

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ORGANOFOSFAT VE KARBAMAT İÇEREN  
İNSEKTİSİD MARUZİYETİ İLE ACİL SERVİSE  
BAŞVURAN HASTALARIN SERUM  
ASETİLKOLİNESTERAZ DÜZEYLERİ İLE KLİNİK  
SEYİR VE MORTALİTELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. NECİP KAHRAMAN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ORGANOFOSFAT VE KARBAMAT İÇEREN  
İNSEKTİSİD MARUZİYETİ İLE ACİL SERVİSE  
BAŞVURAN HASTALARIN SERUM  
ASETİLKOLİNESTERAZ DÜZEYLERİ İLE KLİNİK  
SEYİR VE MORTALİTELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. NECİP KAHRAMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. SEDAT YANTURALI

Doç. Dr. ŞULE KALKAN

## **İÇİNDEKİLER**

**Sayfa no**

I- Tablo ve şekil dizini.....	II
II- Kısaltmalar.....	III
III- Özet.....	IV
IV- Summary.....	VI
V- Giriş ve amaç.....	1
VI- Genel bilgiler.....	3
Organofosfat ve karbamat içeren insektisidlerin genel özellikleri	
Organofosfat ve karbamat içeren insektisidlerin farmakolojik özellikleri	
Organofosfat ve karbamat içeren insektisidlerin toksik etki mekanizmaları	
VII- Gereç ve Yöntem.....	16
Araştırmanın Tipi	
Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri	
Verilerin kaydı	
İstatistiksel analiz	
VIII- Bulgular.....	17
IX- Tartışma.....	27
X- Sonuçlar.....	31
XI- Kaynaklar.....	32
XII- Ek-1.	

## **I. A. Tablo Dizini**

**Tablo 1.** Organofosfatlı insektisidlerin kullanıldığı alanlar

**Tablo 2.** Organofosfatlı insektisidlerle zehirlenmede belirti ve bulgular

**Tablo 3.** Organofosfatlı insektisidlerle zehirlenmede atropinizasyon hedefleri

**Tablo 4.** Organofosfat ve karbamatlı insektisidlere maruz kalan olguların yaş dağılımı

**Tablo 5.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenme olgularının cinsiyet dağılımı

**Tablo 6.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin zehirlenme nedenlerine göre dağılımı

**Tablo 7.** Zehirlenme nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı

**Tablo 8.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin madde alım yolları

**Tablo 9.** Maruz kalınan insektisid grupları

**Tablo 10.** Olguların vital bulguları

**Tablo 11.** Olguların EKG bulgularına göre dağılımı

**Tablo 12.** Olguların serum AChE düzeyine göre dağılımı

**Tablo 13.** Entubasyon uygulanan ve uygulanmayan olgularda ortalama AChE düzeyleri

**Tablo 14.** Komplikasyonların vakalara göre dağılımı

**Tablo 15.** Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olgularda ortalama AChE düzeyleri

**Tablo 16.** Ölüm gelişen hastaların cinsiyete göre dağılımı

**Tablo 17.** Ölüm gelişen ve gelişmeyen olgularda ortalama AChE düzeyleri

## **I. B. Şekil Dizini**

**Şekil 1.** Organofosfatlı insektisidlerin toksik etki mekanizması

**Şekli 2.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin aylara göre dağılımı.

**Şekil 3.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin mevsimlere göre dağılımı

**Şekil 4.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin yıllara göre dağılımı.

**Şekil 5.** Zehirlenmeden başvuruya kadar geçen süre dağılımı

## **II. KISALTMALAR**

DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
AS	Acil Servis
AChE	Asetilkolinesteraz
ZDM	İlaç ve Zehir Danışma Merkezi
AAPC	Annual Report of the American Association of Poison Control Centers
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
OPI	Organofosfatlı insektisid
SSS	Santral Sinir Sistemi
EKG	Elektrokardiyografi
GKS	Glasgow Koma Skalası
PAM	Pralidoksim
TDP	Taze Donmuş Plazma

### **III. ÖZET**

#### **Organofosfat ve Karbamat İçeren İnsektisid Maruziyeti ile Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Hastaların Serum Asetilkolinesteraz Düzeyleri ile Klinik Seyir ve Mortalitetleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Necip Kahraman, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

#### **AMAÇ**

Çalışmamızın amacı, 1993-2007 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Acil Servisine (AS) organofosfat ve karbamatlı insektisidlere maruz kalarak başvuran hastaların serum asetilkolinesteraz (AChE) düzeyleri ile klinik seyir ve mortalitetleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

#### **YÖNTEM**

Geriye dönük, kesitsel ve analitik araştırmamızda, DEÜTF ilaç ve zehir danışma merkezi (ZDM) kayıtlarından, 1 Haziran 1993 ile 31 Haziran 2007 tarihleri arasında DEÜTF AS'e başvuran organofosfat ve karbamatlı madde alımlarının protokol numaraları ile hastane arşivinde bulunan dosyalarına ulaşıldı. Olguların demografik özellikleri, alınan insektisid tipleri, zehirlenme nedenleri, klinik belirti ve bulguları, serum AChE düzeyleri, mekanik ventilasyon gereksinimleri, gelişen komplikasyonlar ve sonuç verileri değerlendirildi. Tüm veriler çalışma için hazırlanmış standart bilgi formlarına, daha sonra bir veri tabanı programına kaydedildi. İstatistiksel analizde ki-kare ve t-testi kullanıldı.

#### **BULGULAR**

Çalışmaya 108 hasta dahil edildi. Olguların genel yaş ortalaması  $34.1 \pm 18.6$  ve erkek/kadın oranı 1.57 idi. Mekanik ventilasyon uygulanan olguların serum AChE düzeyi ortalamaları, mekanik ventilasyon uygulamasına gerek duyulmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük idi ( $1103.90 \pm 1718.92$ ,  $3843.55 \pm 3680.44$  IU/L,  $p < 0.01$ , sırasıyla). Komplikasyon gelişen olgularda serum AChE düzeyi ortalaması, komplikasyon gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ( $735.66 \pm 985.81$ ,  $3589.95 \pm 3613.61$  IU/L,  $p < 0.01$ , sırasıyla). Ölen olguların serum AChE düzeyi ortalamaları, ölüm gelişmeyenlerinkine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük idi ( $637.50 \pm 502.55$ ,  $3369.46 \pm 3562.56$  IU/L,  $p < 0.01$ , sırasıyla).

## **SONUÇ**

Organofosfat ve karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerde serum AChE düzeyi, mekanik ventilasyon uygulanan, komplikasyon ve ölüm gelişen olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük idi. Organofosfat ve karbamatlı insektisid zehirlenmelerinde, serum AChE düzeyi klinik seyir ve mortaliteyi değerlendirmek için yararlı bir parametre olarak kullanılabilir.

## **ANAHTAR KELİMELER**

Organofosfat ve karbamatlı insektisid zehirlenmeleri, asetilkolinesteraz, mortalite.

#### **IV. SUMMARY**

##### **Evaluating the relationship between the serum acetylcholinesterase level and the clinical course and mortality in patients who present to the university hospital emergency department with organophosphate toxicity**

Necip Kahraman, Dokuz Eylül University Department of Emergency Medicine, Izmir, Turkiye.

#### **OBJECTIVES**

The aim of this study is to evaluate the relationship between the serum acetylcholinesterase (AChE) level and the clinical course and mortality in patients who presented to the university hospital emergency department with organophosphate and carbamate toxicity.

#### **METHODS**

All patients who presented to the hospital emergency department with organophosphate and carbamate toxicity between 1 June 1993 ile 31 June 2007 were included in this retrospective analytic study. Demographic characteristics, type of toxic agent, route and reason for the exposure, clinical signs and findings, serum AChE levels, mechanical ventilation requirements, complications that developed and outcome of the patients were analyzed.

#### **RESULTS**

A total of 108 patients were included in this study. The mean age was  $34.1 \pm 18.6$  and the male/female ratio was 1.57. The mean serum AChE level in the patients who required mechanical ventilaton was significantly lower according to the patients who did not ( $1103.90 \pm 1718.92$ ,  $3843.55 \pm 3680.44$  IU/L,  $p < 0.01$ , respectively). The mean serum AChE level in the patients who developed complications was significantly lower according to the patients who did not ( $735.66 \pm 985.81$ ,  $3589.95 \pm 3613.61$  IU/L,  $p < 0.01$ , respectively). The mean serum AChE level of the patients who died was significantly lower according to the survival group ( $637.50 \pm 502.55$ ,  $3369.46 \pm 3562.56$  IU/L,  $p < 0.01$ , respectively).

#### **CONCLUSION**

Our results indicate that lower serum AChE levels are associated with higher risk of inhospital mortality and complicated clinical course in organophosphate and carbamate toxicity. The serum AChE level may be used as a valuable parameter in risk assessment in organophosphate and carbamate intoxication

#### **KEY WORDS**

Organophosphate and carbamate intoxications, acetylcholineesterase



## V. GİRİS ve AMAC

Pestisidler; insektisid, herbisid, rodentisid fungusidler ve fumigantlar olarak sınıflandırılan daha çok tarım ve sanayide kullanılan ama kaza, intihar amaçlı veya mesleki nedenlerle insanların da sıkça maruz kaldığı ve ciddi zehirlenme belirtileri gösteren bir grup kimyasal ajandır (1).

Dünyada her yıl üç milyon kişinin tarım ilaçları ile zehirlendiği ve bunların yaklaşık 200,000'inin ölüm ile sonuçlandığı bildirilmektedir (2). 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers (AAPCC) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) tüm zehirlenmelerin içinde pestisidler erişkin ve çocuklarda sekizinci sıradadır (erişkinlerde % 5, çocuklarda % 4). Mortalite oranı ise % 0.023 olarak hesaplanmıştır (3). Ayrıca, organik fosforlu insektisidlerin (OPİ) tüm pestisid zehirlenmelerinin % 8.4'ünden, pestisidler ile zehirlenme sonucu oluşan ölümlerin ise %22.2'sinden sorumlu olduğu belirtilmektedir (4) Ülkemizde de Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi'ne bildirilen zehirlenme olgularının %8.8'ini tarım ilaçları ile zehirlenmelerin oluşturduğu, bunlarında % 47.6'sından organofosfatların sorumlu olduğu saptanmıştır (5). Yine ülkemizde bölgesel zehirlenme vakalarının otopsi sonuçlarının değerlendirildiği araştırmalarda, ölümlerin % 33-68'inin pestisidlere bağlı olduğu ve sıklıkla (% 52) genç yetişkinlerde görüldüğü belirtilmektedir (6, 7). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı 269 olgulu bir çalışmada organofosfat zehirlenmesinde mortalite oranları çocuklarda % 8.98 ve erişkinlerde % 9.6 bulunmuştur (8).

Asya-Pasifik bölgesinde ise her yıl yüz binlerce olgunun OPİ zehirlenmesi sonucu öldüğü ve OPİ zehirlenmelerinin büyük bir sağlık sorunu olduğu bildirilmektedir. Bu bölgede intihar olgularının dünyanın diğer tüm bölgelerine göre daha fazla olduğu bilinmekle birlikte, intihar için kullanılan kimyasal ajanlar arasında OPİ'ler ilk sıradadır. Çin ve Güneydoğu Asya'da sadece 2001 yılında 517,000 intihar olgusunun olduğu bildirilmekte ve bunların yaklaşık % 60'ının pestisid alımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sadece bu bölgede yılda 300,000 pestisid zehirlenme olgusunun olduğu düşünülmektedir (9, 10). Nagami ve arkadaşları, Japonya'da 1998 ve 2002 yılları arasında 65 hastanenin kayıtlarını incelediğinde tarım alanında kullanılan ajanlarla zehirlenen 346 olgu bildirmiş ve bunların % 36'sının OPİ zehirlenmeleri olduğunu belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada karbamatlı insektisidlerle zehirlenmelerin oranı % 6 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada bir herbisid olan paraquat ile meydana gelen zehirlenmeler sonucunda mortalite oranı % 70 olarak bulunmuştur (11).

Ülkemizde ve dünyada halen büyük bir halk sağlığı problemi olan zehirlenmeler ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık görülen ciddi zehirlenmelere yol açan, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan organofosfat ve karbamatlı insektisid zehirlenmelerine ilişkin çok sayıda çalışma vardır.

Serum asetilkolinesteraz (AChE) düzeyi ölçümü; mortalite, hastalık ciddiyeti ve kötü prognoz belirteci olarak kullanılabilen, değerli bir tanı kriteridir (12, 13). Ancak, serum AChE düzeyinin, akut zehirlenmelerde prognoz açısından değerinin düşük olduğunu gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalar AChE düzeyi ile tedavide kullanılan atropin miktarı ve hastanın mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında bir bağlantı bulunmadığını göstermektedir (14-16). Karşıt görüşlerin olması bu konuda daha fazla çalışma yapılmasının gerekli olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın amacı, organofosfat ve karbamatlı insektisidlere maruz kalarak acil servise başvuran olguların, serum AChE düzeyi ile klinik seyir ve mortaliteleri arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesidir.

