

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

DISERTACION

I

PARAQITUR NGA

Dr: FITIM MARKU

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: ANESTEZI & REANIMACION

**TEMA: ASISTENCA VENTILATORE NË PACIENTËT ME
INSUFICIENCË RESPIRATORE NGA INTOKSIKIMET ME
FOSFORORGANIK**

UDHEHEQËS SHKENCOR: Prof.Dr.Mihal Kërçi

Tiranë,2016

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

DISERTACION

I

PARAQITUR NGA

Dr: FITIM MARKU

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: ANESTEZI & REANIMACION

**TEMA: ASISTENCA VENTILATORE NË PACIENTËT ME
INSUFICIENCË RESPIRATORE NGA INTOKSIKIMET ME
FOSFORORGANIK**

Miratohet në datë :...../...../2016 para jurisë:

- | | |
|-------------------------------|-------------------------|
| 1. Prof. Kiri Zallari | Kryetar |
| 2. Prof Zihni Sulaj | Anëtar (oponent) |
| 3. Prof Hektor Sula | Anëtar (oponent) |
| 4. Prof Edmond Pistuli | Anëtar |
| 5. Prof Etleva Qirko | Anëtar |

**ASISTENCA VENTILATORE NË PACIENTËT ME
INSUFICIENCE RESPIRATORE NGA
INTOKSIKIMET ME FOSFORORGANIK**

FALENDERIM

*Dëshiroj të falendëroj **Prof.Dr.Mihal Kerçi** për këshillat konstruktive dhe idetë shkencore të dhëna në të gjitha fazat e këtij studimi.*

Dëshiroj të falendëroj mjekët kolege toksikologe për bashkepunimin shumë të mirë shkencor me idetë e tyre në realizimin e këtij projekti.

Falendëroj kolektivin e klinikës së reanimacionit ëe Qendrën Kombëtare të Traumës në SUQU që në forma të ndryshme me ndihmuan dhe më përkrahën në realizimin e këtij projekti.

Falendëroj miqtë e mi dhe të gjithë ata që në mënyra të ndryshme më ndihmuan dhe motivuan në përgatitjen dhe në përfundimin e tezes së disertacionit.

Falendëroj familjen time që më mbështeti më motivoi dhe ndihmoi në rrugëtimin tim të deri tanishëm dhe në veçanti vajzën e vogël, Dea.

Shkurtime

OF	Perberjet fosfoorganik
AchE	Acetil-kolinesteraza
Ach	Acetil-kolina
BCh	Butyrylkolinesteraza
GA	Agjenti nervor tabun
GB	Agjenti nervor sarina
GD	Agjenti nervor soman
GCS	Glasgow coma score
GF	cyclosarina
VM	Ventilacioni mekanik
PTEs	Fosfotriesterasa
ChE	Kolinesterasa e plames
CarbE	Karboxylkolinesterasa
OPIDN	Neuropati e vonuar
EEG	Elektroencefalogram
LDH	Laktat dehidrogjenaza
CPK	Kreatin fosfokinasa
GABA	Acid gabaaminobutirik
SNQ	Sistemi nervor qendror
BDZ	Benzodiazepina
PFN	Plazma e fresket e ngrire
COPD	Semundje obstruktive kronike pulmonare

ARDS.....Sindromi akut i distresit respirator
KFR.....Kapaciteti funksional rezidual
ICU.....Shërbimi i kujdesit intensiv
GK.....Grupi i kontrollit
VAP.....Pneumonite e lidhura me ventilacionin mekanik
WP.....Grupi weaning protokoll
OBSH.....Organizata botërore e shëndetësisë
DS.....Devijimi standard
SUQU.....Spitali Universitar Qendror Ushtarak
TEPP.....Tetraetilpirofosfati
DEP.....Disopropil fosforidatin

PËRMBAJTJA

I.	HYRJE.....	1
II.	TË DHËNAT HISTORIKE DHE EPIDEMIOLOGJIA.....	1
III.	KIMI TOKSIKOLOGJI DHE FARMAKOKINETIKE	4
IV.	FISPAATOLOGJIA, MANIFESTIMET KLINIKE AKUTE DHE KRONIKE.....	10
V.	QËLLIMET DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT.....	35
VI.	MATERIALI DHE METODAT.....	36
VII.	REZULTATET.....	41
VIII.	DISKUTIM.....	62
IX.	KONKLUZION.....	66
X.	REKOMANDIMET.....	67
XI.	LITERATURA.....	68

ABSTRAKT

Hyrje

Ventilacioni mekanik është procedurë kryesore që realizohet në pacientet me intoksikime të rënda nga fosfororganikët. Qëllimi i studimit është vlerësimi i ecurisë klinike në pacientët e intoksikuar me organofosfor OF, trajtimi i komplikacioneve në kohë, modelet klinike të insuficiencës respiratore të shkaktuar nga OF, dhe për të përcaktuar nëse dy sindromet janë klinikisht të dallueshme.

