



Pralidoksim Tedavisine Yanıt Veren Bir Organofosfat İntoksikasyonu Sonrası Gelişen Solunum Yetmezliği

Pralidoxime Treatment in a Patient with Respiratory Failure due to Organophosphate Poisoning

Mehmet Özgür ÖZHAN¹, Nedim ÇEKMEN¹, M. Burak EŞKİN¹, Ela ERTEN¹, İlker ÇOMAK¹, Ömer YANARATEŞ¹, Ahmet COŞAR¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Anesthesiology and Reanimation, Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey

ÖZET

Organofosfatlar, asetilkolinesterazların irreversibl inhibitörlerindedir ve kolinerjik reseptörlerde asetilkolin birikimine neden olur. Santral solunum depresyonu, solunum kaslarında zayıflık, bronkospazm ve bronşiyal sekresyon kombinasyonu ile oluşan solunum yetmezliği yaygın ölüm nedenidir. İntihar amacıyla tarım ilacı için 20 yaşındaki erkek hasta, bilincinin kapalı olduğu, kooperasyon ve oryantasyonunun olmadığı, pupillerinin ileri derecede "pin point" şeklinde miyotik, ağırlı uyaranlara ajitasyonla yanıt verdiği, artmış sekresyon, lakrimasyon ve solunum yetmezliği gözlenmesi üzerine acilen yoğun bakım ünitesine alınıp entübe edilerek ventilatöre bağlandı. Destekleyici tedavi, nazogastrik sondası aracılığıyla aktif karbon ve atropin ve pralidoksim intravenöz verildi. Spontan solunum hareketleri başlayınca altıncı gününde sedasyona son verildi ve hastada "wearing"e geçildi. Yedinci gün spontan solunumunun ve kas tonusunun yeterli olması, konvülsiyonlarının olmaması, bilincinin açılması, vital bulgularının stabil, arteryel kan gazı değerlerinin normale dönmesi üzerine ekstübe edilerek, maske ile 6 L/dakikadan oksijen verilmeye başlandı. Kas gücü tamamen yerine gelen hasta mobilize edilerek, oral gıda verilmeye başlandı. Dokuzuncu gün hastanın tamamen oral beslenebildiği, mobilize olduğu ancak hala tükürük sekresyonlarının az olmakla birlikte mevcut olduğu gözlemlendi. Yoğun bakım desteği gereksinimi kalmayan hasta yatışının 11. gününde psikiyatri kliniğine şifa ile transfer edildi. Yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi ettiğimiz solunum yetmezliği gelişen bir organofosfat intoksikasyonu olgusunu tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Organofosfat intoksikasyonu, Solunum yetmezliği, Pralidoksim.

Geliş Tarihi: 15/01/2009 • Kabul Ediliş Tarihi: 25/05/2009



ABSTRACT

Organophosphates are irreversible inhibitors of acetylcholinesterase and cause accumulation of acetylcholine in cholinergic receptors. Central respiration syndrome/restrictive pulmonary syndrome arising with the combination of weakness in respiratory muscles, bronchospasm and bronchial secretion is the common cause of death. A male patient aged 20 years who ingested pesticide with the intent of suicide was admitted urgently to the intensive care unit with ventilator. On admission, the patient had loss of consciousness and was uncooperative and disoriented. He has pinpoint pupils, he reacted with agitation to pain stimulus, had increased secretion and lacrimation, and demonstrated respiratory failure. In supportive treatment with nasogastric probe, the patient received active carbon and intravenous atropine and pralidoxime. With spontaneous respiration present on the 6th day of treatment, sedation was ceased and weaning was initiated. Sufficient spontaneous respiration was determined on the 7th day, and the patient was extubated. Based on muscle tone, lack of convulsion, consciousness, vitals stability and normal blood gas analysis, the patient was given oxygen via face mask at a flow of 6 L per minute. Upon gaining muscle strength, the patient was mobilized and began to take food orally. On the 9th day of treatment, he was observed to be adequately nourished orally and was mobilized, but saliva secretion was considerably increased. The patient was transferred to the psychiatry clinic on the 11th day of treatment. We aimed with this report to discuss the follow-up and treatment of respiratory failure and to provide facts regarding organophosphate poisoning.

Key Words: Organophosphate, Poisoning, Respiratory failure, Pralidoxime.

