklardaki endikasyon kategorileri	29
Tablo 7. Plazmaferez komplikasyonları	31
Tablo 8. Hastaların yaş, yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon ve APACHE II özellikleri.....	39
Tablo 9. Hastalarda zehirlenmeye neden olan OF tipleri	40
Tablo 10. Morbidite nedenleri	41
Tablo 11. 1.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.....	41
Tablo 12. 2.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.....	42
Tablo 13. 3.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.....	42
Tablo 14. 4.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.....	42
Tablo 15. 5.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.....	43
Tablo 16. Çıkış PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.....	43

Tablo 17. PChE için 1. güne göre diğer günlerin değişim oranları.	44
Tablo 18. AChE'in 1. güne göre diğer günlerin değişim oranları	44
Tablo 19. Grup I için tüm değerlerin zamana göre karşılaştırma (parametrik olmayan Friedman iki yönlü varyans analiz ile) verileri	46
Tablo 20. Grup II için tüm değerlerin zamana göre karşılaştırma (parametrik olmayan Friedman iki yönlü varyans analiz ile) verileri.....	48

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. OB'nin Kimyasal Yapıları	4
Şekil:2. Oksim Uygulaması İle Enzim Reaktivasyonu	22
Grafik1. PChE AChE arasındaki ilişkinin regresyon analizi grafiği.....	49

ÖZET

Amaç: Organofosfatlar (OF) ucuz ve kolay elde edilebilir olması nedeniyle tarım alanında sık ve kontrolsüz şekilde kullanılmaktadır. Tüm dünyada böcek ilaçlarına bağlı en sık görülen zehirlenme nedenlerinin başında gelir. Mortalitesi oldukça yüksektir ve mortalite genellikle gecikmiş veya uygunsuz tedavinin sonucudur. Tedavisi esas olarak atropin, oksimler ve destekleyici bakım şeklindedir. Ancak OF intoksikasyonlarının tedavisinde kullanılan atropin ve oksimler, bazı olguların morbidite ve mortalitesinin azalmasında yetersiz kalabilirler. İnsan plazması potansiyel pseudo kolinesteraz kaynağıdır. Bu çalışmanın ana amacı; taze donmuş plazma ile yapılan plazmaferezin OF zehirlenmelerinde; eritrosit kolinesteraz düzeyi, mortalite ve morbidite üzerindeki etkilerinin gösterilmesi ve plazma kolinesterazın eritrosit kolinesteraz üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Diğer amacımız ise; OF zehirlenmelerinde; plazmaferezin tedaviye katkısının araştırılması ve bu tedavinin diğer tedavi yöntemlerine üstünlüğünün olup olmadığının belirlenmesidir.

Metod: Çalışmaya Mayıs 2008 ile Aralık 2009 tarihleri arasında zehirlenme nedeni ile başvuran OF zehirlenmesi olan 40 hasta alındı. Hastalar iki grupta randomize edildi. İlk gruptaki hastalara standart tedaviye ek olarak ilk gün tek seans plazmaferez tedavisi, ikinci grupta ise sadece standart tedavi uygulandı. Plazmaferez yapılan gruba (1. Grup) 21 hasta, standart gruba (2. Grup) 19 hasta alındı. Hastaların tedavisi başlamadan önce ve takipte günlük tam kan sayımı, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine, pseudokolinesteraz (PChE) ve asetilkolinesteraz (AChE) düzeylerine bakıldı.

Bulgular: Grup I'de PChE hastaneye giriş değeri ile plazmaferez sonrası değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$). 2. gün PChE değerleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında, grup I'de değerler daha yüksekti ve istatistiksel olarak farklılık vardı ($p=0.028$). AChE değerleri açısından anlamlı farklılık bulunamadı. PChE AChE arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için regresyon analizi yapıldı. Grup I'de model anlamlı bulundu ($p=0.013$). Grup II için anlamlılık yoktu. Grup I

APACHE II skoru 11.38 ± 4.33 idi. Grup II'de APACHE II skoru 9 ± 3.85 idi. Her iki grup APACHE II skoru yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık vardı ($p=0.037$). Her iki grupta da mortalite gözlenmedi.

Sonuç: Sonuç olarak plazmaferez tedavisi PChE seviyelerini artırabilir. Bu tedavi insan vücudundan OF'ları elimine etmek için ekstra zaman kazandırabilir. Karaciğer vasıtasıyla düşmüş PChE seviyeleri restore edilir. Oksimler aracılığı ile de AChE reaktivasyonu sağlanır. Bütün bunlarla birlikte bu tedavinin klinik önemi açık değildir. MSS ve nöromusküler sistem üzerinde PChE etkileri daha ileri çalışmalara gerek duymaktadır. OF zehirlenmesi ciddi mortaliteye sahip önemli bir sağlık problemidir. OF zehirlenmesi tedavisinde problemler vardır. Bu nedenle yeni tedavi metotları araştırılmalıdır. Bu durum geniş bir araştırma sahası olarak yeni araştırmalara ihtiyaç duymaktadır. Geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelime: Organofosfat zehirlenmesi, asetilkolinesteraz, pseudokolinesteraz, plazmaferez.

**The effect of plasmapheresis treatment on the eritrocyte cholinesterase levels
and the comparison with standart therapy in terms of mortality and morbidity
in organo phosphate poisoning**

ABSTRACT

Aim: Because of being cheap and available organo phosphates (OPs) are usually used in agriculture without control. In all of the world OP is one of the most frequent cause of poisoning due to insect drugs. The mortality rates of OP poisoning are generally very high and also it is the result of delayed and inappropriate treatment. In patients with organophosphate poisoning, the basic therapy includes atropine, oximes and supportive care. This approach of treatment may be insufficient in the reduction of morbidity and mortality of some patients with organophosphate poisonings. Human plasma is a potential source of pseudocholinesterase (PChE). The aim of this study is to determine the effects of plasmapheresis performed with fresh frozen plasma in patients with organophosphate poisonings on eritrocyte cholinesterase, mortality and morbidity rates and also to investigate the effect of PChE on acethyl cholinesterase (AChE). Another aim of this study is to assess the support of plasmapheresis to treatment of patients with organophosphate poisonings and whether this treatment is better than the other as it is compared with.

Materials and Methods: In this study 40 patients with organophosphate poisonings were admitted between the date of May 2008 and December 2009. Patients were randomised into two main groups. In the first group of patients were performed with only one seans of plasmapheresis therapy whereas standard treatments. In the second group only standard treatments were administered. 21 paitents were included to plasmapheresis therapy. 19 paitents were included to standard group. Before the treatement on the following days blood count, biochemical parameters, PChE and AChE levels were controled.

Results: Statistical significant diferences were detected according to their PChE levels when the patient in group I administrate to our hospital as compared with

treatment ($p < 0,05$). When the level of PChE on the second day were compared, the levels in first group were higher than the others and also this was statistically significant ($p = 0,028$). On the other hand, no statistical significant differences were found for AChE. To evaluate the relationship between PChE and AChE levels in patients with organophosphate poisonings, analyses were randominized and in the first group of paitent the regression model was significant ($p = 0,013$).

APACHE II score was $11,38 \pm 4,33$ in group I. In the second group APACHE II score was $9 \pm 3,85$. There were important differences between the first and second groups for APACHE II score ($p = 0,037$). No mortality was seen both two groups.

Conclusion: As a result plasmapheresis therapy increase the levels of PChE. This therapy can give us extra time for elimination of OPs from the human body. AChE reactivation is available by the way of oximes. In addition to these, the clinical role of this therapy is not clear. Further studies should be done for the PChE efect on the neuromuscular system and central nervous system. OP posining is one of the important health problem. For this reason new therapy methods should be investigated. New studies are involved to reveal this topic. Further randomized controlled studies are required to infer a definitive result.

Keywords: Organophosphate poisoning, acethylcholinesterase, pseudocholinesterase, plasmapheresis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Organofosfat bileşikleri (OB) insektisit grubu ilaçlardan olup, zirai alanda böceklerin öldürülmesinde kullanılır. OB; ucuz ve kolay elde edilebilir olması nedeniyle tarımda sıklıkla ve kontrolsüz şekilde kullanılmaktadır. Tüm dünyada böcek ilaçlarına bağlı en sık görülen zehirlenme nedenlerinin başında gelir. OB, hem insanlarda hem de hayvanlardaki etkilerini, merkezi sinir sistemi (MSS), kardiyovasküler sistem (KVS) ve nöromüsküler kavşakta bulunan kolinesteraz (ChE) enzimini inhibe ederek gösterirler (1). Zehirlenme; yanlışlıkla tarım alanlarında, endüstride, hayvancılıkta ya da besinlerin kontamine olması yolu ile olabilirken, intihar amaçlı da gerçekleşebilir. Söz konusu bileşiklerin vücuda girişleri, sıklıkla ağızdan alıma bağlı mukozal ve intestinal emilim ile olurken, ciltten, gözlerden ve solunum yollarıyla da sistemik dolaşıma girebilirler (2). Türkiye’de intihar amaçlı veya kaza ile organofosfat zehirlenmeleri sık görülmektedir. Bu kimyasal maddelerle oluşan zehirlenmeler tüm yaşamsal işlevleri etkilemekte olup erken tanı ve tedavi gerektirir. Organofosfat bileşikleri oldukça toksiktirler ve zehirlenmeleri hayatı tehdit edebilir. (3,4,5).

Tanı; klinik bulgular ve laboratuarda kolinesteraz düzeyi bakılarak konur. Tedavisi esas olarak atropin, oksimler ve destekleyici bakım şeklindedir. Ancak organofosfat intoksikasyonlarının tedavisinde kullanılan atropin ve oksimler, bazı olguların morbidite ve mortalitesinin azalmasında yetersiz kalabilirler. Organofosfat (OF) zehirlenmesinde mortalite oranı %30'lara kadar ulaşabilmektedir (4).

İnsan plazması bir pseudo kolinesteraz kaynağıdır. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda; taze donmuş plazmanın yeterli düzeyde kolinesteraz aktivitesi

gösterdiği ve organofosfat zehirlenmesi olan hastalarda kullanımının mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği görülmüş ve plazma kolinesterazının eritrosit kolinesteraz için bir rezerv veya back-up rolüne sahip olduğu şeklinde yorumlanmıştır (6). Ancak bu bulguların başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı; taze donmuş plazma ile yapılan plazmaferezin OB zehirlenmelerinde; eritrosit kolinesteraz düzeyi, mortalite ve morbidite üzerindeki etkilerinin gösterilmesi ve plazma kolinesterazın eritrosit kolinesterazın rejenerasyonu üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Diğer amacımız ise; organofosfat zehirlenmelerinde; plazmaferezin tedaviye katkısının araştırılması ve bu tedavinin diğer tedavi yöntemlerine üstünlüğünün olup olmadığının belirlenmesi, tedaviye katkısının olup olmadığının incelenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

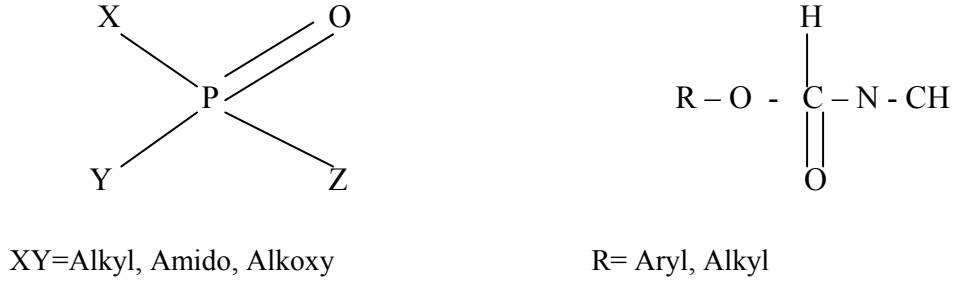
2.1. ORGANOFOSFAT BİLEŞİKLERİ

Böcek öldürücü kimyasal maddeler tarımsal faaliyetlerin fazla olduğu ülkelerde yaygın olarak kullanılır. Günümüzde kullanılan böcek öldürücü kimyasal maddeler organofosfatlı bileşikler, karbamatlar, organoklorinler ve pretrinler olmak üzere dört grupta toplanır. Organofosfat (OF) içeren böcek öldürücülerin en önemlileri Diazinon, Orthene, Malathion, Parathion ve Chlorpyrifos'tur. Bu maddeler ayrıca kimyasal savaş ajanı olarak da 2. Dünya Savaşı'ndan bu yana kullanılmaktadırlar. Parathion gibi güçlü bileşikler öncelikle tarımda kullanılır. Coumaphos ve Trichlorfon gibi orta güçteki ürünler hayvan bakımında kullanılır. Diazinon ve Chlorpyrifos insanlarda nörotoksositeye neden olduğu için kullanımı ev içinde yasaklanmıştır (1,4).

Taşıdıkları yan gruplara göre sınıflandırılan OB'nin bu yan grupları, toksisitelerinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir (4,5). Organofosfat bileşikleri genellikle fosforik asit ve fosfotiotik asid esterleri olup, genel kimyasal yapıları Şekil 1'de görülmektedir.

Tarım sektöründe sıklıkla kullanılan bileşiklerdir. Bu nedenle akut organofosfat zehirlenmeleri özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıktır. Zehirlenme bu kimyasalların üretim, taşınma ve kullanım alanlarında, evde kaza sonucu ve intihar amaçlı oluşabilir. Yaygın olarak kullanılan bu kimyasal maddelerin yiyeceklere bulaşması ile kitlesel zehirlenme olasılığı da vardır. Özellikle gelişmekte

olan ülkelerde intihar amaçlı OB kullanımı önemli bir sorundur. OB'lerinin emilimi solunum yolundan, sindirim sisteminden, konjonktivadan, deriden ve mukozalardan olur (1).



Şekil 1: OB'nin Kimyasal Yapıları

2.1.1. Farmakoloji

Nörotransmitter olan asetilkolin (ACh), sempatik ve parasempatik ganglionlar, iskelet kası nöromusküler bileşkeleri, parasempatik sinirlerin postganglionik uçları, ter bezlerine giden postganglionik sempatik lifler ve MSS'deki birçok sinir ucunda bulunur. Asetilkolinesteraz (AChE) ise ACh'i inaktif metabolitleri olan asetik asit ile koline yıkan ve aktif enzimi rejenere ederek tekrar kullanımını sağlayan bir enzim olup, sinir sistemi, iskelet kası ve eritrosit membranında bulunur (5). Söz konusu enzimin substratı için bağlayıcı iki bölgesi vardır. AChE enziminin inhibitörü olan OB, AChE enzimi dışında kimotripsin, plazma psödokolinesteraz (PChE), plazma ve hepatik karboksiesteraz ve diğer nonspesifik proteazlar gibi karboksilik ester hidrolazlarının tümünü güçlü şekilde inhibe eder (7). OB zehirlenmesinde, AChE'in aktif ucundaki serin aminoasitine fosfat radikallerinin kovalent bağ ile bağlanması sonucu inhibisyon gerçekleşir. Bu bileşikler enzimin aktif merkezi ile sadece esteratik noktada etkileşirler ve enzimin esteratik noktasına, doğal olan ACh yerine dialkilfosfat grubunu transfer ederler. Fosfor ile hidroksil arasında oluşan kovalent bağ, su ile çok yavaş bir şekilde koparılır. Diğer bir ifade ile hidrolizi yavaştır. Bu nedenle göreceli olarak AChE'in geri dönüşsüz inhibitörü olarak ifade edilmektedir. Aynı bağ hidroksilaminlerle (pralidoksim (PAM) gibi) çok daha çabuk kırılır ve enzim aktif hale geçer. Müdahale edilmeyen durumlarda sinaps ve kavşaklarda OB ile baskılanmış enzimin etkinliğinin yeniden başlaması, yeni sentez yolu ile olup, haftalar hatta aylarca süren zaman gerektirir. Transfer edilen dialkilfosfat grubundan bir alkil grubu ayrılarak geride monoalkilfosfat grubu bırakır ki yaşlanma olarak

adlandırılan bu durumda, kovalent bağ güçlenir, hidroksilamin bileşikleri ile dahi kopması zor hale gelir ve “aging” olarak da adlandırılır (5).

Bir kısmı uçucu olan OB'nin, fazla uçucu olmayan ve çabuk parçalanmayanları tarımda kullanılmaktadır. Malation ilginç olarak insan ve diğer memelilerde, böceklerde olduğundan çok daha hızlı biyotransformasyona uğrayarak inaktif metabolitlerine dönüşür. Ciltten absorpsiyonu düşük olan malationun ölümcül dozu 1 g/kg gibi oldukça yüksek bir değerdir. Enzim inhibitör etkinliği düşük olan paration, molekülündeki kükürt yerine oksijen atomu getirilerek paraokson'a dönüştürülebilir ve belirgin etkinlik kazanır. En toksik olanları sinir gazları olarak da adlandırılan, uçuculuğu ve gravimetrik etki gücü en yüksek olan sıvı OB'dir. Ekotiofat suda çözünmesi ve sulu ortamda hidrolize dayanıklı olmasından dolayı diğerlerinden farklı olup, ilaç olarak kullanılmaktadır. Malation'un %1'lik preparatı da vücut bitine karşı kullanılabilen organofosfat türü bir ilaçtır. OB'nin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (4).

Tablo 1. Organik fosfor bileşiklerinin etkilerine, kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması (4)

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

Vücuda giriş; alım yoluna bağlı olarak, ağızdan, inhalasyon, cilt, göz, saçlı deri, mukoza ve enjeksiyon yolu ile olabilmektedir. İnhalasyon yolu ile sistemik dolaşıma geçiş bilinen en hızlı yoldur (9).

Cilt emilimi yavaştır, ancak maruziyet uzadığında, ciddi zehirlenme belirtileri görülebilir. Ağızdan alımlarda yağda çözünme özelliği, sistemik etki süresinin belirlenmesinde önemlidir ve yağda çözünmeyen OB’nde genellikle ilk 12 saat içerisinde etkiler görülmeye başlarken, fention gibi yağda çözünen OB’nde ise bu süre içerisinde etkiler ortaya çıkmayabilir. Etkinin daha geç ortaya çıkmasının nedeni, yağda çözünen OB’nin etkisinin başlaması için, yağ dokusunda birikmesi ve daha sonra tekrar sistemik dolaşıma geçmesinin gerekmesidir (10).

OB alındıktan sonra vücutta hızla dağılıp yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte birikir. İnsanlarda ağız yolu ile alımdan 6 saat sonra, serumda zirve değere ulaşabildikleri gösterilmiştir (9). Yarı ömürleri dakikalar ile saatler arasında değişmekle birlikte, dokulardaki yeniden dağılıma bağlı olarak 48 güne kadar uzayabilir (2).

Başlıca plazma ve karaciğer endoplazmik retikulumunda bulunan A-esterazlar veya paraoksonazlar (PON) tarafından hidroliz yolu ile etkisizleştirilen OB, bazı sitokrom p-450 enzimlerince de hidrolize uğrarlar. Ayrıca bu enzimler bileşikteki P-F ve P-CN bağlarını da kırabilirler (9). PON enzimi, insan serumunda ilk kez 1961’de Uriel tarafından yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) immün presipitatlarının elektroferezini takiben saptanmıştır. İnsanda antioksidan sistemde rol oynayan ve HDL partikülü içinde bulunan enzim, aynı zamanda OB, aromatik karboksilik asit esterleri ve insektisitleri hidroliz etme yeteneğine de sahiptir. OB, etki alanına ulaşmadan önce PON enzimi ile hidrolize edilebilir. Bu etki dikkate alınırken PON genotipi polimorfizmi de göz önünde bulundurulmalıdır (11).

2.1.2. Etki Mekanizmaları:

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

OB AChE’a kovalent bağ ile bağlanır. Geçici bir süre için OB’inin fosfat molekülü ile AChE arasında durgun fakat geri dönüşümlü bir bağ oluşur.

OB'inin fosfor molekülünden bir grup ayrıldığında OF-enzim arasındaki bağ geri dönüşümsüz hale gelir. Bu durum “yaşlanma” olarak adlandırılır.

Yaşlanma oluştuğunda kolinesteraz enzim aktivitesi kalıcı olarak bozulur. Yaşlanma zamanı organofosfatın özelliğine göre dakikalardan günlere kadar değişir. OB ile zehirlenme sonrasında en kısa süre içinde pralidoksimin verilmesi yaşlanmayı geri çevirebilir. Klinik bulguların gerilemesi ve doğal enzimatik işlevlerin geri dönmesi için yeni enzim yapılmalıdır (1,4).

2.1.3. Vücutta Dağılımı:

Çoğu OB yağda çözünürlüğü yüksek bileşiklerdir. Hızla vücut dokularına dağılırlar. Karaciğer ve böbrekte yüksek yoğunlukta birikirler. Yağda çözünürlüğü yüksek olanlar kan-beyin engelini kolaylıkla geçerler ve bu sebeple MSS'ne etkilidirler. Başlıca karaciğerde esteraz hidrolizi ve konjugasyon ile yıkılırlar. Malation ve Paration'un oksidatif ürünleri (malokson ve parakson) etkili şekilleridir. Hidroliz ile etkisiz ürünlere dönüşürler. OF'ların ve ürünlerinin vücuttan atılımı idrar, safra ve dışkı yolu ile olur (4,12).

2.2. KLİNİK BULGULAR:

Klinik bulgular alınan ürüne, alınış yoluna ve alınan miktara bağlı olarak değişir (1) OF'lu bileşiklere maruziyeti takiben genellikle 30 dakika ile 3 saat içinde zehirlenme bulguları görülür (12). Ağız yolu ile ciddi miktarlardaki alımları takiben 5.dakikada belirtiler başlayabilir ve 15.dakikada ölüm gerçekleşebilirken, az miktardaki cilt maruziyeti hafif şikayetlere yol açabilir. Genelde görülen ise çoğu ilk 8 saatte olmak üzere, ilk 24 saatte hemen hemen vakaların tamamının semptomatik hale gelmesidir. Bununla birlikte yağda çözünürlüğü yüksek bileşikler yağ dokusundan tekrar salınarak tekrarlayan ya da geciken bulgulara sebep olurlar (13).

Malathion gibi OF'lar deri ve solunum yollarında bölgesel tahrişe sebep olur. Sistemik emilim bulguları olmadan hırıltılı solunum ve deride hasar meydana gelebilir. Kolinesteraz baskılanmasından bağımsız olarak nadiren dirençli hava yolu hastalığı yaptığı da bildirilmiştir (1).

Akut sistemik OF zehirlenmelerinde değişik derecelerde MSS, muskarinik, nikotinik ve somatik motor nöron bulguları oluşur. Solunum yolu ile alınmaları halinde başlangıç çok hızlıdır. Deriden emilim ise daha yavaştır. Fakat hasarlı deriden emilim daha çabuk olur. Ağız yolu ile fazla miktarda alınmalarında da bulgular dakikalar içinde başlar (14).

Tablo 2. OF'lu bileşiklerin değişik organlarda oluşturdıkları başlıca belirtiler (15)

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

OF zehirlenmelerinde klinik belirtiler üç dönemde tariflenir; akut kolinerjik sendrom, ara sendrom ve gecikmiş polinöropati (4,14).

Akut kolinerjik sendrom; OF zehirlenmelerinde sinir reseptör alanında asetilkolinin birikimi sonucu oluşur. Klinik semptom ve bulgular muskarinik, nikotinik ve MSS bulgularıdır (Tablo 3) (1).

