

T1198

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

**AKUT ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNDE GÖRÜLEN
SOLUNUM SİSTEMİ KOMPLİKASYONLARI**

T1198/1-1

Uzmanlık Tezi

Dr.Levent IŞIK

"Tezinden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1996

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'ndaki ihtisas çalışmalarım boyunca, eğitimime emeği geçen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Mustafa ARTVİNLİ'ye, Sayın Yrd.Doç.Dr.Tülay ÖZDEMİR'e ve tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr.Levent IŞIK
Antalya, 1996

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No :</u>
Giriş	1
Genel Bilgiler	2 - 5
Araç ve Yöntem	6 - 8
Sonuçlar	9 - 13
Tartışma	14 - 20
Sonuç	21
Özet	22 - 23
Kaynaklar	24 - 27

GİRİŞ

Pestisidler, doğada bulunan ve insanlar, hayvanlar ve bitkiler için zararlı olan mikroorganizma veya diğer türlerdeki canlıların zararlarından korunmak için bütün dünyada yaygın olarak kullanılan kimyasal maddelerdir (1). Tarımsal verimin artırılması ve hastalık taşıyıcıların kontrolü konusundaki gelişmelere önemli katkılarda bulunmuşlardır (2). Amacına uygun, dikkatli ve uygun dozlarda kullanıldıklarında çok yararlıdırlar, ancak yanlış kullanım sonucu insan sağlığına önemli zararlar verebilirler (1).

Ülkemizde organofosfat ilaçların tarımda yaygın olarak kullanılması ve kolay elde edilmeleri nedeniyle akut organofosfat zehirlenmeleri çok sıktır ve ciddi problemler oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalarda akut organofosfat zehirlenmelerinde ölüm hızının % 10 ile % 86 arasında değiştiği saptanmıştır (3). Bununla birlikte son 10 yılda yoğun bakım tedavileri ile ölüm hızının % 10-20'lerde sabit kaldığı belirtilmektedir (3,4). Yine bir çalışmada Antalya'daki akut organofosfat zehirlenmelerindeki ölüm hızı % 25 olarak saptanmıştır (4).

Akut organofosfat zehirlenmesinde en önemli ölüm nedeninin aşırı bronşiyal sekresyonlar, akciğer ödemi, bronkospazm, solunum kasları zayıflığı ve solunum merkezinin felci ile oluşabilen akut solunum yetmezliği olduğu belirtilmektedir (3,5).

Bu araştırmada akut organofosfat zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastalar takip edilmiş ve oluşan solunum sistemi komplikasyonları araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Pestisid kullanımının tarihi sülfür ve arsenik kullanımı ile çok eski zamanlara kadar gider. 16. yüzyılda nikotin botanik ilacı olarak, 1860'lı yıllarda ise bakır-arsenik bileşikleri patetes üretiminde böceklere karşı kullanılmıştır. Sentetik kimyasal maddelerin zararlıların kontrolünde yaygın olarak kullanımı 1940'larda başlamıştır. 1939'da ilk olarak İsveçli Mueller, Dichlorodiphenyl thicloroethane (DDT)'yi keşfetmiş ve 1942'de piyasaya sürmüştür. 1943'te II. dünya savaşı sırasında Alman bilim adamları sinir gazı deneylerinde bir organofosfat pestisid olan parathion'u bulmuşlar ve bu tarihten sonra organofosfatlar tüm dünyada en sık kullanılan pestisid grubu olmuşlardır (6). Özellikle 1980'lerden beri tüm dünyada zararlıların kontrolünde çok sık olarak kullanılmışlardır (7). Gelişmiş ülkelerde tarımda ve diğer endüstri dallarında, gelişmekte olan ülkelerde tarımda ve sıtma savaşında halen yaygın olarak kullanılmaktadırlar (6). Son zamanlarda sadece zararlılara karşı değil, savaşlarda ve terör amaçlı olarak insanlara karşı da kullanılmışlardır (7).

1950'li yıllardan beri yüzlerce organofosfat bileşiği bulunmuş ve kullanıma sürülmüştür. Organofosfat bileşikleri toksisite derecelerine göre şu şekilde sınıflandırılmışlardır (Tablo 1) (8).

Tablo 1 : Organofosfat Bileşiklerinin Sınıflandırılması

İleri derecede toksik olanlar	Tetraethyl pyrophosphate (TEPP), phorate (Thimet), disulfaton (Di-syston), fensulfothion (Dascnit), demeton (Systox), terbufos (Counter), mevinphos (Phosdrin), methidathian (Supracide), chloromephos (Dotan), sulfotePP (Bladofum), chlorthiophos (Celathion), monocrotophos (Azadrin), fonofos (Dylanate), phosphate (Fac), fenamiphos (Nemacur), phosfolon (Cyolane), methyl parathion (Pencapp-M), chlorfenvinphos (Birlane), ethyl parathion (Parathion), azinphosmethyl (Buthion), phosphamidon (Dimecron), methamidophos (Monitor), dicrotophos (Bidrin), cyanofenphos (Surecide), isofenphos (Amaze), carbophenothion (Irithion), fenophosphon (Agrixox).
Orta derecede toksik olanlar;	Bromophosethyl (Nexagan), leptophos (Phosvel), dichlorvos (DDVP), caumophos (Co-Ral), ethoprop (Mocapp), guinalphos (Bayrusil), triazophos (Hostathion), demeton-methyl (Metosystox), chlorpyriphos (Dursban), sulprofos (Bolstar), dioxathion (Delnavl), phosalone (Zolone), thiometon (Ekatin), crotoxyphos (Ciodri), cythionate (Proban), fenthion (İmidan, prolate), formathion (Anthio), profenophos (Curacron), pyrazophos (Afugan, Curamil), fenitrothion (Sumithion), cyanophos (Cyanox), propylthio pyrophosphate (Aspon), merphos (Folex), malathion (Cythion), etrimphos (Ekamet), phoxim (Baythion), bromophos (Nexion), temephos (Abathion)

Antalya ve çevresinde tarım alanları ve özellikle seracılık yaygın olduğu için zararlılara karşı sık olarak ve çok fazla miktarda tarım ilacı kullanılmakta ve bu tarım ilaçlarının büyük çoğunluğunu organofosfat bileşikler oluşturmaktadır.