Received: 15/01/2009 • Accepted: 25/05/2009

GİRİŞ

Organofosfatlar, herbisit ve insektisidlerde yaygın olarak organofosfor veya karbamat formunda bulunur. Yapılarında genellikle bir paraokson ya da paration halkası içeren doğada bulunan ve insanlar, hayvanlar ve bitkiler için zararlı olan mikroorganizma ve diğer türdeki canlıların zararlarından korunmak için bütün dünyada yaygın olarak kullanılan kimyasal yapılardır (1-3). Organofosfatlar asetilkolinesterazların irreversible inhibitörlerindedir ve kolinerjik reseptörlerde asetilkolin birikimine neden olurlar. Kolayca ulaşılabilirliği ve bulunulması nedeniyle organofosfatlar intihar amaçlı olarak sık kullanılmaktadır. Oral yoldan alındıklarında ciddi intoksikasyonlara yol açtığı gibi, deriden, mukozal membranlardan, konjunktivadan ve solunum yollarından da absorbe edilerek değişen derecelerde intoksikasyonlara neden olabilir (1-5). İntoksikasyon; asetilkolin fazlalığının aşırı muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi (SSS) etkileri ile sonuçlanır. Bu intoksikasyonlarda tanı genellikle klinikle konulur. SSS'de artmış asetilkolin konsantrasyonu baş ağrısı, konfüzyon, nöbet ve solunum merkezinde depresyondan komaya kadar neden olabilir. Lakrimasyon, salivasyon, ürinyasyon kombinasyonu, miyozis, bulantı-kusma, pulmoner sekresyon ve kas güçsüzlüğü organofosfat intoksikasyonu tanısını güçlendirir (6-8). Santral solunum depresyo-

nu; solunum kaslarında zayıflık, bronkospazm ve bronşiyal sekresyon kombinasyonu ile oluşan solunum yetmezliği yaygın ölüm nedenidir. İntoksikasyonları çok ağır seyredebilir ve mortalite riski yüksektir. Organofosfat ile intoksikasyonda ölüm sıklıkla beş dakika ile 24 saat arasında meydana gelmektedir. Olguların çoğunluğu uygun ilk yardım veya yoğun bakım tedavisinden sonra yaşama dönmektedir (7-10).

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde takip ve tedavi ettiğimiz bir organofosfat intoksikasyon olgusunu literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

İntihar amacıyla tarım ilacı (diazinon 60 EC) içen 20 yaşındaki erkek hasta, acil serviste ilk görüldüğünde; bilincinin kapalı olduğu, kooperasyon ve oryantasyonunun olmadığı, pupillerinin ileri derecede "pin point" şeklinde miyotik, ağrılı uyarılara ajitasyonla yanıt verdiği, ışık refleksi +/-, artmış sekresyon ve lakrimasyonla beraber solunum sayısının 26/dakika olduğu, oskültasyonla her iki akciğerin solunuma eşit katıldığı ve solunum seslerinin kabalaşmış olduğu gözlemlendi. Kalp atım hızı: 115/dakika, arteriyel kan basıncı: 180/100 mmHg, ateş: 37°C olarak ölçüldü. Batın muayenesinde batının hassas, bağırsak seslerinin hiperaktif olduğu bulundu. Üriner ve fekal inkontinans, ishal saptanmadı. Hasta hemen YBÜ'ye

alınarak monitörize edildi ve 4 L/dakika maskeyle oksijen giderken ilk arter kan gazı analizinde pH: 7.14, PaO₂: 58 mmHg, PaCO₂: 60 mmHg, HCO₃: 18.6 mmol/L, SpO₂: %72 olarak bulunması üzerine 2 mg/kg propofol, 0.5 mg/kg atrakuryum int-ravenöz (IV) verilip endotrakeal entübe edilerek, mekanik ventilatörde SIMV modunda FiO₂: 0.5, Vt: 6 mL/kg, frekans: 14/dakika, PEEP: 5 cmH₂O olarak takibe başlandı. Hastaya propofol IV infüzyonuna devam edildi. Çekilen postero-anterior akciğer grafisinde patoloji saptanmadı. Tam kan, biyokimya değerleri ve total idrar testleri normaldi. Elektrokardiyografi normaldi ve kalpte iskemiye ait herhangi bir bulguya rastlanılmadı. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %64, sol ventrikül fonksiyonları normal olup, sistolik ve diastolik fonksiyonları tam, aort kapağı normal gözlemlendi. Hastaya nazogastrik sondası aracılığıyla 2 mg/kg aktif karbon (Char-Flo) verildi. Hastanın oral ve trakeal bol sekresyonları ve terlemeleri mevcuttu. Akciğer sesleri dinlemekle azalmış sol alt zonda bronkospazm mevcut. Her iki akciğer serum fizyolojikle yıkanarak, sekresyonlar temizlendi. Pupiller bilateral "pin point" şeklinde olup, saatlik pupil takibine başlandı. Hastaya pupil çapı 2 mm'den büyük olacak şekilde atropin (0.5 mg/saat) infüzyonuna başlandı. Aralıklı olarak üst ekstremitelerde kasılmaları olan hastaya propofol IV infüzyon dozu artırıldı ve bolus infüzyonlar yapıldı. Hıfzıssıhha merkezine gönderilen ilk kan örneğinde kolinesteraz düzeyi 610 U/L (N 3714-11.513 U/L) ölçüldü (Tablo 1). Hıfzıssıhha Enstitüsünden yedinci saatte pralidoksim (contrathion) getirilerek 1 g 100 mL %0.9 serum fizyolojik içinde bir saatte infüzyonla gönderildikten sonra 200 mg/saat infüzyona geçildi ve daha sonra doz azaltılarak üç gün boyunca toplam 14.4 g verildi. Has-