Sonuçlarımızın, organofosfat ve karbamat içeren insektisidlerle zehirlenmelerde, serum AChE düzeyinin prognoz üzerine prediktif değerini ortaya koymasını ve bu yolla sağlık personeli ile halkımızın eğitimine katkıda bulunmasını umuyoruz.

## **VI. GENEL BİLGİLER**

### **VI. A. Organofosfat Ve Karbamat İçeren İsektisidlerin Genel Özellikleri**

#### **Ajanların Tanımlanması:**

Pestisidler; böcekleri öldürmede kullanılan bileşiklerdir ve hedef organizmaya göre insektisidler, herbisidler, rodentisidler, fungusidler ve fumigantlar olarak sınıflandırılmaktadır. İsektisidler; insektlerin öldürülmesinde kullanılan bileşikler ve ilişkili türlerdir (Örn. Organofosfat, organoklorin, karbamatlar). İsektisidler, toksik etkilerini santral sinir sistemi (SSS) üzerinden gösterirler (17). Günümüzde en önemli dört grubu organofosfatlar, karbamatlar, organoklorinler ve piretroidler oluşturmaktadır. Organofosfatlar ve karbamatlar düzeltilen ve geliştirilen etkileri nedeniyle artık organoklorinlerin yerini almışlardır (1). 200 farklı çeşit organofosfor esteri ile 25 çeşit karbamik asit esteri dünya pazarlarında bulunmaktadır. Organofosfor esterleri kimyasal silah olarak kullanılmış olan sinir gazından geliştirilmiştir. Şüphesiz günümüzdeki moleküller daha dengeli ve çevreye daha az zararlıdır. Bununla beraber hala ciddi zehirlenmelere yol açmaktadırlar. Organofosfatlı insektisidler (OPİ), özellikle tarım alanında haşerelerle mücadelede kullanılan pestisidlerdir (Tablo 1)(18, 19).

**Tablo 1.** Organofosfatlı insektisidlerin kullanıldığı alanlar

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

Organofosfat ve karbamatlar sistemik belirtiler görülme oranı yüksek olan insektisid grubudur. Maruz kalındığında oluşturdukları zehirlenme bulgularının ciddiyetine göre, ciddi

(methamidophos, metil parathion), ılımlı (diazinon, dichlorvos) ve düşük toksisite oluşturanlar (malathion, bromophos) olarak sınıflandırılırlar.

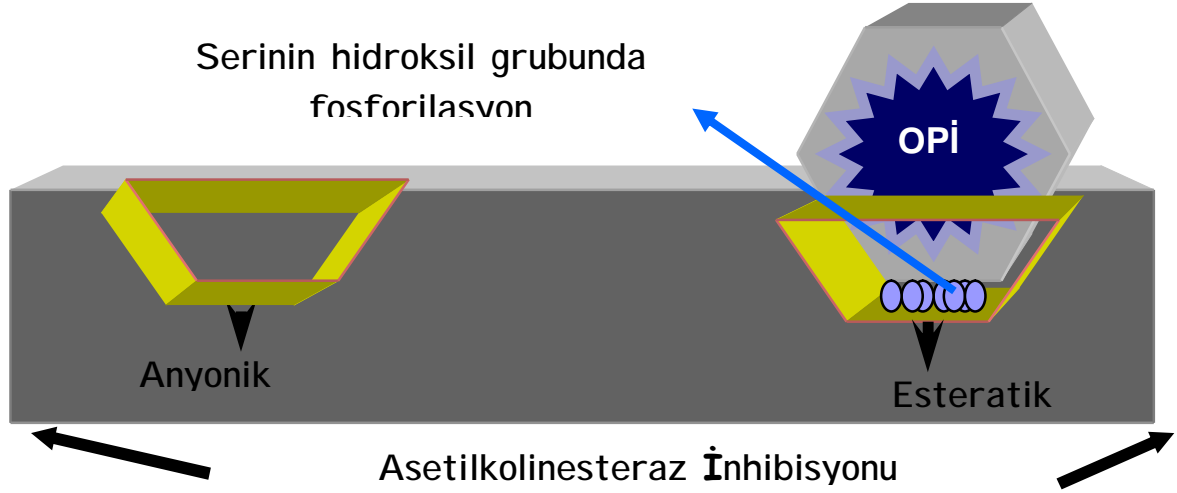
## **VI. B. Farmakodinamik özellikler**

Organofosfatlı insektisidler, ağız, solunum, deri ve göz yolu ile vücuda alınarak hızla emilir. OPİ hızla tüm dokulara dağılır, özellikle yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte birikir. Özellikle solunum yoluyla alındıktan sonra kısa sürede klinik bulgular oluşur (18). Deri yoluyla maruziyet sonucu klinik bulgular daha yavaş olursa da maruz kalma süresi uzun, yağda çözünürlüğü yüksek çözücüler içinde ise hızla ciddi belirti ve bulgular oluşabilir. Ağız yolu ile maruz kalma, kaza ya da yanlış kullanım sonucu daha çok çocukluk yaş grubunda, intihar girişimi sonucu ise genç yetişkinlerde görülmektedir (5).

OPİ ile zehirlenmenin ciddiyeti, maruz kalınan OPİ türüne, alınan miktara, maruz kalma yoluna, emilim oranına, metabolik yıkım hızına ve önceden kolinesteraz inhibitörlerine maruziyet öyküsü gibi faktörlere göre değişmektedir. Fosfotioat grubu (P-S) içeren OPİ'lerin, fosfat (P-O) grubu içerenlere göre yağda çözünürlüğü daha fazladır ve sitokrom P450 aracılı oksidatif desülfürasyon ile aktif fosfat analoglarına dönüşmek üzere biyotransformasyona uğrar. Bu nedenle fosfotioat grubu içeren OPİ'ler ile zehirlenmelerde klinik belirti ve bulguların ortaya çıkışı gecikebilir (18).

Organofosfatların etki mekanizması sinir sisteminde kolinesteraz enzimini inhibe etmesidir. Asetilkolinesteraz (AChE) primer olarak sinir dokularında ve eritrositlerde bulunur. Plazma kolinesteraz (psödokolinesteraz, butirilkolinesteraz) ise serum, karaciğer, kalp, pankreas ve beyinde bulunur. Asetilkolin santral, otonomik ve somatik sinir sisteminde rol alan major nörotransmitterdir. Kolinesterazların görevi nörokimyasal transmisyonun sona ermesini sağlamak için asetilkolinin inaktif bileşenleri olan kolin ve asetik asite hidrolize edilmesidir. Kolinesteraz enziminin inhibisyonu, sinir sinapslarında ve nöromusküler kavşaklarda asetilkolinin akümülyasyonuna ve asetilkolin reseptörlerinin aşırı uyarımına yol açar. Bu başlangıç aşırı uyarımını, santral sinir sisteminde (SSS), otonomik ganglionlarda, parasempatik ve bazı sempatik sinir sonlanımlarında (ter bezleri) ve somatik sinirlerde kolinerjik sinaptik transmisyon paralizi izler. Sonuçta klinik olarak kolinerjik kriz belirtileri görülür. OPİ'ler vücuda girip emildikten sonra, SSS'de ve eritrositlerde bulunan AChE ve plazmada bulunan butirilkolinesteraz enzimlerinin aktif bölgesinde fosfat radikallerine kovalent olarak bağlanarak bu enzimleri geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler (18, 20, 21).

Bu enzimlerin inhibisyonu sonucunda hidrolize olmayan ve biriken asetilkolin, kolinerjik reseptörlerin aşırı uyarılmasıyla zehirlenme belirtilerini oluşturur (Şekil 1)(18).



Şekil 1. Organofosfatlı insektisidlerin toksik etki mekanizması

OPİ'ler, kolinesteraz enzimine irreversibl bağlanır ve fosforilasyon işlemi ile enzimi inaktive eder. Bu bağlanma işleminin tamamlanması 'aging' olarak tanımlanır ve yaklaşık 24-48 saat sürer. Bu süreç irreversibl bağlanmanın henüz tamamlanmadığı ve antidot uygulanabilecek olan çok kritik zaman dilimidir. Aging tamamlandıktan sonra kolinesterazın enzimatik aktivitesi bozulur yeni bir enzimin yeniden sentezi gereklidir ve bu süre haftalar sürer. Aging tamamlandıktan sonra organofosfatı kolinesterazdan ayıracak ve enzimi tekrar reaktive edecek terapötik bir ajan bulunmamaktadır (1).

Karbamatlı insektisidlerin yapısı organofosfatlara benzemekle birlikte kolinesteraz enzimini inhibe etmesi geçici ve geri dönüşlüdür. Enzim aktivitesinin tekrar normale dönmesi dakikalar ve saatler içerisinde olur. OPİ'lerde olduğu gibi yeni enzim sentezi gerekmediğinden klinik zehirlenme belirtileri OPİ'lerle olan belirtilerin benzeridir ama daha kısa sürelidir. Karbamatların SSS penetrasyonu daha zayıf olduğundan, SSS toksisitesi daha nadir görülür ve nöbet beklenmez. Çocuk yaş grubunda ise SSS bulguları çok daha sıktır. Kolinesteraz seviyesi 4-8 saat içerisinde normale döner (1).

## VI. C. Zehirlenme Belirti ve Bulguları

OPI ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde görülen başlıca belirti ve bulgular, muskarinik ve nikotinik kolinerjik sistem, merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve kalp damar sisteminde de oluşur (18). Akut OPI ve karbamatlı insektisid maruziyetinde belirti ve bulgular birkaç dakika ile 12 saat arasında bir sürede başlayabilir. Hem eritrosit hem de plazma AChE enzim aktiviteleri baskılanır. Klinik belirti ve bulguların şiddeti, AChE aktivitesindeki baskılanma ile çoğunlukla paralellik gösterir, ancak organofosfatlı bileşiğin kimyasal yapısına göre bu kural her zaman geçerli değildir. Akut zehirlenmede AChE aktivitesi normalin % 20-50'si ise hafif, % 10-20'si ise orta derece, % 10'undan düşük ise ciddi zehirlenme bulguları ortaya çıkar (22). Akut OPI zehirlenmesinde yetersiz tedavi ile ilişkili olarak, AChE aktivitesinde uzamış inhibisyon sonucu, maruz kalımdan 1-4 gün sonra boyun fleksor kasları, proksimal kol ve bacak kaslarında güçsüzlük, motor kranial sinirlerde paralizi ve solunum yetmezliği ile kendini gösteren “intermediate sendrom” ortaya çıkabilir (22-24). Ayrıca bazı OPI'ler, yüksek derecede yağda çözünür olmaları nedeniyle, yağ dokusunda birikerek, maruz kalımdan 2-3 hafta sonra, alt motor nöron, nöropsikiyatrik, ekstrapiramidal ve otonom sinir sistemi hasarına bağlı “gecikmiş periferik nöropati” oluşturabilirler (25). OPI ve karbamatlı insektisid zehirlenmelerinde ölüm nedeni genellikle solunum kasları felcine bağlı solunum yetmezliğidir (22). OPI ve karbamatlı insektisid zehirlenmelerinde görülen belirti ve bulgular Tablo 2’de özetlenmiştir (19).

**Tablo 2.** Organofosfatlı insektisidlerle zehirlenmede belirti ve bulgular

Etki mekanizması	Belirti ve bulgular
1- Muskarinik reseptör uyarılması	Diyare (İshal), terleme Ürinyasyon (İdrar çıkışında artış) Miyozis, bradikardi Bronş salgısında artış, bronkospazm Emezis (Bulantı, kusma) Lakrimasyon (Gözyaşı salgısında artış) Salivasyon (Tükrük salgısında artış)
2- Nikotinik reseptör uyarılması	Halsizlik, taşikardi, hipertansiyon, hiperglisemi, kas güçsüzlüğü, fasikülasyonlar, solunum kasları felci, midriyazis
3- Merkezi Sinir Sistemi	Baş ağrısı, yorgunluk, tremor, ataksi, psikoz, deliryum, nöbet, solunum sistemi baskılanması, koma, intermediate sendrom, gecikmiş nöropati

## **Klinik:**

### **A- Vital bulgular:**

1. **Vücut Isısı:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde Hipotermi veya Hipertermi oluşabilir (26, 27).
2. **Kan Basıncı:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde hipotansiyon genelde orta ve ciddi zehirlenmelerde görülebilir (26, 28, 29). OPİ zehirlenmesinde hipertansiyon da görülebilir. (28, 29).
3. **Kalp Atım Sayısı:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde taşikardi sıklıkla saptanır (28, 29, 30). Bradikardiye daha az rastlanır (26, 28, 31).

