



Organofosfat Zehirlenmesi ve Intermediate Sendrom Organophosphate Poisoning and Intermediate Syndrome

Mustafa Yılmaz¹, Ahmet Sebe², Mehmet Oğuzhan Ay³, Mehtap Gürger¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp, Elazığ, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp, Adana, Turkey

³Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Acil Tıp, Adana, Turkey

ABSTRACT

Toxic effects that occur after acute organophosphate poisoning can manifest three phases, namely, acute cholinergic crisis, intermediate syndrome and delayed-type polyneuropathy. Clinical signs and symptoms of organophosphate poisoning depend on the accumulation of acetylcholine at the nerve junction. Organophosphate poisoning causes three main clinical findings; acute cholinergic crisis consisting of muscarinic, nicotinic and central nervous system symptoms, intermediate syndrome with recurrence of cholinergic symptoms or muscle weakness without fasciculation 24-96 hours after poisoning and delayed-type polyneuropathy that can usually occur several days or weeks after acute exposure to organic phosphorus compounds. In this article, intermediate syndrome, which is a late complication, has been reviewed.

Key words: Emergency, intermediate syndrome, organophosphate poisoning.

ÖZET

Akut organofosfat zehirlenmesinden sonra oluşan toksik etki; akut kolinerjik kriz, intermediate sendrom ve gecikmiş polinöropati olarak üç fazda oluşmaktadır. Organofosfat zehirlenmesinde klinik belirti ve bulgular asetilkolinin sinir kavşaklarında birikimine bağlıdır. Muskarinik bulgular, Nikotinik bulgular ve santral sinir sistemi bulgularından oluşan akut kolinerjik kriz, organofosfat zehirlenmesinde zehirlenmeden 24-96 saat sonra kolinerjik bulguların tekrarlama ya da fasikülasyon olmadan kas zayıflığının meydana geldiği intermediate sendrom ve genellikle organik fosfor bileşiğine akut maruz kalınmasından sonraki birkaç gün veya hafta sonrasında meydana gelebilen gecikmiş tip polinöropati olarak üç temel klinik bulguya neden olmaktadır. Bu derlemede geç komplikasyonlardan



olan intermediate sendromu gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Acil Servis, intermediate sendrom, organofosfat zehirlenmesi.

Giriş

Organofosfat (OP) zehirlenmeleri ile dünyada ve özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ve tarımsal üretimin yoğun olduğu toplumlarda sık karşılaşılmaktadır. Kolay ulaşılabilir olmasından dolayı kaza veya intihar amacıyla kullanımına sıklıkla karşılaşılmaktadır¹⁻³. OP'lar birçok yolla vücuda girerek zehirlenmeye neden olabilir. İnhalasyon, oral alım ve topikal temas yoluyla akciğerler, deri, müköz membranlar ve konjuktivadan son derece iyi absorbe edilirler. Ayrıca parenteral kullanıma bağlı zehirlenmeler de bildirilmiştir. OP ve karbamatlar organizmada asetil kolinesteraz (AChE) ve psödokolinesteraz (butirilkolinesteraz, BuChE, PKE) gibi karboksilik ester hidrolazları inhibe ederler³⁻⁶. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucu asetilkolin (ACh) birikir. Asetil kolin akson uçlarında depolanan veziküllerin dış membranda rüptürü sonucunda sinaps ve nöromusküler kavşağa asetil kolin salınmaktadır.

Organofosfat zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgular asetilkolinin sinir kavşaklarında birikimine bağlıdır. Akut organofosfat zehirlenmesinden sonra oluşan toksik etki; akut kolinerjik kriz, intermediate sendrom ve gecikmiş polinöropati olarak üç fazda oluşmaktadır. Organik fosfor bileşiklerinin yağ dokusunda yüksek konsantrasyonda birikir. Yağ dokuda depolanan ve metabolize olmayan organik fosfor bileşikleri bir süre sonra (1-4 gün) yağ dokudan mobilize olurlar ve tekrar dolaşıma geçerler. Tekrardan dolaşıma geçme sonucunda, meydana gelen yeniden toksisiteye Intermediate sendrom (İMS) denir. Bu yazımızda OP zehirlenmesinden akut bulgularından sonra yeniden klinik tablonun ağırlaşmasına, entübasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacının ortaya çıkmasına neden olan İMS ile ilgili olarak yapmış olduğumuz derlemeyi sunmayı amaçladık.

Toksikokinetiği ve Patofizyolojisi

Organik fosfor bileşikleri alımdan 6 saat sonra plazmada zirve konsantrasyonuna ulaşırlar. Yarılanma ömürleri dakikadan saatlere kadar değişmektedir. Fakat yağ dokusu tarafından absorbe edilmesi veya redistribisyonuna bağlı olarak 48 güne kadar uzayabilir. Organik fosfor bileşiklerinin karaciğer ve intestinal mukozada çeşitli karışık fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edildiği düşünülmekle beraber tam yolu iyi anlaşılmamıştır.