Antalya ve çevresinde en sık kullanılan organofosfat ilaçlar chlorpyriphos (Dursban 4 ve Dursban 25), ethoprop (Mocapp 20), dichlorvos (DDVP), diazinon (Basudin), demeton-methyl (Metasystox) ve methamidophos (Tamaron) sayılabilir. Bu ilaçlar genellikle orta derecede toksisitesi olan ilaçlardır. Şehirde ve kırsal kesimde tarım ilacı satan

birçok ofis vardır ve bu ilaçlar diğer ilaçlarla kıyaslandığında oldukça ucuz oldukları için çok kolay elde edilmekte ve kullanılmaktadırlar.

Toksik sentetik pestisidlerin kullanımına ilk karşı çıkan ve bu maddelerin insan sağlığına zararlı olduğunu ve ekolojik dengeyi bozduğunu belirten Carson'dur (6). Böylece pestisidlerin insan sağlığına etkileri tartışılmaya başlanmış ve 1970'lerden itibaren insan ve çevre sağlığını korumak amacıyla çeşitli örgütlenmeler oluşmuştur (3). Organofosfat bileşiklerin hepsi toksik dozlarda alındığında akut zehirlenmeye yol açabilirler (9). Her yıl dünyada 3 milyon ciddi pestisid zehirlenmesi olmakta ve bu olguların 220.000'i ölmektedir. Daha çok gelişmekte olan ülkelerin sorunu gibi görünse de ABD'de pestisidler nedeniyle hastalanan insan sayısı yılda 150.000 ile 300.000 civarındadır (10). Organofosfatlar ABD ve tüm dünyada en çok zehirlenme ve ölümlere neden olan ilaçlardır (6). Çok yaygın kullanıldığı ve kolay elde edilebildikleri için daha çok intihar amaçlı veya kasıtsız oluşan zehirlenmeler tüm dünyada ve ülkemizde büyük sorunlar ortaya çıkarmaktadır (3).

1983'te Dökmeci'nin belirttiğine göre Türkiye'de her yıl 150-200 kişi tarım ilacı nedeniyle ölmektedir (11). 1976 yılında Antalya ili sınırları içinde yapılan bir araştırmada organofosfat ilaçlardan 764 zehirlenme ve 18 ölüm olduğu bildirilmiştir (10). Fakültemizde yapılan Antalya ve çevresini kapsayan çalışmada ise organofosfat zehirlenmesinin Antalya'da en yaygın zehirlenme nedenlerinden biri olduğu belirtilmiştir (4).

Organofosfatlar toksik etkilerini bir sinir sistemi enzimi olan asetil kolinesteraz'a bağlanarak ve bu enzimi inhibe edip sinir uçlarında asetil kolinin birikmesine neden olarak yaparlar (4,6,12). Klinikte zehirlenme semptom ve bulguları akut, subakut ve kronik etkilere göre oluşmaktadır. Zehirlenmenin akut belirtileri muskarinik ve nikotinik reseptörlerin ve santral sinir sisteminin aşırı uyarımı ile oluşmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2 : Organofosfat İlaçların Etkileri

Muskarinik etkiler (Parasempatik)	<p>Bronş Sistemi: Göğüste sıkışma, nefes darlığı, artmış bronşiyal sekresyonlar, öksürük, hırıltılı solunum.</p> <p>Gastrointestinal Sistem : Bulantı, kusma, karın ağrısı ve kramplar, ishal, tenesmus, fekal inkontinans.</p> <p>Tükrük bezleri : Artmış tükrük salgısı</p> <p>Ter bezleri : Artmış ter salgısı</p> <p>Lakrimal bezler : Artmış lakrimasyon</p> <p>Kardiovasküler Sistem : Bradikardi, hipotansiyon, atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi</p> <p>Pupiller : Miyozis</p> <p>Mesane : İdrar inkontinansı</p>
Nikotinik etkiler (Sempatik ve Somatik Motor)	<p>Çizgili kaslar : Kas kasılmaları, fasikülasyonlar, solunum kaslarını da içine alan kas güçsüzlüğü, kramplar.</p> <p>Sempatik ganglionlar : Kızarıklık, taşikardi, hipertansiyon ve taşikardi.</p> <p>Santral sinir sistemi bulguları Husursuzluk, anksiyete, titremeler, baş dönmesi, uykusuzluk, kabuslar, lafları geveleme, konfüzyon, konsantrasyon bozukluğu, konvülsiyonlar ve koma</p>
Zehirlenmenin subakut etkileri	<p>Kranial sinirlerin, proksimal ekstremite kaslarının ve solunum sistemi kaslarının primer olarak tutulumuna bağlı olarak zehirlenmeden 24-96 saat sonra oluşur ve bu semptomlar 4-18 gün içinde kaybolur. Bu dönemde solunum sistemi depresyonu oluşabilir.</p>
Zehirlenmenin kronik etkileri	<p>Polinöropatiler tipik olarak 8-14 gün içinde oluşur. Paresteziler, zayıflık, kolay yorulma, kas krampları oluşabilir. Bu semptom ve bulgular aylar ve yıllarca sonra düzelebilir. Ayrıca mental konfüzyon, anksiyete, emosyonel labilite, depresyon, irritabilite gibi davranış bozuklukları da gelişebilir.</p>

ARAÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan 1993 ile Temmuz 1995 tarihleri arasında akut organofosfat zehirlenmesi nedeniyle Dahiliye Yoğun Bakıma yatırılan 5 ve Reanimasyon Ünitesine yatırılan 24 olmak üzere, toplam 29 hasta alınmıştır. Bu hastaların 20'si zehirlendikten sonra ilk olarak hastanemiz Acil Servisine başvurmuş ve hemen Reanimasyon ve Yoğun Bakım ünitelerinde tedaviye alınmışlardır. 9 hasta ise ilk tedavileri başka hastanelerde yapıldıktan sonra çeşitli komplikasyonların gelişmesi üzerine hastanemize sevk edilmişlerdir. Akut organofosfat zehirlenmesinin tanısı şu kriterlere göre konulmuştur (3, 13) :

1. Organofosfat ilaçla kısa süreli temas hikayesinin olması,
2. Karakteristik semptom ve bulguların olması,
3. Semptom ve bulguların atropin ve pralidoxim tedavisinden sonra düzelmesi,
4. Bazı hastalarda ölçülebilen serum kolinesteraz düzeyinin düşük olarak saptanması (Bu enzimin düzeyi ancak 4 hastada saptanabilmiştir).