**B- Göz:** Miyozis, lakrimasyon ve görme bulanıklığı sık görülen bulgulardır. Birçok çalışmada muskarinik etkinin bir işareti olan pinpoint pupil saptanmasının tipik ve tanıda yardımcı olduğu fakat her hastada olmak zorunda olmadığı belirtilmiştir (29, 32).

**C- Boğaz:** En sık saptanan bulgular salivasyon artışı ve boğaz irritasyonudur. Komplet hava yolu obstrüksiyonu ile sonuçlanan vokal kord paralizisi de görülebilir (33).

**D- Kardiyovasküler Sistem:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde bradikardi, taşikardi, hipertansiyon ve hipotansiyon görülebileceği gibi disritmiler ve ileti gecikmeleri de daha nadir olarak ve ciddi zehirlenmelerle birlikte görülebilir (30). Nadiren miyokardit de gelişebilir. Disritmiler ve EKG anormallikleri içinde sinüs bradikardi veya taşikardisi, atriyoventriküler ve /veya intraventriküler ileti gecikmeleri, idiyoventriküler ritm, multiform prematüre ventriküler extrasistoller, ventriküler taşikardi veya fibrilasyon, torsades de pointes, PR, QRS, ve/veya QT interval uzaması, ST-T dalga değişiklikleri ve atriyal fibrilasyon görülebilir. (26, 28, 31). Organofosfatlı insektisid zehirlenmesinde uzamış QT intervali veya prematüre ventriküler kompleks gelişmiş olan hastalarda solunum yetmezliği gelişme riski artmıştır (34). Grmec ve arkadaşlarının 2004 yılında yapmış oldukları çalışmada, QTc intervalinin 610 milisaniye veya daha uzun olması, solunum yetmezliği gelişimi için duyarlılığının % 89.5 ve özgüllüğünün % 82.6 olduğu bulunmuştur (35).

**E- Solunum Sistemi:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde bronşiyal sekresyon artışı, bronkospazm ve dispne özellikle orta ve ciddi zehirlenmelerde gelişebilmektedir. Ciddi zehirlenmelerde ayrıca solunum yetmezliği, non-kardiyojenik pulmoner ödem ve akut akciğer hasarı gelişebilmektedir (28). SSS depresyonu, respiratuar paralizi, bronkospazm, ARDS veya artmış bronşiyal sekresyonlara bağlı gelişen akut solunum yetmezliği, OPİ zehirlenmelerinde ölümün ana nedenidir (36). Amilaz düzeyi normalin üzerinde olan hastalarda mekanik

ventilasyon gereksinimi doğuracak solunum yetmezliği gelişimi, amilazı normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (36). Bir çalışmaya göre zehirlenmiş ve mekanik ventilatör desteğinde olan hastalarda ilk 24 saatte arteriyel O<sub>2</sub> saturasyonunu % 92'nin üzerinde tutabilmek için FiO<sub>2</sub>'i % 40'ın üzerinde verilmesi, yaşam açısından kötü prognoz göstergesidir (37). Başka bir çalışmada; bradikardi, hipotansiyon, fasikülasyon ve komanın solunum yetmezliği için önemli faktörler olduğu belirtilirken, bulantı, salivasyon, bronkore ve terleme ile solunum yetmezliği gelişimi arasında belirgin bir ilişki saptanamadığı vurgulanmaktadır (36).

**F- Sinir Sistemi:** OPI ve karbamatlı insektisid zehirlenmelerinde genelde en erken ortaya çıkan bulgular; yerinde duramama, anksiyete ve ajitasyon gibi santal sinir sistemi ile ilgili olan bulgulardır. Ciddi zehirlenmelerde nöbet erken semptomlardandır. Çocukların nöbete yatkınlığı erişkinlerden fazla olabilir (38). Otuziki olguluk bir çalışmada hastaların % 22'sinde nöbet geliştiği saptanmıştır (3). Kas zayıflığı ve fasikülasyonlar orta ve ciddi zehirlenmelerde siktir ve yine çocuklarda bu durum daha sık görülür. Diyafragma tutulumu entübasyon gerekliliğini artırır (26, 29, 32, 39). Bardin ve arkadaşlarının 1987 yılında yapmış oldukları çalışmada olguların % 54'ünde kas zayıflığı geliştiği saptanmıştır (29). Başlangıç semptomlarını baş ağrısı, ataksi, baş dönmesi, konsantrasyon güçlüğü, mental konfüzyon ve konuşmada bozulmalar izler (40). Bardin ve arkadaşlarının 1987 yılında yapmış oldukları çalışmada olguların % 50'sinden fazlasında bilişsel işlevlerde azalma saptanmıştır (29). Bir çalışmada ise koma gelişen hastaların oranı % 14,3 olarak saptanmıştır (36). İleriye yönelik bir çalışmada Glaskow koma skalası (GKS)'nin 6 ve altında olmasının solunum yetmezliği gelişimi açısından sensitivitesinin % 84.2 ve özgüllüğünün % 88.9 olduğunu saptamıştır. Yine aynı çalışmada GKS'nin 6 ve altında olmasının hastane mortalitesi açısından sensitivitesinin % 70.2 ve özgüllüğünün % 87.3 olduğu saptanmıştır (35). Yine SSS bulguları açısından daha nadir görülen semptomlar koreatetoz, tortikolis ve opustotonus olarak sayılabilir (41). İntermediate sendrom OPI'ye maruziyet sonrası 12. saat - 7. günler arasında ortaya çıkabilen, atropin ile pralidoksime (PAM) yanıtız olan ve hastaların belirli kas gruplarını tutabilen paralizilerden oluşan karışık bir tablodur (22-24, 42). Bu tipte bir paralizide sinir ileti hızı ve distal gecikme süresi normal olmasına rağmen aksiyon potansiyelinin amplitüdü düşüktür (42). Tutulan kas grubuna göre bulgular; boynu dik tutamama, oturup kalkarken zorlanma, oftalmoparezi, göz hareketlerinde yavaşlama, fasiyal güçsüzlük, yutma güçlüğü, arefleksi, solunum felci ve ölümdür (22, 24, 42). İntermediate sendrom özellikle dimetil komponentler



içeren fenthion, chlorpyrifos, dimethoate, monocrotophos, diazinon (dietil içerir), trichlorfon, malathion, sumithion, fenitrothion, ethyl parathion ve methyl parathion ile daha fazla birliktelik gösterir (38). İntermediate sendromun gelişmesine katkıda bulunan nedenler arasında uygunsuz oxim tedavisi, alınan insektisidin kimyasal yapısı, alım yolu, alım miktarı ve tedaviye başlama zamanı gibi etkenler olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalara göre erken agresif mide lavajı, takip eden atropinizasyon ve yüksek doz pralidoksim tedavisiyle intermediate sendrom gelişme insidansının azaltılabileceğine inanılmaktadır (43) fakat bu hipotezin doğruluğunu kanıtlamak için klinik çalışmalara gereksinim vardır. OPİ zehirlenmesinde görülen nadir bir komplikasyon olan gecikmiş nöropati tipik olarak zehirlenmenin 4.-21. günleri arasında ortaya çıkar. Bildirilmiş olan olguların çoğu erişkinlerdir. Alt extremitede olan progresif distal kas zayıflığı ve ataksi ile seyredebileceği gibi karışık duyu ve motor nöropati olan tipinde bacaklarda yanma ve karıncalanma, zayıflığın önüne geçer (44). Flask paralizi, spastisite, kuadripleji de görülebilir. Ciddi olgularda tam paraliziye gidiş olabilir ve organofosfata bağlı gelişen gecikmiş nöropatide sinir hasarı sıklıkla kalıcıdır. Gelişme mekanizması periferik sinir dokusunda esterazlarla olan fosforilasyonla açıklanmıştır ve aksonal dejenerasyonla sonuçlanır (44). İyileşme süreci haftalar veya aylar sürer ve asla tamamlanamayabilir (45).

**G- Gastrointestinal Sistem:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde bulantı ve kusma sıklıkla görülür. Diyare ve abdominal kramplar da sıklıkla zehirlenmeye eşlik eder. Bütün bu bulgular muskarinik etkilenmenin işaretleridirler (29, 36, 40). OPİ zehirlenmesinde pankreatit gelişen olgular bildirilmiştir (46). Lee ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada amilaz yüksekliği, olguların % 76'sında saptanmış ve amilaz yüksekliğinin OPİ zehirlenmesine bağlı gelişen pankreatitten ayrı bir tablo olduğu belirtilmiştir (47). Lin ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada da amilaz yüksekliği olan hastalarda diğer hastalara oranla daha fazla solunum yetmezliği geliştiği saptanmıştır (36). İleus, özefajit, anoreksiya ve gayta inkontinansı OPİ ile zehirlenen hastalarda saptanabilecek olan diğer bulgulardır.

**H- Genitoüriner Sistem:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde ürinyasyon sıklığında artış ve üriner inkontinans sıktır. İstemsiz ürinyasyon daha ciddi zehirlenmelerde oluşur (39, 40). Albuminüri, kristalüri ve Akut Tübüler Nekroz (ATN) daha nadir görülmektedir. Ayrıca ciddi zehirlenmelerde metabolik asidoz, hipokalemi ve hipofosfatemi de görülebilir (40, 48).

**I- Hematolojik Sistem:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde nadir olarak protrombin zamanında uzama veya kısalma, Faktör VII düzeylerinde artma veya azalma, lökositöz görülebilir (49).

**J- Deri:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde en sık görülen dermatolojik etki aynı zamanda muskarinik etkinin işareti olan terlemedir (29, 40). Bu bulgunun yanı sıra kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem, sellülit ve tromboflebit de bildirilmiştir (50)

**K- Kas İskelet Sistemi:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde en sık kas zayıflığı görülür. Bu üç yolla olur;

1- Zehirlenmenin kolinerjik fazı: Kas fasikülasyonları ve tekrarlayan uyarılar sonrasında kas sinir kavşağında gelişen desentizizasyon.

2- Zehirlenmenin intermediate fazı: Uzamış transmitter ve reseptör ilişkisi sonucu gelişen ve hücre nekrozu ile sonuçlanan hücre içine aşırı kalsiyum akışı.

3- Gecikmiş faz: Genelde zehirlenmenin 2.-3. haftasında başlayan sinir demiyelinizasyonuna bağlı (51).

**L- Endokrin Sistem:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde hiperamilazemi, hiperglisemi ve glikozüri görülebilmektedir (48).

**M- Psikiyatrik Etkiler:** OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde bilişsel fonksiyonlarda ve dili doğru kullanımda defektlere rastlanır. Aynı zamanda hafızada azalma, depresyon, anksiyete, irritabilite ve psikoz da görülebilir (30). OPİ zehirlenmeleri, subakut veya gecikmiş başlangıçlı kronik nörolojik veya psikiyatrik sendromlarla ilişkili bulunmuştur. 1997'de Jamal bu olayı kronik OPİ bağımlı nöropsikiyatrik bozukluk (chronic organophosphate induced neuropsychiatric disorder, COPND) olarak adlandırmıştır (53).

#### **VI.D.Tanı:**

OPİ ve karbamatlı insektisid zehirlenmesi tanısı genelde klinik şüphe veya öykü, uygun toksidrom bulgularının olması ve kolinesteraz düzeyi ile konulur. OPİ ve karbamatlı insektiside maruz kaldığından kuşkulanan tüm hastalarda; maddeye maruziyet zamanı, eşlik eden durumlar, hangi yol ile alındığı, OPİ ve karbamatlı insektisidin tipi ve miktarı sorgulanmalıdır. Serum ve eritrosit kolinesteraz düzeyi tanı ve tedavide yardımcıdır (18). Klinik toksisite organofosfatın eritrosit AChE'yi inhibe etmesiyle oluştuğundan eritrosit AChE analizi sinaptik kolinesteraz inhibisyonunun daha duyarlı göstergesidir ve klinik ile daha korele olabilir (54). Ancak serum kolinesteraz düzeyi ölçümü teknik olarak daha kolay

bir analiz yöntemidir ve çoğu merkezde bu yöntem kullanılır. Semptomatik hastalarda genellikle serum kolinesteraz aktivitesi maruz kalım öncesine göre % 50'den fazla bir azalma gösterir (55). Ciddi zehirlenmelerde bu aktivitede % 90 azalma görülebilir (56). Bazı hastalarda ise orta veya ciddi zehirlenme bulguları varlığına rağmen, eritrosit AChE düzeyinde % 50 azalma ile birlikte, serum enzim düzeyinin halen normal sınırlarda olduğu saptanmıştır (57). Tanıyı desteklemek için serum AChE ya da eritrosit AChE aktivitesindeki baskılanmaya bakılır. Bu enzim aktivitelerinin bireyler arasında farklılık göstermesi, bazen sağlıklı bireylerde bile normal sınırların altında olabilmesi nedeniyle yararı kısıtlı olabilir. Serum AChE aktivitesi ölçümü, zehirlenmelerin tanısında duyarlı bir tanı yöntemi olmasına karşın eritrosit AChE aktivitesi kadar özgül değildir. Malnütrisyon, karaciğerde parankim hastalığı, kronik hastalıklar, demir eksikliği anemisi, morfin, kodein, tiamin, eter ve klorakin kullanımı gibi durumlarda serum AChE aktivitesi düşük bulunabilmektedir (18). Kronik olarak OPI'ye maruz kalan işçilerde, klinik bulgular ile enzim düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (58). Serum AChE aktivitesi, OPI'ye maruz kalımdan sonra haftalar içinde normale dönerken, eritrosit AChE aktivitesinin normale dönüşü aylarca sürebilir. Serum AChE ve eritrosit AChE aktivitesi ile zehirlenme bulguları arasında hafif zehirlenmelerde daha az korelasyon vardır. 1997 yılında yapılan bir çalışmada serum kolinesteraz düzeyleri ciddi düzeyde azalmış hastaların % 75'inin mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterdiği bildirilmiştir (12).