Tablo 3. OF'lı böcek öldürücülerle zehirlenmelerde görülen belirti ve bulgular (1)

Muskarinik Etkiler	Nikotinik Etkiler	Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Etkileri
Miyozis	Midriyazis	MSS baskılaması
Bradikardi	Taşikardi	Ajitasyon
Brokospazm	Hipertansiyon	Dalgınlık
Bronş salgısında artış	Seyirmeler	Deliryum
Tükürükte artma	Kas krampları	Konvülsiyon
Göz yaşarması	Kas zayıflığı	koma
Burun akıntısı	Solunum felci	
Terleme		
Kusma		
İshal		
İdrar kaçırma		

Asetilkolinin muskarinik alanda birikimi ile salgı artışı (bronkore, tükürük salgısında artış, terleme, gözyaşında artış), hava yollarında daralma (göğüste sıkışma, hırıltılı solunum), bradikardi, kusma, barsak hareketlerinde artış (batında gerginlik ve ağrı), miyozis ve bulanık görme oluşur. Muskarinik (parasempatomimetik) kolinoseptörler aracılığı ile görülen etkiler özellikle; kardiyovasküler sistem, gastrointestinal düz kaslar, göz kasları, dış salgı bezleri ve mesane üzerindedir. Farklı bileşiklerin, etki dereceleri ve etkiledikleri yerler değişebilir. KVS'ye etkilerine baktığımızda, sempatik ganglionların ve adrenal medullanın uyarılmasından dolayı doza bağlı olarak kan basıncını yükseltirler. Ciddi alımlardaki terminal dönem hariç kan basıncını belirgin olarak düşürmezler. İndirekt muskarinik etki ve parasempatik ganglionları uyarma sonucu bradikardi oluştururlar (8). Gastrointestinal sistem (GİS) üzerinde, mide ve barsakların düz kaslarını kasarak etki gösterirler. Barsakta pasaj süresini kısaltırlar, yüksek dozlarda; barsak seslerinde artma, kusma, yellenme, defekasyon gibi motorik etkilere neden olurlar. Düşük dozlardaki sistemik alımlarda, göz üzerinde bariz etkileri görülmeyebilirken, yüksek doz ve göze lokal uygulamalarda göz etkileri ortaya çıkar. İrisin sirküler kasını kasarak miyozise neden olurlar (akomodasyon spazmı).

Lokal uygulamalar konjonktiva kanallarında vazodilatasyon ile göz kızarmasına neden olur (11). Tükrük bezleri ve diğer gastrointestinal bezler üzerinde salgı artışına yol açarlar (hipersalivasyon). Burun ve solunum yolları mukozası üzerindeki etkileri sonucu rinore, bronkospazm ve hatta akciğer ödemeine neden olabilirler. Burun mukozası bezleri OB'ne oldukça duyarlı olup, ayrıca ter bezleri ve gözyaşı bezleri salgılarını da artırır (lakrimasyon). Mesanenin çeper kasını kasarken, trigon kası ve sfinkter tonusunu düşürürler. İstek dışı miksiyona neden olabilirler (16). Cilt damarlarında vazodilatasyon yapmaları nedeniyle cilt ısınıp sıcaklık hissine yol açarlar. Parasempatomimetik ajanların vazodilatatör etkileri; direkt damar düz kasına etkiden ziyade, damar endotel hücrelerinin membranındaki muskarinik reseptörlerin uyarılması sonucu olup, bu etkide nitrik oksit (NO) rol almaktadır. Endotel-kaynaklı gevşetici faktör olarak da adlandırılan NO, düz kaslarda guanilat siklazı aktive ederek düz kasta gevşemeye neden olur (8) ve SLUDGE (salivation, lacrimation, urinary incontinence, diarrhea, gastrointestinal distress, emesis) veya DUMBBELS (defecation, urination, miosis, bradycardia, bronchospasm, emesis, lacrimation, salivation) bu belirtileri hatırlatıcı kısaltmalardır.

Nikotinik alandaki asetilkolin artışının etkileri (örneğin kas sinir kavşağında) depolarizasyon bloğuna bağlı kaslarda seyirme ve felçlik oluşur. Nikotinik reseptörler ile görülen etkilerin başlıcaları; fasikülasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve paralizi olup, bazen solunum kasları ve diyaframa paralizisi de gelişebilir. Sempatik ganglion etkilenmesi sonucu görülen solgunluk, taşikardi ve kan basıncı artışı da nikotinik etki sonucudur. Taşikardi ve bradikardi etkilerinin ayrı ayrı görülebilir olması, genellikle gözden kaçabilmektedir. OB ile oluşan zehirlenmelerde sadece bradikardik etki ön plana çıkarılarak, taşikardik etki gözardı edilebilmektedir (16,17).

OB'nin santral etkilerinin çoğu beyindeki muskarinik sinapsların uyarılması sonucudur. Kan beyin bariyerini aşabilen bu bileşikler, beyin sapını aktive ederek solunumu uyarırlar. Vazomotor merkezi uyarmaları sonucu da kan basıncının artmasına katkı sağlarlar (8).

Deney hayvanlarında korteksin elektrik etkinliğini artırırken, insanda, baş dönmesi, gerginlik, anksiyete, huzursuzluk, emosyonel labilite, hayal kurma, uykusuzluk, kabus, baş ağrısı, tremor, psikoz, dizartri, apati, depresyon, yoğunlaşma güçlüğü, konfüzyon, ataksi, genel güçsüzlük, reflekslerin kaybolduğu koma, Cheyne-Stokes

solunumu ve konvülsiyon gibi birçok belirtiyeye yol açabilirler (18). AChE'nin beyinde baskılanması baş ağrısı, uyuyamama, baş dönmesi, konfüzyon, uykuya meyile yol açar. Şiddetli olgularda konuşma bozukluğu, bilinç bozukluğu ve solunum baskılanması oluşur. Ölüm başlangıçtaki kolinerjik dönem esnasında kalp, solunum ve beyindeki etkilere bağlı olur. Kolinerjik dönem genellikle 24-48 saat sürer ve yoğun bakım biriminde tedavi gerektirir (14).

Zehirlenmeyi takiben en sık oluşan kalp bulguları kan basıncında düşme ve kalp atımının azalmasıdır. Nikotinik reseptör uyarısına bağlı olarak hastalarda nadiren kalp hızında artma ve kan basıncında yükselme olur. Kalp bulguları sıklıkla ciddi sorunların ve ölümün sebebidir. Elektrokardiyografik bulgular uzamış Q-T aralığı, ST segment yüksekliği, T dalga çöküklüğü ve PR süresinde uzamadır. Sinüs bradikardisi, ventriküler ekstrasistol, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi anormal ritimlerde olabilir (12).

OF'lu bileşiklerin ağızdan alımı sonrasında kusma, karın ağrısı, ishal gibi gastroenterite benzer bulgular oluşur (12). OF zehirlenmelerinde akut pankreatit nadiren de olsa oluşabilir. Akut pankreatitin erken tanı ve uygun tedavisi iyileşme ile sonuçlanır (19). Bir çalışmada OF zehirlenmelerinde erken serum amilaz yüksekliğinin sonradan ortaya çıkacak solunum yetmezliğinin ön belirtisi olabileceği öne sürülmüştür (20).

OF'lar parotit oluşturabilir, özellikle OF zehirlenmesi olan ve serum lipaz yüksekliği olmadan hiperamilazeminin olduğu olgularda parotitis düşünülmelidir (21).

Deneyisel hayvan çalışmalarında gebelik sırasında OF ile zehirlenme doğum öncesi ve doğum sonrası ölüme, omurga bozukluğuna, uzuv bozukluğuna, parmak fazlalığına, barsak fıtığı, yarı damak ve hidro üreter gibi doğumsal bozukluklara sebep olduğu gösterilmiştir (14).

Akut OF zehirlenmesinde glikoz metabolizmasında ve plazma adrenokortikotropik hormonun (ACTH) diurnal ritminde değişiklik oluşabilir.

Nonketotik hiperglisemi ve glikozüri gözlemlenebilir. Sıçanlara Malathion verilmesi sonrası serum Tri-iyodotironin (T₃) ve Tiroksin (T₄) seviyesinde önemli azalma ve Tyroid stimulan hormon (TSH) artışı gözlenmiştir (14). OF'lu bileşiklerin endokrin sistemde özellikle hipofiz hormonları üzerindeki etkilerini saptamak için yapılan bir

çalışmada OF zehirlenmesinde Prolaktin, ACTH, Kortizol ve Folikül Stimulan Hormon (FSH) seviyesinin etkilendiği, Luteinizan Hormon (LH) seviyesinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. OF zehirlenmelerinde ayrıca “hasta ötiroid sendromu” oluşabileceği bulunmuştur. Bu durum OF’ların direk etkisine, asetilkolinin etkisine ve zehirlenmenin sebep olduğu strese bağlı olabilir (22). Memeli hayvanlarda yapılan bir çalışmada organofosfatlardan Diazinon’un lipid metabolizması ile etkileştiği gösterilmiştir (23). Zehirlenme takibinde bazı hastalarda potasyum düşüklüğü gözlenmiştir (14).

Akut OF zehirlenmesinde solunum bulguları, burun akıntısı, bronkospazm ve laringeal spazmdır. Bu durumlar OF’ların muskarinik reseptörler üzerindeki etkisine bağlı oluşur ve hava yolu tıkanıklığına yol açar. Nikotinik uyarı ile dil ve farenks kas güçsüzlüğü üst hava yolu tıkanıklığına neden olur. Diyafram kasında felçlik oluşur. MSS uyarısı santral solunum baskılanması ile sonuçlanır. Akut OF zehirlenmesi akut akciğer ödemi ve erişkin solunum sıkıntısı sendromuna yol açabilir. Daha sonra akciğer enfeksiyonları, pnömotoraks ve astım gelişimi bildirilmiştir (24).

"Ara Sendrom" (AS); ilk kez Wadia ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu sendrom zehirlenmeden 24-96 saat sonra oluşur. Akut kolinerjik krizin iyileşmesini takiben ve gecikmiş kloropatinin başlangıcından önce bazı hastalarda kas felci gelişir (12). Bu sendrom mekanik ventilasyondan ayrılan hastaların yaklaşık %10-40’ında görülmektedir. Yayınlanan bir çalışmada olguların %19’unda AS olduğu bildirilmiştir (3). Bu sendrom solunum kaslarının yorgunluğu ile birlikte solunum fonksiyonunun azalması veya kaybını ifade eder. Özellikle lipofilik özelliği yüksek bileşiklere bağlı görülmektedir. Eğer hemen ölüme yol açmaz ise birkaç gün içerisinde gerileme görülebilir. Sendromun nedenleri tartışmalıdır. Ancak bazı faktörler suçlanmaktadır (3,25,26):

1. Ağır olgularda dolaşan oksonlara bağlı uzamış inhibisyon,
2. Oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi,
3. Uzamış nikotinik uyarının neden olduğu fonksiyonel paralizi,
4. Yetersiz oksim tedavisi.

AS; Parathion, Metilparathion, Diazinon, Malathion, Fenthion, Monocrotophos, Dimethoate ve Methamidophos ile sık oluşur. Bu sendromun oluşumunda yağda çözünen OF'ların yağ dokusundan yeniden salınması sorumlu tutulmaktadır. AS'ın yetersiz oksim tedavisinden kaynaklandığını gösteren bildiriler vardır. Son bildirilen olgular bu kuramı desteklemektedir (27). Bu sendromun esas bulgusu boyun fleksör ve proksimal ekstremitte kaslarını etkileyen kas güçsüzlüğüdür. Bu hastalar boyun fleksör kaslarındaki bariz güçsüzlüğe bağlı olarak başlarını yastıktan kaldıramazlar. Kafa sinirlerinden çoğunlukla göz kaslarını uyarıcı sinirler ve daha az olarak 7 ve 10. sinirler etkilenir (12). Bu hastalarda yardımcı solunum kaslarının kullanımının ardından hızla solunum zorluğu oluşur ve tedavi edilmez ise solunum yetmezliğine bağlı olarak bilinç bozukluğunu takiben hızla ölüm olur (14). Elektromyografik çalışmalar kas sinir kavşağında hasar olduğunu göstermiştir. Seçici olarak proksimal ekstremitte kaslarının, solunum kaslarının ve kafa sinirleri ile uyarılan kasların tutulumun nedeni tam olarak bilinmiyor. Tam iyileşme yeterli solunum desteği ile 4-21 gün içinde olur (24). AS tedavisinde atropinin ve pralidoksimin etkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar olmamasına rağmen AS seyrinde gelişen kolinerjik bulguların tedavisinde bu ilaçlar kullanılmaktadır (27).

OF'ların neden olduğu gecikmiş polinöropati; insanlarda nispeten nadir görülen nöro-dejeneratif bozukluktur. Omuriliğin inen ve çıkan yolunda ve periferik sinirlerin duyu ve motor aksonlarının uç bölgelerinde işlev kaybı vardır (28). Gecikmiş polinöropati (OPIDN-Organophosphate Induced Delayed Polyneuropathy), triortocresilfosfat gibi zayıf etkili bileşiklerle olan zehirlenmeleri takiben, myelin kılıfta bulunan neuropathy target esterase (NTE) olarak isimlendirilen bir enzimin fosforilasyonu ile ilişkilendirilmektedir. NTE yüksek katalitik aktivite ile membran proteinine bağlıdır, fakat fizyolojik işlevi bilinmemektedir. NTE'nin katalitik etkisi sağlıklı sinir aksonlarında gerekli değildir (24). OF'larla temastan sonraki 14-28 gün içinde oluşur ve periferik kas güçsüzlüğüne bağlı sakatlığa sebep olur. Periferik kas güçsüzlüğü iki taraflıdır ve duyu bozukluğu da olabilir. Duyu bozukluğu motor bozukluktan daha hafiftir (14). 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 bağılı 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 (19).

Yoğun OF 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 (28).

İnsan ve kuş dokularında NTE hem sinir hem de lenfosit, trombosit ve eritrosit gibi dokularda vardır. Nörotoksik OF temasından 24 saat sonra lenfositlerde NTE'nin baskılanması daha sonra gelişecek olan polinöropatiyi önceden gösterebilir ve OF temasını belirlemek için bakılabilir. Kırmızı kan hücrelerinde asetilkolinesterazın rolü bilinmediği gibi kanda NTE'nin fizyolojik rolü bilinmemektedir. Akut OF zehirlenmesinin belirlenmiş tedavisinde kullanılan atropin ve oksimlerin kuş beyinde Diisopropylfluorophosphate tarafından baskılanan NTE'nin yaşlanmasını geciktirdiği gösterilmiştir (28).

Dirençli ataksi, Korea, Parkinson hastalığı, Bell felci ve Guillain-Bare Sendromu OF zehirlenmelerinin gecikmiş nörotoksik bulguları olarak görülmektedir. Şizofrenik ve psikotik bozukluk, endişe, alınganlık, uyuyamama, titreme, çökkünlük ve nöbet geriye dönük olgu çalışmalarında bildirilmiştir. OF zehirlenmesinin olduğu iki olgu çalışmasında hastalarda kavrama yeteneğinde (dil, hafıza, soyut düşünme), algı ve yoğunlaşmada önemli farkların olduğu bildirilmiştir (24).

Ayrıca, rabdomyoliz ve akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. OF'lar kas yıkımına çok nadir neden olur. **Monocrotophos** ile zehirlenen ve kas yıkımı sonucu akut böbrek yetmezliği gelişen iki olgu bildirilmiştir (29). **Metasystox** ile zehirlenen ve tedavinin 3. haftasında kas yıkımı (CK: 66.300 U/L) sonucu akut böbrek yetmezliği gelişen ve hemodializ ihtiyacı olan ve **Fenitrothion** ile zehirlenen ve kas yıkımı gelişen (CK: 47.762IU/L), sodyum bikarbonat ve sıvı tedavisi ile akut böbrek yetmezliği engellenen birer olgu bildirilmiştir (30, 31).

OF bileşikleri ile zehirlenmelerde ölüm sebebi genellikle muskarinik semptomlar olmakla beraber solunum kaslarını etkileyebileceği için, kas nekrozu da dikkate

alınmalıdır. OF zehirlenmesi olan bazı olguların otopsilerinde diyafram ve interkostal kaslarda nekroz gösterilmiştir. OF'ların oluşturduğu kas lifi nekrozunun mekanizması ve derecesi tam olarak bilinmemektedir (32).

Bright ve arkadaşları Sarin gazı ile zehirlenmiş farelerin kas liflerinde kas sinir bileşkesine bitişik kalsiyum iyonu gözlemişler ve kalsiyum birikiminin kas lif nekrozunda rol oynadığını belirttiler (33).

2.3. ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE TANI KOYDURUCU TESTLER VE LABORATUVAR BULGULARI:

OF zehirlenmesinde tanı; hikaye ve özgün klinik bulguların birlikteliği ile konur. Zehirlenme belirtileri OF'un solunumda ve kusmukta keskin sarımsak benzeri kokusu, miyozis, bradikardi, kas seyirmeleri, tükürük salgısında artış, solunum yolu salgılarında artış ve gözyaşında artıştır. Bazı hastalarda taşikardi, hipertansiyon ve midriazis gibi nikotinik etkiler var olabilir. İdrar, mide içeriği, cilt ve giysilerin organofosfat ve ürünleri açısından incelenmesi yararlı olacaktır (12).

Laboratuvar testi olarak kullanılabilecek en güvenilir test, dokularda OB ve metabolitlerinin ölçülmesi olmakla birlikte, erken sonuç alınabilecek bir test özelliği taşımamaktadır. Ayrıca her laboratuvarda yapılamaması ve OB'nin birçoğunun toksik düzeylerinin bilinmemesi bu testin dezavantajlarıdır. Sinir dokusunda AChE enzim seviyesinin ölçümü diğer bir test olup, MSS veya sinir doku biyopsisi gerektiren oldukça invazif ve pratik olmayan bir yöntemdir. Ayrıca kişinin bazal AChE seviyesinin bilinmesini de gerektirir (5). Günlük pratikte ise, plazma ve eritrositlerdeki kolinesteraz enzim aktivitesinin ölçülmesi uygulanan tanı yöntemidir. Eritrosit kolinesterazı, gerçek kolinesteraz yani AChE olup, sinir dokusu ve iskelet kasında da bulunduğundan, periferik dokular, kas ve beyindeki AChE enzim aktivitesini de gösterir. Dolayısıyla AChE seviyesi, bir plazma kolinesterazı olan psödokolinesterazın serum düzeyinden daha geçerli bir parametredir.

Karaciğer tarafından sentezlenen, plazma, kalp ve beyinde bulunan ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen plazma PChE, bütirilkolinesteraz (BChE) veya benzoyilkolinesteraz olarak da adlandırılmaktadır (5). AChE ölçümleri sinaptik aralıktaki kolinesteraz baskılanmasını daha iyi gösterir (1). Ciddi alımlardan sonra,

serum PChE aktivitesi hızla düşer ve ilk semptomların ortaya çıkması ile enzim seviyesinde ortalama %40-50'lik bir azalma olur. Belirgin nöromusküler etkilerin varlığında, enzimde %80'lik bir azalma söz konusu olabilmektedir (3). Bazı OB (diazinon), plazma PChE'i, AChE'ından daha fazla inhibe ederken, parathion ve sinir gazları gibi bileşikler ise AChE'ı daha fazla inhibe ederler (34). Enzim aktivitelerinin değerlendirilmesinde, tek bir değer ile karar verilmemelidir. Diğer bir ifade ile tanı, tedavi planı ve prognoz açısından seri AChE ölçümleri yapılmalıdır. Tekrarlayan maruziyet ya da yeniden dağılımın varlığı bu şekilde anlaşılabilir (35).

Plazma PChE enzimi karaciğerde sentezlenen bir protein olduğundan, malnütrisyon, ciddi yanık, miksödem, kollajen doku hastalıkları, hepatit, siroz, karaciğerin tümoral hadiseleri, hemodiyaliz ve gebelik gibi durumlarda aktivitesi azalabilecektir. Süksinilkolin, siklofosamid, monoamin oksidaz inhibitörleri, lidokain, prostigmin, fizostigmin gibi alkaloidler (yapılarında kuarternar azot ve kolin içerirler), morfin, kinin, kinidin, tersiyer aminler, fenotiazin, pirofosfat, safra tuzları, sitrat, florid, borat gibi ilaçlar da benzer etki gösterebilirler. AChE düzeyi OB'nin etkisi ile baskılanırken, diğer taraftan dolaşımdaki eritrosit ömrünün kısaldığı, pernisiyöz anemi, orak hücre hastalığı, talasemi gibi hemoglobinopatilerde de beklenenden daha düşük bir seviyede olabilir. Yine antimalaryal tedavide bir miktar enzim inhibisyonu gelişebilmektedir (9,17). Fizyolojik olarak PChE gebelik, ergenlik, yenidoğan ve küçük çocuklarda düşük olabilir. Ayrıca PChE enziminin kalıtsal eksikliği söz konusu olabilir (1).

Eritrosit membranında proteolitik enzimlerle yapılan çalışmalarda AChE ya da onun aktif bölgelerinin insanda eritrositin yüzeyine yerleştiği, eritrosit membranının %2'sinin aktif AChE olduğu gösterilmiştir. İnsanda AChE aktivitesi eritrositlerde en yüksek, trombositlerde ise en düşük düzeydedir. Ayrıca yapılan araştırmalarda memeliler arasında eritrosit AChE aktivitesinin insanda en yüksek olduğu görülmüştür (36-38).

AChE'nin aktivitesinin azaldığını görmek klinik olarak iki yönden önemlidir. Birincisi alınan toksik maddenin antikolinesteraz etkili bileşik olduğunu doğrular, diğeri ise inhibisyonun derecesi hakkında fikir verir (11). Ancak vakaların neredeyse tamamında kişinin bazal AChE düzeyini bilmek imkansız olduğundan, sadece referans kabul edilen değerden ne oranda saptığı, bize fikir verecektir. İnhibisyondan

sonra plazma PChE seviyesinin 4-6 hafta içerisinde normal seviyesine çıkması beklenirken, AChE (EChE) ise 5-7 haftada normal düzeyine döner. Plazma PChE enziminin yeniden aktivitesini kazanması en erken 7-10 gün içinde gelişebilir (%25-30) ve tedavi verilmeyen etkilenmelerde AChE aktivitesi yaklaşık olarak günlük %1 artış gösterir (5). Klinik olarak OB ile olan bir zehirlenmeden şüphelenilirse, tedaviden tanıya gitmekte mümkün olabilir. Verilen atropin ve/veya PAM yanıtın izlenmesinde (eğer OB ile oluşmuş bir zehirlenme ise) dramatik bir cevap olabileceği gibi, kısmi bir semptomatik iyileşme de görülebilir. Yetişkin bir hastada test dozu olarak verilen 1-5 mg i.v. atropinin (çocuklarda 0.05 mg/kg atropinin) sistemik antikolinergik etki yapmaması (midriyazis, taşikardi gibi) OB ile oluşmuş bir zehirlenmeyi düşündürürken, bu yanıtın düşük atropin dozlarında ortaya çıkması durumunda ise OB ile zehirlenme ihtimali azalmış demektir (9). Zehirlenmenin OB ile oluştuğuna dair anamnez kesin olarak alınamıyorsa, klinik bulguların tek başına değerlendirilmesi ile tanı koymak güçleşecektir ve zehirlenmeler içerisinde ayırıcı tanı yapılması önem kazanacaktır. Örnek olarak myozisin eşlik ettiği koma tablosunda gelmiş bir hasta için hipoglisemi veya opiat zehirlenmesi (dekstroz ve naloksana cevabın olmamasıyla dışlanabilir) yanında meprobamat, fenotiyazinler ve klonidinin aşırı dozda alımı da düşünülmelidir. Muskarinik belirtiler içeren mantar zehirlenmeleri, nikotinik semptomların (özellikle kas fasikülasyonlarının) olmamasıyla ayrılabilir. Yine nikotin zehirlenmesi de (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, tükürük artışı, fasikülasyon v.b.) kolinerjik krize neden olabilir, ancak bu zehirlenmeye hemen daima midriyazis eşlik edecektir. Diğer bir ifade ile MSS semptomları (karbonmonoksit zehirlenmesi, miksödem koması, diyabetik ketoasidoz, sepsis, menenjit, ensefalit, postiktal dönem, Reye sendromu, travma, inme, v.s.) muskarinik semptomlar (astım, KOAH alevlenmesi, akciğer ödemi, kardiyak bradikardiler, v.s.) ve nikotinik semptomların (çizgili kas hastalıkları, respiratuvar yetmezlik, semptomimetik etkili ajan alımı v.s.) sadece OB ile zehirlenmede görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır (1).

2.4. ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE TEDAVİ:

OF ile zehirlenme tedavisinde semptomatik ve destekleyici tedavi ile OF bileşiklerinin emiliminin engellemesi ve atılımının arttırılması, anti-kolinerjik

ilaçlarla anti-muskarinik tedavi, pyridinium oksimler ile asetilkolinesterazın yenilenmesi ve anti nikotinik tedavinin sağlanması amaçlanır (24).