OP ve karbamatlar organizmada asetil kolinesteraz (AChE) ve psödokolinesteraz (butirilkolinesteraz, BuChE, PKE) gibi karboksilik ester hidrolazları inhibe ederler³⁻⁶. Bu

enzimlerin inhibisyonu sonucu asetilkolin (ACh) birikir. AChE enzimi; asetil kolin (ACh), asetik asit ve kolin olarak iki etkisiz parçaya hidrolize eder. Normal şartlar altında, aksonlar tarafından salınan ACh'in neredeyse tümü hidrolize edilir.

Asetilkolin; parasempatik ve sempatik gangliyonların her ikisinde, iskelet nöromuskuler kavşaklarda, tüm postgangliyonik parasempatik sinirlerin terminal kavşaklarında, çoğu ter bezlerinin postgangliyonik sempatik liflerinde ve santral sinir sistemi içinde bazı sinir sonlanmalarında bulunan bir nörotransmitterdir. Akson uçlarında depolanan veziküllerin dış membranda rüptürü sonucunda sinaps ve nöromusküler kavşağa asetil kolin salınmaktadır.

Normal ACh metabolizmasında kolin-enzim bağının ayrılması mikro saniyeler içinde gerçekleşir iken, organik fosfor bileşiği-enzim bağı bir kaç saat devam edebilir. ACh salınmamış ise zaman geçtikçe, organik fosfor-asetilkolinesteraz bağı kalıcı olur. Bu olaya "yaşlanma" denir. Yaşlanma olayı zamana bağımlı gelişen bir olaydır ve nükleofilik ajanların reaktif etme yeteneğinin kaybını ifade eder. Bu olay pH, ısı veya kimyasal bileşiğin yapısı ile ilişkilidir^{2-4,7,8}. Karbamatlar; asetil kolinesteraza bağlandığında spontan olarak hidrolize olurlar ve bu bileşiklerle olan zehirlenmelerde, karbamat-enzim bağı geri reversible olduğu için, yaşlanma meydana gelmez. Bu özellikleri ile karbamatlar, organik fosforlardan ayrılırlar. Enzim inhibisyonunun sonucu olarak tüm kolinerjik sinapslarda asetilkolinin birikmesi bu maddelere bağı toksitenin temelini oluşturur^{3,7,8}.

Organik fosfor bileşikleri yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte birikir. Yağ dokusunda yüksek konsantrasyonda birikmesinden dolayı, yağ dokusu depo görevi yapar. Yağ dokuda depolanan ve metabolize olmayan organik fosfor bileşikleri belirli bir süre geçtikten sonra yağ dokudan mobilize olurlar ve tekrar dolaşıma geçerler. Yeniden dolaşıma geçme sonucunda, meydana gelen yeniden toksisiteye İntermediate sendrom (İMS) denir.

Klinik Belirtiler

Organofosfat zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgular asetilkolinin sinir kavşaklarında birikimine bağıdır⁹. Semptomların başlangıcı ajana, maruziyet yoluna ve derecesine göre değişir. Akut organofosfat zehirlenmesinden sonra oluşan toksik etki; akut kolinerjik kriz, intermediate sendrom ve gecikmiş polinöropati olarak üç fazda oluşmaktadır^{10,13}.

1. Akut Kolinerjik Kriz

ACh'nin yıkımında rol alan AChE enzimlerinin OP'lar tarafından inhibe edilmesine bağı olarak asetil kolin birikir. Biriken asetil kolin kolinerjik reseptörlerin uyarılmasına neden olur.

Kolinerjik reseptörler; muskarinik reseptörler (kalp, düz kaslar ve salgı bezleri) ve nikotinik reseptörler (otonom ganglionlar ve motor son uçlar) olarak ayrılırlar. Biriken ACh, akut zehirlenmelerdeki kolinerjik kriz tablosundan sorumlu tutulmaktadır. Meydana gelen klinik; muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları olarak ayrılırlar^{2,7,9}. Muskarinik bulgular: Bronş sekresyonlarında artış, aşırı terleme, tükürük artışı, göz yaşarması, miyozis, bronkokonstrüksiyon, karın ağrıları, bradikardi ve sık idrara çıkma şeklindedir^{2,9,15}. Nikotinik bulgular: Fasikülasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve paralizi şeklindedir. Bazen solunum kasları ve diyafram paralizi de görülebilir. Nadiren kan basıncında yükselme ve taşikardi de olabilir^{2,4,9,15}. Santral sinir sistemi bulguları: Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor ve anksiyete görülebilir. Ayrıca, konfüzyon, psikoz, konvüzyon ve koma gelişebilir. Solunum merkezi depresyonuna yol açabilir. Bu bulgular genellikle ağır olgularda görülmektedir. Olasılıkla lipofilik bileşiklerin merkezi nöronlara girişine bağlıdır^{2,4,9,15}.