OPI ve karbamatlı insektisid zehirlenmelerinde, yukarıda sayılan tanı yöntemlerine ek olarak, hastanın klinik durumunu değerlendirmeye yönelik yardımcı laboratuvar incelemelerinden örneğin biyokimyasal ölçümler, pankreatik amilaz, elektrolitlerden de yararlanılabilir (18). Ayrıca idrar analizleri de tanıda yardımcı testlerdendir. İdrar çıkışı ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek gerekebilir. İdrarda alkil fosfat ve fenolik organofosfat metabolitlerinin saptanması organofosfat içeren insektisid ile maruziyetin sensitif göstergeleridir (59). EKG mutlaka tanıda kullanılması gereken testlerden biridir ve çalışmalar göstermiştir ki QTc uzaması olan veya PVC gelişen hastalarda solunum yetmezliği insidansı ve kötü prognoz gelişim riski artar (34).

## **VI.E.Tedavi:**

Organofosfatlı ve karbamatlı insektisid zehirlenmesi, maruz kalımdan sonra birkaç saat içinde yaşamı tehdit edici ciddi klinik bulgular oluşturabildiğinden, yaşam kurtarıcı acil ve destek tedavi hemen uygulanmalı, özgül antidot tedavisine hızla geçilmelidir (18, 19). Burada tedavinin üç temel basamakta ilerlemesi sağlanmalıdır.

**1- Acil ve destek tedavi:** Hava yolu açıklığının korunması, solunum yolu açıklığının ve devamının sağlanması, dolaşımın sağlanması ve desteklenmesinden oluşur. Ciddi zehirlenmede solunum desteği gerekeceği unutulmamalıdır. Hava yolunun açık tutulması ve yeterli oksijenizasyon tedavi basamaklarının en önemli ve acil olanıdır. Japonya’da yapılan bir çalışmada, 130 olguluk bir seride yetersiz solunum müdahalesi sonucu sekiz hastanın kaybedildiği ve bunların çoğunun gecikmiş endotrakeal entübasyon sonucu öldüğü bildirilmiştir (12). Müdahale edilmesi gereken diğer acil durumlar arasında nöbet, elektrolit dengesizlikleri, hipoglisemi, kardiyak ritim bozuklukları sayılabilir.

**2- Emilimin engellenmesi:** Deri yolu ile bulaş varsa, hastanın giysileri çıkartılıp deri sabunlu, ılık su ile yıkanmalıdır. Az miktarda OPI ve karbamatlı insektisidin bile kolaylıkla bulaşabilmesi ve ciddi zehirlenmeye neden olabilmesi nedeniyle hastayı tedavi eden sağlık personelinin eldiven ve maske ile kendini koruması önemlidir. Ağız yolu ile OPI ve karbamatlı insektisid almayı izleyen ilk bir saat içinde, hastanın bilinci açıksa, kusmuyorsa aktif kömür uygulanır ve mide yıkanır (18). Malation ile yapılan bazı çalışmalara dayanılarak aktif kömür uygulamasının etkinliği hakkında bazı soru işaretleri kalmış olsa da muhtemel yararı göz önüne alındığında özellikle potansiyel toksik alımlarda uygulama önerilmektedir (60). Önerilen doz erişkinler için 25-100 gram ve 1-12 yaş arası çocuklarda 25-50 gramdır (0.5-1 gr/kilogram). 1 yaşına kadar olan infantlarda da 1 gram/kilogram önerilmektedir (60, 61). Kusma ve aspirasyon gibi komplikasyonlar ve aspirasyonu takip edebilen akut solunum yetmezliği gelişme riski nedeniyle aktif kömür uygulanması korunmamış havayolu ve fonksiyonel olmayan sindirim sistemi varlığında kontrendikedir (60). Mide yıkama yine 1 saat içinde toksik alımlarda önerilmektedir. Aktif kömür için geçerli olan kontrendikasyonlar bu uygulama için de geçerlidir.

**3- Özgül antidot tedavisi:** Muskarinik reseptör antagonisti atropin ve AChE enzimini serbestleştiren oksimlerin (pralidoksim) verilmesini içerir (18, 19).

**Atropin:** Antimuskarinik bir ilaç olan atropin, OPI ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde etkinliği kanıtlanmış temel antidottur. OPI ve karbamatlı insektisid zehirlenmesinde,

asetilkolinin birikmesi ve kolinerjik reseptörlerin aşırı uyarılması sonucu oluşan kolinerjik bulguların antagonize edilmesinde yararlıdır. Hastaya en kısa zamanda atropin verilmeye başlanması ve dozun yinelenmesi gereklidir. Atropin yetişkinlere 1.5-3 mg, çocuklara 0.05 mg/kg intravenöz yolla bolus olarak verildikten sonra 5 dakika aralıklarla pupil genişliği, solunum sayısı, salgılar, terleme, kalp atım hızı ve kan basıncı izlenir. Atropinizasyon hedefleri (Tablo 3)(18, 19) sağlanıncaya dek intravenöz atropin bu şekilde verilmeye devam edilir. Atropinizasyon sağlandıktan sonra hasta 15 dakikalık aralıklarla izlenir. Bronş sekresyonunda artış yinelerse atropinin sürdürme dozuna geçilir. Yetişkinde 3-5 mg/saat veya 0,02-0,08 mg/kg/saat intravenöz infüzyon, çocukta 0.02-0.05 mg/kg 15 dakikada bir veya 0,02-0,08 mg/kg/saat intravenöz infüzyon. Sürdürme dozunun süresi ve miktarı hastanın durumuna göre belirlenir (18, 62).

**Tablo 3.** Organofosfatlı insektisid zehirlenmesinde atropinizasyon hedefleri

<b>Atropinizasyon hedefleri</b>
Oskültasyonda akciğerlerin hırıltısız olması,
Kalp atım hızının > 80 atım/dakika olması,
Toplu iğne başı olmayan pupil,
Koltuk altının kuru olması,
Sistolik kan basıncının > 80 mmHg olması.

**Oksimler (Pralidoksim, Obidoksim ve HI-6 oksimler):** Oksimler, OPİ tarafından inhibe edilen AChE enziminin reaktivatörüdür. Ancak OPİ ile AChE enzimi arasında oluşan kovalent bağ, zaman geçtikçe sağlamlaşır (aging) ve geri dönüşümsüz bir inhibisyon meydana gelir. Bu nedenle, OPİ zehirlenmelerinde oksimlerin ‘aging’ denilen geri dönüşümsüz enzim fosforilasyonundan önceki ilk 24-48 saat içinde verilmesi önerilmektedir. Ancak “aging” hızı OPİ türüne göre de değişebilmektedir. Yapısında dimetil taşıyanlarda aging hızlı gelişirken (ilk 48 saat), dietil grubu taşıyanlarda daha yavaştır (yaklaşık 1 hafta)(18). İn vitro hayvan deneylerinde ve insan eritrosit çalışmalarında oksimlerin, OPİ ile inhibe edilen AChE enzimini tekrar aktive ettiği gösterilmiştir (63, 64). Ancak, insanlarda yapılan kontrollü klinik

çalışmalarda OPİ zehirlenmelerinin tedavisinde oksimlerin atropin ile birlikte kullanımı, tek başına atropin kullanımı ile karşılaştırıldığında, oksim ve atropinin birlikte kullanılmasının üstünlüğü kanıtlanamamıştır (65). Karbamatlı insektisidler AChE enzimine geri dönüşlü ve kısa süreli bağlandığından bu vakalarda oksimlerin verilme gerekliliği yoktur. Pralidoksimin infüzyon ile verilmesi sonucu baş dönmesi ve görme bulanıklığı oluşabildiği gibi, yüksek hızda uygulama sonucu solunum baskılanması, kalpte ritim bozuklukları (atriyum fibrilasyonu, ventrikül taşikardisi, atriyoventriküler blok ve asistoli gibi), karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kas güçsüzlüğü görülebilmektedir (66). OPİ zehirlenmelerinin tedavisinde antidot kullanımına ilişkin bir meta-analizde, oksimlerin etkisiz ya da zararlı etkileri olabileceği ve hekimlerin OPİ zehirlenmeleri tedavisinde bu antidotu kullanırken dikkatli olmaları gerektiği belirtilmektedir (67).

Ülkemizde oksimlerden pralidoksim (PAM), Conthration® flakon 200 mg ticari adıyla bulunmaktadır. OPİ zehirlenmelerinin tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çocuk ve yetişkinlerde pralidoksim'in 30 mg/kg intravenöz bolus verilmesini izleyen 8mg/kg/saat intravenöz infüzyonla uygulamasıdır (68). Birçok çalışmada önerilen PAM dozları değişiklikler göstermesine (3.5-36 g) karşın, DSÖ'nün önerdiği dozdan daha az oldukları dikkat çekicidir (65, 69). Önerilen tedavi süresi 4-6 günden 22 güne kadar çıkmaktadır. Yetişkinlerde günde en çok 12 g verilmesi önerilmektedir.

### **Araştırma Safhasındaki Antidotlar**

Günümüzde OPİ zehirlenmelerinde kullanılan antidotların ve özellikle oksimlerin etkinliği konusunda değişik görüşlerin bulunması ve uygulanan tüm tedavi yaklaşımlarına karşın ölüm oranının çok yüksek olması nedeniyle, OPİ zehirlenmelerinde kullanılabilecek yeni antidot araştırmaları yapılmaktadır. Araştırılan yeni antidotlardan biri, asetilkolinesteraza bağlanmak için yarışan, geri dönüşümlü bir antikolinesteraz olan Piridostigmin'dir (18, 70). Özgül olmayan bir mekanizma ile merkezi sinir sisteminde hasarı sınırlayan, adenosin ve alfa-2 adrenerjik reseptörler üzerinden etki gösterdiği belirtilen glutamat antagonist ve agonistlerinin etkinliği de araştırılmaktadır (71). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise, bir adenosin A<sub>1</sub> reseptör agonistinin, OPİ zehirlenmesinde görülen salgı artışı, nöbet ve ölümün oluşum süresini azalttığı, diafragma nekrozunu önlediği, ancak kolinerjik bulguların oluşumunu engellemediği belirtilmektedir (72). Diazepam'ın, OPİ zehirlenmesinde ortaya çıkan nöbetlerin tedavisinde kullanıldığı gibi, oluşan ajitasyonun azaltılmasında da

etkili olabileceği öne sürölmektedir (73). Akut OPİ zehirlenmesinde hastanede kalım süresini ve ölüml oranını azalttığı bildirilen magnezyum sülfat, araştırılan diğer bir antidottur (74). Ülkemizde yapılan prospektif klinik çalışmada da, OPİ zehirlenmesinde atropin ve PAM tedavisine ek olarak verilen taze donmuş plazmanın (TDP) intermediate sendrom gelişmesi ve ölüml oranını azalttığı, TDP'nin OPİ tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği, ancak randomize kontrollü klinik ve hayvan çalışmaları ile desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir (32).

**4- Atılımın arttırılması:** OPİ'lerin dağılım hacimlerinin geniş olması ve özellikle yağ dokusunda depolanmaları nedeniyle OPİ zehirlenmesinde hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve exchange transfüzyon yararlı değildir (18).