OF ile daha fazla temasın önlenmesi için hasta çevreden uzaklaştırılır ve giysileri çıkartılır. Deriden emilimi önlemek için etanol içeren sabun ve bol su ile cilt OF bileşiklerinden arındırılır (1). OF alımının ilk 30 dakikası içinde midenin yıkanması çok etkilidir. Aktif kömürün ağızdan veya nazogastrik tüpten verilmesi OF emilimini azaltır. İpeka şurubu gibi kusturuculardan hava güvenliği olmayan olgularda kaçınılmalıdır. Mannitol gibi katartikler emilmemiş OF'ların bağırsaklardan atılımını artırır (24). OF zehirlenmelerinde solunum yetmezliği ve hipoksemi, beraberinde koma, nöbet, iskelet kasında nikotinik etki sonucu güçsüzlük ve felçlik, kalp-damar ve solunum sisteminde artmış muskarinik etki sonucu bronkospazm, bronkore, aspirasyon, bradikardi ve hipotansiyon sebebiyle erken ölüm görülür. Başlangıç tedavisi yeterli solunum yolu ve havalanmanın sağlanmasıdır ve artmış muskarinik etkiyi geri çevirmektir. Hipoksiye bağlı oluşmayan nöbet benzodiazepin ve barbitürat ile tedavi edilir. Hastanın güvenli hava yolunun sürdürülmesi için erken entübasyon ve pozitif basınçlı solunum desteği, önemli kas güçsüzlüğü olanlarda ve zehirlenme sonucu bol salgısı olan hastalarda en iyi yöntemdir. Yalnız bunlarda non depolarizan nöromusküler blokörler kullanılabilir. Süksinilkolin gibi depolarizan ajanların düşük PChE aktivitesinde metabolizması uzayacak, sonuçta etkisi 24 saat ya da daha fazla sürecektir (27).

Tedavide ikinci öncelik artmış muskarinik aktiviteyi kontrol altına almaktır. Atropin sülfat muskarinik reseptörlerde asetilkolinin yarışmalı antagonistidir. Artmış salgı, miyozis, bronkospazm, kusma, ishal, terleme ve idrar kaçırmayı geri çevirir. Atropin sadece postsinaptik muskarinik reseptörde etkili, nikotinik reseptörlerde etkili değildir. Kas güçsüzlüğü, felçlik ve kolinesterazı yenileyici etkisi yoktur (27).

Atropin bir belladon alkaloididir. Solanaceae familyasından atropa belladonna ve datura stramonium (şeytan elması) yüksek miktarlarda L-hiyosiamin içermektedir. Bu alkaloid dl-hiyosiamine yani atropine dönüşmektedir. Atropin ve Skopolamin tersiyer amin yapılarındadırlar. Antimuskarinik ilaçlardan tersiyer amin yapısında olanlar gastrointestinal yoldan iyi emilirler ve MSS'ye kolayca geçerler. Antimuskarinik ilaçlar asetilkolinin gözde oluşturduğu etkileri tersine çevirirler. Siliyer kaslarda gevşeme yaparak midriyazis ve akomodasyon felcine neden olur.

Siklopleji oluşması ile yakını görme bozulur. Midriyatik etki sonucu, iris dokusunda birikim aköz hümörün akışını bozabilmekte, dolayısı ile göz içi basıncın artmasına neden olabilmektedir (39). Karaciğerde yarıya yakını esterazlar tarafından hidrolize edilir, geri kalanı idrarla değişmeden atılır. Taşikardi, midriyazis, deri kuruluğu, kızarıklık, ısı artışı, hava yollarının salgılarını baskılayıcı etkileri vardır. Hipoksi ve miyokard iskemisi varlığında atropin ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu içeren kalp ritim bozukluğuna sebep olabilir. Atropin kan beyin bariyerini geçerek MSS'de serum seviyesinin % 23'üne ulaşır ve MSS de sanrı, deliryum ve koma oluşturur. Solunum merkezini baskılar. MSS tutulumu yoksa glikopirolat atropin yerine verilebilir. Atropin için tedavinin etkili olduğunu gösteren bulgu hava yolu salgılarının ortadan kalkmasıdır. Taşikardi atropin tedavisi için sorun değildir ve hipoksiye ya da uyarıya bağlıdır (27). Atropinizasyon oluştuktan sonra etkisini sürdürmek için uygun dozlarda atropine devam etmek gerekir. Ağır vakalarda yüzlerce miligram atropine ihtiyaç vardır. Erişkinlerde venöz yoldan 1-5 mg, çocuklarda 0,05 mg/kg doz ile başlanır, atropinizasyon oluşana kadar 5-10 dakikada bir tekrarlanır veya infüzyon şeklinde verilir. Atropinize hastada deri ve mukoz membranlarda kuruma, barsak seslerinde azalma veya yokluk, taşikardi, salgılarda azalma ve midriyazis oluşur (27). Dikkat edilmesi gereken bir nokta da pupiller dilatasyon gelişmesi durumunda tedavinin sonlandırılmaması ve bunun tedaviye erken dönem cevabı olduğunun bilinmesidir (40). Atropin tedavisi tam iyileşme oluncaya kadar sürmelidir (2).

Diğer antimuskarinik ilaçlar glikopirolat ve skopolamindir. Glikopirolat; periferik etkileri atropin kadar güçlüdür. Ancak kan-beyin bariyerini geçişi iyi olmadığı için merkezi sinir sistemi etkileri için uygun değildir. Oral, intravenöz veya intramüsküler kullanılabilir. Muskarinik etkiler ortaya çıkıncaya kadar her 10-15 dakikada bir 1 mg bolus olarak verilebilir (2,41).

Skopolamin; santral ve periferik etkilere sahip bir antimuskarinik ajandır. Kan-beyin bariyerini geçişi iyidir. MSS bulguları olanlarda kullanılmalıdır. Tek dozu 0.25 mg olarak hastaneye gelişte yapılır (41).

2.4.1. Organofosfat Zehirlenmesinde Oksim Tedavisi:

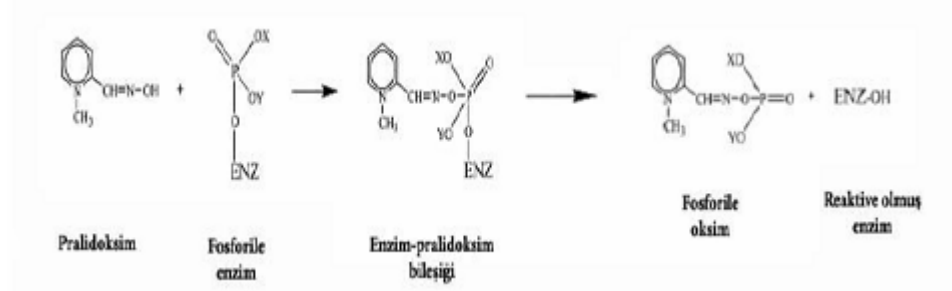
AChE insan vücudunda bulunan çok önemli bir enzimdir. AChE kolinerjik sinir aralıklarında asetilkolini, hidroliz ile parçalayarak uyarı iletimini sonlandırır. OF'lar

AChE'in aktif bölgesindeki serin aminoasidinin hidroksil grubuna kovalent bağ ile bağlanarak AChE'ı baskılar. AChE'in oksijen molekülü ile OF'un fosfat molekülü arasındaki kimyasal bağ çok güçlüdür. Enzimin fosfat molekülünden ayrılarak kendiliğinden tekrar etkin hale gelmesi oldukça yavaştır. Bu nedenle OF'lar irreversibl inhibitörler olarak adlandırılır. Bazı güçlü nükleofilik ilaçlar AChE'nin defosforilasyonu ile tekrar etkin hale gelmesini hızlandırırlar. Bu ilaçlar OF ile baskılanmış AChE'nin yenileyicileri olarak bilinirler. Fosfat molekülüne bağlı alkil grubunun biri ayrıldığında AChE-OF arasında geri dönüşümsüz bağ oluşur. Bu olay "yaşlanma" olarak adlandırılır (42). Yenileyiciler olarak bilinen Oksimler, AChE-OF kompleks haline geldiğinde etkisizdir, yaşlanma oluşmadan zehirlenmenin ilk 24-36 saati içinde verilmelidir (24).

OF zehirlenme tedavisinde ilk kez 1956'da Hiraki ve arkadaşları oksimleri kullanmıştır (24). Oksimler, aldoksim ve buna bağlı kuaternar nitrojen grubu içeren bileşiklerdir. Kuaternar nitrojen grubu, baskılanmış AChE yenilenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Pralidoksim (2-hydroxyiminomethyl-1-methylpyridinium iodide) tek kuaternar nitrojen grubu içerirken, Obidoksim, Trimedoksim birbirine karbon zinciri ile bağlı iki kuaternar nitrojen grubu içerir. Tek kuaternar nitrojen grubu içeren bileşiklerle karşılaştırıldığında iki kuaternar nitrojen grubu içeren bileşiklerin OF ile baskılanmış AChE'a ilgisi daha fazladır (42). Pralidoksim (2-pyridine aldoxime, 2-PAM), Obidoksim, HI-6, Trimedoksim (TMB-6) deneysel insan çalışmalarında incelenmiş oksimlerdir ve bunlardan ilk ikisi tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Pralidoksim bugün en sık kullanılan oksimdir (24).

Pralidoksim üç şekilde etki gösterir:

1. Aktif alandan fosforil grubunu ayırarak AChE'ı tekrar etkin hale getirir (Şekil2).
2. Serbest OF moleküllerini bağlar.
3. Normal dozlarda antikolinerjik etki gösterir.



Şekil:2 Oksim Uygulaması İle Enzim Reaktivasyonu (9)

Pralidoksimin etkisi nöromusküler kavşakta belirgindir. OF zehirlenmesine bağlı muskarinik bulguları geri çevirmede etkisizdir (2). Kuaternar amonyum bileşimindeki yapısı kan-beyin geçişini engeller. Pralidoksimin neden olduğu nöbet, bilinç durumunda bozulma olan olgular bildirilmiştir (27). Yan etkileri düşük dozlarda azdır. Hızlı verilmesi AChE'ı geçici olarak baskılar ve hafif kolinerjik etkiler oluşturur, kas-sinir kavşağında blokaj ve merkezi solunum baskılanması yapar (2). Pralidoksım verilmesi sırasında hipertansiyon, baş ağrısı, görme bozukluğu (bulanık görme, çift görme, akomodasyonda bozulma), mide-barsak rahatsızlığı ve kas içine verildiğinde ağrı olur. Geçici lenfositoz ve aminotransferazlarda yükselme bildirilmiştir. Elektrokardiyografik değişiklikler olarak P-R aralığında uzama, T dalga sivrilmesi olur. Pralidoksimin teratojenik ve mutajenik olmadığı hayvan ve laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir (24). Barsaklardan uzamış emilim ve yağ dokusundan yeniden dağılım nedeni ile OF kanda 48 güne kadar ölçülebilir. Bu nedenle alımdan günler veya haftalar sonra hastalarda AChE baskılanması ile ilgili bulgular oluşur. Bu tip olgularda pralidoksimin geç verilmesinden sonra kolinerjik bulgularda, güçsüzlük ve felçlik üzerinde düzelmenin olduğu bildirilmiştir (27).

Pralidoksım ağız, venöz yol, kas içi, deri altı ve dil altı olarak uygulanabilir. Ağızdan alındığında 2-3 saatte, kas içine verildiğinde 5-30 dakikada, venöz yoldan verildiğinde 15-30 dakikada plazmada zirveye ulaşır. Yarılanma ömrü venöz yoldan verildiğinde 1-2 saat, kas içine verildiğinde 3 saattir. Pyridinium oksimlerin %20-30'u değişmeden esas olarak böbrek yolu ile atılır (24).

2.4.2. Pralidoksım Tedavisinin Uygulama Şekilleri

Pralidoksimin en uygun dozu bilinmemektedir. OF zehirlenmesinde pralidoksimin önerilen başlangıç yetişkin dozu 1-2 gr'dır. Bu doz venöz yoldan 100 mL %0,09 sodyum klorid içinde uygulanır. Hızlı verilmesi (>200 mg/dakika) solunum ve kalp

durmasına neden olur. Çocuklarda ise venöz yoldan 20-40 mg/kg dozunda 30 dakikanın üstünde verilir. Bu başlangıç dozları kas seyirmeleri ve güçsüzlüğü devam ediyorsa 1. saatte tekrarlanır. Zehirlenme bulgularının devam ettiği süre boyunca 3-8 saat ara ile ek dozlar uygulanır. Diğer bir yol yükleme dozunun ardından sürekli infüzyon tedavisidir. Bu yolun çocuklarda ve yetişkinlerde güvenli ve pralidoksimin minimum etkin konsantrasyonunu sürdürmede etkili olduğunu bildirilmiştir (2). Yetişkinlerde sürekli infüzyon tedavisi 250-500 mg/saattir. Hastanın klinik bulgularına göre doz ayarlanır (27). Hedeflenen etkiyi oluşturacak minimal plazma konsantrasyonu 4 µg/ml'dir. Doz 4-8 saatte bir tekrarlanabileceği gibi, 250-500 mg/saat ya da 4-8 mg/kg/saat infüzyon şeklinde de verilebilir (1).

Pralidoksimin plazmadan temizlenmesi ve dağılım hacmi çocuklarda fazladır. Bu nedenle çocuklarda pralidoksim tedavisi semptomların şiddetine göre 20-40 mg/kg 15-30 dakikada yükleme sırasında 10-20 mg/kg/saat sürekli infüzyon şeklinde uygulanır (43). Thomson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada venöz yoldan 1 gr pralidoksim uygulama sonrası 1.5-2 saat içinde serum seviyesinin hızla düşerek 4 mikrogram/ml'den az olduğunu, pralidoksimin 0.5 gr/saat sürekli infüzyon tedavisinde serum seviyesinin 4 µg /ml'den yüksek olduğunu göstermişler ve akut OF zehirlenmesinde sürekli infüzyonun tercih edilen tedavi şekli olduğu sonucuna varmışlardır. 1 gr pralidoksim yükleme sonrası plazma seviyesi hızla düşmektedir. Bu sebeple pralidoksimin devamlı infüzyon şeklinde verilmesi plazma seviyesinin sürekli yüksek kalmasını sağlamaktadır (44).

Bazı olgularda oksim tedavisi başarısız olabilir. Bu durumlar:

1. Doz yetersiz olabilir. Oksimler için gerekli en düşük plazma düzeyi 4 mg/L'dir. Ancak bazı OF 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 OF alımı durumlarında görülmektedir. Bundan dolayı, başlangıç dozunu takiben sürekli infüzyon daha yararlı olabilir.
3. Tedavide geç kalınmış veya tedavi erken kesilmiş olabilir.
4. DG70 PChE mutasyonu olanlarda oksimler tarafından oluşturulan reaktivasyona direnç olabilir (25,45,46,47).

Diazepam; tam olarak anlaşılmamakla birlikte ağır olgularda antidot tedavisine eklenmesi yararlı olabilmektedir. Diğer antikonvülzanlardan daha etkilidir (2,25,48,49).

Günlük rutin uygulamada yer almasa da, MgSO₄, klonidin, sodyum bikarbonat, sodyum florid ve taze donmuş plazma, OB ile zehirlenmelerde rapor edilmiş diğer tedavi uygulamalarıdır (50,51).

Magnezyum (Mg) kardiak hücrelerin elektriksel aktivitesinin transmembranöz ve interselüler temel modülatörü olup, Na-K ATPaz pompasını direkt olarak etkileyerek iskelet ve düz kas kontraktilesini, vazomotor tonusu ve nöronal transmisyonu artırır. İndirek olarak da kalsiyum kanalını bloke eder. Membran potansiyelini artırır, atrioventriküler iletimi ve mutlak refraktör periyodu uzatır. Ayrıca hipomagnezeminin, hayati tehlike yaratan disritmiler oluşturduğu bilinmekte olup, Mg'un i.v. verilmesi ile disritmilerin engellendiği ve akut myokard infarktüsü sonrası hayatta kalma üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (52). Magnezyumun başlıca etkisinin nöromusküler kavşakta (end-plate potansiyelinin amplitüdünü azalttığı) olduğu ve bu etkinin, Mg ile motor sinir terminalinden asetilkolin salınımının inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (53).

Sodyum bikarbonat ile tedavi, alkalizasyon sonucu OB'nin esteratik kısmının hidrolizinin artması mantığına dayanır. Bikarbonatın yararlı olabileceği ileri sürülmektedir ve randomize olmayan kontrolsüz çalışmalar vardır. Deneysel çalışmalarda ise bikarbonatın pH artırıcı etkisi ile mortalitenin azaldığı iddia edilmektedir (54). Ayrıca bikarbonatın, standart olarak uygulanan tedavilerin (atropin, oksim) etkisini arttırdığı rapor edilmiştir. Diklorvosa bağlı gelişen respiratuvar asidozisi düzeltmede sadece atropin verilmesi yetersiz bulunmuşken, atropin ile birlikte verilen bikarbonatın asidozu düzelttiği bildirilmiştir (55). Aksine bikarbonatın mortaliteyi etkilemediği ve faydasız olduğunu iddia eden çalışmalarda mevcuttur.

Sodyum floridin antidotal etkisini, sempatik gangliyonlar ve nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptörlere karşı duyarlılığı artırarak oluşturduğu ileri sürülmüştür (56).

Klonidin, kolinerjik nöronlardan ACh'in salınımını inhibe eder ve koruyucu etkileri muhtemelen bu inhibisyona bağlıdır (50).

Klinik çalışma bulunmamakla birlikte, deneysel çalışmalarda klonidinin tedavi öncesinde kullanımı ile hayatta kalmanın artabileceği bildirilmektedir (54).

Taze donmuş plazma kolinesteraz dahil olmak üzere bir çok plazma proteini ihtiva eder. Epstein ve arkadaşları banka kanları ve taze donmuş insan plazmasının saklanma süresince yeterli kolinesteraz aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir (57). Bu nedenle otoriteler plazma kolinesteraz eksiklikleri sonucunda meydana gelen uzamış apne tedavisinde kan bankası transfüzyonunu tavsiye etmektedirler. Jenkins ve arkadaşlarının çalışmasında 460 ml insan plazması verilen hastalarda kolinesteraz yarı ömrünün 10 gün olduğu görülmüştür (58).

Taze donmuş plazmanın ChE aktivitesini artırdığı ve özellikle oksim tedavisinin uygulanamadığı durumlarda verilebileceği iddia edilmiştir (6).

2.5. TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

2.5.1.Tanımlar ve sınıflamalar

Aferez veya hemaferrez; istenilen kan komponentinin alınıp, geri kalanının hastaya veya donöre geri verilme işlemidir. Günümüzde hemaferrez işlemleri gelişen teknolojiye paralel olarak bilgisayarlı otomatik cihazlar aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Bu cihazlar ile yapılan işlemler özelliklerine göre değişik isimler almaktadır. İşlem hasta için zararlı olduğu düşünülen kan bileşeni veya bileşenlerinin hastadan uzaklaştırılması amacı ile gerçekleştiriliyorsa buna “terapötik aferez” adı verilmektedir (59,60). Plazmaferrez, hastanın plazmasının alınıp yerine replasman sıvılarının konulması işlemidir (59). Terapötik plazma değişimi ise replasman sıvısı olarak allojenik plazmanın kullanıldığı plazma değişimi işlemidir (60). Terapötik plazma değişiminin amacı çeşitli hastalıkların etiyopatogenezinde etkin olduğu bilinen plazma bileşenlerinin azaltılarak patolojik sürecin organizmaya verdiği zararın azaltılması veya bu zararın bir ölçüye kadar geri döndürülmesidir (59,62). Plazmada bulunan, hastalık patogenezinden sorumlu olabilen ve hastalar için zararlı olduğu düşünülen çeşitli proteinlere monoklonal proteinler, kriyoglobulinler,

immüno kompleksler, lipoproteinler, otoantikorlar, alloantikorlar ve toksinler örnek verilebilir (Tablo 4) (59,61).

Tablo 4 : Terapötik plazma değişimi ile plazmadan uzaklaştırılan maddeler (59, 61)

Patolojik madde	Hastalık
Otoantikorlar	Trombotik trombositopenik purpura Myastenia Gravis Anti GBM antikor hastalığı Sistemik Lupus Eritomatozus Sistemik vaskülitler Pıhtılaşma faktör inhibitörleri
Lipoproteinler	Ailevi Hiperkolesterolemiler
immünglobulinler	Hiperviskozite Sendromu Waldenström's makroglobulinemisi Multiple Myeloma
Dolaşan İmmüno kompleksler	İmmün kompleks glomerulonefritleri Sistemik Lupus Eritomatozus Sistemik vaskülitler Akut graft rejeksiyonları
Proteine bağlı maddeler ve toksinler	Tiroid krizi Amanita Phalloides toksinleri

2.5.2. Teknik

Terapotik plazma değişimi işlemi günümüzde otomatik hücre ayırma cihazları yardımı ile yapılmaktadır. Bu otomatik cihazların sağladığı en önemli avantaj istenilen kan bileşenlerini ayırabilmesidir (60,63). Aferez işlemleri her biri kullanılacak olan cihaz için özel olarak üretilmiş, tümü steril, tek kullanımlık setler ile yapılmaktadır. Bu işlemler sırasında hasta veya donörün geniş çaplı bir toplar damarına girilerek kan, hızı ayarlanabilen bir pompa aracılığı ile alınmakta ve bu sırada antikoagülan bir solüsyon ile sabit bir oranda karıştırılarak aferez işlemleri sırasında kanın pıhtılaşması önlenmektedir. Bu amaçla genellikle asit-sitrat-dekstrozu solüsyonu kullanılmaktadır. Heparin ise özellikle karaciğer bozukluğu olan

hastalarda antikoagölasyon için kullanılmaktadır. Ayrıca sitrata aşırı duyarlı olanlarda heparin kullanımı tavsiye edilmektedir (60)

Bu cihazların çoğu, özellikle yeni modelleri, hasta güvenliğini esas alacak şekilde bilgisayar sistemleri ile kontrol edilen birçok basınç, hava dedektörleri, filtreler, güvenlik kapakçıkları, izlem monitörleri ve alarm sistemleri ile donatılmıştır. Ayrıca alınan, işlenen, verilen kan ve toplanan bileşen miktarları kaydedilebilmektedir. Santrifüj bölümlerinin özel tasarımları sayesinde birbirinden ayrılan bileşenler çok daha saf olarak ayrılabilir. Cihazlara yüklenen hasta veya donör verilerine göre işlemin daha ideal koşullarda gerçekleşmesini sağlayacak veriler otomatik olarak hesaplanmakta ve gerçekleştirilmektedir (59).

2.5.3. Plazma değişim hacmi hesaplanması

Genel kural olarak, büyük molekül ağırlıklı maddeler, damar boşluğu ve intertisiyum arasında çok yavaş bir hızda denge durumu oluştururlar. Bu nedenle, herhangi bir büyük molekül ağırlıklı maddenin plazmadan uzaklaştırılması basitçe birinci derece kinetiği ile hesaplanabilir (59). Toplam plazma hacmi, değiştirilecek olan plazma hacmini hesaplamada kullanılır.

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

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile

hesaplanır (59,60). Standart protokollerde genellikle hesaplanan plazma hacminin 1.0-1.5 katı kullanılır (59,60). Bu uygulama ile tek seansta plazmadan arındırılmak istenen patolojik proteinlerin ortalama % 60'ı (%50-80) uzaklaştırılmış olur (60). Çeşitli durumlarda, hesaplanan hacmin 2-3 katına çıkılabilir (59).

2.5.4. İşlem süresi ve sıklığı

Toplam plazma değişim sayısı ve sıklığından çeşitli klinik durumlardaki hastaların ne kadar yarar göreceği bilinmemektedir (59,60). Plazma değişim sıklığı ve değiştirilecek olan plazma hacmi, klinik yanıtı göre hastadan hastaya değişiklik gösterebilir (Tablo 4) (59). Genel olarak, dolaşan immün kompleksler, myeloma proteinleri, IgG ve IgM tipi antikorlar uzaklaştırılmak istendiğinde birkaç hafta süreli, haftada 3 kez plazma değişimi önerilir. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Guillain Bare Sendromu gibi akut durumlarda plazma değişimi, hastanın

kliniği düzelene ve hastalığın akut fazı geçene kadar günlük yapılması önerilmektedir.