Ky studim ka për qëllim të: evidentojë përparsitë e ventilacionit mekanik në pacientët të intoksikuar me organofosfor OF, vlerësimin e statusit të përgjithshëm, dhe veçanërisht atij neurologjik për tu vendosur në ventilacion mekanik, ditëqëndrimi në ventilacion mekanik, kohëzgjatja e sedatimit, incidenca e pneumopative nosokomiale, ditëqëndrimi në terapi intensive, mortaliteti, kostoja e trajtimit.

Materiali dhe metodat: Është kryer një studim retrospektiv në pacientët me helmime nga organofosforik të ndjekur në rrepartin e reanimacionit të qëndres kombëtare të traumës në SUQU Tiranë. Në këtë studim u përfshinë gjithësej 87 pacientë. Diagnoza është vendosur nga historia e marrë nga pacientët, si dhe nga të afërmit familjarë duke u informuar për agjentin apo helmet e përdorura apo të ekspozuara. Atropina intravenoze administrohet sa më shpejtë të jetë e mundur pas oksigjenimit të pacienteve. Nuk është përdorur pralidoksimë, pasi nuk është e disponueshme në shërbimin e repartit intensiv ICU apo edhe jashtë repartit. Janë studiuar të dhënat demografike, motivet e intoksikacionit, mënyrat e intoksikacionit, periudha e hospitalizimit nga momenti i intoksikimit, prezantimet klinike dhe të dhënat laboratorike, trajtimi dhe dekursi i pacienteve. Rezultatet janë të shprehura në përqindje dhe me devijimin standart $DS\pm$.

Rezultatet: Janë analizuar 87 dosje pacientësh. U përfshinë në studim rreth 45 paciente femra dhe 42 pacientë meshkuj, të moshave nga 15-70 vjeç. Moshë mesatare e pacienteve të përfshirë është 37 ± 15 . Shtatëdhjetë e tetë pacientë (90%) ishin tentativë për vethelmime (suicid), dhe nëntë pacientë (10%) ishin të ekspozuar në mënyrë aksidentale ndaj këtyre agjenteve. Mortaliteti për pacientet të cilët nuk kishin marrë atropinë intravenoz dhe nuk ishin nënshtruar ventilacionit mekanik në momentet e para ishte 70%. Dhjetë pacientë (11.5%)

rikerkuan ventilim mekanik. Sindromi i ndërmjetëm u observua në nëntë paciente (10.3%). Komplikacionet u observuan në 45 pacientë (51.7%). Zgjatja e qëndrimit nën kujdesin intensiv ishte 9 ± 4 d. Simptomatologjia predominuese përbëhej nga “syndromi kolinergjik”, sindromi central (konfuzion ,anksiositet,konvulsione, komë e thellë të vërejtura në 70 raste (80%).Syndromi muskarinik (myosis, shtim i sekrecioneve bronkiale dhe salivare, bronkospazëm,të vjella, diarre,bradikardi) të vërejtura në 77 raste (88%). Syndromi nikotinic,fashikulacione muskulare ishin prezente në 56 raste(64%). Në 28 raste (32%) u vërejtën çrregullimet e ritmit, në 42 raste (48%) u vërejt kolaps kardiovaskular.

Konkluzion: Helmimet me insekticide organofosfor është problem serioz që kërkon diagnozë dhe trajtim të shpejtë, sepse insuficienca respiratore është shkaku kryesor i vdekshmërisë, kështu që duhet një monitorim i kujdesshëm, menaxhim i duhur dhe vleresim i hershëm i komplikacioneve mund të ul shkallën e mortalitetit të këtyre pacienteve.

Fjalë kyçe:antikolinesterazë, atropinë, pesticidet e organofosforik, intoksikacionet, agjentet, helmet.

Abstract

Induction

Evaluation of clinical performance in patients intoxicated with organo fosfor OF treatment of complications in time, patterns of respiratory clinical insufices caused by OF and to determine whether the two are clinically distinct syndromes.

This study aims to: Identify the advantages of mechanical ventilation in patients intoxicated with organofosfor OF, evaluation of the overall status and especially the neurological to be placed on mechanical ventilation, the duration of stay on mechanical ventilation, duration of sedatim, incidence of nosocomial pneumopative, duration of stay in the intensive therapy, mortality, the cost of treatment.

Material and methods: a retrospective study was conducted in patients with poisoning by organ phosphorus followed in the intensive care rrepartin National Trauma Centre in Tirana CMUH. In this study involved a total of 87 patients. Diagnosis is determined by history taken from patients and relatives being informed agent or poisons used or exhibited. Atropine is administered intravenously as soon as possible after the oxygenation of patients. Pralidoksinw not used because it is not available in the ICU intensive service rrepartit or outside reparti. Studied demographic data, the motives of intoxication, kind of intoxication, hospitalization period from the moment of intoxication, clinical presentations and laboratory data, treatment and progression of patients. Results are expressed as a percentage and DS \pm standard deviation.