## **VII. GEREC ve YÖNTEM**

**VII. A. Araştırmanın Tipi:** Geriye dönük, kesitsel, analitik çalışma.

### **VII. B. Çalışmaya Alma ve Dışlama Kriterleri:**

Araştırmamıza 1 Haziran 1993 ile 31 Haziran 2007 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Acil Servise (AS) organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile başvuran hastalar dahil edildi. Tek başına organofosfat ve karbamatlı insektiside maruz kalanlar ile birlikte, organofosfat ve karbamatlı insektisid ile beraber diğer ilaç veya toksik etken alımları da çalışmaya dahil edildi. Organofosfat ve karbamatlı insektisid dışında diğer zehirlenme nedeniyle bildirilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Dosyasına veya zehirlenme bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

### **VII. C. Verilerin Kaydı:**

Çalışmamızda DEÜTF ilaç ve zehir danışma merkezi (ZDM) kayıtlarından, DEÜTF AS'e başvuran ve ZDM'ye danışılan organofosfat ve karbamatlı madde alımlarının protokol numaraları bulundu. Hastane arşivinden protokol numarası ile dosyalarına ulaşılan hastalar için veri toplama formu dolduruldu (Ek.1). Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, başvuru saati, başvuru mevsimi, maruz kaldıkları madde ve miktarı, maruziyet yolu, geliş vital bulguları (kan basıncı, nabız sayısı, solunum sayısı, vücut ısısı, nabız oksimetresi), klinik özellikleri, elektrokardiyografi (EKG) anormallikleri (özellikle QT süresi), ilk ölçülen serum AChE düzeyleri, mekanik ventilasyon uygulanıp uygulanmadığı, izlemde ortaya çıkmış komplikasyonları (intermediate sendrom, pnömoni gibi), hastane içi mortalite bilgileri kaydedildi. Onsekiz yaş altındakiler çocuk, 18 yaş ve üstündekiler erişkin olarak gruplandırıldı. Enzim düzeyi 4,400 IU/L'nin altında olanlar düşük, üstünde olanlar ise normal olarak kaydedildi. Enzim düzeyi 13,500 IU/L'nin üzerinde olan tek hasta enzim düzeyi normal olan gruba dahil edildi. Daha sonra formlardaki veriler Microsoft Access 2000 (9.0.2812, written by Sedat Capar, 2001) bilgisayar programına kaydedildi.

### **VII. D. İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen veriler 'Statistical Package for Social Sciences for Windows 11.0' adlı standart programa kaydedildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında t-testi, sayımla belirlenen değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Elde edilen verilerin  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.



## **VIII. BULGULAR**

DEÜTF AS'e 1993-2007 yılları arasında organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile başvuran 174 hastanın 108'inin (% 62) hastane dosyalarına ve zehirlenme bilgilerine ulaşıldı ve çalışmaya dahil edildi. Diğer hastaların dosyaları hastane arşivlerinde bulunamadı. Bu 108 hastanın 68'i organofosfat içeren insektisid ile zehirlenmelerdi (n=68, % 63).

### **VIII. A. Demografik Özellikler**

#### **VIII. A. 1. Yaş ve cinsiyet:**

Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti sonucu zehirlenme olgularının genel yaş ortalaması  $34.1 \pm 18.6$  olarak saptandı (1-87 yıl). Olguların 15'inin (% 13.9) çocuk, 93'ünün (% 86.1) erişkin olduğu saptandı. Organofosfat ve karbamatlı insektisidlere maruz kalan olguların yaş dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Organofosfat ve karbamatlı insektisidlere maruz kalan olguların yaş dağılımı

<b>Yaş</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Çocuk	15	13.9
Erişkin	93	86.1
<b>Toplam</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>

Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenme olgularının 66'sı erkek (% 61.1) ve 42'si kadındı (% 38.9). Erkek/kadın oranı 1.57 olarak bulundu. Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenme olgularının cinsiyet dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenme olgularının cinsiyet dağılımı

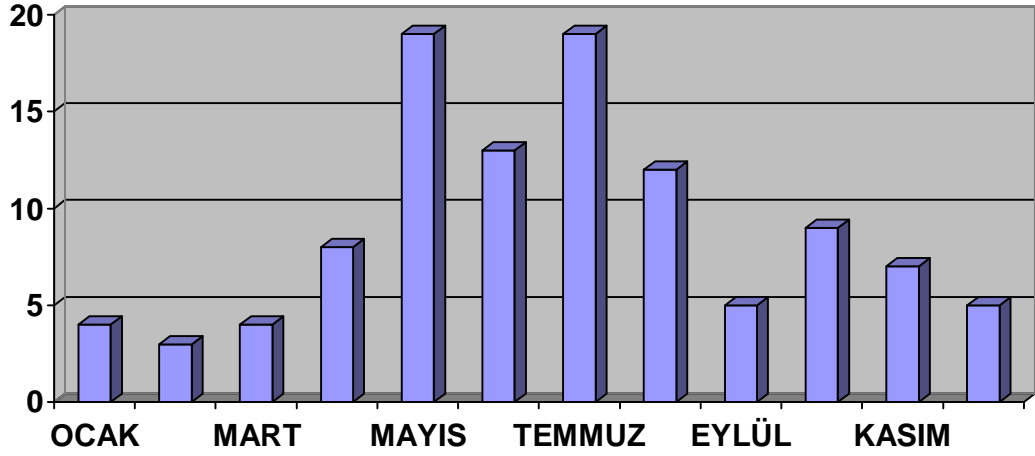
<b>Cinsiyet</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde(%)</b>
Kadın	42	38.9
Erkek	66	61.1
<b>Toplam</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>

## VIII. B.. Başvuru Özellikleri:

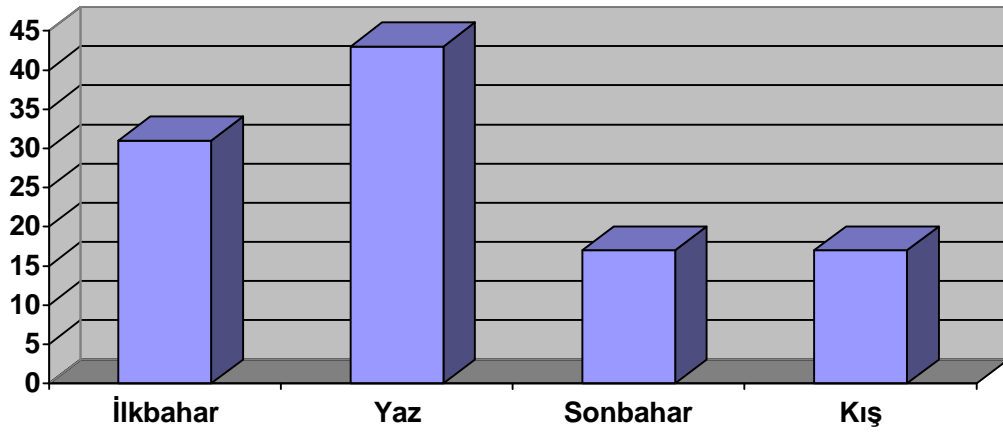
### VIII. B. 1. Başvuru zamanı:

Başvuruların en sık yaz mevsiminde (Haziran, Temmuz, Ağustos) (n=43 % 39.8) aylardan ise Mayıs ve Temmuz aylarında (n=19 % 17.6'ar) olduğu saptandı (Şekil 2-3). Başvuruların en sık 14'er başvuru ile 1999 ve 2001 yıllarında olduğu saptandı (Şekil 4).

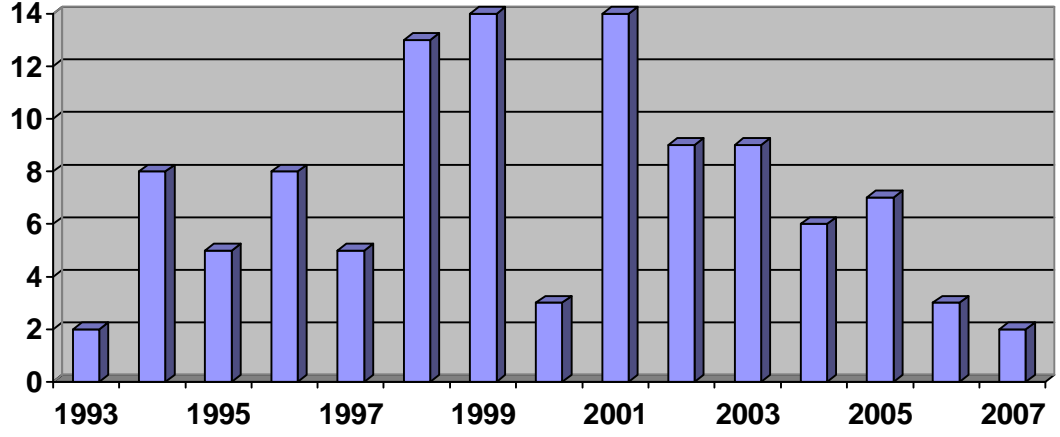
**Şekli 2.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin aylara göre dağılımı.



**Şekil 3.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin mevsimlere göre dağılımı



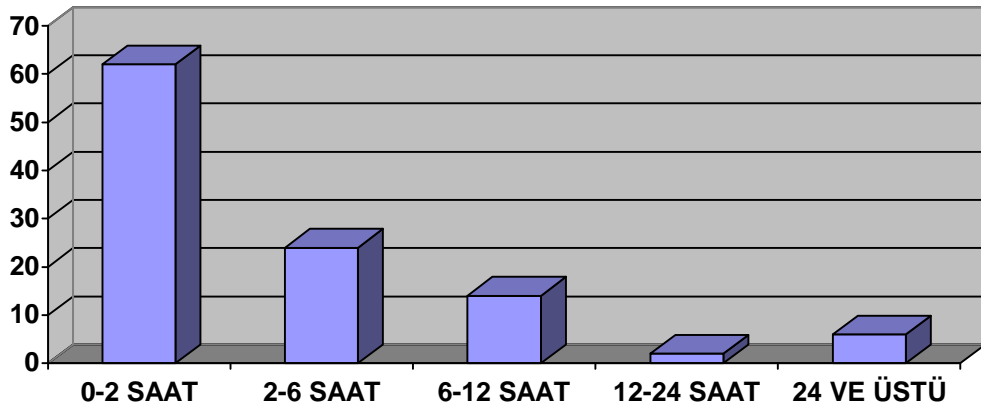
**Şekil 4.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin yıllara göre dağılımı.



#### VIII. B. 2. Başvuru süresi:

Organofosfat ve karbamat içeren insektisid ile zehirlendikten sonra DEÜTF AS'e başvuruların % 57.4'ünün (n=62) ilk 2 saat içinde gerçekleştiği saptandı (Şekil 5).

**Şekil 5.** Zehirlenmeden başvuruya kadar geçen süre dağılımı



### VIII. C. Zehirlenme Özellikleri:

#### VIII. C. 1. Zehirlenme nedeni:

Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin % 53.7'si istemli (intihar girişimi), % 44.4'u istem dışı (kaza, yanlış kullanım), % 1.9'unun ise bilinmeyen nedenlerle olduğu saptandı (Tablo 6).

**Tablo 6.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin, zehirlenme nedenlerine göre dağılımı

Zehirlenme nedeni	Sayı (n)	Yüzde (%)
İntihar girişimi	58	53.7
Kaza ve yanlış kullanım	48	44.4
Bilinmiyor	2	1.9
<b>Toplam</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>

Zehirlenmelerin, kadın olguların % 69.0'unda ve erkek olguların % 43.9'unda istemli alım sonucu meydana geldiği ve cinsiyetler arasında bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Tablo 7)

**Tablo 7.** Zehirlenme nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Zehirlenme Nedeni				Toplam	
	İstemli alım		İstem dışı alım			
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	29	69.0	13	31.0	42	100.0
Erkek	29	43.9	37	56.1	66	100.0
<b>Toplam</b>	<b>58</b>	<b>53.7</b>	<b>50</b>	<b>46.3</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>

$p<0.05$

### VIII. C. 2. Maruz kalım yolları

Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin en sık ağız yoluyla maruziyet sonucu oluştuğu belirlendi (% 69.4) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Organofosfat ve karbamatlı insektisid maruziyeti ile gelişen zehirlenmelerin madde alım yolları

<b>Alım yolları</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Ağız yolu	75	69.4
İnhalasyon	29	26.9
Parenteral	2	1.9
Deri yolu	1	0.9
Bilinmeyen	1	0.9
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>

### VIII. C. 5. Zehirlenme etkenleri:

Organofosfat ve karbamat içeren insektisidlerle zehirlenmelerin 68'inin (% 63.0) organofosfatlı insektisid ile, 10'unun (% 9.3) karbamatlı insektisid ile olduğu saptandı. Tarım ilacı ile zehirlendiği bildirilen ama maruz kaldığı madde adı bilinmeyen 30 olgu saptandı (% 27.8). Diclorvos 27 olgu (% 25.0) ile en sık zehirlenme nedeni olan kimyasal madde olarak bulunurken, methamidophos ise 12 olgu (% 11.1) ile ikinci sırada yer aldı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Maruz kalınan insektisid grupları

Maruz kalınan madde	Sayı (n)	Yüzde (%)
Organofosfatlar	68	63.0
• Dichlorvos	27	25.0
• Methamidophos	12	11.1
• Diazinon	8	7.4
• Clorpyrifos	8	7.4
• Parathion	7	6.5
• Malathion	2	1.9
• Methidathion	1	0.9
• Naled	1	0.9
• Formathion	1	0.9
• Triklorfon	1	0.9
Bilinmeyenler	30	27.8
Karbamatlar	10	9.3
• Methomyl	6	5.6
• CASRN 114-26 (Baygon)	3	2.8
• Karbosülfad	1	0.9

### VIII. C. 6. Zehirlemelerde vital bulgular:

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları sırasıyla 127.47±29.12 mmHg ve 78.61±19.44 mmHg olarak saptandı (Tablo 10).