Plazma değişim süresi, laboratuvar verileri ve klinik durum göz önüne alınarak, ayarlanmalı ve kademeli olarak azaltılarak kesilmelidir (59,60).

Plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörler, eğer biliniyorsa, plazma değişim miktarı= plazma hacmi x konsantrasyonu formülü ile hesaplanabilir (59,60). Plazma değişimi öncesi ve sonrası hastadan alınan örnekler plazmadan uzaklaştırılmak istenen faktörlerin hangi oranda uzaklaştırıldığı hakkında bilgi verebilir. Tablo 5’da %5 albumin ve serum fizyolojiktan oluşan değişim sıvıları ile yapılan tek TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler özetlenmiştir (60).

Tablo 5. TPD işlemi sonrası kan bileşenlerindeki değişiklikler (60)

Bileşen	Bazal değerden % azalma	48 saat sonra % toparlanma
Pıhtılaşma faktörleri	25-50	80-100
Trombositler	25-30	75-100
Paraproteinler	30-60	Değişken
Biluribin	45	100
Karaciğer enzimleri	55-60	100
İmmunglobulinler	63	45
Fibrinojen	63	65
Compleman 3	63	60-100

2.5.5. Venöz erişim

Venöz erişim başarılı bir TPD işlemi için en önemli faktördür. Terapötik aferez işlemini başarıyla gerçekleştirmek için yeterli venöz akımın sağlanması şarttır (59,61). Bu nedenle TPD uygulanacak hastanın aferez işlemi için yeterince büyük periferik venlere sahip olması gerekir. Aksi takdirde çift lümenli geniş bir santral venöz kateter yerleştirilmesi gereklidir (60).

2.5.6. Endikasyonlar

Terapötik plazma değişimi işlemi için en uygun koşul hastanın plazmasından bilinen patolojik maddenin uzaklaştırılmak istendiği durumdur (59).

TPD işlemi nörolojik, hematolojik, immünolojik hastalıklarda ve böbrek hastalıklarında yaygın kullanılmaktadır (62,64). TPD işlemi yapılan olguların çoğunluğunu TTP, Myastania Gravis ve Guillain-Barre sendromu oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklar içinde TPD'ye en iyi yanıt veren hastalık ise TTP'dir (64). Amerikan kan bankaları birliğinin (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerikan aferez derneğinin (American Society For Apheresis:ASFA) ayrı ayrı, fakat birbirine benzer yapmış olduğu sınıflamalar halen yaygın olarak kullanılmaktadır. (Tablo 6) (62,64,65).

Kategori I: Primer veya standart tedavi

Kategori II: Kabul edilebilir yan tedavi

Kategori III: Standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi

Kategori IV: Kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş (64)

Tablo 6.TPD'nin bazı hastalıklardaki endikasyon kategorileri

HASTALIK	Endikasyon Kategorisi	
	AABB	ASFA
Guillain-Barre Sendromu	I	I
HELLP sendromu (doğum sonrası)	II	II
Myestania Gravis	I	I
Eaton-Lambert Sendromu	II	I
Hiperviskozite Sendromu (Multipl Myeloma)	I	II
Multiple Skleroz	III	III
TTP	I	I
Otoimmün hemolitik anemi	III	III
Amiyotrofik Lateral Skleroz	IV	IV
HÜS	II	II
Kriyoglobulinemi	I	I
Goodpasture sendromu	I	I
Hiperkolesterolemi	I (seçilmiş vaka)	I
Vaskülitler	II	II
İlaç yüksek dozajı ve zehirlenmeleri	II	II
Şizofreni	IV	IV

AABB: Amerikan Kan Bankaları Birliği, ASFA: Amerikan Aferez Topluluğu

2.5.7. Replasman sıvıları

Plazmaferez işlemi ile vücuttan uzaklaştırılan sıvının, hacim eksikliğini önlemek amacıyla, yerine konması gereklidir. Bu amaçla serum fizyolojik, albümin, taze donmuş plazma ve hidroksietilstarch başlıca kullanılan replasman sıvılarıdır (59,61). Terapötik plazma değişiminde kullanılan replasman sıvısı ise allojenik plazmadır (60).

2.5.7.1. Albümin

Albümin güncel olarak, çoğu merkezde kullanılmakta olan replasman sıvısıdır (63). Albümin %5 solüsyon olarak tek başına veya % 0.9 serum fizyolojik ile karışımı şeklinde kullanılır (60). Viral bulaşım riskinin olmaması ve anafaksi riskinin minimal olması en önemli avantajlarıdır. Hiperonkotik olması nedeniyle göreceli dilüsyonel anemiye neden olması, prekallikrein aktive edici faktör varlığına bağlı hipotansif ataklar oluşturması, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına bağlı olarak işlem sonrası koagülopati gelişebilmesi, pirojenik reaksiyonlara neden olması ve pahalı bir ürün olması ise başlıca dezavantajlarıdır (59,65).

2.5.7.2. Taze Donmuş Plazma

Taze donmuş plazma kullanımı ile vücut dışına alınan plazma proteinlerinin replasmanı sağlanmış olur. Bu nedenle pıhtılaşma faktörlerinin ve immünglobulinlerin eksikliğine sebep olmamaktadır (59-61). Özellikle TTP ve karaciğer hastalığı olanlarda tercih edilmektedir (60). Ucuz ve idamesinin kolay olması ise en önemli avantajlarıdır. Enfeksiyon bulaşma riski, sitrata bağlı hipokalsemi ve parestezi oluşması, kas krampları, ürtiker, ender olarak anafaktoid reaksiyon riski önemli dezavantajları olarak sayılabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üşüme-titrete, sitrata bağlı hipokalsemi ve kas krampları ve ürtikerdir (59-61).

2.5.8. Komplikasyonlar

Günümüzde yeni kuşak modern otomatik aferez cihazlarının kullanılması nedeniyle komplikasyonlar çok nadir izlenmektedir (Tablo 9). Reaksiyonlar hafif, orta, ciddi ve fatal olarak sınıflandırılabilir. Hafif reaksiyonlar müdahale gerektirmez. Orta şiddetli reaksiyonlar işlemde aksama meydana getirebilir ve hastanın konforunu sağlamak

açısından tıbbi müdahale gerektirebilir. Ciddi reaksiyonlar ise işlemin sonlandırılmasını gerektiren ve hastanın klinik durumunda kritik bir değişime neden olan reaksiyonlardır. İşlem sırasında veya 24 saat içerisinde aferez işlemi ile ilişkili bir ölüm, fatal reaksiyon olarak sınıflandırılır (61). Karşılaşılan komplikasyonlardan biri damar yolları ile ilgili olanlardır. Yeterli kan akımını sağlayabilmek için kalın çaplı iğneler ile damarlara girilmesi özellikle damar yapıları ince olan kadın ve çocuklarda, giriş yerlerinde damar yırtılması, hematoma gibi komplikasyonların gelişimine yol açabilmektedir. Bir diğer yan etki de antikoagülan olarak kullanılan sitrat solüsyonlarının yarattığı toksisitedir. Özellikle işlem süresinin uzun olduğu veya işlenen kan hacminin fazla olduğu durumlarda önemli miktarda sitrat kullanılmakta ve kalsiyumu bağlayan sitrat hastalarda uyuşma, kalpte ritim bozuklukları, kas krampları gibi yan etkilere yol açabilmektedir (60). Bu yan etkileri azaltmak ve/veya gidermek için kalsiyum oral veya parenteral kullanılmaktadır. Aferez işlemlerinin sık sık tekrarlanması yan etki olarak trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalmaya yol açabilir (60). Ciddi anaflaktik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilmektedir. Tüm komplikasyonlar göz önüne alındığında ölüm insidansı işlem başına % 0.03-0.05 olarak bildirilmektedir (59,61).

Tablo 7. Plazmaferez komplikasyonları (61)

1. Vazovagal ve hipovolemik reaksiyonlar: Hipotansiyon, Solunum sıkıntısı
2. Sitrat toksisitesine bağlı hipokalsemik reaksiyonlar
3. Pıhtılaşma anormallikleri
4. Transfüzyon reaksiyonları
5. Enfeksiyon
6. İlaçların uzaklaştırılması
7. Kateter ile ilgili sorunlar
8. Damar yolu ile ilgili sorunlar: Damarın yırtılması, hematoma
9. Hava embolisi
10. Mekanik hemoliz
11. Trombosit, lenfosit sayılarında ve plazma proteinlerinde azalma

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Mayıs 2008 ile Aralık 2009 tarihleri arasında zehirlenme nedeni ile başvuran OF zehirlenmesi olan 40 hasta kabul edildi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı'na başvuran, OF içeren tarım ilacı almış olan 16 yaşından büyük hastalar alındı. Çalışma için 9.1.2007 tarihinde Fakülte Etik Kurul onayı alındı (Etik Kurul Karar no:01/32).

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:

1. OF içeren bir ilaçla ağız yolu, solunum yolu, deri yolu ve enjeksiyon yolu ile kazara veya intihar amaçlı zehirlenmenin olması.
2. Hasta yakınları tarafından ilacın isminin getirilmiş olması.
3. Bulguların OF zehirlenmesine uygun olması
4. Pseudokolinesteraz düzeyinin doğal alt sınır değerinden düşük olması.

3.2. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ:

1. İlacın karbamat içermesi.
2. Pseudokolinesteraz düzeyindeki düşüşün doğal alt sınır değerinden yüksek olması.

3. Hastalarda OF zehirlenme bulgularının olmaması.
4. Hasta veya yakınlarının kabul etmemesi, olarak belirlendi.

Hastalar iki grupta randomize edildi. İlk gruptaki hastalara standart tedaviye ek olarak ilk gün tek seans plazmaferez tedavisi, ikinci grupta ise sadece standart tedavi uygulandı. Plazmaferez yapılan gruba (1. Grup) 21 hasta, standart gruba (2. Grup) 19 hasta alındı. Çalışma da hasta ve hasta yakınlarının plazmaferez işlemini kabul edip etmemesi faktörü nedeniyle, uygun randomizasyon sağlanamadı. Plazmaferez uygulaması yapılmadan önce yapılacak işlemin riskleri ve ön görülen faydaları anlatılarak, hastanın şuuru açıksa kendinden açık değilse yakınından plazmaferez işlemi için onam formu imzalatıldı.

Hastalara tanı konulur konulmaz standart OF zehirlenmesi tedavisi başlandı. Standart tedavi olarak; genel bakım ve destekleyici tedavi, hava yolunun sağlanması, şuur durumu uygun hastalarda aktif kömür ve mide lavajı yapıldı. Solunum aresti olan, solunumu yüzeyelleşen veya aşırı sekresyon veya şuur bozukluğu nedeni ile hava yolunu koruyamayan hastalar entübe edildi ve solunum cihazına bağlandı. Tüm hastalara idrar sondası takıldı, idrar çıkışı takibi yapılarak sıvı tedavisi düzenlendi.

Hastalara acil serviste atropin ve pralidoksim tedavisi başlandı. Hastalara atropin; başlangıç dozu 1-2 mg intravenöz olarak verildi ve bu uygulama 5-10 dakikada bir hastanın kliniğine göre dozu ayarlanarak tekrarlandı. Yine hastanın kliniğine göre 0.5-2 mg/saat infüzyon şeklinde devam edildi. Kolinergik bulgularına göre atropin infüzyon dozu ayarlandı. Hipersekresyon kontrol altına alınıncaya kadar uygulandı ve atropinizasyon bulguları oluşuktan 24 saat sonra ise kesildi. Tekrar semptomlar başladığında atropin infüzyonuna yeniden başlandı.

Pralidoksim; intravenöz bolus dozu 1000 mg olarak uygulandı. Daha sonra 4 mg/kg/saat infüzyon şeklinde devam edildi. PAM tedavisine ortalama 72 saat devam edildi. Her hastanın almış olduğu toplam atropin ve PAM dozu hesaplandı.

3.3. DEĞERLENDİRME:

1. Öykü, klinik ve laboratuvar ile OP zehirlenmesi tanısı alan tüm hastalar en kısa süre içerisinde Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine alındı. Hastaların geliş semptomları ve bulguları kaydedildi.
2. Hastaların APACHE II ve Glaskow koma skorlaması yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları düzelene kadar yoğun bakım şartlarında takip edildi.
3. Zehirlenme yolu ve zehirlenme nedeni
4. Zehirlenmeye neden olan OF tipi
5. EKG bulguları kaydedildi.

3.4. LABORATUVAR:

Hastaların tedavisi başlamadan önce tam kan sayımı, biyokimyasal parametrelerine ve pseudokolinesteraz düzeyine bakıldı. Tüm hastaların kan şekeri, AST, ALT, LDH, kalsiyum, albumin, hemoglobin, beyaz küre, trombosit sayıları değerlendirildi.

Hastaların tam kan sayımı ROCHE SYSMEKS cihazı ile orijinal kiti kullanılarak ölçüldü (testlerin normal referans aralıkları BK:4.8-10.8 10^3 hcr/ μ L, Hb:E-14.0 K-12.0- E-18.0- K-16.0 g/dL, PLT: 130-400 10^3 / μ L).

Hastaların tüm biyokimyasal parametrelerin değerlendirmesi OLYMPUS 2700 cihazı ile orijinal kiti kullanılarak ölçüldü (testlerin normal referans aralıkları KŞ:74-106 mg/dL, Ca:8.8-10.6 mg/dL, LDH 100-245 u/L, AST 0-31 u/L,ALT 0-35 u/L, GGT 0-38 u/L, albumin 3.5-5.2 g/dL)

PChE düzeyi OLYMPUS 2700 cihazı ile orijinal kiti kullanılarak ölçülmüştür (referans aralığı 3930-10800 u/lt)

Eritrosit kolinesteraz çalışılmak üzere CBC tüpüne kan alındı. Tedaviye başladıktan sonra günlük olarak kan sayımı, biyokimyasal parametreler, pseudokolinesteraz düzeyi çalışıldı ve eritrosit kolinesteraz çalışılmak üzere kan örneği alındı. Plazmaferez yapılan hastalardan plazmaferez sonrası tam kan sayımı, kalsiyum ve pseudokolinesteraz düzeyi çalışıldı.

Ayrıca plazmaferez öncesi ve sonrası eritrosit kolinesteraz çalışılmak üzere CBC tüpüne kan alındı. Alınan kan örnekleri +4 derecede buzdolabında saklandı. Eritrosit kolinesteraz ölçümü spektrofotometri kitleriyle yapıldı. Eritrosit kolinesteraz Test-mate ChE Cholinesterase Test System Model 400 (EQM Resarch marka ile) cihazı ile AChE Erythrocyte Cholinesterase Assay Kit (Model 460) orijinal kiti ile manuel olarak tarafımca çalışıldı. Testin çalışma metodu, Ellman metodu temel alınarak hazırlanmış. AChE ile asetilkolinin hidrolize edilmesi sonucu karboksilik asit ve thiocholine üretilmektedir. Thiocholine Ellman reagent (DTNB, dithionitrobenzoic acid) reaksiyona girmekte ve ortaya çıkan sarı renk 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik yöntemle ölçülmektedir.

Testin çalışma sistemi:

1. Cihaz eritrosit kolinesteraz moduna getirildi. Buffer solüsyonunu içeren şişe cihaza konuldu. Cihaz şişenin darasını aldı.
2. Sonra CBC tüpüne alınan +4 derecede buzdolabında saklanan hasta kanından 10 mikrolitre alınarak şişeye eklendi ve şişe çalkalanarak yeniden cihaza konuldu. Cihaz okuma yaptıktan sonra şişe cihazdan alındı.
3. Elizaplatelere yerleştirilmiş olan eritrosit kolinesteraz reagent üzerine 3 damla reagent çözücü damlatıldı. Pipetle karıştırıldı. Şişe test cihazına yeniden konuldu.
4. Üzerine iyice çözünen reagent pipetle alınarak döküldü. Reagenti döker dökmez cihazın test düğmesine basıldı (bu çalışmanın en kritik anı idi, kinetik ölçüm yapıldığı için vakit kaybetmemek gerekiyordu).
5. Cihazın shake mesajından sonra şişe alınıp 5 sn alt üst edildi ve yeniden cihaza konuldu. 70 sn inkübasyon ve 50 sn reading mesajından sonra AChE sonucu alındı. Sonuç U/mL cinsinden verildi.

Pazmaferez için kullanılan taze donmuş plazmada, eritrosit kolinesteraz ve plazma kolinesteraz düzeyleri bakıldı. Bakılan eritrosit kolinesteraz düzeyleri anlamlı sonuç vermediğinden dolayı, taze donmuş plazmada AChE çalışması sonlandırıldı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak alınan tam kan

sayımı ve biyokimyasal verileri normal olan 20 sağlıklı erişkin kişide (8'i kadın, 12'si erkek), tam kanda AChE düzeyi çalışıldı. Ortalama AChE düzeyi hesaplandı.

Plazmaferez yapılabilmesi için damar yolu sağlamak amacıyla hastalara femoral vene çift lümenli katater takıldı. Plazmaferez işlemi yapıldıktan sonra kateter çekildi. Bütün plazma değişimi işlemleri aynı marka hücre ayırıcı (Fresenius As Tec 204 model Plazmaferez cihazı) ile en erken dönemde ilk 24 saatte uygulandı. Plazmaferez için bir seansta toplam plazma hacmi kadar plazma kullanıldı.

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

Toplam plazma hacmi = [1-Hematokrit] x [Toplam Kan Hacmi] formülü ile hesaplandı.

Her işlem öncesi sitratın neden olabileceği hipokalsemiyi önlemek için 2-4 ampul %10 Ca glukonat infüzyonu yapıldı.

Plazmaferez ilk gün tek seans olarak yapıldı. İşlem süresince gelişen bütün yan etkiler kaydedildi.

Her iki gruptaki tedavi etkinliğini değerlendirmek açısından son nokta olarak aşağıdaki parametreler ve hesaplamalar kullanıldı:

1. Ölüm oranları
2. Tedaviye rağmen kalıcı organ bozukluğu tespit edilme oranları
3. Laboratuvar bulgularında düzelme süreleri (eritrosit kolinesteraz, pseudokolinesteraz ve beyaz küre)
4. Plazmaferez sonrası eritrosit kolinesteraz, pseudokolinesteraz değerlerindeki değişiklik
5. Hastaların solunum cihazına bağlanma oranları ve solunum cihazında kalma süreleri
6. AS görülme sıklığı
7. Hastaların yoğun bakımda yatış süreleri
8. Semptomların kaybolma süresi

9. Atropin verilme süresi ve miktarı

10. PAM verilme süresi ve miktarı

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri için SPSS 15.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ve Sigmaplot 3.5 programı kullanıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{X} \pm S.S$) olarak verildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (%25-%75) olarak tanımlandı. Normal dağılıma uygunluğu 'Shapiro-Wilk' testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde hasta payı $\alpha=0.05$ kabul edildi.

Nitel değişkenlerin gruplara göre karşılaştırması Ki-Kare bağımsızlık testi ile yapıldı. Nicel değişkenlerin gruplara göre karşılaştırması normal dağılım gösteren verilerde bağımsız iki örneklem T testi ile normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi.

Tüm değerlerin zamana göre karşılaştırması parametrik olmayan Friedman iki yönlü varyans analizi kullanılarak yapıldı. Bu analize göre fark çıkan gruplarda ikili karşılaştırmaları Tukey testi ile yapıldı.

Her bir grup için PChE ve AChE değişkenlerinin zamana ilişkin değerleri Area Under Curve (AUC) ile belirlendi. Gruplara göre PChE ve AChE arasındaki ilişkiye bakmak için AUC değerlerinin pearson korelasyonlarına bakıldı. Gruplar arasındaki AUC karşılaştırmaları bağımsız iki örneklem T-Testi ile yapıldı.

Plazmaferez sonrası PChE ve AChE değerlerine AUC ile bakıldı. Elde edilen değerlerin karşılaştırması bağımsız iki örneklem T-Testi ile yapıldı. PChE ve AChE'nin 1. güne göre günlük değişim oranları, gruplar arasında parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi. PAM, atropin verilme süreleri ve miktarı, semptomların kaybolma süresi ve mekanik ventilasyon gün süresi Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi.

PChE ve AChE arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile modellendi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Mayıs 2008 ile Aralık 2009 tarihleri arasında zehirlenme nedeni ile başvuran OF zehirlenmesi olan, 40 hasta alındı. Plazmaferez yapılan grupta (grup I) 21 hasta, standart grupta (grup II) 19 hasta vardı.

Grup I ve grup II'de yaşı'nı veri dağılımları nonparametrik teste uyumlu olduğu için bu parametrelerde ortanca değerler (%25-75) alındı. Grup I yaş ortancası 44 (26.5-52.75), grup II yaş ortancası 28 (20.5-46) idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.090$).

Cinsiyete göre dağılımda, grup I'deki hastaların 7'si (%33.3), 14'ü (%66.7) erkekti. Grup II'deki hastaların, 9'u kadın (%47.4), 10'u (%52.6) erkekti ($P=0.561$).

Hastalar solunum cihazına bağlanma ihtiyacına göre değerlendirildiğinde; grup I'de 7 (%33.3) hastanın, grup II'de 4 (%21.1) hastanın solunum cihazına bağlandığı görüldü. Her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ($P=0.607$).

Grup I yoğun bakımda kalma süresi 8.00 ± 4.54 , grup II 6.37 ± 1.83 idi. Her iki grup yoğun bakımda kalma süresi yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ($P=0.108$).

Solunum cihazında kalma yönünden gün olarak değerlendirildiğinde grup I 2.00 ± 4.12 , grup II 0.95 ± 2.01 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.408$).

Grup I APACHE II skorlaması 11.38 ± 4.33 idi. Grup II’de APACHE II skorlaması 9 ± 3.85 idi. Her iki grup APACHE II skorlaması yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık vardı ($P=0.037$).

Hastaların yaş, yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon ve APACHE II özellikleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların yaş, yoğun bakım süresi, mekanik ventilasyon ve APACHE II özellikleri.

	GRUP I $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	GRUP II $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	Test istatistiği	P
Yaş	41.19 ± 16.23 44.00 (18.00 – 71.00)	33.11 ± 15.27 28.00 (17.00 – 64.00)	$U=262.500$	0.090
Yoğun bakım süresi (gün)	8.00 ± 4.54 7.00 (5.00 – 26.00)	6.37 ± 1.83 6.00 (4.00 – 10.00)	$U=258.000$	0.108
APACHE II	11.38 ± 4.33 10.00 (7.00 -25.00)	9 ± 3.85 8.00 (4.00 – 18.00)	$U=276.500$	0.037*
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	2.00 ± 4.12 0.00 (0.00 – 17.00)	0.95 ± 2.01 0.00 (0.00 – 7.00)	$U=224.000$	0.408

* $p < 0.05$

Hastalar zehirlenme nedenine göre değerlendirildiğinde, grup I’ de intihar nedeni ile zehirlenen 15 (%71.4) hasta, kaza ile zehirlenen 6 (%28.6) hasta vardı. Grup II’de intihar nedeni ile zehirlenen 14 (%73.7) hasta, kaza ile zehirlenen 5 (%26.3) hasta vardı. Zehirlenme nedenleri yönünden her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Öykülerinden alınan verilere göre; grup I’de 20 (%95.2) hastanın ağız yolu ile, 1 (%4.8) hastanın solunum yolu ile zehirlendiği, grup II’de 19 (%100) hastanın ağız yolu ile zehirlendiği görüldü. Zehirlenme yolları yönünden her iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastalarda zehirlenmeye neden olan OF tipleri Tablo 9’de verilmiştir.

Tablo 9. Hastalarda zehirlenmeye neden olan OF tipleri.

OF tipi	GRUP I		GRUP II		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
coumaphos	2	9.5	0	0.0	2	5
monocrotophos	5	23.8	0	0.0	5	12.5
chlorpyrifos	1	4.8	3	15.8	4	10.0
diazinon	3	14.3	1	5.3	4	10.0
diklorvos	5	23.8	3	15.8	8	20.0
malathion	3	14.3	2	10.5	5	12.5
paration metil	0	0.0	2	10.5	2	5
klorfeninfos	1	4.8	2	10.5	3	7.5
triklorfon	0	0.0	2	10.5	2	5
methidathion	1	4.8	2	10.5	3	7.5
azinhosmetil	0	0.0	1	5.3	1	2.5
methamidophos	0	0.0	1	5.3	1	2.5
Toplam	21	100.0	19	100.0	40	100.0
p=0.130						

Her iki grupta da ölüm olmadı.