Tablo.1. İMS'ye neden olduğu düşünülen bazı faktörler

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

2. Intermediate Sendrom

OP bileşikleri ile olan zehirlenin akut döneminden 24-96 saat sonra kolinerjik bulguların tekrarlaması ya da kas zayıflığının meydana gelmesi ile karakterizedir. Bu sendrom ilk olarak 1987 yılında tarif edilmiş ve intermediate sendrom (İMS) olarak adlandırılmıştır. Akut kolinerjik kriz ile gecikmiş tip polinöropati arasında kalan sürede ortaya çıkmasından dolayı İMS olarak isimlendirilmiştir¹⁰. OP zehirlenmelerinin başlangıcında meydana gelen akut kolinerjik kriz tablosunun oksim ve atropin ile tedavi edilmesinden 1-2 gün sonra İMS kliniği açığa çıkmıştır. Her ne kadar İMS'nin oluşum mekanizmasının açıklanmasına yönelik olarak bazı teoriler öne sürülmüş ise de İMS'nin mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. İMS oluşumunu açıklamak için öne sürülen temel iki mekanizma şunlardır^{10,11,17-19}.

1. Çizgili kasların postsinaptik motor-son plak bölgesinde patolojik değişikliklerin olması sonucunda paralizi meydana gelmesi,
2. Kas liflerinde kalsiyum mobilizasyonuna veya kas membranlarına karşı oksidatif hücresel hasar sonucunda kas nekrozunun gelişmesi.

İMS'nin tam oluş mekanizması tam olarak bilinmese de İMS bir nöromusküler kavşak bozukluğu olarak tanınır ve İMS'ye neden olan bazı faktörler tanımlanmaya çalışılmıştır²⁰⁻²³.(Tablo 1).

İMS, parathion, metyl parathion, diazinon, malathion, fenthion, monocrotophos, dimethoate ve metamidophos, dichlorvos ile zehirlenmelerde daha sık olarak meydana gelmektedir. Bu lipofilik pestisitlerin kendileri ya da metabolitlerinin yağ dokudan tekrar dolaşıma salınması sonucunda İMS ortaya çıkmaktadır. Yağ dokudan tekrar salınma nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen en çok yetersiz oxim tedavisi sorumlu tutulmaktadır. Fakat yeni yayınlarda bu mekanizma da tartışılmaktadır^{17,26}. Yapılan bazı çalışmalarda OP zehirlenmesinin başlangıç dönemindeki kolinerjik kriz sırasında oluşan nöromusküler hasara bağlı olarak, İMS'nin daha erken olabileceği belirtilmiştir²⁴⁻³⁵.

İMS'de en sık karşılan klinik bulgular boyun fleksiyonunda belirgin güçsüzlük ve değişen derecelerde proksimal kas güçsüzlüğü, omuz abduksiyonu ve kalça fleksiyonunda güçsüzlük olmasıdır. Respiratuar yetmezlik genellikle İMS başlangıcında vardır. Ayrıca derin tendon reflekslerinde azalma ve fasiyal, ekstraokuler kaslar gibi motor kranial sinirlerin uyardığı kaslarda da tutulum olmaktadır²³⁻²⁵. İMS'nin atipik formlarında ise kolinerjik semptomların tekrarlaması veya devam etmesi şeklinde klinik bulgu olmaktadır. Bu kolinerjik bulgular sekresyon artışı, diare, terleme, bradikardi ve fasikülasyonlardır^{23,35,37}.

İMS gelişmesindeki risk faktörleri farklılık göstermektedir. İMS genellikle AChE enziminin ciddi ve uzamış inhibisyonuna bağlı olarak meydana gelmesine rağmen, İMS gelişen her hastada ciddi enzim inhibisyonu gözlenmeyebilir^{18,19,35,37}. İMS gelişmesinde diğer risk faktörleri ise organ yetmezliği ya da insektisidin toksikokinetiği nedeniyle metabolizmasında gecikme olması, zehirlenmenin ciddiyeti, artmış kas enzimleri ve yetersiz ya da gecikmiş oksim tedavisidir^{17-20,35,36,37}.

İMS tanısı temel olarak klinik bulgular ile yapılır⁴⁵. Kas tutulumu olan hastalarda presinaptik ve postsinaptik tutulumun her ikisini de göstermek amacıyla elektromyografi kullanılabilir⁷. Tekrarlayan sinir stimülasyonu her zaman İMS'nin gelişme ihtimalini veya geliştiğini göstermeyebilir. Ayrıca İMS'nin şiddetini her zaman doğru olarak göstermeyebilir, fakat mekanik ventilatör ihtiyacını belirlemede faydalı olabilir¹².

İMS'de hava yolunu korumak ve erken ventilatör desteğinde bulunmak tedavinin esasını oluşturmaktadır. Sendromun oluşmasını engelleyecek spesifik antidotu yoktur. Pralidoxim veya atropin tedavisinin İMS'de etkili olduğunu gösteren önemli bir veri bulunmamaktadır.