Results:

we report our experience with intensive care Management of serious poisoning by OF insecticides. we have made a retrospective study of patients with OF poisoning followed in our Intensive Care Center of trauma in SUQU Tirana. Eighty-seven patients were included and the diagnosis was established by history taken from patients and relatives being informed for agent or poisons used or exhibited. Intrevenoze atropine was administered as soon as possible. Pralidoxime is not used because it was not available in the service department and intensive ICU or outside the center. In the study were included 45 women and 42 men aged from 15 to 70 years. The average age of patients included in this study was 37 years old. Seventy-eight (92%) of patients had attempted to commit suicide, and nine patients were

accidentally exposed to these agents. Mortality for patients who did not receive intravenous atropine and were not subjected to mechanical ventilation in the first moments was in values of 70%. Ten patients (21.2%) demanded new mechanical ventilation. Intermediate syndrome was observed in 45 (39%) patients. Extension of stay under intensive care was 9 ± 4 days. Poisoning with Insecticides OF are a serious problem that requires prompt diagnosis and treatment for respiratory failure because it's the leading cause of mortality. Proper management and evaluation of early complications can reduce the mortality rate of these patients.

Conclusion: poisoning with insecticides organ phosphorus is a serious problem that requires diagnosis and prompt treatment, because insufficiency respiratory is the leading cause of mortality so a careful monitoring, proper management and evaluation of early complications can reduce the mortality of these patients.

Keywords: anticholinesterases, atropine, organ phosphorus pesticides, intoxication, agents, poisons.

Hyrje

Përbërjet organike të fosforit janë një grup i madh pesticidesh që inhibojnë kolinesterazën dhe që shkaktojnë toksicitet në njerëz. Helmimi prej këtyre agjentëve shoqërohet me rritje të përqendrimit të acetilkolinës (ACh) në receptorët kolinergjike, muskarinikë e nikotinikë dhe për pasojë çojnë në sindromin e mbistimulimit kolinergjike. Megjithëse në praktikën klinike si dhe në literaturë tradicionalisht është përdorur termi fosfoorganik për t'iu referuar të gjithë pesticideve që përmbajnë fosfor dhe pengojnë kolinesterazën, jo të gjithë këto kimikate përmbajnë zinxhir esterik të molekulës së fosforit. Disa prej tyre të tillë si parationi përmbajnë tiostere. Termi më korrekt që përdoret në literaturë është përbërje organike të fosforit.

TE DHËNAT HISTORIKE DHE EPIDEMIOLOGJIA

Historia

Përbërja e parë e fuqishme sintetike e antikolinesterazikeve të fosforit organik ishte tetraetilpirofosfati (TEPP) i cili u sintetizua prej Clermonit me 1854. Komponentët organofosforike OFs janë përdorur si pesticide shtesë në lëndët djegese, dhe si agjentë nervore kimike luftërash.(1,3)OFs janë përdorur si pesticide për më shumë se 50 vite dhe janë prapë të përdorura në shtete të ndryshme. Ato janë gjithashtu quajtur agjente antikolinesteraze për shkak se frenojnë aktivitetin e acetilkolinesterazës(AChE) duke rezultuar në simptoma dhe shenja lidhur me recëptoret e stimulimit kolinergjik. Besohet që rreth 750,000 deri në 3,000,000 helmime me OF ndodhin në të gjithë botën çdo vit(3). Helmimet me pesticide OF mund të rezultojnë nga aksidentale në ekspozime të qëllimshme .(2)Vdekja është më e lartë në vendet në zhvillim ku pesticidet OF janë të gatshme dhe mund të përdoren për suid. Ato vlerësohen të shkaktojnë 300,000 vdekje çdo vit(4).Për herë të parë,Ofs janë sintetizuar nga Von Hoffman. Në 1873 ai sintetizoi methyl fosfor chloride, që drejton në sintezë një numër indsekticidesh. Agjentët OF nervore luftarak (zakonisht të quajtur 'agjentë nervore')janë me shumë toksike se pesticidet.(5)Agjentët nervore përbëjnë 2 seri duke përfshirë agjentët-G dhe agjentët-V. Agjentët-G u prodhuan në Gjermani nga Dr.Gerhard Schrader në 1930. Ato sintetizuan tabun në 1938 dhe pastaj sarinën. Këto komponentë sipas tij dhe dy bashkeëunetoreve('G'që nënkupton Gjerman) Agjenti G

përbëhet nga fluorina të komponentëve organofosforike përveç për tabunin(GA). Agjentët famoze në këtë grup janë sarina (GB;2-fluoro-metilfosforyloxypropan), soman (GD; 3-fluoro-metil-fosforyloxy-3,2-dimetil-butan), tabun(GA;etilN,N dimetilfosforamidocianidate) dhe cyclosarin (GF; (fluoro-metil-fosforyloxycyclohexane). Agjentët V janë sintetizuar pas Luftës së Dytë Botërore në Mbretërinë e Bashkuar.V ishte marrë nga fjala victory(fitore), pjesëmarrja e forcave aleate nga Lufta e Dytë Botërore. Agjentët V janë sulfur që përmbajnë komponentë organofosforike. Ndërmjet këtyre komponentëve VE(S-2 dietilamino etil Oetiletifosfonotiat) VG (2-ethoxy-metilfosforil-N,Ndietiletanamine), VM (2-etoxy metilfosforyl sulfanil-N,N-dietiletanamine) VR(RusiVX;N,N-dieti-2-metil-2-metilpropy fosforil sulfanyetanamine)dhe VX(S-2 diisopropylamino O-etilmetilfosfonotioate) janë të rëndësishëm si agjentë luftarake. Agjentët-V janë me toksike se agjentët G.(5.6)