Akut organofosfat zehirlenmesinin ciddiyet derecesi, anamnez, semptom ve bulgular, arteriyel kan gazları ve akciğer grafileri değerlendirilerek ve Bardin'in organofosfat zehirlenmeleri için modifiye ettiği klasifikasyona göre belirlenmiştir (14).

Zehirlenme Derecesi

Kriter

Hafif zehirlenme (HZ)

İlacı alım veya maruz kalma hikayesi ve hafif bulgular; normal şuur, hafif sekresyonlar, seyrek fasikülasyonlar.

Ciddi zehirlenmeler (CZ)

Ciddi bulgular: Şuur değişikliği, aşırı sekresyonlar, jeneralize fasikülasyonlar.

Hayatı tehdit edici zehirlenmeler (HTEZ)

İntihar girişimi, stupor, $PaO_2 < 75$ mmHg, anormal akciğer grafisi

Hastalarda solunum yetmezliği tanısı arteriyel kan gazlarında PaO_2 'nin 60 mmHg 'dan düşük olması veya asidemi ile beraber $PaCO_2$ 'nin 45 mmHg'dan yüksek olması ve klinik bulgular ile koyulmuştur (3). Tüm hastaların mekanik ventilatöre bağlandıktan sonra düzenli olarak arteriyel kan gazlarına bakılmış ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonları izlenmiştir. İlk 24 saat içinde oluşan solunum yetmezliği akut, 24-96 saat içinde oluşan solunum yetmezliği subakut olarak değerlendirilmiştir.

PA. Akciğer grafisinde herhangi bir şekilde açıklanamayan yeni bir infiltrasyonun olması ve şu bulgulardan en az ikisinin olması durumunda pnömoni tanısı koyulmuştur :

- a) Artmış beyaz küre miktarı
- b) Pürülan bronşiyal sekresyonlar
- c) Balgam yayması ve balgam kültürünün pozitif olması

Akciğer tromboembolisi tanısı ise semptom ve bulgular, akciğer grafisi, arteriyel kan gazları ile beraber akciğer perfüzyon ve ventilasyon sintigrafileri ile koyulmuştur.

Hastaların hepsine infüzyonla atropin ve ilk 48 saat içinde başvurularına pralidoxim (PAM) tedavisi verilmiştir. Solunum yetmezliği bulguları varsa hastalar entübe edilmiş ve ardından mekanik ventilasyon (tüm hastalara 5 cmH₂O basınçla PEEP) uygulanmıştır.

Aşırı sekresyonları olan 1 hastaya atelektazisi nedeniyle fiberoptik bronkoskopi uygulanarak sekresyonları temizlenmiştir.

Hastaların oturdukları yer, yaşları, cinsiyetleri, zehirlenme nedenleri, ilacı alış yolları, semptom ve bulguları, klinik seyirleri, akciğer grafileri, elektrokardiografileri, arteriyel kan gazları, tedavileri, mekanik ventilatörde kalış süreleri, hastanede kalış süreleri ve ölüm nedenleri değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

20 (% 69)'si kadın, 9 (% 31)'u erkek olan hastalarda ortalama yaş, kadınlarda $25,7 \pm 13,3$, erkeklerde $32,2 \pm 20,5$ olarak bulunmuştur. Olguların 19 (% 65)'u kırsal kesimden, 4 (% 14)'ü şehirden gelmişlerdi. 6 (% 21) olgunun yaşadığı kesim öğrenilememiştir.

23 (% 79) olgu intihar amacıyla ilacı içerek, 1 (% 3.4) olgu yine intihar amacıyla ilacı koluna enjekte ederek ve 5 (% 17.2) olgu ilaçlama yaparken inhalasyon yoluyla kazara zehirlenmiştir.

Olguların 18 (% 62.1)'inde hayatı tehdit edici zehirlenme, 3 (% 10.3)'ünde ciddi, 8 (% 27.6)'inde ise hafif derecede zehirlenme saptanmıştır.

Olguların zehirlenme nedenleri (intihar amaçlı, kazara) ile zehirlenme derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 3: Olguların zehirlenme dereceleri ile zehirlenme nedenlerinin karşılaştırılması

	Hayatı tehdit edici zehirlenme	Ciddi zehirlenme	Hafif zehirlenme	Toplam
İntihar	16	2	6	24
Kazara	2	1	2	5
Toplam	18	3	8	29

15 (% 52.7) hastada solunum yetmezliği gelişmiştir. Bunların 10 (% 66)'unda ilk 24 saat içinde, 5 (% 33)'ünde 24-96 saat içinde solunum

yetmezliği ortaya çıkmıştır. Olguların 12 (% 80)'inde Tip I solunum yetmezliği, % 27'sinde ise Tip II solunum yetmezliği saptanmıştır.

Tüm hastalarda mortalite hızı % 17.2 iken, solunum yetmezliği olan hastalarda bu hız % 33.3 olarak saptanmıştır. Ölen hastaların hepsinde akut solunum yetmezliği gelişmiştir. İlk 24 saat içinde solunum yetmezliği olan hastalarda mortalite hızı % 40 iken, 24-96 saat içinde solunum yetmezliği olan hastalarda mortalite hızı % 20 olarak bulunmuştur.

Solunum yetmezliği ile olguların yaş ortalamaları, cinsiyetleri, zehirlenme ciddiyetinin derecesi ve zehirlenme nedenleri arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Solunum yetmezliği ile olguların yaş ortalamaları, cinsiyetleri, zehirlenme ciddiyetinin derecesi ve zehirlenme nedenlerinin karşılaştırılması.

	Solunum Yetmezliği		Toplam		
	Olanlar (n : 15)	Olmayanlar (n : 14)			
Yaş ortalaması	29,5	23,5	29	p>0,64 (t testi)	
Cinsiyet	Erkek	5	4	9	p=0,20
	Kadın	10	10	20	(ki kare testi)
Hayatı tehdit edici zehirlenme	14	4	18	p < 0.05 (ki kare testi)	
Ciddi zehirlenme	1	2	3	farklılık yaratan satır HTEZ'dir	
Hafif zehirlenme	0	8	8		
Zehirlenme nedeni	İntihar	13	11	24	p>0.05
	Kazara	2	3	5	(ki kare testi)

Solunum yetmezliği ile olguların yaş ortalamaları, cinsiyetleri ve zehirlenme nedenleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamazken, zehirlenmenin ciddiyeti arttıkkça solunum yetmezliğinin de anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır (p < 0.05).