Buna rağmen nöromusküler kavşağın proksimal motor sinirinde bulunan nikotinik reseptörlerden çıkan dirençli kolinerjik semptomların kontrol altına alınması için pralidoxim veya atropin kullanılabilir. Bazı yayınlarda İMS'nin yetersiz dozda pralidoxim verilmesinden kaynaklandığını belirtmesi nedeniyle, İMS şüphesi olan vakalarda 500 mg/saat dozda pralidoxim infüzyonu önerilmektedir. Güçsüzlük ve paralizi genellikle 5–18 günde düzelir^{7,18,23,38}.

3. Gecikmiş Polinöropati

Nadir görülen bir komplikasyondur. Genellikle organik fosfor bileşiğine akut maruz kalınmasından sonraki birkaç gün veya hafta sonrasında ve kronik organik fosfor pestisid maruziyetlerinde görülmektedir. Periferik kas güçsüzlüğü simetrik ve duysal bozukluk eşlik edebilir. Ancak duysal bozukluk motor bozukluktan daha hafiftir. Bu olaydan sinir dokusunda bulunan nörotoksik esteraz veya nöropati "target esteraz" adı verilen enziminin inhibisyonu sorumludur^{3,4,11,16,39}.

Tanı

Klinik Tanı

Hastada miyozis, sekresyon artışı, bradikardi gibi kolinerjik zehirlenme bulguların olması tanı koydurucudur. Ancak bazı olgularda nikotinik etkiler muskarinik bulguların tespit edilmesini engelleyebilir. Bazı mantarlar (amanita muskarina) ve karbamat zehirlenmelerin de kolinerjik bulgular meydana gelebildiği için dikkatli olunmalıdır. Ayrıca organik fosfor bileşiklerinin kokuları da oldukça tipiktir. Nefesin kokusu, mide sıvısının kokusu veya giysilerin kokusundan organik fosfor bileşiği ile zehirlenme olabileceğine dair spesifik koku bulunabilir^{3,9,14,40}.

Laboratuvar Tanısı

Organik fosfor bileşiklerinin kandan veya mide sıvısından belirlenmesi tanı koydurucudur. Eritrosit yüzeyinden salınan ve sinir dokusunda, kasta ve beyinde bulunan eritrosit kolinesterazının ölçümü hem tanı hem de prognoz hakkında yardımcı olur. Önemli laboratuvar tetkiklerinden biri de PKE aktivitesinin düşüklüğünün gösterilmesidir. karaciğer kaynaklı bir akut faz proteini olan ve kan plazmasında bulunan PKE'nin seviyesinin düşük olması organik fosfat zehirlenmeleri için her zaman tanı koydurucu olmayabilir. Çünkü normal değeri toplumlara ve kronik maruz kalma gibi nedenlere göre değişkenlik göstermektedir. Tanıyı doğrulamak için seri ölçümler gerekir. Kolinesteraz düzeyine göre tedavi düzenlemesi veya tedavinin sonlandırılmasına karar vermede yardımcı değildir^{41,42}. Elektrofizyolojik

çalışmalar özellikle İMS tanısı için gerekebilir. Olguların takibi için en uygun testin asetilkolinesteraz ölçümü olduğu söylenebilir⁴³.

Farmakolojik Tanı

Organik fosfor zehirlenmesinden şüphelenilen olgularda laboratuvar testleri yoksa klinik olarak şüphe ediliyorsa hastalara 1 mg atropin intravenöz verilir. Düşük doz atropine yanıt olarak antikolinerjik bulgular gelişmezse kolinerjik zehirlenmeden şüphelenilebilir⁴.

Takip ve Tedavi

Hasta takibi için klinik bulgular (bradikardi, miyozis, hipersekresyon, faskülasyon vb.), eritrosit asetilkolinesteraz düzeyi, PKE düzeyi, OP seviyesinin izlenmesi, Oksim düzeyinin izlenmesi, atropin düzeyi gibi göstergeler kullanılabilir.

Klinik bulgular ve PKE düzeyinin izlenmesi diğer yöntemlere göre daha kolay ve ucuzdur. Ancak hastanın gerçek durumu hakkında her zaman tam bilgi vermeyebilir. Bu göstergelerin yanında kan şekeri ve lökosit düzeyinin izlenmesi yardımcı olabilir. Ancak klinik bulgularla birlikte kullanılmalıdır^{44,45}.

Hastanın OP bileşiği ile temasının sonlandırılması, kontamine giysilerin çıkarılması, deri ve gözlerin yıkanması, dolaşım ve solunum yolunun açıklığının sağlanması, semptomatik tedavi, nöbetlerin kontrol altında tutulması, monitörizasyon gibi genel akut zehirlenme tedavi prensipleri uygulanmalıdır.