**Tablo 10.** Olguların vital bulguları

Vital Bulgular	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diastolik kan basıncı (mmHg)	Nabız atım/dakika	Solunum /dakika	Vücut ısısı (°C)	Oksijen Saturasyonu (%)
<b>Ortalama</b>	<b>127.47</b>	<b>78.61</b>	<b>94.83</b>	<b>24.18</b>	<b>36.26</b>	<b>96.25</b>
Median	130.00	80.00	92.00	24.00	36.00	97.00
Standart Deviasyon	29.12	19.44	22.98	2.96	0.49	4.56
Minimum	60.00	24.00	34.00	16.00	35.00	65.00
Maksimum	230.00	127.00	180.00	36.00	38.50	100.00

### VIII. C. 8. EKG bulguları:

Zehirlenme olgularının EKG bulguları incelendiğinde olguların sadece % 13.0'ünde anormallikler saptandı. Organofosfat zehirlenmelerinde görülen QT uzaması sadece bir olguda saptandı. En sık rastlanan EKG anormalliği altı olguda saptanan normal sinüs taşikardisi idi. Ölüm gelişen altı hastanın sadece ikisinde EKG anormalliğine rastlandı. Bir hastada QT uzaması diğer hastada ise sinüs taşikardisi saptandı.

**Tablo 11.** Olguların EKG bulgularına göre dağılımı

EKG anormalliği bulgusu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	94	87.0
Var	14	13.0
• Normal sinüs ritmi	94	87.0
• Sinus bradikardisi	1	0.9
• Sinus taşikardisi	6	5.6
• Atriyal fibrilasyon	4	3.7
• QT uzaması	1	0.9
• Sağ dal bloğu	1	0.9
• Paroksizmal atriyal taşikardi	1	0.9
<b>Toplam</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>

### VIII. C. 9. Serum Asetilkolinesteraz düzeyleri:

Çalışmaya alınan 108 hastanın 27'sinin dosya bilgilerinde serum AChE düzeyine ulaşılamadı. Serum AChE düzeyinin hastanemizde ölçülen normal değerleri 4400-13500 IU/L arası idi. Çalışmaya alınan kalan 81 hastanın AChE düzey ortalamaları  $3167 \pm 3503$  IU/L olarak bulundu. (31-13685 IU/L) Hastaların % 69.1'inin AChE düzeyi düşük, % 30.9'unun AChE düzeyleri normal olarak saptandı.

**Tablo 12.** Olguların Serum AChE düzeyine göre dağılımı

Serum AChE düzeyi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Düşük	56	51.9
Normal	25	23.1
Bilinmeyen	27	25.0
<b>Toplam</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>

### VII.C.9.Entübasyon özellikleri:

Yaş gruplarına göre entübasyon oranları karşılaştırıldığında çocuklarda entübasyon gerektiren hasta olmadığı ve tüm entübasyonların erişkin yaş grubunda gerçekleştiği saptandı.

AChE düzeyi ortalaması ile entübasyon uygulamaları karşılaştırıldığında entübasyon uygulamasına gerek duyulmayan grupta AChE düzeyi ortalaması  $3843.55 \pm 3680.44$  IU/L iken entübasyon uygulamasına gerek duyulan grupta AChE ortalaması  $1103.90 \pm 1718.92$  IU/L olarak saptandı. Bu fark anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ )

**Tablo 13.** Entübasyon uygulanan ve uygulanmayan olgularda ortalama AChE düzeyleri

Entübasyon uygulandı	Sayı (n)	Yüzde (%)	AChE düzey ortalaması (IU/L)	Standart sapma (IU/L)
Hayır	61	75.3	3843.55	3680.44
Evet	20	24.7	1103.90	1718.92
<b>Toplam</b>	<b>81</b>	<b>100.0</b>		

$p < 0.01$



### VIII. C. 11. Komplikasyonlar:

Olgularımızın sadece % 12.0'sinde komplikasyon geliştiği saptandı. En sık görülen komplikasyon pnömoni idi.

**Tablo 14.** Komplikasyonların vakalara göre dağılımı

<b>Komplikasyon</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Yok	95	88,0
Pnömoni	6	5,6
İntermediate sendrom	1	0,9
Bakteriyemi	1	0,9
Batın absesi	1	0,9
ATN	1	0,9
Subglottik stenoz	2	1,9
İleus	1	0,9
<b>Toplam</b>	<b>108</b>	<b>100,0</b>

Yaş gruplarına göre komplikasyonlar karşılaştırıldığında tüm komplikasyonların erişkin grupta olduğu, çocuklarda komplikasyon gelişmediği saptandı.

AChE düzeyi ortalamaları ile gelişen komplikasyonlar karşılaştırıldığında komplikasyon gelişmeyen olgularda AChE düzeyi ortalaması  $3589.95 \pm 3613.61$  IU/L iken komplikasyon gelişen grupta AChE düzey ortalaması  $735.66 \pm 985.81$  IU/L olarak saptandı. Bu fark anlamlı bulundu ( $p<0.01$ )(Tablo 15).

**Tablo 15.** Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olgularda ortalama AChE düzeyleri

<b>Komplikasyon</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>	<b>AChE düzey ortalaması (IU/L)</b>	<b>Standart sapma (IU/L)</b>
Yok	69	85.2	3589.95	3613.61
Var	12	14.8	735.66	985.81
<b>Toplam</b>	<b>81</b>	<b>100.0</b>		

$p<0.01$

### VIII. C. 12. Mortalite:

Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın altısında ölüm geliştiği saptandı (% 5.6) Bu olguların cinsiyetlere göre dağılımı tablo 16'da belirtildi. Yaş grupları ile mortalite karşılaştırıldığında çocuklarda hiç ölüm gelişmediği tüm ölümlerin erişkin yaş grubunda geliştiği saptandı.

Ölüm gelişen hastaların AChE düzey ortalamalarına bakıldığında ölüm gelişmeyen gruba göre AChE düzey ortalamalarının daha düşük olduğu saptandı ve bu fark anlamlı bulundu ( $3369.46 \pm 3562.56$ ,  $637.50 \pm 502.55$  IU/L,  $p < 0.01$ , sırasıyla).

**Tablo 16.** Ölüm gelişen hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Ölüm				Toplam	
	Yok		Var			
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	39	92.9	3	7.1	42	100.0
Erkek	63	95.5	3	4.5	66	100.0
<b>Toplam</b>	<b>102</b>	<b>94.4</b>	<b>6</b>	<b>5.6</b>	<b>108</b>	<b>100.0</b>

**Tablo 17.** Ölüm gelişen ve gelişmeyen olgularda ortalama AChE düzeyleri

Ölüm	Sayı (n)	Yüzde (%)	AChE düzey ortalaması (IU/L)	Standart sapma (IU/L)
Yok	75	92.6	3369.46	3562.56
Var	6	7.4	637.50	502.55
<b>Toplam</b>	<b>81</b>	<b>100.0</b>		

$p < 0.01$

## IX. TARTIŞMA

Pestisidler; insektisid, herbisid, rodentisid fungusidler ve fumigantlar olarak sınıflandırılan daha çok tarım ve sanayide kullanılan ama kaza, intihar amaçlı veya mesleki nedenlerle insanların da sıkça maruz kaldığı ve ciddi zehirlenme belirtileri gösteren bir grup kimyasal ajandır (1). İnsektisidler, yüksek dozda alındıklarında SSS, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi üzerine toksik etkiler oluşturabilir. Çalışmamızda, 1993-2007 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Acil Servisine (AS) organofosfat ve karbamatlı insektisidlere maruziyet sonucu zehirlenme nedeni ile başvuran olguların analizi yapıldı.

Dünyada her yıl üç milyon kişinin tarım ilaçları ile zehirlendiği ve bunların yaklaşık 200,000'inin ölüm ile sonuçlandığı bildirilmektedir (2). Ülkemizde de Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi'ne bildirilen zehirlenme olgularının % 8.8'ini tarım ilaçları ile zehirlenmelerin oluşturduğu, bunların da % 47.6'sından organofosfatların sorumlu olduğu saptanmıştır (5).

Organofosfat ve karbamat içeren insektisid ile maruziyet sonucu zehirlenme tüm yaş gruplarında gelişebilmektedir. Literatürde en sık etkilenen yaş grubu farklılıklar göstermektedir. Yürümez ve arkadaşlarının yaptıkları 220 olguluk çalışmada olguların % 40.5'inin 15-24 yaş grubunda olduğu saptanmıştır (75). Al ve arkadaşlarının 165 olguyu inceledikleri çalışmada da olguların % 74.9'unun 25 yaş altında olduğu ve genel yaş ortalamalarının 20,9 olduğu bildirilmiştir(76). Nagami ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık etkilenen yaş grubu % 22 ile 60-69 yaşlar arasındaki olgular olarak bildirilmiştir. İkinci ve üçüncü sırada % 20 ile 50-59 yaşları arasındaki olgular ve % 16 ile 70-79 yaş arasındaki olgular bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda olguların genel yaş ortalaması 34.1±18.6 olarak saptandı. Olguların 15'inin (% 13.9) çocuk, 93'ünün (% 86.1) erişkin yaş grubunda olduğu saptandı (1-87 yaş). Yaş gruplarındaki bu farkların toplumlar arasındaki kültürel farklılıklardan kaynaklandığı düşünülebilir.

Organofosfat ve karbamat içeren insektisid ile maruziyet sonucu gelişen zehirlenmelerin erkek/kadın oranı 1.57 olarak bulundu. Olguların 66'sı erkek (% 61.1) ve 42'si kadındı (% 38.9). Bu oran Nagami ve arkadaşlarının çalışmasındaki oranlarına benzer bulunmuştur (% 60/40) (11). Yürümez ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada bu oran % 60 kadın ve % 40 erkek olgu şeklinde tersine dönmüştür (75). Al ve arkadaşlarının Diyarbakır'da yapmış oldukları çalışmada kadın olguların oranı % 94, erkek olguların oranı % 6 olarak bulunmuştur

(76). Yine Doğu Anadolu bölgesinde Şahin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kadınların oranı % 67.1 bulunmuştur (77). Tsai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erkek/kadın oranı 2 olarak saptanmıştır (13). Literatürde en sık etkilenen cinsiyet konusunda fikir birliği bulunmasa da intihar amaçlı madde alımı konusunda genel bilgiler vardır. Endüstriyel toplumlarda intihar girişimi erkeklerde 2-3 kat fazladır (78). İntihar amaçlı olmayan istemli kendine zarar verme davranışı ise kadınlarda daha fazladır (79).

Organofosfat ve karbamat içeren insektisid ile maruziyet sonucu zehirlenmeden sonra DEÜTF Acil Servisine başvuru zamanına bakıldığında başvuruların % 57.4'ünün ilk 2 saat içinde gerçekleştiği saptandı. Bu oran Al ve arkadaşlarının çalışmasında % 47.9 olarak bulunmuştur (76). Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama başvuru süresi  $4.4 \pm 3.7$  saat olarak bulunmuştur (77).