Ara sendrom grup I’de 2 (%9.5) hastada görüldü. Grup II’de AS görülmedi ($p=0.488$).

Hastaların EKG değişikliklerine baktığımızda, grup I’de 5(%23.8) hastada EKG normal, 3 (%14.3) hastada bradikardi, 2 (%9.5) hastada QT uzaması, 3 (%14.3) hastada ST yükselmesi, 7 (%33.3) hastada taşikardi, 1 (%4.8) hastada t negatifliği görüldü. Grup II’de, 6 (%31.6) hastada EKG normal, 5 (%26.3) hastada bradikardi, 1 (%5.3) hastada ST yükselmesi, 7 (%36.8) hastada taşikardi görüldü ($p=0.480$).

Morbidite grup I’de 8 (%38.1), grup II’de 7 (%36.8) hastada vardı. Morbidite nedenleri Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Morbidite nedenleri.

Morbidite nedenleri	GRUP I		GRUP II		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
VİP(ventilatör ilişkili pnömoni)	4	50.0	2	28.6	6	40.0
İYE (idrar yolu enfeksiyonu)	1	12.5	1	14.3	2	13.3
GİS kanama	0	0.0	1	14.3	1	6.7
Aspirasyon pnöm	1	12.5	2	28.6	3	20.0
Kateter enf	1	12.5	0	0.0	1	6.7
Tromboz	1	12.5	0	0.0	1	6.7
Oral candida özefajit	0	0.0	1	14.3	1	6.7
Toplam	8	100.0	7	100.0	15	100.0
p=0.550						

İstatistiksel yönden anlamlı olabilmesi için hastaların ilk 5 günlük yatışı ve hastaneden çıkış değerleri kullanılmıştır. Her iki grubun günlük PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 11. 1.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.

	GRUP I GİRİŞ $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	GRUP II GİRİŞ $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	p
PChE	388 (251.50-643.75)	637 (351.50-1966.25)	0.159
AChE	1.99 $\pm$ 1.49	2.07 $\pm$ 1.45	0.873
BK	15.15 $\pm$ 5.87	15.06 $\pm$ 7.50	0.96
Kan Şekeri	145 (108.5-222.75)	125 (96.75 -218)	0.645
LDH	265.19 $\pm$ 67.09	234.57 $\pm$ 83.48	0.048*
Hb	14.53 $\pm$ 1.50	14.20 $\pm$ 2.09	0.568
PLT	254857.14 $\pm$ 69797.77	255947.37 $\pm$ 68432.83	0.961
AST	24 (21-33.25)	28 (17.75- 36.75)	0.569
ALT	19 (12-24.75)	22 (13.25-25.75)	0.408
GGT	22 (14.50-35.75)	21 (16.25-29)	0.776

Tablo 12. 2.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.

	GRUP I 2.GÜN $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	GRUP II 2.GÜN $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	p
PChE	3047.76 $\pm$ 2470.97	1604.05 $\pm$ 1275.33	0.028*
AChE	1.96 $\pm$ 1.74	2.07 $\pm$ 1.35	0.791
BK	11.46 $\pm$ 4.67	10.83 $\pm$ 3.51	0.631
Kan Şekeri	99 (83.75- 116)	94 (90-109.25)	0.935
LDH	282 (248.50-330.50)	220 (183- 258)	0.021*
Hb	13.31 $\pm$ 1.50	13.21 $\pm$ 2.03	0.867
PLT	194047.62 $\pm$ 46822.51	208901.74 $\pm$ 65318.98	0.410
AST	25.81 $\pm$ 6.46	29.53 $\pm$ 13.41	0.264
ALT	19 (15-23.25)	17 (11-26.75)	0.860
GGT	23 (18.75-30.50)	20 (15-27.75)	0.371

Tablo 13. 3.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.

	GRUP I 3.GÜN $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	GRUP II 3.GÜN $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	p
PChE	2819 (502.75-5554)	1781 (983.25-2638.25)	0.255
AChE	1.86 $\pm$ 1.24	1.98 $\pm$ 1.23	0.768
BK	11.78 $\pm$ 4.30	10.10 $\pm$ 3.41	0.182
Kan Şekeri	90.33 $\pm$ 31.05	89.37 $\pm$ 25.49	0.916
LDH	297.67 $\pm$ 65.13	275.26 $\pm$ 116.21	0.451
Hb	12.82 $\pm$ 1.42	12.91 $\pm$ 1.82	0.867
PLT	198571.43 $\pm$ 37875.55	215210.53 $\pm$ 51937.55	0.251
AST	26 (21-31)	30 (22.50-39.75)	0.222
ALT	18 (13-20.75)	17 (11.50-25)	0.704
GGT	20(19-30)	23 (17.50-29.75)	0.663

Tablo 14. 4.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.

	GRUP I 4.GÜN $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	GRUP II 4.GÜN $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	p
PChE	3450.05 $\pm$ 30015.17	2076.79 $\pm$ 1208.79	0.071
AChE	1.80 $\pm$ 1.15	2.01 $\pm$ 1.18	0.571
BK	8.98 (7.39-11.05)	8.57 (6.78-10.80)	0.542
Kan Şekeri	85 (69.75-98.75)	94 (79.25-99.50)	0.297
LDH	285 (224.75-336.75)	224 (189.50-312.75)	0.159
Hb	12.65 $\pm$ 1.28	12.54 $\pm$ 1.70	0.808
PLT	199285.71 $\pm$ 47611.07	190487.63 $\pm$ 63844.37	0.622
AST	25 (19.50-36)	25 (20-47.25)	0.871
ALT	18 (15.75-24.50)	17 (11.25-24.50)	0.506
GGT	20 (18.75-40.50)	19 (16.25-35.25)	0.335

Tablo 15. 5.gün PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.

	GRUP I 5.GÜN $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	GRUP II 5.GÜN $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	p
PChE	3343.27 $\pm$ 3201.93	2220.67 $\pm$ 1400.98	0.177
AChE	1.83 $\pm$ 1.25	2.02 $\pm$ 1.19	0.631
BK	8.57 $\pm$ 3.66	9.23 $\pm$ 3.18	0.556
Kan Şekeri	87.76 $\pm$ 33.10	79.74 $\pm$ 18.73	0.513
LDH	280 (200-305.75)	239 (205-320)	0.683
Hb	12.71 $\pm$ 1.51	12.37 $\pm$ 1.74	0.514
PLT	183190.48 $\pm$ 57182.71	194444.44 $\pm$ 47047.19	0.511
AST	26 (21-30.50)	24.50 (21-45)	0.989
ALT	19 (16-27.25)	22 (13-32)	0.955
GGT	31 (20-56.75)	25 (17-41)	0.253

Tablo 16. Çıkış PChE, AChE, BK, Kan şekeri, LDH, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri ve karşılaştırması.

	GRUP I ÇIKIŞ $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	GRUP II ÇIKIŞ $\bar{X} \pm S.S$ <i>ORT(min-max)</i>	p
PChE	3810.38 $\pm$ 3206.13	2435.63 $\pm$ 1236.17	0.088
AChE	1.76 $\pm$ 1.24	2.20 $\pm$ 1.20	0.26
BK	8 $\pm$ 2.2	8.71 $\pm$ 3.31	0.414
Kan Şekeri	88.86 $\pm$ 21.30	87.05 $\pm$ 25.27	0.808
LDH	282 $\pm$ 90.16	257 $\pm$ 94.56	0.398
Hb	12.78 $\pm$ 1.54	12.60 $\pm$ 1.76	0.730
PLT	228047.62 $\pm$ 69033.67	220421.05 $\pm$ 44307.41	0.684
AST	26 (32-39)	24 (21-40.5)	0.635
ALT	28 (18.75-44.75)	25 (17.25-38)	0.674
GGT	38 (20.75-105.25)	27 (21-40)	0.198

Atropin verilme süresi yönünden bakıldığında grup I'de 4.31 $\pm$ 2.11 gün, grup II'de 3.84 $\pm$ 1.76 gün idi (p=0.454). Atropin miktarı miligram olarak grup I'de 83.33 $\pm$ 49.34, grup II'de 88.79 $\pm$ 75.41 idi (p=0.735).

PAM verilme süresi yönünden bakıldığında grup I'de 2.76 $\pm$ 0.90 gün, grup II'de 2.79 $\pm$ 0.95 gün idi (p=0.714). PAM miktarı miligram olarak grup I'de 16641.14 $\pm$ 5084.32, grup II'de 15497.68 $\pm$ 5996.58 idi (p=0.518).

Hastalarda semptomların kaybolması gün olarak değerlendirildiğinde grup I'de 4.81 $\pm$ 2.09, grup II'de 4.74 $\pm$ 1.52 idi (p=0.989).

PChE ve AChE'nin 1. güne göre diğer günlerin değişim oranlarına bakıldı. Değişim oranları kat olarak verilmiştir.

PChE'in 1. güne göre diğer günlerin değişim oranları Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. PChE için 1. güne göre diğer günlerin değişim oranları.

PChE 1.güne göre değişim oranları	Grup I $\bar{X} \pm S.S$ $ORT(min-max)$	Grup II $\bar{X} \pm S.S$ $ORT(min-max)$	Test istatistiği	p
2.günün 1. güne oranı	6.20 $\pm$ 6.14 3.03 (0.50 – 18.63)	1.85 $\pm$ 1.14 1.28 (0.72 – 4.92)	U=281.000	0.028*
3.günün 1. güne oranı	7.08 $\pm$ 6.61 3.68 (0.69 – 19.59)	2.77 $\pm$ 2.20 2.45 (0.61 – 8.56)	U=271.000	0.054
4.günün 1. güne oranı	6.85 $\pm$ 6.26 5.50 (0.66 – 19.81)	3.19 $\pm$ 3.10 2.45 (0.52 – 13.89)	U=254.000	0.144
5.günün 1. güne oranı	6.30 $\pm$ 6.36 3.47 (0.73 – 21.81)	3.16 $\pm$ 3.23 2.53 (0.63 – 14.07)	U=237.000	0.181
Çıkışın 1. güne oranı	7.49 $\pm$ 6.91 5.72 (0.51 – 22.76)	4.08 $\pm$ 3.84 2.64 (0.60 – 15.44)	U=250.000	0.176

*p < 0.05

ACHe'in 1. güne göre diğer günlerin değişim oranları Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. AChE'in 1. güne göre diğer günlerin değişim oranları.

AChE 1.güne göre değişim oranları	Grup I $\bar{X} \pm S.S$ $ORT(min-max)$	Grup II $\bar{X} \pm S.S$ $ORT(min-max)$	Test istatistiği	p
2.günün 1. güne oranı	1.02 $\pm$ 0.56 0.89 (0.08 – 2.73)	1.05 $\pm$ 0.22 0.98 (0.74 – 1.64)	U=155.000	0.233
3.günün 1. güne oranı	0.98 $\pm$ 0.52 0.94 (0.38 – 2.59)	1.07 $\pm$ 0.28 0.97 (0.67 – 1.67)	U=150.000	0.184
4.günün 1. güne oranı	0.97 $\pm$ 0.49 0.96 (0.38 – 2.46)	1.21 $\pm$ 0.58 1.02 (0.61 – 3.00)	U=156.000	0.244
5.günün 1. güne oranı	1.04 $\pm$ 0.53 1.01 (0.25 – 2.55)	1.31 $\pm$ 0.89 0.99 (0.65 – 4.07)	U=166.000	0.526
Çıkışın 1. güne oranı	1.15 $\pm$ 0.89 0.96 (0.30 – 4.00)	1.50 $\pm$ 1.07 1.07 (0.51 – 5.19)	U=140.000	0.110

Tüm değerlerin zamana göre karşılaştırması parametrik olmayan Friedman iki yönlü varyans analizi kullanılarak yapıldı. Bu analize göre fark çıkan gruplarda ikili karşılaştırmaları Tukey testi ile yapıldı. Bu sonuçlara göre elde edilen bulgular:

Grup I PChE değerleri, hastaneye giriş 388 (251.50-643.75), plazmaferez sonrası 3723 (541.50-5422.25), 2. gün 4112 (402-5116.25), 3. gün 2819 (502.75-5554), 4. gün 2857 (804.50-5258.75), 5. gün 2209 (577-5664.50), hastaneden çıkış 3773 (975.50-5665.25) idi. PChE hastaneye giriş değeri ile plazmaferez sonrası değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$). PChE hastaneye giriş değeri ile 3. gün, 5. gün ve hastaneden çıkış değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$).

Grup I AChE değerleri, hastaneye giriş 1.76 (0.44-3.29), plazmaferez sonrası 2.53 (0.45-3.38), 2. gün 2.39 (0.43-2.93), 3. gün 2.12 (0.42-2.74), 4. gün 2.14 (0.42-2.55), 5. gün 2.18 (0.43-2.67) ve hastaneden çıkış 1.81 (0.48-2.96) idi. AChE günler arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.357$).

Grup I BK değerleri, hastaneye giriş 14.30 (10.68-17.52), 2. gün 10.59 (8.29-13.05), 3. gün 11.20 (8.96-13.82), 4. gün 8.98 (7.39-11.05), 5. gün 7.40 (6.10-9.71) ve hastaneden çıkış değeri 7.68 (6.30-9.74) idi. BK hastaneye giriş değeri ile 4. gün, 5. gün ve hastaneden çıkış değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$). BK hastaneye giriş değeri ile 2 ve 3. günler karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p>0.050$). 2. gün BK ile karşılaştırıldığında 5. gün ve hastaneden çıkış değeri arasında anlamlı fark vardı ($p<0.050$). 3. gün BK ile karşılaştırıldığında 5. gün ve hastaneden çıkış değeri arasında anlamlı fark vardı ($p<0.050$).

Grup I KŞ değerleri, hastaneye giriş 145 (108.50-222.75), 2. gün 99 (83.75-116), 3. gün 85 (67.75-107), 4. gün 85 (69.75-98.75), 5. gün 84 (65.50-102.50) ve hastaneden çıkış değeri 82 (76-9.100.25) idi. KŞ hastaneye giriş değeri ile 2. gün, 3. gün, 4. gün, 5. gün ve hastaneden çıkış değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$). Diğer günler birbirleri ile karşılaştırıldığında arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.050$).

Grup I LDH değerleri, hastaneye giriş 256 (234.75-285.75), 2. gün 282 (248.50-330.50), 3. gün 301 (269-341.75), 4. gün 285 (224.75-336.75), 5. gün 280 (200-305.75) ve hastaneden çıkış değeri 285 (217.25-358.75) idi. Günler arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.165$). Grup I için tüm değerlerin zamana göre karşılaştırma (parametrik olmayan Friedman iki yönlü varyans analiz ile) verileri Tablo 19’de verilmiştir.

Tablo 19. Grup I için tüm değerlerin zamana göre karşılaştırma (parametrik olmayan Friedman iki yönlü varyans analiz ile) verileri.

	Giriş	Postplazmaferiz	2.ölçüm	3.ölçüm	4.ölçüm	5.ölçüm	Çıkış	p
Beyaz Küre	14.30(10.67-17.52) ^a	-	10.59(8.29-13.05) ^{ac}	11.20(8.96-13.82) ^{ad}	8.98(7.39-11.05) ^{bcd}	7.40(6.10-9.71) ^b	7.68(6.30-9.74) ^b	<0.001 ^{***}
PChE	388.00(251.50-643.75) ^a	3723.00(541.50-5422.25) ^{bc}	4112.00(402.00-5116.25) ^{ac}	2819.00(502.75-5554.00) ^{bc}	2857.00(804.50-5258.75) ^{ac}	2209.00(577.00-5664.50) ^{bc}	3773.00(975.50-5665.25) ^{bc}	<0.001 ^{***}
ACHe	1.76(0.44-3.29)	2.53(0.45-3.38)	2.39(0.43-2.93)	2.12(0.42-2.74)	2.14(0.42-2.55)	2.18(0.43-2.67)	1.81(0.48-2.96)	0.357
Kan Şekerİ	145.00(108.50-222.75) ^a	-	99.00(83.75-116.00) ^b	85.00(67.75-107.00) ^b	85.00(69.75-98.75) ^b	84.00(65.50-102.50) ^b	82.00(76.00-100.25) ^b	<0.001 ^{***}
LDH	256.00(234.75-285.75)	-	282.00(248.50-330.50)	301.00(269.00-341.75)	285.00(224.75-336.75)	280.00(200.00-305.75)	285.00(217.25-358.75)	0.165
Hb	14.20(13.48-15.70) ^a	-	13.40(12.60-14.40) ^b	12.50(11.88-13.93) ^b	12.90(11.78-13.45) ^b	12.80(11.75-13.35) ^b	12.90(11.45-13.55) ^b	<0.001 ^{***}
PLT	241000(198000-285500) ^a	-	192000(163000-228750) ^{bc}	191000(176250-223750) ^{bc}	201000(172750-233500) ^{bc}	182000(137750-215500) ^b	220000(199500-252000) ^{ac}	<0.001 [*]
AST	24.00(21.00-33.25)	-	26.00(20.75-30.25)	26.00(21.00-31.00)	25.00(19.50-36.00)	26.00(21.00-36.50)	26.00(22.00-39.00)	0.797
AL.T	19.00(12.00-24.75)	-	19.00(15.00-23.25)	18.00(13.00-20.75)	18.00(15.75-24.50)	19.00(16.00-27.25)	28.00(18.75-44.75)	0.144
GGT	22.00(14.50-35.75) ^a	-	23.00(18.75-30.50) ^a	20.00(19.00-30.00) ^a	20.00(18.75-40.50) ^a	31.00(20.00-56.75) ^{ab}	38.00(20.75-105.25) ^b	0.002 ^{**}

* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

Farklı harfler gruplar arası farkı, aynı harfler gruplar arası benzerliği göstermektedir. Aynı satırdaki her iki ölçüm kendi arasında karşılaştırıldığında ortak tek bir harfin olması benzerliği, farklı harflerin olması istatistiksel farkı göstermektedir. (BK için giriş değeri 2 ölçüm ve 3.ölçüm ile karşılaştırıldığında fark yok, 4.ölçüm, 5.ölçüm, çıkış değeri ile karşılaştırıldığında fark vardı.2. ile 3.ölçüm, 4.ölçüm arasında fark yok, 5.ölçüm ile çıkış arasında fark vardı. 3.ölçüm ile 4.ölçüm arasında fark yok, 5.ölçüm ve çıkış arasında fark vardı. 4.ölçüm ile 5.ölçüm ve çıkış arasında fark yoktu. PChE için giriş ile postplazmaferiz 3.ölçüm, 5.ölçüm ve çıkış arasında fark var, 2.ölçüm ve 4.ölçüm arasında fark yoktu. Postplazmaferiz 2.ölçüm, 3.ölçüm, 4.ölçüm, 5.ölçüm ve çıkış her biri kendi arasında karşılaştırıldığında fark yoktu. KŞ için giriş ile 2.,3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark var, 2.,3.,4.,5.ölçüm ve çıkış her biri kendi arasında karşılaştırıldığında fark yoktu. PL.T için giriş ile 2.,3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark var, çıkış arasında fark yoktu. 2.ölçüm ile 3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark vardı. GGT için giriş, 2.,3.,4.,5.ölçümler arasında fark yok, çıkış ile giriş, 2.,3.,4.ölçüm arasında fark vardı).

Grup II PChE değerleri, hastaneye giriş 1166.79±1238.29, 2. g¼n 1604.05±1275.33, 3. g¼n 1996.05±1331.54, 4. g¼n 2076.79±1208.79, 5. g¼n 2220.67±1400.98 hastaneden çıkış 2435.63±1236.63 idi. PChE hastaneye giriş değeri ile hastaneden çıkış değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$). PChE hastaneye giriş değeri ile 3. g¼n, 4. g¼n, 5. g¼n değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$).

PChE hastaneden çıkış değeri ile 2. g¼n değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$).

Grup II BK değerleri, hastaneye giriş 15.06±7.50, 2. g¼n 10.83±3.51, 3. g¼n 10.10±3.41, 4. g¼n 8.85±2.74, 5. g¼n 9.23±3.18 ve hastaneden çıkış değeri 8.71±3.31 idi. BK hastaneye giriş değeri ile 2. g¼n, 3. g¼n, 4. g¼n, 5. g¼n ve hastaneden çıkış değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$).

Grup II Kş değerleri, hastaneye giriş 157.37±77.06, 2. g¼n 102.90±29.23, 3. g¼n 89.37±25.49, 4. g¼n 100±51.74, 5. g¼n 79.94±18.73 ve hastaneden çıkış değeri 87.05±25.27 idi. Kş hastaneye giriş değeri ile 2. g¼n, 3. g¼n, 4. g¼n, 5. g¼n ve hastaneden çıkış değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$).

Grup II Hb değerleri, hastaneye giriş 14.20±2.09, 2. g¼n 13.21±2.03, 3. g¼n 12.91±1.82, 4. g¼n 12.54±1.70, 5. g¼n 12.37±1.74 ve hastaneden çıkış değeri 12.60±1.76 idi. Hb hastaneye giriş değeri ile 2. g¼n, 3. g¼n, 4. g¼n, 5. g¼n ve hastaneden çıkış değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$). 2. g¼n ve 5. g¼n değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$).

Grup II PLT değerleri, hastaneye giriş 255947.37±68432.83, 2. g¼n 215894.74±45974.50, 3. g¼n 215210.53±51937.55, 4. g¼n 204421.05±46576.48, 5. g¼n 194444.44±47047.19 ve hastaneden çıkış değeri 220421.05±44307.41 idi. PLT hastaneye giriş değeri ile 2. g¼n, 3. g¼n, 4. g¼n, 5. g¼n ve hastaneden çıkış değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$).

Grup II ALT değerleri, hastaneye giriş 24.74±15.91, 2. g¼n 21.68±13.83, 3. g¼n 23±15.47, 4. g¼n 23.05±20.18, 5. g¼n 28.39±20.97 ve hastaneden çıkış değeri 33.11±23.66 idi. Hastaneden ıkış ALT değerleri ile 2. g¼n, 3. g¼n ve 4. g¼n değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı ($p<0.050$).

Grup II için t¼m değerlerin zamana g¼re karşılaştırma (parametrik olmayan Friedman iki y¼nl¼ varyans analiz ile) verileri Tablo 20’da verilmiştir.

Tablo 20. Grup II için tüm değerlerin zamana göre karşılaştırma (parametrik olmayan Friedman iki yönlü varyans analiz ile) verileri.