Hastanın solunum yolunun devamlılığı için entübasyon ve gerekli olursa mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Ancak ağızdan ağza solunum yaptırılmamalıdır. Bu hastalarda kusma, vokal kord paralizisi ve aspirasyon sık görüldüğünden hastanın başı yükseltilmeli ve yan yatırılmalıdır. Organik fosfor bileşikler deriden emilebilirler. Bu nedenle deri yolu ile zehirlenenlerde veya oral alım sonrası giysileri kusma sonucu mide içeriği ile bulaşanlarda giysiler çıkarılmalı ve deri sabunlu su ile yıkanmalıdır. Eğer inhalasyon ile zehirlenme oluşmuşsa hasta kontamine ortamdaki uzaklaştırılmalıdır. Hastane çalışanlarında organik fosfor zehirlenmelerini takip sırasında zehirlenme bulguları gelişebilmektedir. Bu nedenle ortam iyi havalandırılmalıdır. Bakım yapan personel eldiven kullanmalı ve ellerini bakım sonrası yıkamalıdır. Oral yolla zehirlenmelerde ilk dört saat içinde midenin yıkanması yararlı olabilir. 1 gr/kg dozunda aktif kömür emilimi azaltmada yardımcı olabilir. Eğer hastada konvülsiyonlar varsa diazepam yararlıdır. Oligürik böbrek yetmezliği riskini azaltmak için sodyum bikarbonat verilebilir⁴⁶.

Antidot Tedavisi

Tedavide esas amaç sinaptik biyokimyasal anormallikleri ve kolinesteraz blokajını tersine çevirmektir. Bu etki iki ilaçla sağlanır. Bu ilaçlar atropin ve pralidoksim (2-PAM) dır. Bu iki ilaç sinerjist etkilidir. Diazepamın atropin ve oksim kombinasyonuna eklenmesinin daha yararlı olabileceği gösterilmiştir¹⁶.

Atropin: Muskarinik agonistler, organik fosfor pestisitleri ve organik fosfor kimyasal savaş sinir ajanları gibi asetilkolinesteraz inhibitörlerine maruziyette semptomatik tedavide kullanılan hem santral hem de periferik muskarinik reseptörlerin kompetitif antagonistidir.⁴⁷ Atropin sadece postsinaptik muskarinik reseptörde etkili olduğu için, aşırı sekresyon, myozis, bronkospazm, kusma, diare, diyaferez ve idrar inkontinansını geri çevirmek için kullanılır. Kas güçsüzlüğü, paralizi ve asetilkolinesteraz üzerine etkisi yoktur. Karaciğerde yarıya yakını esterazlar tarafından hidrolize edilir, geri kalanı idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü 2–5 saattir. Atropinin toksik etkileri antikolinerjik özelliği ile ilişkilidir. Taşikardi, midriazis, cilt kuruluğu, hiperemi, trakea ve bronş mukoza salgılarını inhibe edici etkileri vardır. SSS de halüsinasyon, deliryum ve koma oluştururlar. Solunum merkezini inhibe eder. Atropin için tedavinin etkili olduğunu gösteren bulgu trakeobronşial sekresyonun ortadan kalkmasıdır, pupiller ve kalp hızı daha az dikkate alınır. Ağır vakalarda yüzlerce miligram atropine ihtiyaç duyulmaktadır⁵⁴⁻⁴⁹. Başlangıç dozu hafif-orta zehirlenmelerde 1-2 mg intravenöz ve şuuru kapalı ciddi zehirlenmelerde 3-5 mg intravenöz başlanması gerektiği önerilmektedir. Bu doz ihtiyaca göre her 3-5 dakikada iki katına çıkarılabilir^{14,50}. Yeterli atropinizasyona ulaşıldıktan sonra etkisini sürdürmek için uygun dozda atropin infüzyonuna devam edilmesi gereklidir. Ancak hastanın klinik ve atropinizasyona bağlı antikolinerjik bulguların ortaya çıkması, özellikle sekresyonların kurumasına göre doz ayarlaması yapılmaktadır^{4,16,59-52}. Ayrıca Glikopirolat ve Skopolamin de atropin gibi muskarinik etkileri geri çevirmek amacıyla kullanılabilir⁵².

Pralidoksim (2-PAM): AChE'ı yeniden oluşturmak amacıyla verilir. İnhibe olan AChE'ı tekrar aktive ederler. Bu bileşikler aktive kolinesterazların onarılması ve nikotinik etkilerin geri döndürülmesinde yararlıdır⁴.