Agjenti nervor tabun u përdor në fushë betejë për herë të parë në 1984 nga ushtria e Irakut për të arritur fitore kundër Iranit. Nga 1983 deri me 1988, Iraku përdori mustarde squfuri dhe agjentë nervore si sarina dhe tabun kundër luftëtarëve Iraniane,dhe më vonë kundër civileve.(3)Agjentë nervorë gjithashtu të përdorur nga Iraku në 1988 kundrejt civileve Kurde të Irakut gjatë masakrës së Halabjah. Është zbuluar që 45.000 deri në 100.000 individë ishin helmuar nga lëndë kimike gjatë luftës Irak-Iran. Helmimet ,të cilat ishin shoqëruar me vdekshmëri të lartë, në shumicën e rasteve ishin shkaktuar nga agjente nervore.(7,8). Matsumoto dhe metroja e Tokios, të sulmuara në Japoni nga sarina dhe agjentë të njohur OF,nga këto incidente vdiqën 12 persona dhe më shumë se pesë mijë njerëz të inoksikuar. Përveç krijimit të organizatave për parandalimin e armeve kimike,agjentëve nervore OF janë ende një kërcënim për njerëzit.Veç kësaj përdorimi i gjërë i përdorimit të pesticideve OF në shumë vende në zhvillim përfshirë Iranin ka shkaktuar probleme shëndetësore. Kështu që është logjike që shëndeti profesional duhet të rrisë njohuritë rreth aspekteve të Of, veçanërisht të dhënat e fundit në trajtimin e helmimeve me pesticide agjente nervore.(5,9)

Epidemiologjia

Është vlerësuar nga eksperiencia e miliona njerëzve me helmime OF çdo vit më shumë se 200,000 nga këto njerëz vdesin. Helmimet me OF janë konsideruar si shkaku kryesor për vdekjet nga helmimet akute në mbarë botën.(12)Incidentat e helmimeve me OF është më e lartë në shtetet në zhvillim. Helmimi i qëllimshëm është arsyeja më e zakonshme për pacientët. Faktorët që çojnë në vete-helmime të qëllimshme janë të shumtë dhe komplekse ku përfshin: stresin, faktorët etnologjike, nivelin arsimor, gjendjen ekonomike, faktorët

kulturore. Ka mbi 100 lloje të përbërjeve OF veçanërisht OF përdoren në helmime të ndryshme mes rajoneve.(12) Vlefshmeria ndikohet nga praktikat e marketingut dhe sociale ekonomike. Për shembull, OF më të vjetra janë më të lira , por ato janë më potente kështu që rreziku për helmime të rënda rritet. Në dallim, insekticide jo OF të reja janë më pak helmuese për njerëzit, por ato janë më të shtrenjta. Klinikistët duhet të jenë të vetëdijshëm që OF janë të disponueshme në rajonet e tyre, sepse kështu mund të mbeshtesin me njohjen e shpejtë të rasteve me helmime me OF.(17,18)

Tab 2.1

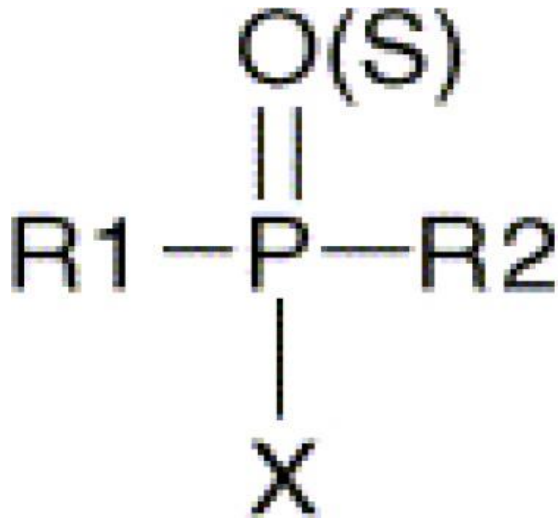
Kronologjia e sintezës dhe zhvillimit të pesticidëve OF dhe agjentëve nervore.