Akut organofosfat zehirlenmesi olgularında gelişen solunum sistemi komplikasyonları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5 : Akut organofosfat zehirlenmesinde gelişen solunum sistemi komplikasyonları ile solunum yetmezliği arasındaki ilişki.

	Solunum Yetmezliği Olanlar		Solunum Yetmezliği Olmayanlar		Toplam	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pnömoni *	8	53.0	1	7.1	9	31.0
Atelektazi	3	20.0	1	7.1	4	13.8
Akciğer ödemi	3	20.0	1	7.1	4	13.8
Akciğer tromboembolisi	1	6.6	-	-	1	3.4
Bronkospazm	1	6.6	-	-	1	3.4

* : Farklılık yaratan satır pnömoni olanlardır. $p < 0,05$ (ki kare testi)

Solunum sistemi komplikasyonları içinde pnömoninin (% 31.0) en sık oluşan komplikasyon olduğu saptanırken, atelektazi (% 13.8) ve akciğer ödeminin (% 13.8) daha az oranda oluşan komplikasyonlar olduğu gözlenmiştir. Bronkospazm (% 3.4) ve akciğer tromboembolisi (% 3.4) ise birer hastada gelişmiştir.

Pnömoni, atelektazi, akciğer ödemi, bronkospazm ve akciğer tromboembolisi ile solunum yetmezliği arasındaki ilişki araştırıldığında, sadece pnömoni ile solunum yetmezliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$). Diğer solunum sistemi komplikasyonları ile solunum yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Akut organofosfat zehirlenmesi olgularında gelişen semptom ve bulgular ile solunum yetmezliği arasındaki ilişki Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6 : Semptom ve bulgular ile solunum yetmezliğinin karşılaştırılması.

	<u>S o l u n u m Y e t m e z l i ğ i</u>		n (%)
	Olanlar (n : 15)	Olmayanlar (n : 14)	
Kusma	3	4	7 (%24.1)
İshal	1	2	3 (%10.3)
Şuur değişikliği	15	4	19 (%66) * p<0.05
Miyozis	10	6	15 (%55.1)
Yüzeyel Solunum	10	0	10 (%34.4) * p<0.05
Fasikülasyon	3	1	4 (%1.38)
Kas Güçsüzlüğü	5	2	7 (%24.1)

* : p değeri sadece anlamlı farklılık olanlar için belirtilmiştir.

Akut organofosfat zehirlenmesi olgularında en çok görülen bulgunun şuur bulanıklığı (% 66.0) olduğu, bunu miyozis ve yüzeyel solumanın izlediği saptanmıştır. Şuur bulanıklığı ve yüzeyel soluma ile solunum yetmezliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$ ve $p < 0.05$). Diğer semptom ve bulgular ile solunum yetmezliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Akut organofosfat zehirlenmesi olgularının taburcu durumları ve taburcu olanların ortalama hastanede kalış süreleri solunum yetmezliği ile karşılaştırıldığında (Tablo 7), olguların ortalama hastanede kalış süreleri ile solunum yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu ($p < 0,05$), solunum yetmezliği gelişen hastalarda hastanede kalış süresinin ortalama 10.8 gün olduğu ve solunum yetmezliği olmayan olgulara göre bu sürenin uzun olduğu saptanmıştır. Taburcu durumu ile solunum yetmezliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 7 : Olguların taburcu durumu ve ortalama hastanede kalış sürelerinin solunum yetmezliği ile karşılaştırılması.

	<u>Solunum Yetmezliği</u>		
	Olanlar (n : 15)	Olmayanlar (n : 14)	
Hastanede kalış süresi (gün)	10,80	2,7	p < 0.05 (t testi)
Taburcu	Canlı	10	p > 0.05 (ki kare testi)
	Ölen	5	

TARTIŞMA

Akut organofosfat zehirlenmesi ülkemizde ve tüm dünyada en sık karşılaşılan zehirlenmelerden birisidir. Zehirlenme nedeni genellikle intihar amaçlı olup ilacı yanlışlıkla içme, ilaçlama yaparken inhalasyon yoluyla akciğerler, cilt ve mukozalar yoluyla da zehirlenmeler oluşabilir. Yapılan çalışmalarda akut organofosfat zehirlenmesinin en sık nedeninin intihar amaçlı olduğu belirtilmiştir (3,6,15). Bizim çalışmamızda da intihar amaçlı zehirlenmeler büyük çoğunluğu oluşturmuştur (% 82.8). Tsao ve arkadaşları intihar amaçlı zehirlenen hastalarda zehirlenmenin daha ciddi ve mortalitenin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (3). Bardin ve arkadaşları da intihar amaçlı zehirlenmeyi zehirlenme derecesini arttıran faktörler içinde göstermişlerdir (14). Bizim çalışmamızda zehirlenme nedeni ile zehirlenme ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmamızdaki vaka sayısının az olması olabilir. Bulduğumuz sonuca rağmen intihar amaçlı zehirlenmenin zehirlenme derecesini arttırabileceğini, çünkü intihar edenlerin diğerlerine göre ilacı çok daha fazla içtiğini ve bunun da zehirlenmenin ciddiyetini arttırması gerektiğini düşünmekteyiz.

Akut organofosfat zehirlenmesinde ölümlerin çoğu solunum sistemi komplikasyonlarına bağlıdır ve en yaygın ölüm nedeni akut solunum yetmezliğidir (3,16). Solunum yetmezliğine neden olan faktörler bronş sekresyonunun artması, akciğer ödemi, bronkospazm, solunum kaslarının zayıflığı ile felci ve solunum merkezinin baskılanması olduğu bildirilmiştir (3). Bizim vakalarımızda da solunum yetmezliği nedenleri içinde pnömoni, atelektazi, akciğer ödemi, akciğer tromboembolisi ve bronkospazm gibi solunum sistemi komplikasyonları olduğu saptanmıştır.