	Giriş	2.ölçüm	3.ölçüm	4.ölçüm	5.ölçüm	Çıkış	p
Beyaz Küre	13.04(8.83-19.31) ^a	10.80(8.99-12.74) ^{ac}	9.90(7.81-11.83) ^{ac}	8.57(6.78-10.80) ^{bc}	9.13(7.03-11.47) ^{bc}	7.60(6.63-11.15) ^{bc}	*** <0.001
PChE	637.00(351.50-1966.25) ^a	1423.00(602.25-2068.00) ^{ac}	1781.00(983.25-2638.25) ^{bcd}	1920.00(1110.00-3294.00) ^{acd}	1976.50(1100.00-3721.00) ^{bcd}	2233.00(1794.50-3704.75) ^{bd}	*** <0.001
ACHe	2.05(1.01-3.10)	2.20(1.18-2.96)	2.14(1.09-2.91)	1.89(1.04-2.91)	1.86(1.10-2.81)	2.21(1.17-3.06)	0.116
Kan Şekeri	125.00(96.75-218.00) ^a	94.00(90.00-109.25) ^{ac}	90.00(75.00-95.50) ^{bc}	94.00(79.25-99.50) ^{bc}	80.00(65.00-89.00) ^{bc}	86.00(72.75-96.25) ^{bc}	*** <0.001
LDH	213.00(187.75-250.00)	220.00(183.00-258.00)	219.00(190.00-338.75)	224.00(189.50-312.75)	239.00(205.00-320.00)	219.00(190.25-309.25)	0.690
Hb	14.30(13.20-15.45) ^a	12.70(12.03-14.50) ^{ac}	13.10(11.90-13.83) ^{bc}	12.20(11.55-14.05) ^{bc}	12.70(11.30-13.10) ^{bc}	12.70(11.70-13.33) ^{bc}	*** <0.001
PLT	251000(206250-293250) ^a	210000(185250-245500) ^{ac}	227000(182250-245750) ^{ac}	199000(162750-247000) ^{bc}	193500(162000-224000) ^{bc}	220000(193250-247250) ^{ac}	** 0.001
AST	28.00(17.75-36.75)	28.00(19.50-38.00)	30.00(22.50-39.75)	25.00(20.00-47.25)	24.50(21.00-45.00)	24.00(21.00-40.50)	0.841
ALT	22.00(13.25-25.75) ^{ac}	17.00(11.00-26.75) ^a	17.00(11.50-25.00) ^{ac}	17.00(11.25-24.50) ^{ac}	22.00(13.00-32.00) ^{ac}	25.00(17.25-38.00) ^{bc}	** 0.007
GGT	21.00(16.25-29.00) ^{ac}	20.00(15.00-27.75) ^{bc}	23.00(17.50-29.75) ^{bc}	19.00(16.25-35.25) ^{bc}	25.00(17.00-41.00) ^{ac}	27.00(21.00-40.00) ^a	* 0.037

* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

Farklı harfler gruplar arası farkı, aynı harfler gruplar arası benzerliği göstermektedir. Aynı satırdaki her iki ölçüm kendi arasında karşılaştırıldığında ortak tek bir harfin olması benzerliği, farklı harflerin olması istatistiksel farkı göstermektedir. (BK için giriş ile 2.,3.ölçüm arasında fark yok, 4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark vardı, 2.ölçüm ile 3.,4., 5.ölçüm ve çıkış arasında fark yoktu, 3.ölçüm ile 4., 5.ölçüm ve çıkış arasında fark vardı, 4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark yoktu. PChE için giriş ile 2.,4.ölçüm arasında fark yok, 3.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark vardı, 2.ölçüm ile 3.,4.,5.ölçüm arasında fark yok, çıkış ile fark vardı. 3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark yoktu. KŞ için giriş ile 2.ölçüm arasında fark yok, 3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark vardı, 2.ölçüm ile 3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark yoktu. 3.,4.,5.ölçüm ve çıkış değerleri arasında fark yoktu. Hb için giriş ile 2.ölçüm arasında fark yok, 3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark vardı, 2.ölçüm ile 3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark yoktu. PLT için giriş ile 2.,3.ölçüm ve çıkış arasında fark yok, 4.,5.ölçüm arasında fark vardı. 2.ölçüm ile 3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark yoktu. 3.,4.,5.ölçüm ve çıkış değerleri arasında fark vardı. 2.,3.,4. ve 5.ölçüm arasında fark yoktu. 2.ölçüm ve çıkış değerleri arasında fark vardı. GGT için giriş ile 2.,3.,4.,5.ölçüm ve çıkış arasında fark yoktu. Çıkış ile 2.,3.,4.ölçüm arasında fark vardı. 2.,3.,4. ve 5.ölçüm arasında fark yoktu).

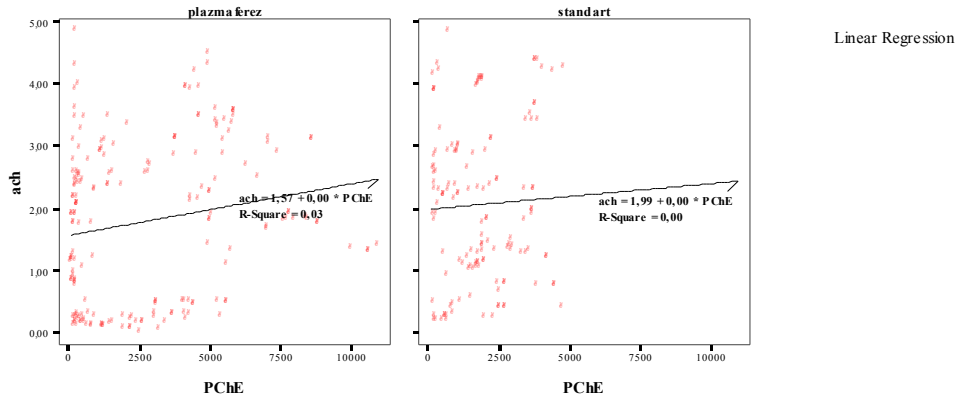
Plazmaferez sonrası PChE değeri 3295.67 ± 2451.54 , AChE 2.13 ± 1.46 idi. Hastaneye giriş ve plazmaferez sonrası, PChE ve AChE değerleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Bu ilişki AUC'e göre hesaplanarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık yoktu ($p=0.795$).

AUC'e göre grup I'de PChE AChE arasındaki ilişkiye bakıldığında ikisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.421$).

AUC'e göre grup II'de PChE AChE arasındaki ilişkiye bakıldığında ikisi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.506$).

PChE AChE arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için regresyon analizi yapıldı. Grup I'de model anlamlı bulundu ($p=0.013$). Grup II için anlamlılık yoktu ($p=0.627$). PChE AChE arasındaki ilişkinin regresyon analizi Grafik 1'de gösterilmiştir.

Grafik 1. PChE AChE arasındaki ilişkinin regresyon analizi grafiği



Plazmaferez işleminde kullanılan taze donmuş plazmaların PChE değeri 7069.81 ± 305.18 idi.

Grup I'deki hastaların hastaneye giriş kalsiyum değeri 8.90 ± 0.56 idi. Plazmaferez sonrası kalsiyum değeri 8.80 ± 0.59 , albumin değeri 3.69 ± 0.44 idi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak 20 kişiden (8'i kadın, 12'si erkek) tam kan sayımı ve biyokimyasal veriler bakıldı. Verileri normal olan bu sağlıklı erişkin kişilerin AChE düzeyi çalışıldı. AChE düzeyi kadınlarda 3.39 ± 0.25 , erkeklerde 3.91 ± 1 idi.

Komplikasyonlar; Plazmaferez işlemleri süresince 5 hastada (%23.8) komplikasyon tespit edildi. En fazla görülen komplikasyon hipokalsemi (3 hasta, %14.2) idi. 2 hasta da (%9.5) ürtiker görüldü. Plazmaferez işlemleri süresi boyunca veya plazmaferez komplikasyonlarına bağlı ölen hasta olmadı.

5.TARTIŞMA

OB önemli zehirlenme nedenlerinden birisidir. Her yıl tahminen 200.000 insan bu nedenle ölmektedir. Bu durum oldukça toksik OF böcek öldürücülerinin olduğu yerlerde daha ciddi bir problemdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Asya'nın kırsal kesimlerinde yüksek toksisite etkisi olan OF böcek öldürücülerinin bulunduğu bölgeler toksisite I bölgesi, Srilanka toksisite II bölgesi olarak belirlenmiştir (66). OB'nin asetil kolinesterazı karbamatlara göre göreceli olarak geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek plazmada ve sinapslarda asetilkolin birikimine yol açtığı düşünülmektedir. Klinik etkileri asetilkolinin kolinerjik kavşaklarda, merkezi sinir sisteminde, kas-sinir kavşaklarında ve otonomik gangliyonlarda birikimine bağlıdır. En önemli komplikasyonları ara sendrom ve akut kolinerjik kriz olup, mortalite ve morbiditeden esas olarak bu olaylar sorumludur. Oldukça toksiktirler ve hayatı tehdit edebilirler (4).

AS; mekanik ventilasyondan ayrılan hastaların yaklaşık %10-40'ında görülmektedir. OF zehirlenmesinin major mortalite ve morbidite nedenidir. Sungur ve arkadaşları 47 hastanın ele alındığı çalışmada ara sendrom görülme oranını %19.1 olarak bildirmiştir (3). Patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Bu sendrom solunum kaslarının yorgunluğu ile birlikte solunum fonksiyonunun azalması veya kaybını ifade eder. Özellikle lipofilik özelliği yüksek bileşiklere bağlı görülmektedir. Eğer hemen ölüme yol açmazsa birkaç gün içerisinde gerileme görülebilir. Bu sendromun nedenleri tartışmalıdır. Ağır olgularda dolaşan oksonlara bağlı uzamış inhibisyon, oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi, uzamış nikotinik uyarının

neden olduğu fonksiyonel paralizi, yetersiz oksim tedavisi gibi nedenler suçlanmaktadır (3,25,26). Tedavisinde etkisi kesin kanıtlanmasa da oksimler ve atropin önerilmektedir. Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS görülen 36 hastanın 13'üne 5 gün boyunca 400-800 ml/gün kan tranfüzyonu yapılmış. Bu gruptan 1 hasta ölmüş. Kan transfüzyonu yapılmayan 23 hastadan 7 hastanın öldüğü rapor edilmiştir (67). Güven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada taze donmuş plazma tedavisi ile PChE'nin restorasyonu ile ilişkili olarak mortalitenin ve AS gelişmesinin önlendiği bildirilmiştir (68). Bizim çalışmamızda plazmaferez uygulanan grupta 2 hastada AS görüldü. Bunun olası nedeni 1. gruptaki hastaların daha ağır vakalar olmasıdır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmasa da, grup I'de AS görülen hastalarda ölüm veya sekel görülmemesi plazmaferez tedavisinin OF tedavisinde muhtemel olumlu katkısı ile ilişkisi olabilir.

OF zehirlenmesinin mortalitesi oldukça yüksektir ve genellikle gecikmiş veya uygunsuz tedavinin sonucudur. İntihar amaçlı girişimlerin yaklaşık %30'u ölümle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık zehirlenme nedenlerinden birisidir. Yoğun bakım tedavisi gerektiren zehirlenmeler içerisinde ön sıralarda yer almaktadır. Zehirlenmeler tarım işçilerinde ve çocuklarda yaygındır. Kolay elde edilebildikleri için intihar amaçlı olarak sık başvuru alan bileşiklerdir (4). Türkiye'de Sungur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OF ile zehirlenmeye bağlı ölüm oranı %21.6 olmasına rağmen, mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda ölüm oranı %50 olarak görülmüştür (3). Şahin ve arkadaşları yaptığı çalışmada mortalite oranını %4.7 olarak bildirmiştir (69). Moral ve arkadaşlarının yaptığı 211 vakalık çalışmada mortaliteyi en çok etkileyen faktörlerin hastaların 40 yaş üzerinde olması, başlangıç PChE değerinin 400 U/L altında olması, solunum yetmezliği, şuur bulanıklığı ve OF'nin ağızdan alınması olarak belirtilmektedir (70). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada acile zehirlenme nedeni ile başvuran hasta sıklığı %0.7-5 olarak bildirilmiştir (71). Türkiye'deki zehirlenme sonucu ölüm oranları farklı çalışmalara göre %2.6, %2.8 olarak bulunmuştur (71,72). Türkiye'de OF ile zehirlenme sıklığı önceki çalışmalarda %5.6 ve %15.1 olarak rapor edilmiştir (69,71). Bizim çalışmamızda mortalite oranı her iki grup için sıfırdır.

Al ve arkadaşlarının yaptığı ve OF zehirlenmesi olan hastaların demografik verilerinin ele alındığı 165 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların 155'inin

(%94) kadın, 10'unun (%6) erkek olduğu görülmüş. Yaş ortalaması 20.9 olarak bulunmuştur. 156 (%94.5) hastanın intihar amacı ile, 9 (%5.5) hastanın bilmeyerek ilacı aldığı, 160 (%97) hastanın ağız yolu ile, 5 (%3) hastanın deri ve solunum yolu ile zehirlendiği rapor edilmiştir. Çalışmada hastanede yatış süresi ortalama 8.9 gün ve mortalite %14 olarak bildirilmiştir (73). Karalliedde ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada vakaların %86'sının erkek olduğunu ve bunların % 91'inin 30 yaş altında olduğunu saptamışlardır (74). Karki ve arkadaşlarının yaptığı 37 vakalık bir çalışmada OF ile zehirlenmenin en sık nedeninin (%86.5) intihar olduğu bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 37.3 olarak bulundu. Hastaların 15'i kadın, 25'i erkekti. Hastalar zehirlenme nedenine göre değerlendirildiğinde, grup I' de intihar nedeni ile zehirlenen 15 (%71.4), kaza ile zehirlenen 6 (%28.6) hasta vardı. Grup II'de intihar nedeni ile zehirlenen 14 (%73.7), kaza ile zehirlenen 5 (%26.3) hasta vardı ($p>0.05$). Öykülerinden alınan verilere göre; grup I'de 20 (%95.2) hastanın ağız yolu ile, 1 (%4.8) hastanın solunum yolu ile zehirlendiği, grup II'de 19 (%100) hastanın ağız yolu ile zehirlendiği görüldü ($p>0.05$).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada malation zehirlenmesi olan 23 hasta ele alınmıştır. Bu çalışmada APACHE II skoru ile PChE, AChE değerleri, solunum cihazına bağlanma ve OF zehirlenmesinin şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. APACHE II skorunun 26 ve üzerinde olmasının mortalite için %95 sensitif, %100 spesifik olduğu rapor edilmiştir. PChE ve AChE'nin ölçülemediği durumlarda APACHE II skorunun kullanılabileceği öne sürülmüştür. PChE aktivitesi ile AChE, APACHE II skoru ve atropin dozu ilişkili bulunmuş ve OF zehirlenmesinin şiddetinin göstergesi olabileceği rapor edilmiştir. PChE ve AChE seviyelerinin hastaların solunum cihazından ayrılmasında önemli bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (76).

Tsai ve arkadaşları yapmış oldukları 10 yıllık retrospektif bir çalışmada OF zehirlenmesi olan 75 hasta değerlendirilmiş, mortalite oranı %8 olarak bildirilmiştir. Düşük PChE düzeyinin tanıda yardımcı olduğu, ancak OF şiddeti ile ilişkili olmadığı görülmüştür. APACHE II, APACHE III ve SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) klinik skorlama sistemlerinin OF zehirlenmesinin şiddetinin bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastalarda başlangıçta bakılan C-reaktif protein (CRP) düzeyinin yüksek olmasının OF zehirlenmesinin şiddeti ile güçlü bir ilişkisi olduğu rapor edilmiştir (77).

Bizim yaptığımız çalışmada hastaların APACHE II skorlaması yapılmıştır. Bulgular grup I'de 11.38 ± 4.33 , grup II'de 9 ± 3.85 olarak elde edilmiştir, gruplar arası karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark çıkmıştır ($p=0.037$). Plazmaferez yapılan grubun APACHE II skorlamasının yüksek olması ve mortalitenin olmaması göz önüne alınırsa, plazmaferez işleminin bu ağır OF zehirlenmesi olan grupta etkili olduğu ileri sürülebilir.

Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BK, AST, LDH, APACHE II skoru yüksek, PChE, bikarbonatı düşük olan hastaların mortalite, solunum yetmezliği oranlarının artmış olduğu görülmüştür (78).

OF zehirlenmelerinde çok değişken laboratuvar sonuçları ile karşılaşmak olasıdır. Hiperglisemi sıktır ve olasılıkla katekolamin salınımının artışına bağlıdır. Oksidatif doku hasarı nedeniyle LDH artışı olabilir. Lökositoz sık karşılaşılan diğer bir bulgudur (3,4,45,46,79). Bizim çalışmamızda da LDH yüksekliği mevcuttu. Bu araştırmada her iki grupta KŞ yüksekliği tespit edildi ve tedavinin 2. gününden itibaren kan şekeri normale döndü ve takip eden günler ile ilk gün arasında karşılaştırma yapıldığında her iki grupta da anlamlı fark çıktığı görüldü.

Organik fosfor ile ilgili işlerde çalışanlarda nötrofil kemotaksisinin bozulduğu bulunmuştur. Ayrıca OF toksisitesine bağlı grip benzeri bulgular bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada lökositozun sık bir bulgu olduğu ve lökosit düzeyindeki değişikliklerle klinik seyir arasında yakın bir ilişki olduğu görülmüştür. Lökosit düzeyi normal olanlarda veya takipte normale inenlerde prognoz daha iyi, yüksek olan veya takipte yükselenlerde kötü olarak bulunmuştur (2,79,80,81).

Bu çalışmada iki grupta da hastaneye giriş BK değeri yüksek bulunmuştur. Plazmaferez grubunda ilk gün BK değeri, takip eden günlerde 4. günden itibaren anlamlı olarak düştü. Diğer grupta ise 2. günden itibaren anlamlı olarak düştüğü görüldü. Bu durum plazmaferez grubundaki hastaların OF zehirlenme şiddeti ile ilişkili olabilir.

OF zehirlenmesinde kardiyak etkilere bağlı bir takım EKG değişiklikleri olabilmektedir. ST değişiklikleri, uzamış QT görülebilir. Uzamış QT kötü prognoz göstergesi olabilir (3,82). Bizim çalışmamızda her iki grupta da EKG değişiklikleri görüldü. Taşikardi, bradikardi, QT uzaması, ST yükselmesi, T negatifliği vardı. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.480$).

Hastaneye başvurmadan önce Glaskow koma skalasının düşüklüğü aspirasyon için artmış bir risktir. OF zehirlenmesinde geç dönemdeki ölümlerin çoğu aspirasyon pnömonisi olarak rapor edilmektedir. Bununla birlikte bu ölümlerin altında yatan patofizyoloji çok net değildir. Laine ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptığı bir çalışmada iv OF verildikten sonra alveolar epitelyal- endotelyal bariyerin bozulduğu, 2 saat içinde akciğerlerin inflamasyon ve eksuda ile infiltre olduğu görülmüştür (83). OF zehirlenmesi olan insanlarda ARDS oluşması aspirasyon sonrası mı veya OF direk etkisiyle mi olmakta çok net bilinmemektedir. OF zehirlenmesi sonrası ARDS rapor edilmiştir. Belki de aspirasyon sonrası ölümlerin nedeni ARDS ile ilişkilidir. Bu hastalarda tedavinin tam yapılabilmesi için aspirasyon pnömonisi ile ARDS ayırımı çok önemlidir (84). Yaptığımız çalışmada grup I'de 1 (%12.5), grup II'de 3 (%20) hastada aspirasyon pnömonisi görüldü. ARDS tanısı alan hasta olmadı. Grup I'de 4 (%50) hastada, grup II'de 6 (%40) hastada VİP gelişti.

OF zehirlenmelerinde tanı; klinik bulgular ve laboratuvarında kolinesteraz düzeyi bakılarak konur. PChE ölçümü daha kolaydır ve tanı koymada yardımcı olabilir. Bazı hastalarda normal bulunabilir. Tanıyı doğrulamak için seri ölçümler gerekir. Olguların takibi için en uygun testin AChE ölçümü olduğu söylenebilir (3,5,25,45,46). Aygun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PChE düzeyinin, OF zehirlenmesi tanısını desteklediği, ancak zehirlenmenin şiddeti ile önemli bir ilişkisi olmadığı rapor edilmiştir (85). Yine Noura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PChE düzeyinin OF zehirlenmesinin prognozunu göstermekte önemli bir marker olmadığı söylenmiştir (86).

Eritrosit kolinesterazının ölçümü hem tanı, hem de prognoz hakkında yardımcı olur. AChE'nin OF zehirlenmesinin ciddiyetini göstermekte önemli bir marker olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (66,87).

AChE, PChE gibi yüksek ökaryotlardaki esteraz ailesine mensup bir serin hidrolazdır. Bu aile değişik tipte karboksilik esterler üzerine etki eder. AChE'nin en önemli biyolojik rolü sinir sistemindeki kolinerjik sinapslarda uyarı iletiminin asetilkolinin hızlı hidrolizi ile sonlandırılmasıdır. Bu nedenle AChE, bilinen en hızlı enzimlerdendir. AChE'ı kodlayan gen 7nci kromozomun q22 bölgesindedir (42,88).

PChE, kardeş enzimi AChE'a benzer şekilde yapısında üç farklı enzimatik aktivite barındırır: esteraz, aril açilamidaz ve peptidaz (proteaz) aktiviteleri. AChE'nin

kolinerjik sinir iletimindeki rolü tamamen anlaşılmış olmasına karşın, PChE'in gerçek fizyolojik işlevi bugün halen bilinmemektedir. Her iki enzim farklı doku dağılımları gösteren benzer moleküler formlara sahiptir. PChE'in esterase aktivitesi, organofosfat ve karbamat yapıları inhibitörlerin AChE'a ulaşmadan dolaşımdan temizlenmesinde, AChE yoksunluğunda kolinerjik sinir iletiminin kontrolünde ve kokain, aspirin, amitriptilin gibi bazı ilaçların inaktivasyonu veya bambuterol, heroin gibi bazı ilaçların ise aktivasyonunda önem kazanmaktadır. Enzimin aril açilamidaz aktivitesinin ise seratonerjik ve kolinerjik sinir iletim sistemleri arasında iletişim sağlama işlevi olduğu ileri sürülmektedir. Ek olarak, enzimin peptidaz veya proteaz aktivitesinin Alzheimer hastalığının gelişmesi ve ilerlemesinde işlevi vardır. PChE'in fizyolojik görevi halen bilinmemektedir, ancak ester bağı içeren çok farklı bileşikler parçalayabilme özelliğinden ötürü "biyolojik çöpçü enzim" adı ile de tanımlanır (89).

Ester hidrolizi görevlerinden ayrı olarak kolinesterazlar sinir gelişiminde rol alırlar. Sinir gelişiminde önce PChE sonra AChE olmak üzere sıralı ChE ekspresyonu gözlenir. Bir çalışmada RNA susturma metodu kullanılmış. PChE mRNA dizisine özgül RNA'lar tasarlanmış ve embriyonik sıçan retina dizisi R28 kullanılmış. Tasarlanan RNA çiftlerinden biri ile PChE tamamen susturulmuştur. PChE susturumu ile AChE ekspresyonunda gözlenen artışla, ChE'lar arasında ortak bir düzenlenme mekanizması olduğu ve PChE varlığının AChE ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (90).

Masson ve arkadaşları yaptığı çalışmada bir serin esterase olan PChE'in genellikle pH 5'in altına indiğinde inaktif olduğunu, ancak düşük pH değerlerinde bazı mutant PChE tiplerinin (A328G, A328I, A328F, A328Y, A328Y gibi) aktivasyonlarının devam ettiğini rapor etmişlerdir (91).

Iwasaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TipII diyabetli ve diyabetsiz hastalarda PChE aktivitesi ile obezite, insülin direnci, serum lipid profili, trigliserid seviyesi, HDL kolesterol, LDL kolesterol arasındaki ilişki incelenmiştir. PChE'in obezite parametreleri açısından daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu anlaşılmıştır. İlginç olarak PChE ile serum lipid profili ve insülin direncinin ilişkisi, serum ferritin ile CRP konsantrasyonlarının ilişkisinden daha güçlü olarak bulunmuştur. PChE aktivitesi klinik olarak beslenme durumunun bir göstergesi olarak kullanılmasına rağmen PChE aktivitesinin biyolojik rolü ve moleküler mekanizması hala

bilinmemektedir. Bu çalışmada PChE aktivitesi obezite parametrelerine ek olarak TG dahil serum lipid profili ile ilişkili bulunmuştur. PChE serum lipid profili ve yağ depolanmasının düzenlenmesinde rolü olduğu fare deneylerinde gösterilmiştir. Kolinesteraz inhibitörleri günümüzde hem Parkinsonla alakalı demans, hemde Alzheimer demansında kullanılmasına rağmen bu hastaların serum lipid profillerinde ve insülin rezistanslarında bir değişiklik görülmemiştir (92).

Maxwell ve arkadaşları yaptığı çalışmada OF zehirlenmesine karşı biyolojik temizleyici rolü olan AChE ve PChE enzimlerinin substrat spesifitesi ve katalitik etki yönünden aktivitelerinin farklı olduğunu, yapısal farklılıklar bulunduğunu bildirmiştir. Bu enzimlerin OF detoksifikasyonunda 1:1 bağlanarak rol oynadığı bilinmektedir. İdeal biyolojik temizleyicilerde, geniş spektruma sahip OF'lar için reaktivasyon oranının hızlı olması önemlidir. OF zehirlenmesindeki toksik ajanlar için bu biyolojik temizleyicilerin, spesifik olması, yaşlanmaması ve biyolojik temizleyici kapasitesinin artması için spontan reaktivasyonunun uygun olması idealdir. Yapılan bu çalışmada AChE ve PChE enzimleri bu yönlerden karşılaştırılmış, yapısal spesifte yönünden bakıldığında ekotiofat, WX için AChE ve PChE aynı, diizopropil florofosfat (DFP) ve DIPP için PChE'in, AChE'dan daha spesifik olduğu görülmüştür (93).