Data	Ngjarja
1837	Von Hoffman sintetizoi chlorid metyl fosfor si një OF.
1848	Sinteza e trietilfosfat (TEP) nga Voegeli
1854	Sinteza e tetraetilpirofosfat (TEPP) si frenuesi i parë OF i kolinesterazes nga Clermonti.
1932	Lange and Krueger raportuan efektet kolinerjike të fosfofluoridateve të dimetilit dhe dietilit
1934-1944	Dr.Gerhard Scharder një kimist gjerman sintetizoi parathion, paraxon, tabun, sarin, dhe soman si agjentë nervore.
1950	Malationi u prodhua nga një kompani amerikane.
1951	Schrader zhvilloi Systox si një indekticid të ri.
1952	U bë sinteza e dichlorvos dhe trichlorfon-it.
1952	VX u prodhua nga britanikët si një nga agjentët V.
1958	VX u njoh në SHBA si një agjent kimik nervor.
1961	Filloi prodhimi në masë i agjentëve VX.
1970	Pas ndalimit të përdorimit të insekticideve të organochloruereve ,popullariteti i OF u rrit

III Kimi, Toksikologji dhe Farmakokinetike

3.1 Kimi dhe Toksikologji

Përbërjet organofosforike duke përfshirë organofosfatet janë të përfuara kimikisht nga fosforiket, fosfoniket ose acidet tiosfosforike. Organofosfatet janë zakonisht ester, amide, ose tiol derivate të fosforikëve, fosfonikëve ose acide fosfonike. Formula e përgjithshme e organofosfatit është si me poshte.(20)



R1 dhe R2 janë alkile, alkoksi, alkilthio ose grupi amid, X është radikal acil. Grupi X përcakton shumë prej karakteristikave të përbërjes.

Në fig. e mesipërme është e paraqitur formula bazë e përbërjes organike të fosforit inhibues të kolinesterazës. Grupi 'x' apo 'grupi që largohet' përcakton shumë prej karakteristikave të përbërjes dhe siguron një menyrë për të klasifikuar agjentët e fosforit organik në katër grupe kryesore. Grupi i parë i substancave përmban një grup të azotit kuaternar në pozicionin X dhe së bashku janë emëruar fosforikline. Përveç se janë inhibitore të fuqishëm të kolinesterazës, këto kimikate gjithashtu mund të nxisin direkt receptorët kolinergjikë. Fosforikolinikët janë ndër antikolinesterazikët më të fuqishëm që fillimisht u studiuan dhe u sintetizuan për qellime luftarake.(31,33,44) Grupi i dytë i përbërjeve është emëruar fluorofosfatet, pasi ato zotërojnë një molekulë që shkeputet. Ashtu si grupi i parë i agjentëve, këto produkte janë volatile dhe mjaft toksike, duke i bërë mjaft të pelqyeshme si agjentët të përdorimit në situata luftarake.

Grupi që shkeputet në përbërjet e grupit të tretë është molekulë cianidi apo një produkt halogjenik përveç fluorit. Agjentët më të njohur të këtij grupi janë cianofosfatet, të tillë si

tabuni. Grupi i katërt është grupi më i gjërë, në të përfshihen nëngrupe të ndryshme, bazuar në konfigurimin e pesticideve që përdoren sot i perkasin pikërisht klasës së fundit.(4,7)

Agjentët e fosforit organik të veprimit 'direkt' mund të inhibojnë në acetilkolinestetazën (AchE) pa qënë të ndryshuar nga ana strukturore gjatë biotransformimit në trup. Shumë prej pesticideve më popullore, të tillë si parationi dhe malationi janë inhibitore 'jodirekte' që kërkojnë metabolizëm të pjesshëm (në paraokson dhe malaokson respektivisht) brenda që të bëhen aktive . Shumica e inhibitorëve jodirekte i nënshtrohen oksigjenimit në mukozën intestinale dhe në melci për të formuar metabolite me aktive, sikurse metabolitet 'aksone'. Forma aktive është e aftë që të ndërthuret me kolinesterazën.(1,4,8) Lidhja kovalente e përbërjeve të fosforit organik plotësohet, ndërkohe që grupi që largohet prej acetilkolinesterazës agjentit të fosforit organik dhe AchE, duke inaktivizuar kështu efektivisht enzimën.(4,7)

Megjithatë shkëputja, çarja e lidhjes kolinë-enzimë në metabolizmin normal të Ach-së arrihet të plotësohet brenda mikrosekondave; çarja, shkëputja e lidhjes midis përbërjes së fosforit organik dhe enzimës mund të kërkojë deri në 1000 ore.(26,18,34)

Në helmimet me përbërjet e fosforit organik kompleksi i mesipërm bëhet lidhje irreversible brenda 24-72 orëve të tjera, kur një prej grupeve R(radikale) shkëputet, lë molekulën e fosfatit. Ky hap është quajtur 'aging'-'plakje'. Menjëhërë sapo ka ndodhur plakja, kerkohet sintezë e re e AchE-së për të mbushur depozitat e saj.(26,28,39)