Organofosfat ve karbamat içeren insektisid ile maruziyet sonucu gelişen zehirlenmelerin % 53.7'si istemli (intihar girişimi), % 44.5'i istem dışı (kaza, yanlış kullanım), % 1.9'unun ise bilinmeyen nedenlerle olduğu saptandı. Agarwal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların % 67.4'ünün istemli alım ile % 32.6'sının kaza veya yanlış kullanım sonucu zehirlendiği saptanmıştır (30). Yürümez ve arkadaşlarının çalışmasında olguların % 75.9'unun istemli alım ile zehirlendiği saptanmıştır (75). Al ve arkadaşlarının çalışmasında da istemli zehirlenmelerin oranı % 94.5 olarak bulunmuştur (76). Nagami ve arkadaşlarının çalışmasında intihar amaçlı pestisid alımının tüm pestisid zehirlenmelerine oranı % 70 olarak bulunmuştur (11). Çalışmamızda kadın olgulardaki istemli alımların (% 69.0) erkek olgulardan (% 43.9) anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Şahin ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer olarak kadınlarda intihar girişimi oranının (% 75.4) erkeklerden (% 46.4) anlamlı olarak fazla olduğu bildirilmiştir (77). Güloğlu ve arkadaşlarının Diyarbakır'da yaptıkları ve tüm zehirlenmeleri kapsayan bir çalışmada istemli madde alım oranı % 63.5 olarak bulunmuştur (80). Yine Adana'da yapılan ve tüm zehirlenmeleri kapsayan bir çalışmada istemli alım ile zehirlenen olguların %71'inin kadın olgular olduğu bulunmuştur(81). Yine aynı çalışmada istemli zehirlenme ile başvuran olguların oranı % 71.5 olarak saptanmıştır.Organofosfat ve karbamat içeren insektisid ile maruziyet sonucu gelişen zehirlenme başvurularının en sık ağız yoluyla maruziyet (% 69.4) sonucu olduğu belirlendi (75) Yürümez ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ağız yoluyla alım ile zehirlenme oranı % 86.8 bulunmuştur (75). Al ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran % 97 olarak bulunmuştur (76).

Organofosfat ve karbamat içeren insektisid ile maruziyet sonucu gelişen zehirlenme olgularında en sık organofosfat içeren insektiside maruziyet saptandı. Olguların 68'inin (% 63) organofosfatlı insektisid ile, 10'unun (% 9.3) karbamatlı insektisid ile zehirlendiği saptandı. Tarım ilacı ile zehirlendiği bildirilen ama maruz kaldığı madde adı bilinmeyen 30 olgu saptandı (% 27.8). En sık zehirlenme nedeni olan kimyasal madde olarak dichlorvos 27 olgu (% 25) ile ilk sırada yer alırken, ikinci sırada methamidophos 12 olgu (% 11.1) ile yer almıştır. Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada da dichlorvosun en sık maruz kalınan ajan olduğu belirtilmiştir (65, 75). Bu sonuçlar dichlorvos'un Türkiye'de en sık kullanılan ve satılan ajanlardan biri olması ile açıklanabilir. Literatürde maruz kalınan ajanlara göre klinik özelliklerin ve mortalite oranlarının farklı değerlendirilmesi gerektiği ve tüm organofosfatlı veya karbamatlı insektisidlerin aynı özelliklerde sonuçlarla izlenmediği bildirilmiştir (82). Bu çalışmada Dimethoat ve Fenthion ile gelişen zehirlenmelerin Chlorpyrifos'a göre daha ciddi seyrettiği belirtilmiştir. Agarwal ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da maruz kalınan maddenin yapısı ve miktarının mortalite üzerinde etkisi olduğu belirtilmiştir (30).

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları sırasıyla  $127\pm 29$  mmHg ve  $78\pm 19$  mmHg olarak saptandı. Zehirlenme olgularının EKG bulguları incelendiğinde olgularımızın sadece % 13'ünde anormallikler saptanmıştır. En sık görülen EKG anormalliği % 5.6 oranda saptanan sinüs taşikardisi olmuştur. Organofosfat zehirlenmelerinde görülen QT uzaması ise sadece bir olguda saptanmıştır. Agarwal ve arkadaşlarının çalışmasında sinüs taşikardisi olguların % 25.3'ünde saptanmıştır (30).

Çalışmamıza dahil edilen ve serum AChE düzeyine ulaşılan 81 hastanın serum AChE düzey ortalamaları  $3167 \pm 3503$  IU/L olarak bulundu. Saptanan en düşük enzim düzeyi 31 IU/L en yüksek düzey ise 13685 IU/L olarak kaydedildi. Serum AChE düzeyi laboratuvar değerlerine göre normal ve düşük olarak gruplandırıldığında ise hastaların % 69.1'inin enzim düzeyleri düşük, % 30.9'unun enzim düzeyleri normal olarak saptanmıştır. Literatürde AChE düzeyi ile zehirlenme ciddiyeti arasındaki ilişki tartışmalıdır. Midtling ve arkadaşlarının bir çalışmasında bazı hastalarda orta veya ciddi zehirlenme bulgularına rağmen eritrosit AChE düzeyi bazal durumuna göre % 50 azalmasına rağmen halen normal sınırlarda saptanmıştır (57). Peedicayil ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da kronik olarak organofosfatlı insektiside maruz kalan işçilerde, normal kişilere göre OPI'lerle zehirlenmelerde klinik bulgular ile enzim düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (58). Serum AChE düzeyi ile mekanik ventilasyon gereksinimi arasındaki ilişki konusunda da literatürde değişik sonuçlara

rastlanmaktadır. Nouria ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada serum AChE düzeyi ortalamaları ile mekanik ventilasyon gereksinimi arasında bir bağlantı bulunmamıştır (14). 1997 yılında yapılan bir çalışmada ise serum kolinesteraz düzeyleri ciddi düzeyde azalmış hastaların % 75'inin mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterdiği bildirilmiştir (12). Çalışmamızda AChE düzeyi ortalaması ile mekanik ventilasyon uygulamaları karşılaştırıldığında, mekanik ventilasyon uygulamasına gerek duyulan grupta AChE ortalaması ( $1103.90 \pm 1718.92$  IU/L), mekanik ventilasyon uygulamasına gerek duyulmayan gruba ( $3843.55 \pm 3680.44$  IU/L) göre anlamlı oranda düşük bulundu. AChE düzeyi ortalamaları ile gelişen komplikasyonlar karşılaştırıldığında, komplikasyon gelişen grupta AChE düzey ortalaması ( $735.66 \pm 985.81$  IU/L), komplikasyon gelişmeyen olgulardan ( $3589.95 \pm 3613.61$  IU/L) anlamlı olarak düşük saptandı. Literatürde serum AChE düzeyi ile ölüm ilişkisine bakıldığında yine farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Tsai ve arkadaşlarının çalışmasında serum AChE düzeyi ile zehirlenme ciddiyeti ve ölüm arasında anlamlı bir bağlantı bulunmamıştır (15). Brahmi ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise eritrosit AChE düzeyindeki ciddi azalma, koma, solunum yetmezliği, hemodinamik dengesizlikler ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda ölüm gelişen hastaların serum AChE düzey ortalamalarına ( $637.50 \pm 502.55$ ) bakıldığında ölüm gelişmeyen gruba göre ( $3369.46 \pm 3562.56$ ) anlamlı olarak düşük olduğu saptandı.

Olgularımızın sadece % 12'sinde komplikasyon geliştiği saptandı. En sık saptanan komplikasyon hastaların altısında görülen pnömoni olarak saptanmıştır. Çalışmamızda serum AChE düzeylerinin komplikasyon gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Serum AChE düzeyi ile klinik seyir ve mortalite ilişkili olabileceğinden daha düşük serum enzim düzeylerinde daha fazla komplikasyon gelişebileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde benzer sonuçlar bulunmadığından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikardır.

Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın altısında ölüm gelişmiştir (% 5.6). Bu oran Al ve arkadaşlarının çalışmasında % 14 olarak bulunmuştur (76). Yürümez ve arkadaşlarının çalışmasında da % 9.1 olarak saptanmıştır (75). Bu çalışmada ayrıca ölümlerin % 25'i 75 yaş ve üstü yaş grubundan olmuştur ve yaşlıların azalmış fizyolojik rezervlerinin mortaliteyi arttıran önemli bir unsur olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ölüm gelişen hastaların serum AChE düzeyleri ölüm gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

## **XI. SONUÇLAR**

1993-2007 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Acil Servisine (AS) tarım ilacı ile zehirlenme nedeni ile başvuran olguların maruz kaldığı insektisidler içinde ilk sıraları organofosfatlı ve karbamatlı insektisidler almaktadır. Bu sonuçlar, Türkiye'den üniversite hastanelerinden bildirilen sınırlı sayıdaki olgular ile Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen insektisid zehirlenmelerine benzerdir. Ülkemizde ve dünyada halen büyük bir halk sağlığı problemi olan organofosfat ve karbamat içeren insektisidlerle olan zehirlenmeler özellikle gelişmekte olan ülkelerde sık görülür. Ciddi zehirlenmelere yol açan, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan bu tip zehirlenmeleri kapsayan çalışmamızda serum AChE düzeyinin mekanik ventilasyon uygulanan, komplikasyon ve ölüm gelişen olgularda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Çalışmamızın sonuçları serum AChE düzeyinin organofosfat ve karbamatlı insektisid zehirlenmelerinde klinik seyir ve mortaliteyi değerlendirmek için yararlı bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

## **XII. KAYNAKLAR**

- 1- Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, Herbicides, Rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 6<sup>th</sup> ed. New York NY, McGraw-Hill 2004; 1134-1143
- 2- Jeyaraatnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. World Health Stat Q 1990; 43: 139-144
- 3- Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC et al. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. Clin Tox 2006; 44: 803-932
- 4- Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2004; 22: 335-404
- 5- Kalkan S, Erdogan A, Aygoren O et al. Pesticide poisonings reported to Drug and Poison Information Center (DPIC) in Izmir, Turkey. Vet Hum Toxicol 2003; 45: 50-52
- 6- Dülger E, Ege B, Ertürk S et al. Tarımsal ilaçlarla intihar olgularının incelenmesi. Adli Tıp Dergisi 1994; 10: 37-41
- 7- Salaçin S, Şen F, Alper B. Adana'da 1983-1989 yılları arasında görülen akut fatal pestisid zehirlenmesi olgularının değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi 1993; 9: 37-43
- 8- Ozturk MA, Kelestimur F, Kurtoglu S. Anticholinesterase poisoning in Turkey—clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. Human Exp Toxicol 1990; 9: 273-279
- 9- Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: A continuing tragedy in developing countries. Int J Epidemiol 2003; 32: 902-909
- 10- Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. BMJ 2004; 328: 42-44
- 11- Nagami H, Nishigaki Y, Matsushima S et al. Hospital-based survey of pesticide poisoning in Japan, 1998-2002. Inter J Occup Environ Hlth 2005; 11: 180-84
- 12- Yamashita M, Yamashita M, Tanaka J. Human mortality in organophosphate poisonings. Vet Human Toxicol 1997; 39: 84-85



- 13- Brahma N, Mokline A, Kouraichi N et al. Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 822-7
- 14- Noura S, Abroug F, Elatrous S et al. Prognostic value of serum cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Chest* 1994; 106: 1811-1814
- 15- Cardon N, Vaillant C, Cren P et al. Acute organophosphorus pesticide poisoning and cholinesterases activities. *Ann Biol Clin* 2005; 63: 329-34
- 16- Aygun D, Doganay Z, Altintop L et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 903-10
- 17- Kamel F, Engel LS, Gladen BC et al. Neurologic symptoms in licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 243-250
- 18- Tuncok Y, Aksay Hocaoglu N. Organofosfatlı İsektisidlerle Zehirlenme, Turkiye Klinikleri *J Surg Med Sci* 2006; 2: 69-73
- 19- SB, RSHMB, Hıfzıssıha Mektebi Müdürlüğü, SB-HM-2007/14
- 20- Besser R, Gumann L. Intoxication with organophosphorus compounds. In: Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of clinical neurology*, Amsterdam, Elsevier 1994; 151–181
- 21- Berger AR, Schaumburg HH. Effect of occupational and environmental agents on the nervous system. In: Bradley W G, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, (editors). *Neurology in Clinical Practice*. Boston, Butterworth-Heinemann 1996; 1389–1401
- 22- Richard F. Clark. Insecticides: Organophosphorus compounds and carbamates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 7th edition, USA, The McGraw-Hill Companies 2002; 1346-1378
- 23- Buckley NA, Eddleston M, Dawson AH. The need for translational research on antidotes for pesticide poisoning. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32(11): 999-1005
- 24- Ellenhorn MJ. Pesticides. In: Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J, eds. *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd edition, USA, Williams and Wilkins 1997; 1614-1662
- 25- Brown MA, Brix KA. Review of health consequences from high-, intermediate- and low-level exposure to organophosphorus nerve agents. *J Appl Toxicol* 1998; 18: 393–408