Organofosfat bileşiklerinin solunum sistemi üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışma vardır. Bakima ve arkadaşları keçilere intravenöz olarak bir organofosfat bileşiği olan dichlorvos vermişler ve 2 dakika içinde hepsinde akut solunum yetmezliği geliştiğini saptamışlardır. Dinamik komplians ve kalp hızı anlamlı olarak azalmış, total akciğer direnci, pulmoner arter ve Wedge basınçları anlamlı olarak artmıştır. Çalışmada organofosfata bağlı zehirlenmede solunum mekanikleri ve akciğer hemodinamiğindeki değişikliklerin diffüz bronkokonstriksiyona ve kalp yetmezliğine neden olduğu belirtilmiştir (17). Abbrecht ve arkadaşları ise köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, verilen organofosfat ilacın akciğer direncinde maksimum artma yaptığını ve akciğer dinamik kompliansında % 80 azalma olduğunu belirtmişlerdir. Üst hava yolu direncinin ve fizyolojik ölü boşluğun % 65 oranında azaldığını saptamışlardır. Bu sonuçların solunum yollarının değişik düzeylerinde düz kasların kasılması ile ilgili olduğunu düşünmüşlerdir (18). Gillis ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyinde medullanın ventral yüzeyindeki reseptörleri etkileyecek şekilde farklı dozlarda organofosfat ilaç vererek kardiopulmoner etkileri araştırmışlar ve sonuçta düşük dozlarda tidal volümde artma ve hipotansiyon, daha yüksek dozlarda solunum baskılanması ve solunum hızında yavaşlama saptamışlardır (19). Svicky ve arkadaşları ise koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmada organofosfat verildikten sonra 3 günde yaptıkları otopside en çok etkilenen organın akciğerler olduğunu ve akciğerlerde ödem ve bronkopnömoni geliştiğini göstermişlerdir (20).

Tsao ve arkadaşlarına göre zehirlenmenin muskarinik etkileri ile oluşan rinore ve bronşiyal sekresyonlar, bronkospazm ve laringospazm hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir. Nikotinik etkiler ile oluşan solunum kasları felci de solunum yetmezliğine yol açabilir. Ayrıca dil kaslarının ve farinksin zayıflığı da üst hava yolu obstrüksiyonunu arttırabilir. Aynı araştırmacılar solunum merkezinin baskılanmasının solunumun yüzeyelleşmesine neden olduğunu belirtmişler ve bu durumun organofosfatların solunum kontrolünü yapan beynin o bölgesindeki kolinerjik sinaplara direkt etkisine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (3). Solunum yetmezliğine yol açan en önemli faktörün solunum merkezinin baskılanması, diğer önemli faktörün ise periferik nöromusküler blok olduğunu belirtmişlerdir (3).

Çalışmamızda hastaların % 52.7'sinde solunum yetmezliği gelişmiştir. Bu oranın önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun nedenlerinden biri hastaların yaklaşık üçte birinin (% 31) zehirlendikten sonra gecikmeli olarak hastanemize başvurmaları olabilir. Zehirlenmeye bağlı komplikasyonların çoğunun solunum sistemi ile ilgili olduğu düşünülürse, çalışmamızdaki solunum yetmezliği oranının diğer çalışmalara göre yüksek çıkması normal karşılanabilir.

Zwiener ve arkadaşları çalışmalarında hastaların % 38'inde solunum yetmezliği saptamışlardır (21). Goswamy ve arkadaşları tarafından solunum yetmezliği oranı % 65 olarak bulunmuş ve bunların % 27'sinin Tip I ve 7'sinin Tip II solunum yetmezliği olduğu belirtilmiştir (22). Tsao ve arkadaşları ise akut organofosfat zehirlenmesinde solunum yetmezliği oranını % 40.2 olarak belirtmişler ve bu vakaların % 80'inin ilk 24 saatte oluştuğunu saptamışlardır. İlk 24 saatte oluşan solunum yetmezliğinde mortalite hızını % 57.1 olarak saptarken, 24-96 saat içinde gelişen solunum yetmezliğinde mortalite hızını çok daha düşük olarak bulmuşlardır (3). Özdemir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise % 50 hastada solunum sistemi komplikasyonu gelişmiş ve bunların 12 (% 40)'de solunum yetmezliği komplikasyonu ortaya çıkmıştır (11). Bu hastaların 8 (% 66)'inde solunum yetmezliği ilk 24 saat içinde ortaya çıkmış ve bunlarda mortalite hızı % 87.5 olarak bulunmuştur. Diğer 4 hastada ise solunum yetmezliği subakut olarak gelişmiş ve mortalite hızı % 25 olarak saptanmıştır. Özdemir ve arkadaşları akut solunum yetmezliğinin akut organofosfat zehirlenmesinde en önemli komplikasyon olduğunu ve özellikle zehirlenmeden sonraki ilk 72 saat içinde geliştiğini belirtmişlerdir (4).

Bizim çalışmamızda 10 (% 66) hastada ilk 24 saat içinde, 5 (% 33) hastada da 24-96 saat içinde solunum yetmezliği gelişmiştir. Bazı çalışmalar ilk 24 saat içinde oluşan solunum yetmezliğinin mortalite hızını arttıran predispozan bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda da ölen 5 hastanın 4'ünün ilk 24 saat içinde solunum yetmezliği nedeniyle ölmesi dikkat çekicidir. Bu nedenle ilk 24 saat içinde oluşan veya oluşabilecek solunum yetmezliğine karşı dikkatli olunmalı ve gerekiyorsa hastaya solunum desteği uygulanmalıdır. Bardin ve arkadaşları, PaO₂'si 75 mmHg'nın altında ve şuur bulanıklığı olan hastalara solunum desteği verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (13).

Çalışmamızda tüm olgularda mortalite hızı % 17.2 iken solunum yetmezliği gelişen olgularda bu oran % 35.3 olarak saptanmıştır. İlk 24 saat içinde ortaya çıkan solunum yetmezliğinde ise bu oran % 40'a kadar yükselmektedir. Çalışmamızın başlamasından sonra faaliyete geçen Reanimasyon ünitesinin açılmasıyla mortalite hızının çok azalması dikkat çekicidir. Reanimasyon ünitesinde tedavi olan son 24 akut organofosfat zehirlenmesi olgusunda mortalite hızı % 0'dır. Bu olguların 11 (% 46)'inde solunum yetmezliği gelişmiş ve hastaların 20 (% 89)'si mekanik ventilatöre bağlanmıştır. Bu da solunum sistemi komplikasyonlarının sık olarak geliştiği bu hastalarda solunum desteği ve monitorizasyonun çok önemli olduğunu göstermektedir.