Pesticidet organofosforike ndryshojnë në strukture kimike dhe toksicitet. Grupet kryesore janë fosfate, fosforotioate, O-alkil fosforotioate dhe fosforoditioate. Një përbërje fosforotioate si parationi është me toksik se një përbërje fosforoditioat si malationi. Veç pesticideve OF dhe agjentëve kimike luftarake shumë pak përbërje OF si glifosfat dhe merfos janë përdorur si herbicide. Herbicidet organofosforike ndryshojnë nga pesticidet OF nga struktura dhe fuqia frenuese e AchE është më e vogël se Ofs e tjera. Megjithëse termi 'gaz nervor' është përdorur shpesh, të gjithë agjentët nervore janë likuide në presion dhe temperature standarde. Ky keqkuptim vjen nga përdorimi i parë në Luftën e Parë Boterore të CËA si klorina dhe fosgen që janë gaze të verteta.(156) Këto lëngje janë pa shije, pa ere dhe të avullueshëm spontanisht në temperaturën e dhomës. Agjentët G kanë densitetin e ujit dhe avullojnë me të njejtin ritëm si uji dhe kanë temperaturë ngrirje rreth 0°C dhe temperaturë vlimi 150°C. Agjenti VX në kontrast janë me vaj dhe kanë ngjashmëri konsistente me atë të vajit të motorit, dhe avullon lehtë. Në këtë mënyrë kontaminojnë mjedisin për një periudhë të gjatë.(33,72,80,109)

Tab 3.1

Lista e përbërjeve organofosforike me rrezikshmeri të lartë dhe ekstreme bazuar në Sistemin e harmonizuar global të klasifikimit dhe etiketimit të kimikateve. GHS(The globally harmonized system of classification and labelling of chemicals)

Përbërja	Rrezikshmeria	Klasifikimi I GHS
Azinphos-ethyl	E lartë	2
Azinphos-methyl	E lartë	2
Bromophos-ethyl	E lartë	2
Cadusafos	E lartë	2
Carbophenothion	E lartë	2
Chlorethoxyfos	Ekstreme	1
Chlorfenvinphos	Ekstreme	1
Chlormephos	Ekstreme	1
Chlorthiophos	Ekstreme	1
Coumaphos	Ekstreme	1
Crotoxyphos	E lartë	2
Demephion (-o and -s)	Ekstreme	1
Demeton (-o and -s)	Ekstreme	1
Demeton-S-methyl	E lartë	2
Demeton-S-methylsulphon	E lartë	2
Dichlorvos	E lartë	2
Dicrotophos	E lartë	2
Dimefox	Ekstreme	1
Dioxathion	E lartë	2
Disulfoton	Ekstreme	1
EPN	Ekstreme	1
Edifenphos	E lartë	2
ESP	E lartë	2
Ethoprophos	Ekstreme	1
Famphur	E lartë	2
Fenamiphos	Ekstreme	1

Përbërja	Rrezikshmëria	Klasifikimi I GHS
Fenthion	E lartë	2
Fonophos	Ekstreme	1
Fensulfothion	Ekstreme	1
Fosmethilan	E lartë	2
Heptenopho	E lartë	2
Isazofos	E lartë	2
Isofenphos	E lartë	2
Isothioate	E lartë	2
Isoxathion	E lartë	2
Leptophos	Ekstreme	1
Mephosfolan	Ekstreme	1
Methamidophos	E lartë	2
Methidathion	E lartë	2
Mevinphos	Ekstreme	1
Monocrotophos	E lartë	2
Omethoate	E lartë	2
Oxydemeton-methyl	E lartë	2
Parathion	Ekstreme	1
Parathion-methyl	Ekstreme	1
Phorate	Ekstreme	1
Phosfolan	Ekstreme	1
Phosphamidon	Ekstreme	1
Pirimphos-ethyl	E lartë	2

Përbërja	Rrezikshmëria	Klasifikimi i GHS
Propaphos	E lartë	2
Propetamphos	E lartë	2
Prothoate	Ekstreme	1
Sarin	Ekstreme	1
Schradan	Ekstreme	1
Soman	Ekstreme	1
Sulfotep	Ekstreme	1
Tabun	Ekstreme	1
Tebupirimfos	Ekstreme	1
Terbufos	Ekstreme	1
Thiometon	E lartë	2
Thionazin	Ekstreme	1
Triazophos	E lartë	2
Trichloronat	Ekstreme	1
Vamidotion	E lartë	2
VX	Ekstreme	1

3.2 Farmakokinetika

Përbërjet Organike të Fosforit

Agjentët e fosforit organik përthithen jashtëzakonisht shpejt prej mushkërive, traktit gastrointestinal, lekurës, membranave mukozë dhe indit konjuktiv pas inhalimit, gëlltitjes apo kontaktit topik. Injektimi intravenoz, subkutan dhe perkutan mund të shkaktojë toksicitet të rëndë. Prania e dëmtimeve, dermatitet dhe temperatura e lartë e ambientit rrit përthithjen kutane të produkteve.(25,44,54)