- 26- Kamijo Y, Soma K, Uchimiya H. A case of serious organophosphate poisoning treated by percutaneous cardiopulmonary support. *Vet Human Toxicol* 1999; 41(5): 326-328
- 27- Kecik Y, Yorukoglu D, Saygin B. A case of acute poisoning due to organophosphate insecticide. *Anaesthesia* 1993; 48: 141-143
- 28- Karki P, Ansari JA, Bhandary S et al. Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J* 2004; 45: 385-389
- 29- Bardin PG, Van Eeden SF, Joubert JR. Intensive care management of acute organophosphate poisoning. A 7-year experience in the western Cape. *S Afr Med J* 1987; 72: 593-597
- 30- Agarwal SB. A clinical, biochemical, neurobehavioral, and sociopsychological study of 190 patients admitted to hospital as a result of acute organophosphorus poisoning. *Environ Res* 1993; 62: 63-70
- 31- Saadeh AM, Farsakh NA, Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* 1997; 77: 461-464
- 32- Guven M, Sungur M, Eser B. The effect of plasmapheresis on plasma cholinesterase levels in a patient with organophosphate poisoning. *Human Experiment Toxicol* 2004; 23: 365-368
- 33- Thompson JW, Stocks RM. Brief bilateral vocal cord paralysis after insecticide poisoning. *Arch Otolaryngol-Head Neck Surg* 1997; 123: 93-96
- 34- Chuang FR, Jang SW, Lin JL. QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 451-453
- 35- Grmec S, Mally S, Klemen P. Glasgow Coma Scale Score and QTc interval in the prognosis of organophosphate poisoning. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 925-930
- 36- Lin CL, Yang CT, Pan KY et al. Most common intoxication in nephrology ward organophosphate poisoning. *Renal failure* 2004; 26(4): 349-354
- 37- Munidasa UADD, Gawarammana IB, Kularatne SAM et al. Survival pattern in patients with acute organophosphate poisoning receiving intensive care. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(4): 343-347
- 38- Mattingly JE, Sullivan JE, Spiller HA. Intermediate syndrome after exposure to chlorpyrifos in a 16-month-old female. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39(3): 305

- 39- Burgess ED, Audette RJ. Limited effectiveness of charcoal hemoperfusion in malathion poisoning. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 410-412
- 40- Bjornsdottir US, Smith D. Case report - South African religious leader with hyperventilation, hypophosphataemia, and respiratory arrest. *The Lancet* 1999; 354: 2130
- 41- Joubert J, Joubert PH. Chorea and psychiatric changes in organophosphate poisoning. *S Afr Med J* 1988; 74: 32-34
- 42- Wadia RS, Chitra S, Amin RB. Electrophysiological studies in acute organophosphate poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1442-1448
- 43- Benson B, Tolo D, McIntire M. Is the intermediate syndrome in organophosphate poisoning the result of insufficient oxime therapy *J Toxicol - Clin Toxicol* 1992; 30: 347-349
- 44- Johnson MK. Delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: mechanism and challenge. *CRC Critical Care Reviews. Toxicology* 1975; 3: 289-316
- 45- Done AK. The great equalizers II. anticholinesterases. *Emerg Med* 1979; 173-175
- 46- Harputluoglu MMM, Kantarceken B, Karıncaoglu M et al. Acute pancreatitis: an obscure complication of organophosphate intoxication. *Human Experi Toxicol* 2003; 22: 341-343
- 47- Lee WC, Yang CC, Deng JF. The clinical significance of hyperamylasemia in organophosphate poisoning. *J Toxicol - Clin Toxicol* 1998; 37: 673-681
- 48- Meller D, Fraser I, Kryger M. Hyperglycemia in anticholinesterase poisoning. *Canad Med Assoc J* 1981; 124: 745-748
- 49- Murray JC, Stein F, McGlothlin JC. Prolongation of the prothrombin time after organophosphate poisoning. *Pediatr Emerg Care* 1994; 10: 289-290
- 50- Guloglu C, Aldemir M, Orak M et al. Dichlorvos poisoning after intramuscular injection. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 328-330
- 51- Karalliedde L, Henry JA. Effects of organophosphates on skeletal muscle. *Human Exp Toxicol* 1993; 12: 289-296
- 52- Namba T. Diagnosis and treatment of organophosphate insecticide poisoning. *Med Times* 1972; 100: 100-126
- 53- Jamal GA, Hansen S, Julu PO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicology* 2002; 181: 23-33

- 54- Muller FO, Hundt HKL. Chronic organophosphate poisoning. *S Afr Med J* 1980; 57: 344-345.
- 55- Milby TH. Prevention and management of organophosphate poisoning. *JAMA* 1971; 216: 2131-2133
- 56- Klemmer HW, Reichert ER, Yauger WL Jr. Five cases of intentional ingestion of 25% diazinon with treatment and recovery. *Clin Toxicol* 1978; 12: 435-444
- 57- Midtling JE, Barnett PG, Coye MJ. Clinical management of field worker organophosphate poisoning. *West J Med* 1985; 142: 514-518
- 58- Peedicayil J, Ernest K, Thomas M et al. The effect of organophosphorus compounds on serum pseudocholinesterase levels in a group of industrial workers. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10(4): 275-278
- 59- Davies JE, Peterson JC. Surveillance of occupational, accidental, and incidental exposure to organophosphate pesticides using urine alkyl phosphate and phenolic metabolite measurements. *Ann Acad Sci* 1997; 837: 257-268
- 60- Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 721-741
- 61- USP DI. Volume I - Drug information for the health care professional, World Color Book Services, Taunton, MA, 2002
- 62- Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 2004; 8(6): 391-397
- 63- Worek F, Kirchner T, Backer M et al. Reactivation by various oximes of human erythrocyte acetylcholinesterase inhibited by different organophosphorus compounds. *Arch Toxicol* 1996; 70: 497-503
- 64- Kassa J, Cabal J. A comparison of the efficacy of a new asymmetric bispyridinium oxime BI-6 with presently used oximes and H oximes against sarin by in vitro and in vivo methods. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18(9): 560-565
- 65- Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5: 211-215

- 66- Medicis JJ, Stork CM, Howland MA, et al. Pharmacokinetics following a loading plus a continuous infusion of pralidoxime compared with the traditional short infusion regimen in human volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 289–295
- 67- Peter JV, Moran JL, Graham P et al. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006; 34(2): 502-510
- 68- Eddleston M, Szinicz L, Eyer P et al. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: A systematic review of clinical trials. *Q J Med* 2002; 95: 275–283
- 69- Cherian MA, Roshini C, Visalakshi J et al. Biochemical and clinical profile after organophosphate poisoning-A placebo-controlled trial using pralidoxime. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 427–431
- 70- Tuovinen K, Kaliste-Korhonen E, Raushel FM et al. Phosphotriesterase, pralidoxime-2-chloride (2-PAM) and eptastigmine treatments and their combinations in DFP intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141: 555–560
- 71- Van H, Bueters TJH. Protective activity of adenosine receptor agonists in the treatment of organophosphate poisoning. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 438–441
- 72- Kalkan S, Ergur BU, Akgun A et al. Efficacy of an adenosine A<sub>1</sub> receptor agonist compared with atropine and pralidoxime in a rat model of organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24(7): 369-375
- 73- Eddleston M, Singh S, Buckley N. Acute organophosphorus poisoning. *Clin Evid* 2004; 12: 1938–1950
- 74- Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A et al. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23: 565-569
- 75- Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y et al. Acute Organophosphate Poisoning in University Hospital Emergency Room Patients *Intern Med* 2007; 46: 965-969
- 76- Al B, Gullu MN, Kucukoner M et al. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine organofosfat zehirlenmeleri ile başvuran hastaların demografik özellikleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2006; 4: 5-13
- 77- Şahin HA, Şahin İ, Arabacı F. Sociodermographic factors in organophosphate poisonings: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22: 349-353

- 78- Cantor CH. Suicide in the Western World In Hawton K, van Heeringen K (eds). The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide. Chichester: John Wiley and Sons Ltd 2000; 9-28
- 79- Platt S, Bille-Brahe U, Kerkhof A et al. Parasuicide in Europe: theWHO/EURO multicentre study on parasuicide. I. Introduction and preliminary analysis for 1989. Acta Psychiatr Scand 1992; 85: 97–104
- 80- Güloğlu C, Kara İH. Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency department in Diyarbakir, Turkey. Hum Exp Toxicol 2005; 24: 49-54
- 81- Seydaoğlu G, Satar S, Alparslan N. Frequency and Mortality Risk Factors of Acute Adult Poisoning in Adana, Turkey 1997-2002. Mt Sinai J of Med 2005; 72: 393-401
- 82- Eddleston M, Eyer P, Worek F et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. Lancet. 2005; 366: 1452-1459

## Ek 1. Veri Toplama Formu

# ORGANOFOSFAT VE KARBAMAT İÇEREN İNSEKTİSİD MARUZİYETİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN SERUM ASETİL KOLİNESTERAZ DÜZEYLERİ İLE KLİNİK SEYİR VE MORTALİTELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Araş.Gör. Dr. Necip KAHRAMAN Uzmanlık Tezi

Adı-soyadı/ Protokol:	
Yaş:	
Cinsiyet:	<input type="checkbox"/> kadın <input type="checkbox"/> erkek
Başvuru tarihi:	...../...../.....
Mevsim:	<input type="checkbox"/> İlkbahar <input type="checkbox"/> Yaz <input type="checkbox"/> Sonbahar <input type="checkbox"/> Kış
Başvuru saati:	<input type="checkbox"/> 2 saat ve altı <input type="checkbox"/> 2-6 saat <input type="checkbox"/> 6-12 saat <input type="checkbox"/> 12-24 saat <input type="checkbox"/> 24≥ saat
Maruz kalınan madde:	
Miktarı (ml)	.....
Zehirlenme nedeni	İntihar Kaza Yanlış kullanım Mesleki Bilinmiyor
Maruz kalım şekli:	Oral İnhalasyon Parantral Dermal Göz Diğer
Alınan İnsektisid Grubu:	Karbamatlı Organofosfatlı
Birlikte alınan ilaçlar	
Bulgular	Aseptomatik Semptomatik
Benzer öykü:	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok
Kan basıncı:	.....mmHg
Nabız:	...../dakika
Vücut ısısı:	.....C
Pulse oksimetre:	.....%
Klinik Derecesi	Hafif: Bulantı, yorgunluk, bitkinlik, hafif kas zayıflığı, diyaresiz karın ağrısı Orta: Sekresyon, lakrimasyon, ürinyasyon, defekasyon, gastrointestinal rahatsızlık, kusma (SLUDGE) ve/veya tremor, kas zayıflığı, fasikülasyonlar, konfüzyon, letarji, anksiyete Ağır: SLUDGE, respiratuar yetmezlik, kas zayıflığı, fasikülasyonlar, koma, paraliziler, nöbet, otonom disfonksiyon
GKS skoru:	E.....M.....V
Komorbid hastalıklar:	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> KAH <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> KKY <input type="checkbox"/> AF <input type="checkbox"/> KOAH/Astım <input type="checkbox"/> SVO <input type="checkbox"/> KBY
Uygulanmış dekontaminasyon yöntemleri:	Kusturma Mide Lavajı Aktif kömür Sabunlu su ile yıkama Diğer
EKG:	QT uzaması: <input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok Diğer bulgu:.....
Serum AChE düzeyi:	.....IU/L
Hastanede kalış süresi:	.....saat
Entübasyon:	<input type="checkbox"/> var <input type="checkbox"/> yok
Atropin:	<input type="checkbox"/> verildi <input type="checkbox"/> verilmedi
Pralidoksim:	<input type="checkbox"/> verildi <input type="checkbox"/> verilmedi
Komplikasyon:	<input type="checkbox"/> var (.....) <input type="checkbox"/> yok
Sonuç analizi:	<input type="checkbox"/> Anestezi yoğun bakım ünitesi <input type="checkbox"/> Dahiliye yoğun bakım ünitesi <input type="checkbox"/> Servis (.....) <input type="checkbox"/> Acil servisten taburcu <input type="checkbox"/> Kendi isteği ile taburcu <input type="checkbox"/> Sevk <input type="checkbox"/> Diğer (.....)

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

Tarih ve Sayı: 23.07.2007/ 280

**Etik Kurul Üveleri**

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI  
Prof.Dr.Tunç ALKIN  
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR  
Doç.Dr.Ayça Arzu SAYINER  
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK  
Doç.Dr.Mustafa SEÇİL  
Doç.Dr.Murat DUMAN  
Doç.Dr.Güven ASLAN  
Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN  
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN  
Yunus KARSLI

**Etik Kurul Başkanı**

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Etik Kurulumuzun 19 Temmuz 2007 tarih ve 17/18/2007 no.lu toplantısında, 252/2007 Protokol numaralı Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Araştırma Görevlisi Dr.Necip KAHRAMAN'ın sorumlusu, Doç.Dr.Özgür KARCIOĞLU'nun yürütücüsü olduğu, "Organofosfat ve Karbamat içeren insektisid maruziyeti ile acil servise başvuran hastaların serum asetil-kolinesteraz düzeyleri ile morbidite ve mortaliteleri arasında ilişkinin değerlendirilmesi" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.



Prof. Dr.Taner ÇAMSARI  
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları  
Etik Kurul Başkanı

**Etik Kurul Sekreteri**  
Hatice İÇCİ

Tel: 0232 412 22 54