Pralidoksimin pozitif yüklü dördüncü proteini fosforile AChE enzim üzerindeki negatif yüklü anyonik alana doğru çekilir, fosforlu parçaya yakın kapanmasına sebep olur. Böylece pralidoksim fosfat parçası üzerine nükleofilik saldırı oluşturur, onun için yarışır ve AChE enziminden onu ayırır. Bu asetilkolinesterazın normal fonksiyonunu yapmasını sağlar. Fakat fosforile olmuş enzim "aged"(yaşlanmış) olduğu zaman fosfat grubu irreversible olarak enzime

bağlanır ve oksim terapisi etkisiz kalır. Bu zaman dilimi değişkendir ve ilk 48 saat önemlidir⁵³. Bu nedenle Pralidoksim tedavisine erken başlanmalıdır. Oksim tedavisinden yarar gören hastalarda tedavi süresinde azalma, ventilasyon ihtiyacının kalkması ve komplikasyonlarda azalma beklenmelidir. Oksim tedavisi IMS tedavisi için de verilmelidir^{51,54,58}. Bazı olgularda oksim tedavisi başarısız olabilir^{4,17,55,56}. Dozun yetersiz olması, organizmadan atılımın hızlı olması, tedavide geç kalma veya tedavinin erken kesilmesi tedavideki başarısızlığın başlıca nedenleridir. DG70 butirilkolinesteraz mutasyonu olanlarda oksimlerce oluşturulan reaktivasyona direnç olabilir.

Pralidoksimin Yan Etkileri: Tedavi dozlarında yan etkileri basittir ve plazma konsantrasyonları aşırı derecede yüksek olmadıkça aşikar olmayabilir. Geçici baş dönmesi, bulanık görme ve diyastolik kan basıncında yükselme uygulamanın hızı ile ilişkili olabilir. Hızlı intravenöz uygulama laringospazm ve kas rijiditesinin sonucu ani kardiyak ve solunum arresti oluşur. Hepatotoksisite geçici olarak gözlenen bir durumdur. Diğer bir etki fosforile oksimlerin neden olduğu AChE inhibisyonudur^{51,56,57}.

Pralidoksimin en uygun dozu bilinmemektedir. Genel olarak 100 ml % 0.9 sodyum klorid solusyonu içinde 1-2 gram dozun 15-30 dakikada verilmesi başlangıç yetişkin dozu olarak önerilmektedir. Pediatrik dozu 30 dakikayı aşkın bir sürede yükleme dozu şeklinde verilen 20-40 mg/kg (en fazla 2 gram)dir⁵⁸. Bu başlangıç dozları ile kas yorgunluğu ve fasikülasyonlar geçmemiş ise 1 saat içinde tekrarlanabilir. Alternatif olarak yükleme dozu sonrası sürekli olarak sürdürülen infüzyonun sınırlı sayıda yetişkin ve çocuklarda güvenilir ve efektif olduğu bildirilmiştir^{53,59-61}. Önerilen infüzyon dozu 500 mg/saat şeklindedir. Tedaviye çoğu vakada 24 saat devam ettirilir.⁵⁹ Oksim konsantrasyonu ve kolinesteraz aktivitesinin artışının klinik düzelme ile korele olduğu bulunmuştur⁶¹.

Diğer Oksimler: Obidoksim, HI-6 diklorid, HLö-7 kullanılan diğer oksimlerdir.

Diazepam: Tam olarak anlaşılacakla birlikte ağır olgularda antidot tedavisine eklenmesi yararlı olmaktadır. Diğer antikonvülzanlardan daha etkilidir. Asetilkolin tarafından uyarılan sekonder GABA-erjik yolun anti-GABA-erjik özelliğinden dolayı etkilendiği düşünülmektedir. Diazepam istenmeyen bazı santral sinir sistemi olaylarını da etkileyebilir¹⁶.

Organofosfat Zehirlenmesi Tedavisinde Diğer Yaklaşımlar

Bikarbonat ve intravenöz magnezyumun OP zehirlenmesinde kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır^{4,62}. Magnezyum aynı zamanda asetilkolin salınımını da baskılamaktadır^{16,63}.

Klonidin hayvan deneylerinde OP'nin toksik etkisine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir⁶⁴. Ayrıca sodyum florid verilmesi de atropinin etkilerini arttırmaktadır⁶⁵.

Yapılan bir çalışmada taze donmuş plazmanın yeterli düzeyde kolinesteraz aktivitesi gösterdiğini ve organik fosfor zehirlenmesi olan hastalarda kullanımının morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir⁶⁶. Yılmaz ve ark⁶⁷. İMS tedavisinde Terapotik plazmaferez ile vücuttan OP uzaklaştırıldığını göstermişlerdir.