Helmimi inhibues i kolinesterazës mund të jetë akut ose kronik, megjithëse diferencimi ka pak përkatësi klinike. Veshtirësia për largimin e këtyre përbërjeve prej lekurës dhe veshjeve mund të shpjegojë disa helmime kronike. Mbrojtja jo e përshtatëshme e lekurës dhe e rrugëve të frymëmarrjes gjatë aplikimit të pesticideve mund të jetë përgjegjëse për shumë prej këtyre rasteve.(54,67) Shumica e agjentëve të fosforit organik janë lipofilike. Indi dhjamor grumbullon gradualisht nivelet më të larta. Kur depozitat në indin dhjamor të agjentëve të fosforit organik metabolizohen, në pacientët ndërkaq mund të hasen kriza kolinergjike. Përbërjet me lipofilike, të tillë si fentioni dhe klorfentioni janë veçanërisht të ndjeshëm ndaj kësaj dukurie.(82) Nivelet kulmore në gjak të agjentëve të fosforit organik në njerëzit, pas gëlltitjes nga goja, arrihen mbas 6-orëve. Megjithëse gjysëmjeta serike e këtyre përbërjeve leviz prej minutash në orë, përthithja e zgjatur apo rishpërndarja prej depozitave mund të lejoj matjen e niveleve të këtyre pesticideve në gjak deri në 48 dite. (28,29,33)

Agjentët e fosforit organik mendohet se metabolizohen prej një numri të oksidazave me funksion të përzier në hepar dhe mukozën intestinale, por shtigjet e sakta të këtij metabolizmi ende nuk janë kuptuar mirë. Aftësia fosforiluese e këtyre substancave humbet kur njeri prej zinxhirëve anësore hidrolizohet. Disa agjentë të veprimit jodirekt akzivizohen në përbërje me toksike prej këtij metabolizmi fillestar. Veçanërisht përbërjet lipofilike të fosforit organik mund të mbrohen prej metabolizmit përmes depozitimit në indin dhjamor, duke e zgjatur dukshëm gjysëmjetën e eliminimit të tyre. Metabolite joaktive të këtyre agjentëve jashtëqiten në urinë.(17,23,54,66)

IV FISPATOLOGJIA, MANIFESTIMET KLINIKE AKUTE DHE KRONIKE

4.1 Fispatologjia

Acetilkolina është një neurotransmetues që gjendet si në ganglionet parasimpatike, edhe në ato simpatike, nyjet neuromuskulare skeletore, nyjet terminale të të gjitha nervave postganglionike parasimpatike, në fibrat postganglionike simpatike të shumicës së gjendrave të djersës dhe në disa mbaresa nervore brenda SNQ-së. Vezikulat që përmbajnë acetilkolinën (ACh) çahen ndërkohë që aksonet fundore (terminale) depolarizohen duke çuar në aktivizimin e (G proteinave për receptorët muskarinike dhe kanalet jonike të lidhura në struktura e ndërvarura të tipit kaskade për receptorët nikotinike) . (45,46,49) Aktivizimi ndryshon rrymën e levizjës së Na^+ , K^+ dhe Ca^+ , dhe ndryshon potencialet membranorë të membranës postsinaptike, duke çuar si rezultat në krijimin e potencialit të veprimit. (53)

Acetilkolinesteraza është një enzimë që hidrolizon ACh-në në dy fragmente inerte : *acidin acetik* dhe *kolinën*. Në kushte normale, virtualisht e gjithë acetilkolina e çliruar prej aksoneve hidrolizohet pothuaj menjëherë, me kolinën që rikapet për në mbaresat presinaptike dhe që përdoret për të risintetizuar acetilkolinën. Agjentët e fosforit organik janë inhibitore të fuqishëm të ester hidrolazave karboksilike brenda trupit, duke përfshirë kimotrispinën, AchE, kolinesterazën plazmatike apo butirikolinesterazën (pseudokolinesterazën), carboxilesterazat plazmatike apo hepatike (alioesterazat), paroksonasat (A-esterazat), dhe proteazat te tjera jo specifike. Acetilkolinesteraza gjendet në indin nervor të njeriut dhe muskujt skeletore, si edhe në membranat qelizore të eritrociteve. (61,62,63) Nivelet e aktivitetit të acetilkolinesterazës të membranës së qelizës eritrocitare perkojnë me acetilkolinesterazën funksionale të SNQ-së. Butirikolinesteraza është një proteinë që vjen prej melçisë dhe gjendet në plazmën e njeriut, melçi, pankreas, zemër dhe në tru. Megjithëse funksioni i kesaj enzime ende nuk është kuptuar mirë, aktiviteti i saj mund të matet me lehtësi dhe ka rëndësi të madhe klinike sidomos në anestezi .(49,50)

4.2 Manifestimet klinike akute dhe kronike

4.2.1 Efekte akute

Efekte klinike pas ekspozimit me OF mund të ndahen në akute dhe kronike. Efektet akute me OF varen nga menyra e ekspozimit e cilla mund të jetë me inhalacion, lëkura ose mukozat e syve ose gëlltitja. Megjithatë doza të mëdha të ekspozimit shkaktojnë efekte të ngjashme (36). Për më tepër me pesticidet OF ekspozimi i lëkurës është mënyra më e zakonshme e helmimeve në ekspozimet profesionale. Absorbimi nëpërmjet lëkurës i OF ndryshon në varësi të temperaturës, sipërfaqës së kontaktit. Agjentët VX ishin absorbuar afërsisht tetë herë më shpejt nga lëkura e fytyrës sesa nga parakrahu, absorbimi është shtuar me rritjen e temperaturës nga 18 deri në 46⁰C. Efektet fillestare të likidit përfshin fashikulacione muskulare, djersitje, pafuqi dhe dobësi. Efektet fillojnë menjëherë pas një intervali 10-30 min.(82,86,)