taya sekresyonlarının artması üzerine atropin 1 mg/saat dozunda başlandı ve kademeli olarak 3 mg/saat dozuna kadar çıkıldı ve bunun sonucunda sekresyonlarında azalma gözlemlendi, beşinci gün gönderilen kan örneğinde kolinesteraz düzeyi: 1009 U/L ölçüldü, beşinci gününde pupiller 3 mm seviyesine kadar dilate, yedinci gününde pupillerin bilateral +2 dilate olduğu gözlemlendi ve sonrasında atropin uygulamasına son verildi (Tablo 1). Hastanın propofol (300 mg/saat) almasına karşın konvülsiyonları devam ettiğinden propofol yerine tiyopental (2.5 mg/kg) infüzyonuna başlandı. Hastaya yeterli hidrasyon ve gerekli elektrolit replasmanı yapıldı. Günlük enerji gereksinimi hesaplanarak uygun nütrisyona başlandı. Hastanın alınan kültürlerinde hiçbir üreme olmadığı halde ampirik olarak yoğun bakımda yattığı süre boyunca sulbaktam-ampisilin (4 x 1.5 g IV) ve pulmoner tromboembolizmi riskini önlemek amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin sodyum 1 x 4000 IU) subkütan uygulandı. Spontan solunum hareketleri başlayınca altıncı gününde sedasyona son verildi ve hastada "weaning"e geçildi. Yedinci gün spontan solunumunun ve kas tonusunun yeterli olması, konvülsiyonlarının olmaması, bilincinin açılması, arteriyel kan basıncının 140/80 mmHg, kalp atım hızının 90 atım/dakika, FiO₂ %30'dan verilirken arter kan gazı değerlerinin pH: 7.40, PaO₂: 110 mmHg, PaCO₂: 33.4 mmHg, HCO₃: 23 mmol/L, SpO₂: %98 şeklinde gelişmesi ve akciğer seslerinin dinlemekle normale dönmesi üzerine ekstübe edilerek, maske ile 6 L/dakikadan oksijen verilmeye başlandı. Ekstübasyondan sonra hastanın spontan solunumda vital bulgularının stabil, bilincinin açık, kooperasyon ve oryantasyonunun tam olduğu gözlemlendi. Kas gücü tamamen yerine gelen hasta mobilize edilerek, oral gıda verilmeye başlandı. Yedinci gün gönderilen son kan örneğinde kolinesteraz düzeyi: 4650 U/L olarak saptandı ve tedaviye yanıt aldığımızı gördük (Tablo 1). Dokuzuncu gün hastanın tamamen oral beslenebildiği, mobilize olduğu ancak hala tükürük sekresyonlarının az olmakla birlikte mevcut olduğu gözlemlendi. Yoğun bakım desteği gereksinimi kalmayan hasta yatışının 11. gününde psikiyatri kliniğine şifa ile transfer edildi.

Tablo 1. Hastanın kolinesteraz düzeyleri

	Kolinesteraz düzeyi (normal düzeyi: 3714-11.513 U/L)
İlk gün	610
Beşinci gün	1009
Yedinci gün	4650

* Çalışma yöntemi UV-VIS.