Aktif bölge yönünden bakıldığında PChE'in aktif bölgesi AChE'dan 2/3 oranında daha büyük olarak bulunmuştur. AChE'ın katyon bağlama bölgesinin daha fazla sayıda olduğu, PChE'in daha az katyon bağlayıcı içerdiği görülmüştür. pH 7,4 iken OF hidrolizi ve spontan reaktivasyon için önemli bir ortam sağlandığı görülmüştür. Bu enzimlerin hiçbirinin OF zehirlenmesi için ideal temizleyici olmadığı, AChE ve PChE'in reaktif olabildikleri, fakat yaşlandıkları ve spontan reaktivasyona uğrayamadıkları görülmüştür (93).

Bin Li ve arkadaşları nullizygos farelerde AChE aktivitesinin tüm dokularda yokluğuna rağmen, farelerin haftalarca yaşayabildiklerini görmüşler. PChE aktivitesinin bu durumdan etkilenmediğini, heterozygos farelerde AChE aktivitesinden daha fazla olduğunu tespit etmişler. Bu bulgular ışığında PChE'in doğal fonksiyona sahip olmadığına dair mevcut olan ön yargının değiştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada PChE'in doku seviyelerinin düşük olmadığı, bununla AChE ile alakalı olduğu, PChE'in olmadığı durumlarda, her hangi bir semptom

görülmediğini, PChE'in daha çok AChE'a back up rolünde olduğunu bildirmişlerdir. AChE fonksiyonunun, asetilkolin düşük konsantrasyonda, PChE yüksek konsantrasyonda olduğu zaman en iyi düzeyde olduğu görülmüştür. PChE aktivitesinin ince ve kalın barsakta olduğu rapor edilmiştir (94). Koelle ve arkadaşları PChE'in belirli bölgelerde snaptik transmisyonunda bir rolünün olduğunu iddia etmiştir. PChE'in köpek trakeasının düz kasında ve insan akciğerinde snaptik transmisyonun düzenlenmesinde etkisi olduğu görülmüştür. Morfolojik veriler iskelet kasının nöromüsküler junctionlarında PChE'in destekleyici bir rolünün olduğunu göstermektedir (95). Klasik histokimyasal çalışmalar hem shwan hücrelerinde hemde post snaptik membranda PChE'in lokalize olduğunu, fareler ve diğer memelilerin motor son plaklarında PChE'in bulunduğunu göstermiştir. Nullizigot örneklerde AChE yokluğunda PChE'in nöromüsküler transmisyonu desteklediği ileri sürülmüştür. Beyinde PChE, kas ve diğer bölgelerdeki snapslardan daha az bulunmaktadır. Bu çalışmanın bulguları ışığında PChE'in doğal fizyolojik fonksiyonlarının olduğu, kolinerjik transmisyonun düzenlenmesi ve desteklenmesinde AChE'a eşlik ettiği, bu back up rolünün AChE baskılandığında veya yokluğunda daha önemli bir hal aldığı yapılan bu fare çalışmasında gösterilmiştir (94).

Alves-Amaral ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlarda PChE seviyelerinin sirkadyan ritm ve cinsiyetle değişiklik gösterdiği görülmüştür. Kastrasyon yapılan erkeklerde karaciğer ve plazma PChE seviyesinin arttığı, dişilerde azaldığı, ilginç olarak dişilerde PChE ve AChE seviyesinin gün içi değişiklik gösterdiği ve PChE'in seks hormonlarından etkilendiği, AChE'in etkilenmediği gösterilmiştir (96).

Mohammad ve arkadaşları Irak'ta sağlıklı gönüllü bireylerde eritrosit, tam kan ve serum kolinesteraz düzeyine elektrometrik ölçüm yöntemi ile ölçmüşler. 31 kadın, 72 erkek sağlıklı kişi incelenmiş ve bu çalışma modifiye edilmiş elektrometrik metodla yapılmış ilk çalışma olarak bildirilmiştir. Normal plazma kolinesteraz kadında 0.85, erkekte 0.98, eritrosit kolinesteraz kadında 1.22, erkekte 1.39, tam kan kolin esteraz kadında 1.23, erkekte 1.41 bulunmuştur (97).

Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ölen hasta grubunda PChE ve AChE seviyeleri, yaşayan hasta grubundan daha düşük olarak bulunmuştur. Yaşayan hastalarda AChE ortalama 4.28 U/L, PChE ortalama 2455 U/L, ölen hasta grubunda

AChE ortalama 2.47 U/L, PChE ortalama 1375 U/L olarak tespit edilmiştir (98). Bizim çalışmamızda hastaneye giriş PChE değeri grup I'de 388 (251.50-643.75), grup II'de 637 (351.50-1966.25) idi ($P=0.159$). Hastaneden çıkış PChE değeri grup I'de 3810.38 ± 3206.13 , grup II'de 2435.63 ± 1236.17 idi ($P=0.088$). Her iki grubunda 1. güne göre diğer günlerin değişim oranları yönünden PChE değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında 2.gün değerleri her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı idi ($p=0.028$). Bu farklılık plazmaferez sonrası grup I hastalarının PChE değerlerinin artması ile alakalı idi. Diğer günler için bakılan değişim oranları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Hastaneye giriş AChE değeri grup I'de 1.99 ± 1.49 , grup II'de 2.07 ± 1.45 idi ($P=0.873$). Hastaneden çıkış AChE değeri grup I'de 1.76 ± 1.24 , grup II'de 2.20 ± 1.20 idi ($P=0.26$). Her iki grubunda 1. güne göre diğer günlerin değişim oranları yönünden AChE değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında her iki grupta anlamlı fark yoktu.

Plazmaferez yapılan hastaların plazmaferez sonrası PChE ve AChE değerleri bakıldığında PChE değeri 3295.67 ± 2451.54 , AChE 2.13 ± 1.46 idi.

Hastaların plazmaferez sonrası enzim değerleri hastaneye giriş değerleri ile karşılaştırıldığında, PChE değerinde anlamlı bir artış mevcuttu. AChE enzim değerleri regresyon analizi ile değerlendirildiğinde de plazmaferez sonrası artış olduğu görüldü. Plazmaferezin olumlu etkileri AChE artışı ve/veya PChE'nin AChE yokluğunda onun görevini yüklenmesi şeklinde olabilir. AChE artışı için olası mekanizmalar; PChE'nin OB'ine affinitesi AChE'dan fazla olabilir. Bu şekilde AChE OF'dan ayrılarak seviyesi artıyor olabilir veya PChE, AChE için bir rezerv görevi görüyor ve dönüşüyor olabilir.

Plazmaferez işleminde komplikasyon görülme sıklığı %4,6-36 arasında değişmektedir. En sık görülen komplikasyonlar üşüme-titrete, sitratın neden olduğu hipokalsemiye bağlı parestezi ve kas krampları, ürtikerdir (99-101). Bizim çalışmamızda da 3 hastada hafif hipokalsemi semptomları, 2 hastada ürtiker görüldü. Ciddi bir komplikasyona rastlanmadı. Bu veriler ışığında OF tedavisinde, plazmaferez metodunun işlemin risk ve komplikasyon görülme oranı yönünden bakıldığında güvenilir bir metot olduğu söylenebilir.

OF zehirlenmesinin tedavi yönetimi zordur. İlk kez 50 yıl önce uygulanmasına rağmen atropin, oksimler ve diazepam dışında etkin bir tedavinin nasıl yapılacağı halen bilinmemektedir. Atropin, oksim ve O₂ desteği tedavisinde uzmanlar arasında fikir birliği vardır. Bu tedavilerde oksimlerin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Oksimler sadece bir kısım özel böcek öldürücülerle zehirlenmiş hastalarda etkili olmaktadır. Gastrik lavaj tedavide kullanılabilir, ancak hasta stabil hale geldiğinde uygulanabilir. Bazı OF'ların günümüzde geçerli olan tedavi yöntemleri ile tedavi edilmesi oldukça zordur. OF tedavi yönetimindeki gelişmeler dünya çapındaki intihar ölümlerinin gerilemesine yol açmıştır. Bazı OF'lar PChE'ı AChE'dan daha etkili olarak inhibe eder. PChE aktivitesi zehirlenmenin şiddeti ile alakalı değildir. Bununla birlikte PChE OF zehirlenmesi veya diğer kolinesteraz inhibitörlerine maruz kalmayı göstermek için, vücuttan OF eliminasyonunun ölçümü için sensitif bir marker olarak kullanılabilir. Çalışmalar göstermiştir ki OF zehirlenmeli hastalarda AChE, sinaptik fonksiyonu, atropin ihtiyacını ve hatta hastalığın şiddetini de gösteren iyi bir markırdır. Hastada AChE aktivite düzeyi %30 olduğunda, normal kas fonksiyonuna sahiptir ve atropine ihtiyaç duymaz.

Buna karşın normal AChE aktivitesinin %10'undan daha az ise, büyük oranda kas fonksiyonları bozulur ve yüksek doz atropine ihtiyaç duyulur (66).

Thierman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eritrosit-AChE aktivitesi ile nöromusküler transmisyonun ilişkili olduğu görülmüştür. Eritrosit-AChE aktivitesi normalin %10'undan düşük olduğunda nöromusküler transmisyonun ciddi bir şekilde zayıflaması ile ilişkili olarak bulunmuştur. Eritrosit-AChE aktivitesi %30 ise genellikle normal kas fonksiyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (102).

Dünya çapında anti muskarinik tedavide ana ilaç olarak atropin kullanılmasına rağmen, diğer antimuskarinik ilaçlar hayvan deneylerinde çalışılmaktadır. Glikopirionium bromid ve hyosin metobromid gibi ajanlar kullanılmakta, ancak bu ilaçların MSS'e geçişi olmamaktadır. Fakat hyosinin MSS penetrasyonu mükemmeldir. Atropinde MSS'e geçer ancak bu geçiş hyosinle aynı derecede değildir. Atropinin en önemli yan etkisi yüksek doz verildiğinde antikolinergik deliryumdur. Atropinle glikopirioniumu karşılaştıran küçük randomize kontrollü bir çalışmada ventilasyon oranları ve mortalite yönünden bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Hyosin periferik bulguları az, şiddetli ekstra pyramidal bulguları olan

hastaların tedavisinde kullanılabilir. Hayvan deneylerinde inhale OF sinir ajanlarının tetiklediği nöbetlerin kontrolünde hyosin atropinden daha etkili bulunmuştur. Ancak nöbet ve ekstra pyramidal etkiler OF zehirlenmesinde çok yaygın görülmemektedir (66).

DSÖ atropine ihtiyaç duyan tüm semptomatik hastalarda oksimlerin verilmesini önermektedir. Tedavi edici konsantrasyonu sağlamak için PAM veya obidoksim yükleme dozu verildikten sonra devamlı infüzyona devam edilmelidir. Yükleme dozu hızlı verilmemelidir. Bulantı yapıp aspirasyon riski oluşturabilir. Taşikardi ve diastolik HT gibi yan etkiler olabilir (66).

OF zehirlenmesinde oksimlerin kullanımı tartışmalıdır. De Silva ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da tek başına atropin kullanımı, PAM+atropin kullanımı ile kıyaslanmış. Bu kombinasyon tedavisinin tek başına atropin kullanımından daha fazla fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Johnson ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada yüksek doz ve düşük doz oksim karşılaştırılmış. Yüksek doz oksim tedavisinin artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (68).

Lin ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 50 hasta ele alınmıştır. 10 hasta ölmüş, 40 hasta yaşamış ve mortalite %20 olarak bildirilmiştir. Yaşayan ve ölen grup karşılaştırıldığında, koma süresi bu çalışmadaki ölen hasta grubunda daha fazla olarak bulunmuş, koma süresinin uzamasının ölümle ilişkili olduğu görülmüştür. Her iki grupta ventilatör kullanım süresi farklı bulunmamış ve ventilasyon süresinin prognozla alakalı olmadığı tespit edilmiştir. BK sayısı ölen hasta grubunda daha yüksek çıkmış ve bu durum akciğer enfeksiyonu ve inflamasyonla alakalı bulunmuştur. Kullanılan toplam atropin miktarı her iki grup arasında farklı bulunmamış. Ortalama PAM miktarı 15.5 gr, PAM süresi 2.5 gün, ölen hasta grubunda maksimum 12 gr/gün PAM verilmiş. Bu çalışmada ölen hastalarda verilen PAM miktarının yetersiz olabileceğini, beklide daha agresif PAM tedavisinin tavsiye edilebileceği öne sürülmektedir (98). Rahimi ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında OF zehirlenmesinde oksimlerle yapılan tedavinin etkili olmadığı, klinik durumu kötüleştirebileceği ve tehlikeli olabileceği bildirilmiştir (98).

Bizim çalışmamızda, solunum cihazına bağlanma ihtiyacı yönünden, solunum cihazında kalma yönünden gün olarak değerlendirildiğinde her iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Grup I yoğun bakımda kalma süresi $8,00 \pm 4,54$, grup II $6,37 \pm 1,83$ idi. Her iki grup yoğun bakımda kalma süresi yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ($P=0.108$).

Bizim çalışmamızda her iki gruba atropin tedavisi uygulandı. Hastanın semptomlarına göre atropin dozu ayarlandı. Atropin ve PAM verilme süresi yönünden, atropin ve PAM verilme miktarı yönünden her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Yapılan bir çalışmada atropin süre ve miktarı ile prognoz arasında ilişki olmadığı görülmüştür (98). Bizim çalışmamızda da her iki grup arasında bu yönden fark yoktu.

Ajitasyonu olan hastalarda diazepam önerilmektedir. OF zehirlenmesinde nöbet tedavisinde ilk tercih diazepamdır. Hayvan çalışmalarında diazepamın nöral hasarı, solunum yetmezliğini ve ölümü azalttığına dair veriler mevcut olmakla birlikte insanlarda az çalışma mevcuttur (66).

Bazı durumlarda OF zehirlenmesinde tedavi etkisiz kalabilmektedir. Günümüzde; klonidin, magnezyum, florid, sodyum bikarbonat ve insan plazması tedavide denenmektedir (4).

PChE plazmada OF'ları engellemekte, sinapslarda AChE inhibisyonunun azaltılması elde edilebilmektedir. Terörist saldırılarda kullanılan OF'lu sinir gazlarına karşı askerlere enjekte edilmek üzere PChE klonlanma çalışmaları yapılmaktadır. Bu profilaktik yaklaşım intihar amacı ile oluşan OF zehirlenmelerini önlemede kullanılamaması dezavantajıdır. Rekombinant bakteriyal fosfotriesterazlar veya hidrolazların verilmesinin, belki PChE verilmesinden daha iyi bir yöntem olacağı, bu enzimlerin OF'ları yıkacağı ve OF zehirlenmesinden hayvanları koruyacağı iddia edilmektedir (66).

OB AChE enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Aktif enzimi restore etmek için AChE'in spontan aktivasyonu, enzimin inaktivasyonundan yaklaşık olarak 10^7 - 10^{12} kat daha yavaştır. Bazen OF zehirlenme tedavisinde enzimde ani düşüşler olabilmektedir. Çoğu vakada serum kolinesteraz aktivitesi klinik iyileşmenin bir göstergesi olabilir. Balali-Mood ve arkadaşları OF zehirlenmeli hastalarda fayda sağlanması ile kolinesteraz reaktivasyonu arasında doğru orantı olduğunu bildirmişlerdir. Eğer bu hastaların PChE seviyeleri yeterince artmaz ise bu hastalar kötü prognozlu olabilirler. Yeterli kolinesteraz seviyesi oluşturmak için

kolinesteraz reaktivatörleri sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat bu ajanlar bazı hastalarda yetersiz olabilmektedir. Bu nedenle kolinesteraz ve insan kan ürünleri gibi diğer kolinesteraz kaynakları da dikkate alınmalıdır. Taze donmuş plazma kolinesteraz dahil olmak üzere bir çok plazma proteinini ihtiva eder. Taze veya TDP OB için potansiyel bir kolinesteraz kaynağıdır (6).

Epstein ve arkadaşları kan bankası kanı ve TDP'nın saklanma süresince yeterli kolinesteraz aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir (57). Bu nedenle otoriteler plazma kolinesteraz eksiklikleri sonucunda meydana gelen uzamış apne tedavisinde kan bankası transfüzyonunu tavsiye etmektedirler (6).

Naik ve arkadaşlarının yaptığı vaka takdiminde, 24 yaşında böbrek nakli sonrası fokal segmental glomeruloskleroz ve akut vasküler rejeksiyon gelişen hastaya tedavi amacı ile plazmaferez uygulanmış ve işlem esnasında albumin kullanılmıştır. Süksinilkolin ve mivakürium ile anestezi yapılan hastanın işlem sonrası spontan solunumunun dönmemesi üzerine solunum cihazında takip edilmiş. PChE seviyesi 867 (4970-11120 IU/L) olarak ölçülen hastanın AChE değerleri normal aralıklarda ölçülmüş. Hastaya TDP desteği yapılmış ve hastanın nöromusküler blokajının düzeldiği görülmüştür. Wood tarafından plazmaferez yapılmış Goodposture Sendromlu bir hastada süksinilkolin sonrası uzamış nöromusküler blokaj ilk kez bildirilmiştir (103). Collard ve arkadaşlarının yayınladığı 50 hastalık bir seride, nörolojik veya otoimmün hastalıklar için plazmaferez yapılan hastalarda benzer durumlar rapor edilmiştir (104). Bu grup hastalara TDP ile plazmaferez yapılması tavsiye edilmektedir (105).

Jenkins ve arkadaşlarının çalışmasında 460 ml insan plazması verilen hastalarda kolinesteraz yarı ömrünün 10 gün olduğu görülmüştür (58). Gary ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada kan transfüzyonundan sonra kolinesteraz yarı ömrünün 3.4 gün olduğunu bulmuştur (6). Bu sonuçlar taze donmuş plazmanın bir kolinesteraz kaynağı olduğunu göstermektedir, düşük kolinesteraz seviyeli hastaların tedavisinde kullanılabilir. Taze donmuş plazma kolinesteraz seviyesi düşük olan bazı hastalarda kolinesterazı artırmak için kullanılmıştır.

Zhong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda da taze kan transfüzyonu organofosfat zehirlenmesi tedavisinde faydalı sonuçlar vermiştir (6).

Plazmadaki PChE, OF'a bağlanarak inaktive eder, böylece AChE'ı korur. Bir molekül PChE bir molekül OF'ı nötralize etmek için gereklidir. Bu durum insana uygulandığı zaman invivo olarak OF'ın nötralize edilmesi için oldukça fazla miktarda enzim gereklidir. Ashani; PChE'nin iyi bir zamanlama ile uygulanmasının, başlangıçtaki fizyolojik krizleri, AS gelişmesini ve OF'a bağlı gelişen gecikmiş toksisiteyi önleyebileceğini iddia etmiştir (106). Taze veya TDP OF bileşikleriyle inaktive olmayan PChE'nin bir kaynağı olabilir. Güven ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada OF zehirlenmesi olan 33 hasta alınmıştır. Hastalara atropin ve PAM tedavisi verilmiştir. PAM+atropin alan 11 hastaya ve PAM alamayan sadece atropin alan 1 hastaya TDP verilmiştir. 9 hastaya 2 gün sonra, 2 hastaya da AS geliştikten sonra plazma tedavisine başlanmıştır. Hastaların atropine ihtiyacı kalmayınca kadar günlük 2 Ü (300-400 ml/Ü) plazma verilmiştir. Hastaların PChE değerleri normal referans aralığına gelinceye kadar plazma tedavisine devam edilmiştir. PAM+atropin+plazma tedavisi alan 9 hasta, sadece PAM+atropin alan 20 hasta ile karşılaştırıldığında 9 hastada AS ve ölüm görülmemiştir. PAM+atropin alan 20 hastanın 6'sında (%28.6) AS gelişmiş ve bu hastaların 3'ü ölmüştür. AS geliştikten sonra plazma tedavisi verilen 2 hasta da ölmüştür. Bu durum nöromusküler etkilenme geliştikten sonra, PChE'nin etkili olamayacağı şeklinde yorumlanmıştır. Bu çalışma TDP'nin yeterli düzeyde kolinesteraz aktivitesine sahip olduğunu, OF zehirlenmesine bağlı olarak gelişen PChE düşüklüğünde PChE'ı yükseltmekte etkili olabileceğini göstermiştir. OF'lar yağ dokusundan yavaş bir şekilde salınmaktadır. Bu nedenle TDP dozları tekrar edilmelidir. TDP'nin tekrarlayan dozları sonrasında normal PChE seviyelerine ulaşmak mümkün olur. OF zehirlenmeli hastalarda morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından, insan plazması ve atropinin PAM'li veya PAM'siz uygulaması, PAM'li veya PAM'siz atropin uygulamasından daha etkili olarak bulunmuştur. PChE seviyelerinin artması AS gelişmesi ve bununla ilişkili mortalitenin önlenmesinde etkili olarak görülmüştür. TDP'nin başlangıç antidot tedavisi ile beraber erken dönemde uygulanmasının özellikle AS gelişimi ve mortalitenin önlenmesinde daha faydalı olduğu düşünülmektedir (68).

Plazmaferez sirkülasyondan toksik ve zararlı maddeleri atmak için potansiyel olan nonselektif bir metottur. Plazmaferezin temel amacı, antikor, immünkompleksler, endojen ve ekzojen toksinler gibi bazı plazma komponentlerini uzaklaştırmak ve bazı

plazma proteinlerini yerine koymaktır. Plazmaferez ile aktif kolinesteraz verme imkanı vardır ve istenmeyen inaktif PChE'ı hızlı bir biçimde dolaşımdan uzaklaştırabilir. Bu tedavi karaciğer tarafından plazma kolinesteraz restorasyonuna, oksimler vasıtasıyla asetilkolinesteraz reaktivasyonuna ve insan vücudundan organofosfat bileşiklerinin eliminasyonuna ekstra bir zaman sağlayabilir. Bununla birlikte bu tedavinin klinik önemi açık değildir. Merkezi sinir sistemi ve nöromusküler sistem üzerinde plazma kolinesterazın etkilerinin daha ileri seviyelerde çalışılmasına gerek vardır ve bu nedenle klinik çalışmalar yapılmalıdır. TDP veya taze hazırlanmış plazmayla yapılan tedavi OF zehirlenmesinde ek veya alternatif bir tedavi yöntemi olarak tavsiye edilebilir. Özellikle pralidoksim verilemeyen vakalarda tavsiye edilebilir (6).

Güven ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka takdiminde OF zehirlenmesi olan sepsis gelişen hastaya, sepsis tedavisi için TDP ile plazmaferez yapıldıktan sonra PChE seviyesinin normal seviyelere artarak geldiği, plazmaferezin PChE seviyesini artırdığı ve hastanın iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (6).

OF zehirlenmesi olan hastalarda PChE'nin rolü açık değildir. AChE seviyeleri daha önemli olabilir. PChE'nin genellikle doğal fizyolojik fonksiyona sahip olmadığı kabul edilmektedir. PChE'nin ekzojen uygulamasının, fizyolojik önemi olan hedef bölgelerde AChE'ı inhibe etmeden önce dolaşımdaki OF'ı engellemek için etkili bir terapi olabileceği gösterilmiştir (68). Li ve arkadaşları PChE'nin beyin, karaciğer, kalp, kas, böbrek ve barsakta bulunduğunu göstermiştir (94). PChE belli bölgelerde doğal fizyolojik fonksiyonlara sahiptir ve kolinerjik transmisyonunun regülasyonu ve desteğinde AChE'a eşlik ederek fonksiyon görmektedir. Bu destekleyici rolü muhtemelen, AChE aktivitesi azaldığında ya da kaybolduğunda önemli olmaktadır (68).