Zehirlenmeden sonra 24-96 saat içinde oluşan solunum yetmezliği olguları da az değildir. İntermediate sendrom zehirlenmeden sonraki 24-96 saat içinde oluşan, proksimal ekstremite kaslarında, boyun fleksörlerinde, motor kranial sinirlerde ve solunum kaslarında paralizi ile seyreden bir sendromdur (23-26). Senanayake ve arkadaşları 10 hastalarından 4'ünün mekanik ventilatöre bağlandığını ve bunların 3'ünün solunum yetmezliği nedeniyle öldüğünü ve bu sendromun solunum depresyonu nedeniyle ölüm riski taşıdığını belirtmişlerdir (23). De Bleecker ve arkadaşları ise organofosfat zehirlenmesi olan 1 hastada 2 gün sonra solunum kasları paralizisi olduğunu ve bunun nedeninin ilerleyici kolinesteraz inhibisyonuna bağlı olduğunu söylemişlerdir (25). Perron ve arkadaşları ise zehirlenmeden sonraki 6. günde 1 hastada solunum kasları paralizisi geliştiğini bildirmişlerdir (27).

Solunum yetmezliğine yol açan nedenler içinde 2 taraflı diafragma paralizi ve ARDS'de sayılabilir, ancak bunlar oldukça nadir oluşan nedenlerdir (28,29).

Çalışmamızda solunum yetmezliği ile olguların yaş ortalamaları, cinsiyetleri, zehirlenme ciddiyetinin derecesi ve zehirlenme nedenleri arasında yaptığımız karşılaştırmada zehirlenme ciddiyeti arttıkça solunum yetmezliğinin daha çok görüldüğü saptanmıştır. Hayatı tehdit edici zehirlenmesi olan hastaların çoğunda solunum yetmezliği gelişmiştir. Tsao ve arkadaşları solunum yetmezliği ile zehirlenme ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar ve zehirlenme ciddiyetinin artmasının solunum yetmezliğine yolaçan predispozan bir faktör olduğunu

belirtmişlerdir (3). Yelamos ve arkadaşları da solunum yetmezliğinin zehirlenmenin ciddiyetini arttırdığını bildirmişlerdir (30). Çalışmamızda zehirlenme ciddiyeti arttıkça mekanik ventilatöre bağlanan hasta sayısının artması da bu görüşü desteklemektedir.

Son yapılan çalışmalarda serum kolinesteraz düzeyinin zehirlenme derecesi ile tam olarak korelasyon göstermediği belirtilmektedir (31,32). Bu nedenle zehirlenme ciddiyetinin derecesinde serum kolinesteraz düzeyleri kriter olarak alınmamıştır.

Hastalarımızın solunum yetmezliğine neden olabilecek solunum sistemi komplikasyonları araştırıldığında en sık pnömoninin (% 31) olduğu belirlenmiş ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Tsao ve arkadaşları çalışmalarında pnömoni oranını % 25 olarak saptamışlar ve pnömonili hastaların % 80'inde solunum yetmezliği geliştiğini belirtmişlerdir (9). Bardin ve arkadaşları ise bu oranı % 72 olarak vermişlerdir(14). Çalışmamızda ise pnömonili hastaların % 89'unda solunum yetmezliği gelişmiştir. Pnömoni komplikasyonunun bu kadar sık görülmesinin nedenleri arasında hastanın zehirlenme sonrası kusarak mide içeriğini aspire etmesi, öksürük refleksinin azalması, şuur bozukluğu ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar sayılabilir. Pnömoni gelişen hastaların trakeal aspirasyon kültürlerinde 2 hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 1 hastada *Enterobacter sp*, 1 hastada *Klebsiella pneumoniae* ve 1 hastada *Staphylococcus aureus* ürerken, 4 hastada etken patojen bulunamamıştır. Olguların 5 (% 55)'inde hastaneye yatırıldıktan sonra ilk 72 saat içinde pnömoni gelişirken bunların 3'ünde mekanik ventilatöre bağlandıktan sonra pnömoni ortaya çıkmıştır. Diğer 4 olguda ise geç dönemde ve mekanik ventilatöre bağlı iken pnömoni gelişmiştir. Bu sonuç pnömonilerin çoğunun hastane kaynaklı mikroorganizmalara bağlı olduğunu göstermektedir. Ancak hastaneye başvurduktan sonraki ilk günlerde pnömoni gelişen olgularımızda olasılıkla ilacı içtikten sonra kusmaya bağlı aspirasyon pnömonileri gelişmiştir. Bu nedenle zehirlenen hastaların ilk tedavilerinde midenin boşaltılarak aspirasyonun önlenmesi çok önemlidir ve pnömoni riskini azaltacaktır. Pnömoni gelişen olguların 7'sinde tam iyileşme sağlanırken, 2'si ölmüştür.

Çalışmamızda akciğer ödemi 4 (% 13.8) olguda oluşmuştur. 3 olguda ilk 24 saat içinde gelişirken, 1 olguda ilk 3 gün hiçbir semptom ve bulgu yokken ve serum asetil kolinesteraz enzimi normalken 4.gün akciğer

ödemi gelişmiş ve solunum yetmezliğine neden olmuştur. Bu olgumuz akut organofosfat zehirlenmesinde serum asetil kolinesteraz düzeyi normal olsa bile olguların uzun bir süre gözlem altında tutulması gerektiğini göstermesi nedeniyle dikkat çekicidir.

Yapılan bir çalışmada akut organofosfat zehirlenmesi olgularında akciğer ödemi % 16 oranında saptanmıştır ve önemli solunum sistemi komplikasyonlarından biri olarak belirtilmiştir (11). Mc Donough ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalpte ventriküler dokuda ve özellikle sol ventrikülde nekroze odaklar oluştuğu belirtilmiştir (33). Yine Gebbers ve arkadaşlarının yaptıkları bir hayvan çalışmasında organofosfatlara bağlı önemli myokard hasarı oluştuğu ve kardiyomiopati geliştiği belirtilmiştir (34).