TARTIŞMA

Ülkemizde tarım sanayisinde sıklıkla kullanılan organofosfatlar gerekli tedbirler alınmadığı takdirde temas eden kişinin sağlığını olumsuz etkilemektedir. Akut organofosfat zehirlenmesi ülkemizde sık karşılaşılan zehirlenmelerden birisidir. Zehirlenme nedeni genellikle intihar amaçlı olup, bundan başka ilacı yanlışlıkla içme, ilaçlama yaparken inhalasyon yoluyla ya da cilt ve mukozalar yoluyla da zehirlenmeler oluşabilir (1-3). Ancak yapılan çalışmalarda akut organofosfat intoksikasyonunun en sık nedeninin intihar amaçlı olduğu belirtilmiştir (8). Yüksek doza maruz kalanlar ve hastaneye geç kalan olgularda klinik tablo ağır seyretmekte ve tedavisi de zorlaşmaktadır. Organofosfat intoksikasyonları, tüm dünyada yaygın önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (4). Bizim hastamız da intihar amaçlı olup, YBÜ'de takip ve tedavi ettiğimiz bir organofosfat intoksikasyonu olgusunu literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Organofosfat, hem eritrositlerdeki gerçek kolinesteraza, hem de plazmadaki psödokolinesteraza geri dönüşümsüz olarak bağlanarak asetilkolin birikimine ve devamlı elektriksel stimülasyonuna bağlı parasempatik muskarinik belirtilerden oluşan bir klinik tabloya neden olur. Nikotinik ve presinaptik sempatik gangliyonlardan kaynaklanan klinik bulgular da tabloya eşlik edebilir (5-8). Muskarinik bulgular, artmış sekresyon, salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon, defekasyon, halsizlik, bronkokonstrüksiyon, miyozis, gastrointestinal sistem krampları, ishal ve bradikardidir. Nikotinik bulgular yüksek doz ile intoksikasyonlarda gözlenir. Çizgili kaslarda paralizi, dil ve göz kapaklarında fibrilasyon ve konvülziyonlara neden olur. Ayrıca, SSS (baş dönmesi, tinnitus, ataksi, disfaji, solunum depresyonu, koma) bulguları da gözlenebilir. Tüm bu bulgular ilk 12 saat içinde görülmeye başlar. İntoksikasyondan iki-dört hafta sonra ortaya çıkan geç bulgular başlayan polinöropati ve buna bağlı sekellerdir (6-10). Bizim olgumuzda gözlenen bulgular ve klinik tablo ağır bir intoksikasyon tablosunu gösteriyordu.

Organofosfat intoksikasyonunda tanı konulması, bu maddelerle temas öyküsünün olması, zehirlenme belirtilerinin saptanması, spesifik teda-

viyle tüm bulgu ve belirtilerin düzelmesi ve kanda kolinesteraz düzeyinin düşük ölçülmesi gibi verilere dayanır. Klinik belirtiler ortaya çıktığında kolinesterazın %50'sinden fazlası inhibe olmuştur (5,6,8-10). Salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon ve defekasyon SLUD sendromu olarak bilinir ve organofosfat zehirlenmelerinde tanıyı destekleyicidir. Hastalarda hipotansiyon/hipertansiyon ve bradikardi/taşikardi görülebilir. Hastamızda SLUD sendromu olarak bilinen klinik tablo yanında bradikardi, "pin point" pupillalar, ileri derecede kasılmalar, konvülziyonlar, konfüzyon ve solunum yetmezliği gözlemlendi. Bazı organofosfat intoksikasyonlarında pnömoni, kalıcı nöropati, pankreatit, akut solunum sıkıntısı sendromu gelişebilir, aynı zamanda bunlara bağlı veya direkt solunum yetmezliği nedeniyle ventilasyon desteği gerekebilir (8). Olgumuza solunum yetmezliği gelişmesi nedeniyle, mekanik ventilasyon uygulandı. Olgunun yedi gün süren mekanik ventilasyon uygulamasında belli bir "weaning" sürecinden sonra arteriyel kan gazı değerlerinin normale dönmesi, bilincinin açık ve kas tonusunun yeterli olması nedeniyle, ventilatörden ayırarak ekstübe ettik. Hastanın klinik tablosuna bakılarak intoksikasyon derecesi konusunda fikir yürütmek her zaman doğru sonuç vermeyebilir. Kolinesteraz düzeyini saptamak klinik olarak iki yönden önemlidir. Hem alınan toksik maddenin organik fosfat olduğunu doğrular, hem de azalmanın derecesine bakılarak etkilenmenin derecesi konusunda fikir yürütülebilir. Bununla beraber hem klinik bulgular hem de kolinesteraz seviyesindeki düşüklük beraberce değerlendirilmelidir. Hastanın tedaviye verdiği yanıt da klinik pratikte etkilenme düzeyi konusunda fikir verecektir (8,9,11). Olgumuzda kolinesteraz düzeyleri izlenerek intoksikasyonun şiddeti ve tedaviye verdiği yanıt değerlendirildi.