Sonuç

OP zehirlenmelerinde geç komplikasyonlarından olan İMS'de temel sorun, tekrarlayan solunum depresyonudur ve hastaların mekanik ventilatör desteğine gereksinim duymaktadırlar. OP zehirlenmelerinde temel yaşam desteği ve antidot tedavisi sağlandıktan sonra, intermediate sendrom gelişme olasılığına mutlaka dikkat edilmeli ve hasta mekanik ventilatör ihtiyacını karşılayacak merkezde takip edilmelidir. İMS gelişimini engellemeye veya gelişmiş olan İMS'u tedavi etme amacıyla yeni tedavi çalışmaları devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Sivagnanam S. Potential therapeutic agents in the management of organophosphorus poisoning. *Crit Care*. 2002;6:260-1.
2. Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, Worek F, Eyer P, Felgenhauer N et al. Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett*. 1999;107:233-9.
3. Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit*. 2002;24:144-9.
4. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJ, Lintenstein AD et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med*. 2000;12:22-37.
5. Storm JE, Rozman KK, Doull J. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology*. 2000;150:1-29.
6. Guven M, Ünlühırcı K, Göktaş Z, Kurtoglu S. Intravenous organophosphate injection: an unusual way of intoxication. *Hum Exp Toxicol*. 1997;16:279-80.
7. Karalliedde L, Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J Anaesth*. 1989;63:736-750.
8. Pope CN. Organophosphorus pesticides: do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 1999;2:161-81.
9. Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med*. 1994;154:1433-41.
10. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: an intermediate syndrome. *New Engl J Med*. 1987;316:761-3.

11. Eyer P. Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds: a review. *Hum Exp Toxicol.* 1995;14:857-64.
12. De Bleecker J, Van Den Neucker K, Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: presentation of a case and review of the literature. *J Toxicol-Clin Toxicol.* 1992;30:321-9.
13. Lotti M, Moretto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev.* 2005;24:37-49.
14. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med.* 1971;50:475-92.
15. Emerson GM, Gray NM, Jelinek GA, Mountain D, Mead HJ. Organophosphate poisoning in Perth, Western Australia, 1987-1996. *J Emerg Med.* 1999;17:273-77.
16. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia.* 1999;54:1073-88.
17. Khan S, Hemalatha R, Jeyaseelan L, Oommen A, Zachariah A. Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: a study of butyrylcholinesterase. *Hum Exp Toxicol.* 2001;20:169-74.
18. John M, Oommen A, Zachariah A. Muscle injury in organophosphorus poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicol.* 2003;24:43-53.
19. Dandapani M, Zachariah A, Kavitha MR, Jeyaseelan L, Oommen A. Oxidative damage in intermediate syndrome of acute organophosphorus poisoning. *Ind J Med Res.* 2003;117:253-9.
20. De Bleecker JL. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33:683-6.
21. Baker DJ, Sedgwick EM. Single fiber electromyographic changes in man after organophosphate exposure. *Hum Exp Toxicol.* 1996;15:369-75.
22. Sedgwick EM, Senanayake N. Pathophysiology of the intermediate syndrome of organophosphorus poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1997;62:201-2.
23. He F, Xu H, Qin F, Xu L, Huang J, He X. Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning: an analysis of 21 cases. *Hum Exp Toxicol.* 1998;17:40-5.
24. Parker PE, Brown FW. Organophosphate intoxication: Hidden hazards. *South Med J.* 1989;82:1408-10.
25. Routier RJ, Lipman J, Brown K. Difficulty in weaning from respiratory support in a patient with the intermediate syndrome of organophosphate poisoning. *Crit Care Med.* 1989;17:1075-6.
26. Sudakin DL, Mullins ME, Horowitz BZ, Abshier V, Letzig L. Intermediate syndrome after malathion ingestion despite continuous infusion of pralidoxime. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38:47-50.
27. DeBleeker JL. Multiple system organ failure: Link to intermediate syndrome indirect. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34:249-50.
28. DeBleeker JL, Van Den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: A prospective study. *Crit Care Med.* 1993;21:1706.
29. De Bleecker J, Vogelaers D, Ceuterick C, Van Den Neucker K, Willems J, De Reuck J. Intermediate syndrome due to prolonged parathion poisoning. *Acta Neurol Scand.* 1992;86:421-4.