Akciğer ödemi gelişen olgularımızda da olasılıkla organofosfat ilacın neden olduğu miyokard hasarı oluşmuş ve bu hasara bağlı akciğer ödemi gelişmiştir. Akciğer ödemi gelişen 3 olgumuz medikal tedavi ile iyileşirken, biri solunum yetmezliği nedeniyle ölmüştür.

Atelektazi gelişen 4 olgumuzun ikisinde hastaneye ilk başvurduklarında PA akciğer grafilerinde segmenter ve lobar vasıfta atelektaziler saptanmıştır. Diğer 2 olguda ise yoğun bakımda yattıkları süre içinde atelektaziler gelişmiştir. Olguların 3'ünde daha önceden solunum yetmezliği oluşmuş ve atelektazi gelişen olguların arteriyel kan gazlarında PaO₂ düzeyinde hafif düzeyde düşme saptanmıştır. 1 hastada gelişen atelektazi 3 kez bronkoskopi uygulanarak düzelirken diğer 3 olguda derin aspirasyon ile düzelmiştir. Olgularda gelişen atelektazilerin direkt olarak solunum yetmezliğine neden olmadığı, ancak mevcut solunum yetmezliğini kötüleştirdiği düşünülmüştür.

Pnömoni ve solunum yetmezliği olan bir olgumuzda yatışının 11. gününde akciğer tromboembolisi gelişmiş ve bu komplikasyon hastanın solunum yetmezliğini daha da kötüleştirmiştir. Çalışmamızda 1 hastada akciğer tromboembolisi görülmesine rağmen, bu hastaların immobil olması nedeniyle risk altında oldukları ve heparin profilaksisi gerektirdiğini düşünmekteyiz.

Bronkospazm gelişen olgumuz (% 3,4) ise Beta₂ mimetik ve steroid inhaler ilaçlara iyi yanıt vermiş ve tedavinin 2. gününde düzelmiştir. Yapılan bir çalışmada bronkospazm % 3 oranında saptanmıştır ve bu oran çalışmamızla uyumludur (3).

Çalışmamızdaki olgularda saptanan semptom ve bulgular içinde en çok şuur değişikliklerinin olduğu belirlenmiştir. Olgularımızda hafif şuur bulanıklığından komaya kadar değişik derecelerde şuur değişiklikleri gözlenmiş ve şuur bulanıklığının, solunum yetmezliği ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Goswamy ve arkadaşları şuur bulanıklığının solunum yetmezliğinin belirleyici bir bulgusu olduğunu ve bu hastalara solunum desteği verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (22). Bardin ve arkadaşları da şuur bulanıklığı ve PO₂'si 75 mmHg'dan düşük olan hastalara solunum desteği verilmesini önermektedirler (14).

Çalışmamızda hastalarda gelişen yüzeysel solunumun da solunum yetmezliği ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastalarımızda gelişen yüzeysel solunumun olasılıkla merkezi sinir sistemi depresyonu ve solunum kaslarının paralizisine bağlı olabileceğini düşünülmüştür. Yüzeysel solunum bulgusu saptanan olgularımızın hepsinde solunum yetmezliği olması bu görüşü desteklemektedir.

Solunum yetmezliği ile hastaların hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında, solunum yetmezliği gelişen hastalarda bu sürenin belirgin olarak uzun olduğu saptanmıştır. Solunum sistemi komplikasyonu olmayan hastalarda bu süre ortalama 3 gün iken, özellikle solunum yetmezliği gelişen hastalarda bu süre 10 günün üzerine çıkmaktadır.

Solunum yetmezliği ile hastaların taburcu durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak ölen 5 hastanın da solunum yetmezliği nedeniyle ölmesi dikkat çekicidir. Olasılıkla olgu sayımızın az olması bu ilişkiyi ortaya çıkarmamış olabilir.

SONUÇ

Akut organofosfat zehirlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda solunum sistemi komplikasyonlarının ciddi olarak ortaya çıktığı ve bu komplikasyonlardan özellikle solunum yetmezliği (% 51,7) ve pnömoninin (% 31) büyük oranda görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda solunum yetmezliği gelişen olgularda mortalite hızının yüksek oranda (% 33,3) saptanması ve ölüm nedenleri içinde akut solunum yetmezliğinin önemli yer tutması (% 89) dikkat çekicidir.

Bu nedenle akut organofosfat zehirlenmesi nedeniyle yatırılan olguların gelişebilecek solunum sistemi komplikasyonları açısından dikkatle izlenmesi ve bu komplikasyonlar ortaya çıktığında, zaman kaybetmeden uygun tedaviye başlanarak, gerekli olduğunda solunum desteğinin verilmesi mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir.

AKDENİZ
Edebiyat Kurumları

ÖZET

Antalya ve çevresinde tarım alanları ve özellikle seracılık oldukça yaygın olduğu için zararlılara karşı sık olarak ve fazla miktarlarda tarım ilacı kullanılmakta ve bu tarım ilaçlarının büyük çoğunluğunu organofosfat bileşikleri oluşturmaktadır.

Bu ilaçlar amacına uygun olarak, dikkatli ve yeterli dozlarda kullanıldıklarında çok yararlıdır, ancak yanlış kullanım sonucu insan sağlığına önemli zararlar verebilirler. Akut organofosfat zehirlenmesinde en önemli ölüm nedeninin akut solunum yetmezliğine bağlı olduğu belirtilmektedir.

Bu çalışmaya Nisan 1993 ile Temmuz 1995 tarihleri arasında akut organofosfat zehirlenmesi nedeniyle Dahiliye Yoğun Bakım ve Reanimasyon Ünitesi'ne yatırılan 29 hasta alınmıştır.

Çalışmamızda akut organofosfat zehirlenmesi nedenlerinin büyük oranda (% 79) intihar amaçlı olduğu, zehirlenen olguların büyük bir bölümünde (% 62,1) çok ciddi zehirlenme geliştiği ve bu olgularda ortaya çıkan solunum sistemi komplikasyonlarından özellikle solunum yetmezliği (% 52,7) ve pnömoninin (% 31) yüksek oranlarda görüldüğü saptanmıştır.