Organofosfat intoksikasyonu olgularında ilk adım hava yolunu açık tutmak ve kardiyopulmoner destek sağlamaktır. Deri yoluyla temas eden olguların cildinin ve kıyafetlerinin su ve sabun ile yıkanması, maddenin daha çok absorbe edilmesini önlemek için gereklidir. Özellikle toksik madde ile karşılaştıktan sonraki ilk altı saat içinde başvuran olgularda bu yöntem ile ciltteki organik fosfor ve karbamatin %91-94'ünün uzaklaştırılabildiği saptanmıştır (10). Toksik maddeyi oral yolla alan-

larda gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanması gerekir. Spesifik tedavide kullanılan ajanlardan biri antimuskarinik etkili atropin, diğeri enzim reaktivatörü olan pralidoksımdır. Atropin asetilkolini sadece muskarinik reseptörler üzerinde kompetitif olarak antagonize eder. Nikotinik reseptörler üzerine ve SSS'de etkili olmadığından kas zayıflığı, faskülasyon, respiratuar depresyon, konvülziyon ve koma gibi klinik tabloları önleyemez. Atropin uygulamadan önce hasta tam olarak oksijenize edilmeli ve bu yolla atropin nedeniyle oluşabilecek hipoksiye sekonder kardiyak disritmiler önlenmelidir. Atropin (0.020-0.5 mg/kg) IV uygulanmalıdır. Taşikardi, flaşing, midriyazis gibi atropin verilmesi bulguları ortaya çıkana kadar doz tekrarlanır. Genel olarak atropinizasyon, klinik tablo uygun olursa en az ilk 12-24 saat boyunca sürdürülür. Ancak gerekli olursa bu süre uzatılabilir (9-11). Pralidoksım kolinerjik etki altında olan tüm muskarinik, nikotinik reseptörlerde ve SSS'de kolinersteraz enzimini aktive ederek etki gösterir. Bu aktivasyonu, insektisid ile kolinersteraz enzimi arasında oluşmuş olan organofosfat ester bağını açarak gerçekleştirir. Bu bağ, geri dönüşümsüz hale gelene kadar pralidoksım ile agresif tedavinin önemi büyüktür. Kolinersteraz ile insektisid arasındaki bu bağ açıldıktan sonra bile pralidoksım ikinci bir bağlanmayı önler ve atropinin terapötik etkisini güçlendirir. Pralidoksım klasik olarak yeterli düzeyde atropinize edilmiş olgularda 1-2 g veya 25-50 mg/kg dozunda 30-45 dakikada IV infüzyon ile verilir. Bu yüklenme dozundan 12 saat sonra pralidoksım aynı dozda tekrar uygulanır. Kolinerjik belirtiler devam ediyorsa 6-12 saat aralarla aynı dozda tedaviye devam edilir. Pralidoksım toksik ajanın alınmasından sonraki ilk 24-36 saat içinde uygulanmalıdır. Otuz altı saatten daha geç uygulamalarda toksik ajanın fosfor atomuyla enzimin esteratik noktası arasındaki bağlanma güçlenir ve reaktivatörlerin etkinliği azalır (9,11). Hastamızda öncelikle pupil çapı 2 mm'den büyük olacak şekilde atropin (0.5 mg/saat) infüzyonuna başlandı, daha sonra yedi saatte pralidoksım infüzyonuna başlandı ve üç gün boyunca toplam 14.4 g uygulandı. Ağır intoksikasyon olgularında toksik maddenin daha ileri düzeyde eliminasyonu amacıyla diyaliz ve hemoperfüzyon tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır (10,11).