30. DeBleecker JL, Willems J, Van Den Neucker K, De Reuck J, Vogelaers D. Prolonged toxicity with intermediate syndrome after combined parathion and methyl parathion poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30:333-45.
31. Gadoth N, Fisher A. Late onset of neuromuscular block in organophosphorus poisoning. *Ann Intern Med*. 1978;88:654-5.
32. Senanayake N, Sanmuganathan PS. Extrapyrimal manifestations complicating an organophosphorus poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 1995;14:600-4.
33. DeBleecker JL. Intermediate syndrome: Prolonged cholinesterase inhibition. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31:197-9.
34. John M, Oommen A, Zachariah A. Muscle injury in organophosphorous poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicology*. 2003;24:43-53.
35. Yang D, Lu X, Zhang W, He F. Biochemical changes in primary culture of skeletal muscle cells following dimethoate exposure. *Toxicology*. 2002;174:79-85.
36. Chen JG. The therapeutic effects of obidoxime chloride on intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Chin J Curr Tradit West Med*. 2004;2:945-6.
37. Benson BJ, McIntire M. Is the intermediate syndrome in organophosphate poisoning the result of insufficient oxime therapy? *J Toxicol-Clin Toxicol*. 1992;30:347-9.
38. Bowsls BJ, Freeman Jr JM, Luna JA, Meggs WJ. Oral treatment of organophosphate poisoning in mice. *Acad Emerg Med*. 2003;10:286-8.
39. Peköz T, Yüzügüllü M, Kekeç Z, Koç F. Akut organofosfat zehirlenmelerinde nöromusküler etkilenim. *Cukurova Medical Journal*. 2014;39:795-800.
40. Öztürk MA, Kelestimur F, Kurtoglu S, Güven K, Arslan D. Anticholinesterase poisonings in Turkey-clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. *Hum Exp Toxicol*. 1990;9:273-9.
41. Coye M J, Barnet P G, Midtling J E, Velasco AR, Romero P, Clements CL et al. Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analysis. *Arch intern Med*. 1987;147:438-42.
42. Coye M J, Lowe J A, Maddy K T. Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides. I. Cholinesterase activity determinations. *J Occup Med*. 1986;28:619-27
43. Besser R, Weileman LS, Gutmann L. Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: Determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve*. 1995;18:15-22.
44. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, Guven H, Onar M, Deniz T, et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40:903-10.
45. Fuortes LJ, Ayebo AD, Kross BC. Cholinesterase-inhibiting insecticide toxicity. *Am Fam Physician*. 1993;47:1613-20.
46. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*, 5. Baskı, Ankara, Hacettepe TAŞ, 1989.
47. Longo VG. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev*. 1966;18:965-96.

48. Kaplovitz I, Mento R, Matthews C, Shutz M, Nails C, Kelly S. Dose–response effects of atropine and H1-6 treatment of organophosphorus poisoning in guinea pigs. *Drug Chem Toxicol.* 1995;18:119-36.
49. Dikart W L, Kiestra S H, Sangster B. The use of atropine and oximes in organophosphate intoxication: *J Toxicol Clin Toxicol.* 1988;26:199-208.
50. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide; A treatment protocol for junior doctors. *Crit Care.* 2004;8:391-7.
51. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care.* 2001;5:211-5.
52. Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning. experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris.* 1998;92:375-8.
53. Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A. Adverse reaction to atropine and the treatment of organophosphate intoxication. *Isr Med Assoc J.* 2002;4:535-9.
54. Uehara S, Hiromori T, Suzuki T, Kato T, Miyamoto J. Studies on the therapeutic effect of 2-pyridine aldoxime methiodide (2-PAM) in mammals following organophosphorous compound (op)-poisoning (report II): Aging of op-inhibited mammalian cholinesterase. *J Toxicol.* 1993;18:179-83.
55. Masson P, Froment MT, Bartels CF, Lockridge O. Importance of aspartate-70 in organophosphate inhibition, oxime re-activation and aging of human butyrylcholinesterase. *Biochem J.* 1997;325:53-61.
56. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40:803-16.
57. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: A systematic review of clinical trials. *Q J Med.* 2002;95:275-83.
58. Rotenberg J, Newmark J. Nerve agent attacks on children: Diagnosis and management. *Peds.* 2003;112:648-58.
59. Schexnayder S, James L, Kearns G, Farrar H. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:549-55.
60. Tush G, Anstead M. Pralidoxime continuous infusion ion the treatment of organophosphate poisoning. *Ann Pharmacother.* 1997;31:441-4.
61. Willems JL, Langenberg JP, Verstraete AG, De Loose M, Vanhaesebroeck B, Goethals G, et al. Plasma concentrations of pralidoxime methyl sulfate in organophosphorus poisoned patients. *Arch Toxicol.* 1992;66:260-6.
62. Kiss Z, Fazekas T. Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia. *J Roy Soc Med.* 1983;76:983-4.
63. Petroianu G, Ruefer R. Beta-blockade or magnesium in organophosphorus insecticide poisoning. *Anaesth Intensive Care.* 1992;20:538-9.

64. Buccafusco JJ, Aronstam RS. Clonidine protection from the toxicity of soman, an organophosphate acetylcholinesterase inhibitor, in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986;239:43-7.
65. Clement JG, Filbert M. Antidote effect of sodium fluoride against organophosphate poisoning in mice. *Life Sci.* 1983;32:1803-10.
66. Guven M, Sungur M, Eser B, Sarı İ, Çoban Ö. The human plasma in the treatment of organophosphate poisonings. *Intensive Care Med.* 2003;29:112.
67. Yılmaz M, Sebe A, Ay MO, Gumusay U, Topal M, Atli M et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphate intoxication. *Am J Emerg Med.* 2013;31:953–7.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Mustafa Yılmaz
Fırat Üniversitesi. Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı.
Elazığ, Turkey
e-mail: drmylmz@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received: 12.04.2015**Kabul tarihi/ Accepted:** 03.06.2015