Ayrıca solunum sistemi komplikasyonları nedeniyle hastanede yatış süresi belirgin olarak uzamaktadır. Çalışmamızda solunum yetmezliği gelişen olgularda mortalite hızının yüksek oranda (% 33,3) saptanması ve ölüm nedenleri içinde akut solunum yetmezliğinin (% 80) önemli yer tutması da dikkati çekicidir.

Bu yüzden akut organofosfat zehirlenmesi nedeniyle yatırılan olguların gelişebilecek solunum sistemi komplikasyonları açısından dikkatle izlenmesi ve bu komplikasyonlar ortaya çıktığında zaman kaybetmeden uygun tedaviye başlanarak, gerekli olduğunda solunum desteğinin verilmesi mortalite hızının büyük ölçüde azalmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pestisid üreten işyerlerinde sağlık taraması. TC Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Enstitüsü Yayını (İSGÜM). No: 6, 1987 Ankara S:1.
2. Pestisidler. TC Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Enstitüsü Yayını (İSGÜM). 1991 (Haziran) ; 23:34.
3. Tsao TC, Juang YC, Lan RS. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. Chest 1990 ; 98: 631-6.
4. Özdemir T, Gençoğlu A, Işık L. Respiratory system complication in acute organophosphate poisoning. Tr.J.of Medical Sciences 1995 ; 25 : 57-9.
5. Roth A, Zellinger H, Arad M. Organophosphates and the heart. Chest 1993 ; 103 : 576-82.
6. Moses M. Pesticides. In : Last JM, Wallace RB, eds. Public health and preventive medicine, 13th ed. London : Prentice Hall International Limited, 1992 ; 479-90.
7. Stephens R, Spurgeon A, Colvert I. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. Lancet 1995 ; 345 : 1135-9.
8. Morita H, Yanagisawa N, Nakajima TG. Sarin poisoning in Matsumato, Japan. Lancet 1995 ; 346:290-3.
9. Ellenhorn MJ, Barceleux DG. Pesticides. In: Ellenhorn MJ, Barceleux DG, eds. Medical Toxicology, 10th ed. New York : Elsevier Science Publishing Company, 1988 ; 1067-108.

10. **Milby TH.** Prevention and management of organophosphate poisoning. *JAMA* 1971 ; 216 : 2131-3.
11. **Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE.** Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *Lancet* 1991 ; 338 : 223-7.
12. **Dökmeci İ.** Tarım ilaçları ve diğer toksik artıkların toplum sağlığı yönünden yarattıkları sorunlar. *Dirim* 1983 ; (3-4) : 67-75.
13. **Bardin PG, Van Eeden SF.** Organophosphate poisoning: Grading the severity and comparing treatment between atropine and glycopyrrolate. *Crit. Care. Med.* 1990 ; 18 : 956-60.
14. **Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA.** Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch. Intern. Med.* 1994 ; 154(13) : 1433-41.
15. **De Silva HJ, Wijewickrema R, Senanayake N.** Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphate poisoning. *Lancet* 1992 ; 339 : 1136-8.
16. **Mayer BW, Schlackman N.** Organophosphates-a pediatric hazard. *Am.Fam.Physician.* 1975 ;11(5) : 121-4.
17. **Bakima M, Baudet HM, Lekeux P.** Respiratory and pulmonary haemodynamic changes during experimental organophosphate poisoning in goats. *Vet.Res.Commun.* 1989; 13(2) : 127-33.
18. **Abbrecht PH, Kyle RR, Bryant HJ.** Respiratory mechanical responses to cholinesterase inhibitor. *Fundam. Appl.Toxicol.* 1989 (Oct) ; 13(3) : 593-604.
19. **Gillis RA, Walton DP, Quest JA.** Cardiorespiratory effects produced by activation of cholinergic muscarinic receptors on the ventral surface of the medulla. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 1988 Nov ; 247(2) : 765-73.

20. Svicky E, Skarda R, Marcanik J. Patho-morphologic and histoenzymologic findings after VX (organophosphate). *Vet.Med.Praha* 1991 ; 36(10) : 619-23.
21. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics* 1988 ; 8(11) : 121-6.
22. Goswamy R, Chaudhuri A, Mahashur AA. Study of respiratory failure in organophosphate and carbamate poisoning. *Heart-Lung* 1994 ; 23(6) : 466-72.
23. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N.Engl.J.Med* 1987 ; 316 : 761-3.
24. De Bleecker J, Van Den Neucker K, Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 1992 ; 30(3) : 321-9.
25. De Bleecker J, Lison D, Van Den Abeele K. Acute and subacute organophosphate poisoning in the rat. *Neurotoxicology* 1994; 15(2) : 341-8.
26. Mani A, Thomas MS, Abraham AP. Type II paralysis or intermediate syndrome following organophosphorus poisoning. *J.Assoc.Physicians India* 1992 ; 40(8) : 542-4.
27. Perron R, Johnson BB. Insecticide poisoning. *N.Engl.J.Med.* 1969 ; 281 : 274-5.
28. Rivett K, Potgieter PD. Diaphragmatic paralysis after organophosphate poisoning, a case report. *S.Afr.Med.J.* 1987; 72(2): 881-2.
29. Kass R, Kochar G, Lippman M. ARDS from organophosphate poisoning. *Am.J.Emerg.Med.* 1991 ; 9(1) : 32-3.

30. Yelamos F, Diez F, Martin C. Acute organophosphate insecticide poisoning in the province of Almeria. A study of 187 cases. Med.Clin.Barc. 1992 ; 98(18) : 681-4.
31. Nouria S, Abroug F, Elatrous S. Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. Chest 1994 ; 106 : 1811-4.
32. Sanz P, Rodriguez Vicente MC. Red blood cell and total blood acetylcholinesterase and plasma pseudocholinesterase in humans: Observed variences. J.Toxicol. Clin. Toxicology 1991 ; 29 (1) : 81-90.
33. McDonough LH, Jaax NK, Crowley, Mays MZ. Atropine and/or diazepam therapy protects againse soman induced neural and cardiac pathology. Fund. Appl. Toxicol. 1989 ; 13 : 256-76.
34. Gebbers JQ, Lotscher M, Kobel W. Acute toxicity of pyridostigmine in rats : Histological findings. Arch.Toxicol. 1986 ; 58 : 271-5.

ARDENIZ UNIVERSITEZ
Konya Kütüphanesi