AS yetersiz oksim tedavisinden kaynaklanabilir ve nöromusküler transmisyonun fonksiyonel paralizisine neden olan uzamış nikotinik stimülasyondan dolayı meydana gelebilir. Plazmaferez yolu ile OF'a bağlı olmayan PChE'nin verilmesi bu durumlarda önemli bir rol oynayabilir. Hastaya verilen PChE, OF tarafından AChE'nin eliminasyonuna bağlı olarak gelişen kolinerjik ve nikotinik etkileri de önleyebilir. Fakat oldukça lipofilik bileşikler sinir sisteminde ve yağda depolanarak günlerce dolaşımda kalabilirler. Bu durumlarda plazmaferez etkili olmayabilir veya

inhibisyon geçici azalma gösterebilir. Fakat tedavi sonrasında da çok geçmeden inhibisyon artabilir. Bu vakalarda plazmaferez tedavisine uzun günler boyunca devam etmek gerekli olabilir. Bu devamlı tedavi hastayı reinhibisyonun olumsuz sonuçlarından koruyabilir (6).

Yapılan çalışmalar PChE'in doğal fizyolojik fonksiyonlarının olduğunu, kolinerjik transmisyonun düzenlenmesi ve desteklenmesinde AChE'a eşlik ettiğini, bu back up rolünün AChE baskılandığında veya yokluğunda daha önemli bir hal aldığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında AChE enzim değerleri istatistiksel olarak farklı olmasada, plazmaferez yapılan hasta grubunda işlem sonrası AChE değerlerinde artış olması, plazma kolinesterazın eritrosit kolinesteraz için bir rezerv veya back-up rolüne sahip olduğunu desteklemektedir. Dışarıdan verilen PChE enziminin, AChE'in inhibe edildiği OF zehirlenmesinde bu enzimin rolünü üstlenerek gelişebilecek mortalite ve morbiditeyi önlediği fikri bu çalışma ile güçlenmiştir. Plazmaferez ile verilen PChE enzimi, endojen AChE ile yarışarak OF'lara bağlanmış, dolayısıyla OB'nin toksik etkisini önlediği veya azalttığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar ışığında OF zehirlenmesinde APACHE II değerlerinin yüksek prognostik öneme sahiptir. APACHE II değerlerinin yüksek olduğu plazmaferez yapılan hasta grubunda mortalite ve morbiditenin olmaması, plazmaferez tedavisinin OF zehirlenmesinde önemli bir tedavi metodu olduğunu göstermektedir. Mortalite ve morbidite riski yüksek olan AS, plazmaferez yapılan hasta grubunda gelişmesine rağmen mortalitenin olmaması göz önüne alınırsa, plazmaferez tedavisinin OF tedavisine olumlu katkı sağladığını desteklemektedir. Plazmaferez tedavisi OF zehirlenmesinde etkili alternatif veya yardımcı bir tedavi metodu olabilir. Plazmaferez tedavisine bağlı ciddi bir komplikasyon görülmemesi OF zehirlenmesinde plazmaferez yönteminin güvenilir bir tedavi olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; plazmaferez tedavisi PChE seviyelerini artırabilir. Hastaya verilen PChE OF tarafından eliminasyona uğratılan AChE'a bağlı olarak gelişen kolinerjik ve nikotinik etkileri de önleyebilir. Plazmaferez yapılan hasta grubunda işlem sonrası AChE değerlerinde artış olması ve plazma kolinesterazın eritrosit kolinesteraz için bir rezerv veya back-up rolüne sahip olduğunu düşündürebilir. Bu tedavi insan

vücudundan OF'ları elimine etmek için ekstra zaman kazandırabilir. Karaciğer vasıtasıyla düşmüş PChE seviyeleri restore edilir. Oksimler aracılığı ile de AChE reaktivasyonu sağlanır. Bütün bunlarla birlikte bu tedavinin klinik önemi açık değildir. PChE'nin MSS ve nöromüsküler sistem üzerindeki etkilerinin gösterilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. OF zehirlenmesi ciddi mortaliteye sahip önemli bir sağlık problemidir. OF zehirlenmesi tedavisi bazı vakalarda standart tedavi yetersiz kalmakta veya etkili olamamaktadır. Bu nedenle yeni tedavi metotları araştırılmalıdır. Bu durum geniş bir araştırma sahası olarak yeni araştırmalara ihtiyaç duymaktadır.

6.SONUÇLAR

1. Hastalar yaş, cinsiyet, yoğun bakımda kalma süresi, solunum cihazına bağlanma oranı, solunum cihazında kalma süresi yönünden karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
2. AS gelişimi yönünden bakıldığında, grup I'de 2 hastada AS gelişti. Diğer grupta AS görülmedi.
4. Hastalar APACHEII skorlaması yönünden değerlendirildiğinde, Grup I APACHE II skorlaması 11.38 ± 4.33 idi. Grup II'de APACHE II skorlaması 9 ± 3.85 idi. Her iki grup APACHE II skorlaması yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık vardı.
5. Her iki grup zehirlenme nedeni, zehirlenme yolu ve alınan OF tipleri yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
6. Hastaların hastaneye giriş PChE değerleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. 2. gün PChE değerleri grup I'de daha yüksekti ve istatistiksel olarak farklılık vardı. Diğer günlerde her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.
7. Hastaların hastaneye giriş AChE değerleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Diğer günlerde de her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.
8. PChE ve AChE 1. gün değerleri baz alınarak diğer günlerin 1. güne göre değişim oranına bakıldığında AChE değişim oranları açısından her iki grup arasında fark

yoktu. 2. gün PChE değerleri 1. güne oranlandığında her iki grup arasında anlamlı fark vardı. PChE değişim oranı diğer günler için iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

9. BK, Kan Şekeri, Hb, PLT, AST, ALT, GGT değerleri yönünden her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

10. LDH değerleri 1. ve 2. günlerde her iki grup karşılaştırıldığında 1. grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak farklı idi. Diğer günlerde fark yoktu.

11. Atropin verilme süresi ve miktarı, PAM verilme süresi ve miktarı yönünden her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

12. Grup I'de tüm değerlerin zamana göre karşılaştırması yapıldığında BK değeri açısından giriş ile 4.gün, 5.gün ve çıkış değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi. PChE değerleri açısından giriş ile plazmaferez sonrası değerler arasında anlamlı fark vardı. AChE değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Kan Şekeri değerlerine bakıldığında hastaneye giriş değerleri diğer günlere göre anlamlı olarak yüksekti.

13. Grup II'de tüm değerlerin zamana göre karşılaştırması yapıldığında BK değeri açısından giriş ile 4.gün, 5.gün ve çıkış değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi. PChE değerleri açısından giriş ile 3.gün, 5.gün ve çıkış değerleri arasında anlamlı fark vardı. AChE değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Kan Şekeri değerlerine bakıldığında hastaneye giriş değerleri ile 3.gün, 4.gün, 5.gün ve çıkış değerleri arasında anlamlı fark vardı.

14. Hastaneye giriş ve plazmaferez sonrası, PChE ve AChE değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı ilişki bulunamadı.

15. AUC'e göre her iki grubun PChE ve AChE değerleri alınarak gruplar arasında karşılaştırma ve ilişkisi değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı.

16. PChE AChE arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için regresyon analizi yapıldı. Grup I'de PChE AChE arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Grup II için anlamlılık yoktu.

KAYNAKLAR

1. Robey WC, Meggs WJ, Tintinalli JE, et all. Insecticides, herbicides, rodenticides. Emergency Medicine 6th ed. New York; McGraw-Hill Co 2004:1134-1143.
2. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. Anaesthesia 1999;54: 1073–1088.
3. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. Crit Care 2001;5:211-215.
4. Guven M, Sungur M. Organophosphorus poisoning and future directions. Current Topics in Toxicol 2005;2: 57-65.
5. Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. Ther Drug Monit 2002;24:144-149.
6. Güven M, Sungur M, Eser B. The effect of plasmapheresis on plasma cholinesterase levels in a patient with organophosphate poisoning. Hum Exp Toxicol 2004;23:365-368.
7. Minton NA, Murray VSG. A review of organophosphate poisoning. Med Toxicol 1988;3:350-375.
8. Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti. 11. Baskı. Cilt 2. 2005: 945-960.
9. Aaron CK, Howland MA, Goldfrank LR. Insecticides: Organophosphates and carbamates. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6th ed Stamford Connecticut: Appleton-Lange. 2000:1429-1449.
10. Willems JL, De Bisschop HC, Verstraete AG, et al. Cholinesterase reactivation in organophosphorus poisoned patients depends on the plasma concentrations of the

oxime pralidoxime methylsulphate and of the organophosphate. Arch Toxicol 1993;67:79-84.

11. Saydam CK, Sozmen B, Aslan SL. Organofosfor zehirlenmelerine yaklaşıım. Türkiye Klin J Med Sci 2006;26:73-77.

12. Joshi S, Biswas B, Malla G. Management Of Organophosphorus Poisoning. Update in Anaesthesia 2005; 19:1-2.

13. Kara İH, Güloğlu C, Karabulut A. Sociodemographic, clinical, and laboratory features of cases of organic phosphorus intoxication who attended the emergency department in the Southeast Anatolian Region of Turkey. Environ Res Section A. 2002;88:82-88.

14. Karalliedde L, Senanayake N, Organophosphorus Insecticide Poisoning. J. Int. Fed. Clin. Chem 1999; 11: 1–9.

15. Agrawal D, Sultana P, Gupta G.S.D. Oxidative damage and changes in the glutathione redox system in erythrocytes from rats treated with hexachlorocyclohexane Food Chem Toxicol 1991; 29: 459-462.

16. Weinbroum AA. Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. Br Med Bull 2005;72:119–133.

17. Alpay NR, Satar S, Sebe A. Organofosfat zehirlenmeleri. Çukurova Üniversitesi Arşiv Dergisi 2004;13:469-479.

18. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. Neurol India 2000;48:308-313.

19. Sahin D, Odabası K, Sahin H, et al. The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. Human & Experimental Toxicology 2002; 21:175-177.

20. Lankisch PG, Muller CH, Niederstadt H, et al. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (Parathion) intoxication. Am J Gastroenterol 1990; 85:872-875.

21. Gökel Y, Güllalp B, Açıkalın A. Parotitis Due to Organophosphate Intoxication Clinical Toxicology 2002; 40: 563-565.
22. Güven M, Bayram F, Ünlühizarci K et all. Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. Hum Exp Toxicol 1999; 18:598-601.
23. Ibrahim NA, El-Gamal BA. Effect of diazinon, an organophosphate insecticide, on plasma lipid constituents in experimental animals. J Biochem Mol Biol. 2003;36(5):499-504.
24. Choi P T-L, Quinonez LG, Cook DJ. Acute Organophosphate insecticide poisoning. Clinical Intensive Care 1995; 6:5.
25. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. Emergency Med 2000; 12: 22-37.
26. De Bleecker JL. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinical observations. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33:683-686.
27. Clark RF. Insecticides: Organic Phosphorus Compounds and Carbamates. Goldfrank LR., Flomenbaum NE. , Lewin NA. Howland MA., Hoffman RS. , Nelson LS., Goldfrank's Toxicologic Emergencies 7th Edition, Newyork: McGraw-Hill co 2002;1346-1360.
28. Jokanovic M, Stukalov PV, Kosanovic M. Organophosphate induced delayed polyneuropathy. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2002;1(6):593-602.
29. Gokel Y. Subarachnoid hemorrhage and rhabdomyolysis induced acute renal failure complicating organophosphate intoxication. Ren Fail 2002;24:867-871.
30. Volk O, Reith S, Saehn C, et all. Attempted suicide by intravenous injection of metasytox. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2002;37:280-283.

31. Futagami K, Hirano N, Iimori E, et al. Severe fenitrothion poisoning complicated by rhabdomyolysis in psychiatric patient. *Acta Med Okayama* 2001;55:129-132.
32. Santos RP, Cavaliere MJ, Puga FR, Narciso ES, Pelegriño JR, Calore EE. Protective effect of early and late administration of pralidoxime against organophosphate muscle necrosis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2002;53(1):48-51.
33. Bright JE, Inns RH, Tuckwell NJ, et al. A histochemical study of changes observed in the mouse diaphragm after organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1991;10:9-14.
34. Minton NA, Murray VSG. A review of organophosphate poisoning. *Med Toxicol* 1988;3:350-375.
35. Bosse GM, Matyunas NJ. Delayed toxidromes. *J Emerg Med* 1999;17:679-690.
36. Edmiston S, Maddy KT. Summary of illnesses and injuries reported in California by physicians in 1986 as potentially related to pesticides. *Vet Hum Toxicol* 1987;29:391-397.
37. Karlsen RL, Sterri S, Lyngaas S, Fonnum F. Reference values for erythrocyte acetylcholinesterase and plasma cholinesterase activities in children, implications for organophosphate intoxication. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41:301-302.
38. Midtling JE, Barnett PG, Coye MJ, et al. Clinical management of field worker organophosphate poisoning. *West J Med* 1985; 142:514-518.
39. Doğan N, Oktay S, Dökmeci I, ve ark. Otonom Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar, FARMAKOLOJİ İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar, İstanbul: Tayf Ofset, 1992:161-219.
40. Koplovitz I, Stewart JR. A comparison of the efficacy of HI6 and 2-PAM against soman, tabun, sarin, and VX in the rabbit. *Toxicol Lett* 1994; Feb 15;70:269-279.
41. 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.

42. Patocha J, Cabal J, Kuca K, Jun D. Oxime reactivation of acetylcholinesterase inhibited by toxic phosphorus esters: in vitro kinetics and thermodynamics. *Journal of Applied Biomedicine* 2005; 3:91- 99.
43. Schexnayder S, James LP, Kearns GL, et al. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:549-555.
44. Thompson DF, Thompson GD, Greenwood RB, et al. Therapeutic dosing of pralidoxime chloride. *Drug Intell Clin Pharm* 1987;21:590-593.
45. Masson P, Froment MT, Bartels CF, et al. Importance of aspartate-70 in organophosphate inhibition, oxime re-activation and aging of human butyrylcholinesterase. *Biochem J* 1997; 325:53-61.
46. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:803-816.
47. Khan S, Hemalatha R, Jeyaseelan L, et al. Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: a study of butyrylcholinesterase. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:169-174.
48. Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, et al. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994, 154:1433–1441.
49. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, et al. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971, 50:475–492.
50. Sivangnanam S. Potential therapeutic agents in the management of organophosphate poisoning. *Critical Care* 2002,6:260-261.
51. Guven M, Sungur M, Eser B, et al. The human plasma in the treatment of organophosphate poisonings. *Intensive Care Med* 2003; 29 (Suppl 1):S 112.
52. Parikka H, Toivonen T, Naukkarinen V, et al. Decreases by magnesium of QT dispersion and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:111–120.

53. Singh G, Avasthi G, Khurana D, et al. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate poisoning: the effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107: 140-148.
54. Singh S. Organophosphate poisoning: An evidence based approach. *MJAFI* 2004; 60:2-4.
55. Stefanovic D, Antonijevic B, Bokonjic D, et al. Effect of sodium bicarbonate in rats acutely poisoned with dichlorvos. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:173-180.
56. Dehlawi MS, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME, et al. Choline derivatives and sodium fluoride protect acetylcholinesterase against irreversible inhibition and ageing by DFP and paraoxon. *J Biochem Toxicol* 1994;9:261-268.
57. Epstein HM, Jarzemsky D, Zuckerman L, et al. Plasma cholinesterase activity in bank blood. *Anesth Analg* 1980; 59: 211-214.
58. Jenkins T, Balinsky D, Patient DW. Cholinesterase in plasma: first reported absence in the Bantu; half-life determination. *Science* 1967; 156:1748-1750.
59. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood Exchange. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). *Apheresis: Principles and Practice*. AABB Press, Bethesda, MD 2003, pp. 295-320.
60. Petrides M. Therapeutic apheresis. *Practical Guideline to Transfusion Medicine*. Petrides M and Stack G (eds). AABB press, Bethesda, MD 2001, pp. 293-311.
61. Aferez teknolojisi esasları. Ulusal hemaferез Kongre Kitapçığı. I Ulusal Hemaferез Kongresi, İstanbul, 2003.
62. Szczepiorkowski ZM. TPE in Renal, Rheumatic, and Miscellaneous Disorders. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). *Apheresis: Principles and Practice*. 2nd edition, AABB press, Bethesda, MD 2003, pp. 375-409.

63. McMaster, Paddy MRCP; Shann, Frank FRACP The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine* 2003; 4:2-7.
64. Drew MJ. Therapeutic plasma Exchange in hematologic disease and dysproteinemias. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). *Apheresis: Principles and Practice*. 2nd edition, AABB press Bethesda, MD 2003, pp. 345-373.
65. McLeod BC. Therapeutic plasma Exchange in neurologic disorders. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R (eds). *Apheresis: Principles and Practice*. 2nd edition, AABB press, Bethesda, MD 2003, pp. 321-344.
66. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;371:597-607.
67. Yang CC, Deng JF. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *J Chin Med Assoc* 2007;70:467-472.
68. Guven M, Sungur M, Eser B, et al. The effects of fresh frozen plasma on cholinesterase levels and outcomes in patients with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:617-623.
69. Sahin HA, Sahin I, Arabaci F. Sociodemographic factors in organophosphate poisonings; a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:349-353.
70. Moral A. R, Aşkar F.Z, Çevik A, ve ark. Organik Fosfor İntoksikasyonlarının Klinik Değerlendirilmesi: 211 Vakanın Analizi. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası* 21:313-317, 1993.
71. Mert E, Bilgin NG. Demographical, aetiological and clinical characteristics of poisonings in Mersin, Turkey. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:217-223.
72. Goksu S, Yildirim C, Kocaglu H, et al. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:833-837.

73. Al B, Güllü M.N, Küçüköner M, ve ark. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine organofosfat zehirlenmeleri ile başvuran hastaların demografik özellikleri. Tıp Araştırmaları Dergisi 2006;4:5-13.
74. Karalliedde L, Senanayake N. Acute organophosphorus insecticide poisoning in Sri Lanka. Forensic Sci. Int 36:97-100,1988.
75. Karki P, Hansdak S. G, Bhandari S, et al. A clinicoepidemiological study of organophosphorus poisoning at a rural-based teaching hospital in eastern Nepal. Trop. Doct 31:32-34, 2001.
76. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. Intensive Care Med 2001;27:694-699.
77. Tsai JR, Sheu CC, Cheng MH, et al. Organophosphate poisoning: 10 years of experience in southern Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 2007;23:112-119.
78. Kang EJ, Seok SJ, Lee KH, et al. Factors for determining survival in acute organophosphate poisoning. Korean J Intern Med 2009;24:362-367.
79. Guven M, Dogukan A, Taskapan H, et al. Leucocytosis as a parameter in management of organophosphate intoxication. Turkish Journal of Medical Sciences 2000; 30: 499-500.
80. 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.
81. Hermanowicz A, Kossman S. Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. Clin Immunol Immunopathol 1984;33:13-22.
82. Saadeh AM, Farsakh NA, al-Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. Heart 1997; 77: 461-464.

83. Laine P, Robineau P, Guittin P, et al. Mechanisms of pulmonary edema induced by an organophosphorus compound in anesthetized dogs. *Fundam Appl Toxicol* 1991;17:177-185.
84. Eddleston M. The pathophysiology of organophosphorus pesticide self-poisoning is. *Fundam Appl Toxicol*.1991;17:177-185. *Neth J Med* 2008;66:146-148.
85. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:903-910.
86. Nouira S, Abroug F, Elatrous S, et al. Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest* 1994;106:1811-1814.
87. Lotti M. Cholinesterase inhibition: complexities in interpretation. *Clin Chem* 1995;41:1814-1818.
88. Patocka J, Kuca K, Jun D. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase--important enzymes of human body. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2004;47(4):215-228.
89. Çokuğraş A.N, Butyrylcholinesterase: Structure and Physiological Importance. *Turk J Biochem* 2003;28;54-61.
90. Bodur E. RNAi Tekniği ve Butirilkolinesteraz Geninin Susturumunda Kullanımı. 19. Ulusal Biyokimya Kongresi.K-06. *Turk J Biochem* 2004; 29; 1-172.
91. Masson P, Nachon F, Bartels F. C, et al. High activity of human butyrylcholinesterase at low pH in the presence of excess butyrylcholine. *Eur. J. Biochem* 2003; 270: 315-324.
92. Iwasaki T, Yoneda M, Nakajima A, et al. Serum butyrylcholinesterase is strongly associated with adiposity, the serum lipid profile and insulin resistance. *Intern Med* 2007;46:1633-1639.

93. Maxwell M, Brecht K, Saxena A, et al. Comparison of cholinesterases and carboxylesterase as bioscavengers for organophosphorus compounds structure and function of cholinesterases and related proteins. Plenum Press New York, 1998.
94. Li B, Stribley JA, Ticu A, et al. Abundant tissue butyrylcholinesterase and its possible function in the acetylcholinesterase knockout mouse. *J Neurochem* 2000;75:1320-1331.
95. Koelle G. B. (1950) The histochemical differentiation of types of cholinesterases and their localizations in tissues of the cat. *J. Pharmacol Exp Ther* 100, 158–179.
96. Alves-Amaral G, Pires-Oliveira M, Andrade-Lopes AL, et al. Gender-related differences in circadian rhythm of rat plasma acetyl- and butyrylcholinesterase: effects of sex hormone withdrawal. *Chem Biol Interact* 2010;186:9-15.
97. Mohammad FK, Alias AS, Ahmed OA. Electrometric measurement of plasma, erythrocyte, and whole blood cholinesterase activities in healthy human volunteers. *J Med Toxicol* 2007;3:25-30.
98. Lin TJ, Jiang DD, Chan HM, et al. Prognostic factors of organophosphate poisoning between the death and survival groups. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23:176-182.
99. Korach JM, Guillevin L, Petitpas D, et al. Apheresis registry in France: indications, techniques and complications. French Registry Study Group. *Ther Apher* 2000;4:207-210.
100. Norda R, Stegmayr BG; Swedish Apheresis Group. Therapeutic apheresis in Sweden: update of epidemiology and adverse events. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:159-166.
101. Rivzi MA, Vesely SK, George JN, et al. Complications of plasma Exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion* 2000;40:896-901.

102. Thiermann H, Szinicz L, Eyer P, et al. Correlation between red blood cell acetylcholinesterase activity and neuromuscular transmission in organophosphate poisoning. *Chem Biol Interact* 2005;157-158:345-347.
103. Wood GJ: Plasmapheresis and plasma-cholinesterase. *Lancet* 1977;1:1305-1306.
104. Collard CD, Baker BW, Johnson D, et al. Cumulative reduction in serum cholinesterase following repeated therapeutic plasma exchange. *J Clin Anesth* 1996;8:44-48.
105. Naik B, Hirshhorn S, Dharnidharka VR. Prolonged neuromuscular block due to cholinesterase depletion by plasmapheresis. *J Clin Anesth* 2002;14:381-384.
106. Ashani Y. Prospective of human butyrylcholinesterase as a detoxifying antidote and potential regulator of controlled-release drugs. *Drug Dev Res* 2000; 50:298-308.

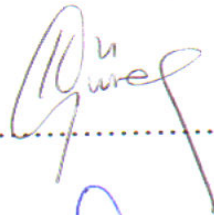
T.C.

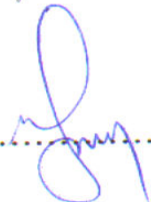
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

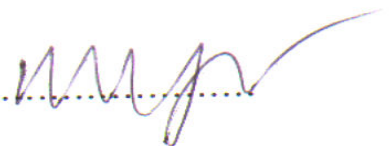
Dr. Gülten CAN SEZGİN'd ait " ORGANO FOSFAT ZEHİRLENMELERİNDE PLAZMAFEREZ TEDAVİSİNİN ERİTROSİT KOLİNESTERAZ DÜZEYLERİNE ETKİSİ VE MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN STANDART TEDAVİYLE KARŞILAŞTIRILMASI " adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

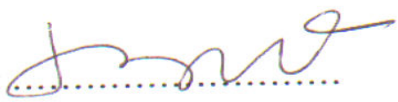
Tarih : 13/07/2010

İmza : 

Başkan: Prof. Dr. Kadri Güven..... İmza: 

Üye : Prof. Dr. Muhammet Güven..... İmza: 

Üye : Prof. Dr. Murat Sungur..... İmza: 

Üye : Dr. Dr. Bülent Tokgözoğlu..... İmza: 

Üye : Yrd. Doç. Dr. Leylâpil Kaynar..... İmza: 