Bentur ve arkadaşları 42 yaşında bir kadın hastayı intihar amaçlı malatıyon (60 mL) alması üzerine muskarinik, nikotinik ve santral bulgularla seyreden bir organofosfat intoksikasyonu sonrası gelişen solunum yetmezliği sonucu yedi günlük ventilatör desteği, atropin ve obidoksım tedavisi ile düzeldiğini ve sonrasında ekstübe ettiklerini bildirmişlerdir (12). Kamha ve arkadaşları 42 yaşında 26 haftalık bir gebe kadın hasta miktarı belirsiz diazinon 60 EC alımından iki saat sonrası baş dönmesi, tekrarlayan kusmalar, görme bozukluğu semptomlarıyla başvuran hastaya organofosfat intoksikasyonu tanısı koymaları üzerine atropin ve pralidoksım IV uygulaması sonrasında yedi gün içinde tedaviye yanıt aldıklarını ve gebe kadının 12 hafta sonra sağlıklı bir şekilde bir bebek doğurduğunu bildirmişlerdir (13). Fujino ve arkadaşları 48 yaşında bir kadın hastada yaklaşık intihar amaçlı etiltometan (5 g) alımı sonrası kardiyopulmoner arrest gelişmesi üzerine YBÜ'ye almışlar ve hastaya kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası ventilatör desteği ve beş gün IV pralidoksım uygulamışlar ve altı gün sonra kolinersteraz düzeylerinin normal gelmesi üzerine hastayı şifa ile taburcu ettiklerini bildirmişlerdir (14). Bizde organofosfat intoksikasyonu olan olgumuzu, YBÜ'ye alınıp dekontaminasyondan sonra ilk olarak atropin (0.5 mg/saat IV) ve nazogastrik sondadan aktif karbon verdik. Atropin tedavisini yedi gün boyunca sürdürdük. Hastamıza pralidoksımı üç gün süreyle uyguladık. Atropin ve pralidoksım tedavisine yanıt veren hastamız yedi gün sonra kolinersteraz düzeyinin normal gelmesi üzerine yatışının yedinci gününde ekstübe edip, 11. gününde şifa ile psikiyatri kliniğine transfer edildi.

Sonuçta organofosfat intoksikasyonunun nikotinik, muskarinik ve SSS etkileriyle ciddi solunum yetmezliğine yol açıp, ventilatör desteğine ihtiyaç olabileceğini, oldukça ağır seyredilebilir ve hayatı tehdit edebilecek bu intoksikasyon olgularından, öncelikle şüphelenmek ve ardından, erken tanı ve tedavinin hayat kurtarıcı olduğunu devamlı akılda tutmak gerekir. Gelişebilecek solunum sistemi komplikasyonları ortaya çıktığında, zaman kaybetmeden uygun tedaviye başlanarak, gerekli olduğunda solunum desteğinin verilmesinin mortaliteyi azaltabileceği bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Woo OF. Organophosphates and carbamates. In: Olson KR (ed). *Poisoning and Drug Overdose*. Stanford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999:2448.
2. Jaga K, Dharmani C. The interrelation between organophosphate toxicity and the epidemiology of depression and suicide. *Rev Environ Health* 2007;22:57-73.
3. Dharmani C, Jaga K. Epidemiology of acute organophosphate poisoning in hospital emergency room patients. *Rev Environ Health* 2005;20:215-32.
4. Munidasa UA, Gawarammana IB, Kularatne SA, Kumarsiri PV, Goonasekera CD. Survival pattern in patients with acute organophosphate poisoning receiving intensive care. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:343-7.
5. Rusyniak DE, Nanagas KA. Organophosphate poisoning. *Semin Neurol* 2004;24:197-204.
6. Kwong TC. Organophosphate pesticides: Biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit* 2002;24:144-9.
7. Asari Y, Kamijyo Y, Soma K. Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2004;46:5-9.
8. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM* 2002;95:275-83.
9. Birnbaumer D. Poisonings and ingestions. In: Bongart FS, Sue DY (eds). *Critical care diagnosis and treatment*. London: Appleton and Lange, 1994:686-715.
10. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27:694-9.
11. Jokanovic M, Stojiljkovic MP. Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. *Eur J Pharmacol* 2006;553:10-7.
12. Bentur Y, Raikhlin-Eisenkraft B, Singer P. Beneficial late administration of obidoxime in malathion poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2003;45:33-5.
13. Kamha AA, Al Omary IY, Zalabany HA, Hanssens Y, Adheir FS. Organophosphate poisoning in pregnancy: A case report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:397-8.
14. Fujino Y, Inoue Y, Onodera M, Endo K, Endo S, Nakayama H, et al. Three cases of organophosphate poisoning treated with pralidoxime iodide and whole-bowel irrigation. *Chudoku Kenkyu* 2004;17:273-7.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Nedim ÇEKMEN
Güven Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Aşağı Ayrancı, Ankara-Türkiye
E-posta: nedimcekmen@yahoo.com