Megjithëse gëlltitja aksidentale mund të ndodhi ëe femijë, mjediset e punës rruga orale është rruga më e rëndësishme e helmimeve me OF. Të perzierat, të vjellat, dhimbjet e barkut dhe diarrea si sindrom kolinergjik, problemet kardiovaskulare dhe të sistemit nervore mund të ndodhin në intoksikacionet mesatare të helmimeve me OF.(43)Ekspozimi i niveleve të ulëta avullues mund të përfshijnë sytë, hundën, rrugët respiratore. Shqetësimet e pamjes, sekrecionet nga hunda, dispnea mund të zhvillohen për disa sekonda pas ekspozimit.(51)Nga kontakti i syve me gaze mund të shkaktojë myoze shoqëruar me dhimbje të syve, shqetësimet të pamjes. Inhalacioni i lartë në koncentrimet të larta i gazeve mund të shkaktojë humbje të koshencës brenda 1 ose 2 minutash paralize flakside, kriza, frenim të respiracionit dhe mund të çojë në vdekje brenda 30 minutave në mungëse të ndihmës së menjëhershme mjekësore(44). Manifestimet klinike kolinergjike të OFs janë rezultat i stimulimit të tepruar të receptoreve të Ach (muskarinike, nikotinike), të cilët shfaqen gjatë orëve të para të ekspozimit.(28)Receptoret muskarinike përfshijnë marrje mendsh, të përzierat, të vjella, dhimbje barku, diarre, myoza, çrregullime të pamjes, rritje të sekrecionit të stomakut të gjendrave të lotit, dhe çrregullime respiratore.(63,65)Efektet madhore në sistemin respirator përfshijnë spazmën bronkiale, shtimin e sekrecioneve bronkiale që çojnë në insuficiencë respiratore i cili është shkak kryesor i vdekshmërisë.(44)Efektet nikotinique përfshijnë lodhje, dobësi, spazma muskulore, fashikulacione, dridhje të muskujve skeletike, konvulsione dhe paralize flakside. (38)Efektet e sistemit nervor qendror përfshijnë: acarimin, agjitim nervor, marrje mendsh, humbje e ekuilibrit, lodhje, dobësi të përgjithshme, frenim të qendrave respiratore dhe qarkulluese që shoqërohen me dispne, cianoze, hipoventilim, hipotension, letargji humbje të memories,

konfuzion, konvulsione, koma dhe arrest respirator(45,48). Si pasojë e deprimimit të qendrës respiratore dhe vasomotore në tru mund të ndodhë dhe të ndryshojë tablone klinike.(49) Me doza mesatare deri në doza të mëdha të OF, stimulimi nikotinic dhe central mund të prodhohen mbi shumicën e efektëve muskarinike. Vdekja është zakonisht për shkak të insuficiencës respiratore dhe kardiake.(50) Komplikacioni më serioz është insuficiencia respiratore që është më së shumti rezultat i ekspozimit të rëndë të agjentëve nervorë(51,52)Një ndër problemet e mëdha të intoksikimeve me agjente nervorë është hipoxia që mund të çojë në dëmtime patologjike të trurit. Komplikacionet kardiovaskulare janë ndonjëherë me seriozitet.(53-54)Helmimet akute me OF janë të shoqëruara me aritmi ventrikulare takikardike bradikardi dhe ishëmi të lehtë të zemrës.(55)Stimulimi kolinergjik i tepruar rrit ndikimin e nervit vagal duke ndikuar në ritmin e zemrës dhe shkakton bradikardi, ulje të përcjellshmërisë kardiake e cila çon në ulje të aktivitetit kardiak. Megjithatë në praktikë takikardia është observuar si një rezultat i frikës dhe ankthit. Elektrokardiograma konsiston në aritmite idioventrikulare, fibrilacion atrial, extra sistola ventrikulare, dhe bllok komplet të zemrës(52,56,58) Deprimimi i ST-T dhe blloku atrioventrikulare mund të ndodhë.(89) Agjentë nervorë : tabun, sarin, soman ose agjentet VX në dozën LD50 në eksperiment me derra mund të shkaktojnë arrest kardiak në pak minuta. Ndryshimet histopatologjike ishin miokarditi toksik, ishin observuar në eksperimentet me kafshë nga sarina, somani por që nuk janë raportuar në njerëz.(58).

Në shumë raste, ngacmimi i tejshtuar i sistemit nervor (SN) autonom prej nxitjes së receptoreve nikotinic adrenergjike që çon në çlirimin e katekolaminave dhe të fibrave post ganglionike simpatike i zbeh shenjat dhe simptomat parasimpatike. Shpërthimet më të vonuara të simptomave klinike ndeshen në ato raste kur janë përdorur agjente toksike që kërkojnë aktivizim metabolik të tillë si malationi, apo në agjentet me tretshmeri të lartë në yndyrna sikurse është rasti i fentionit, simptomat mund të zgjatin për intervale të ndryshme kohore që gjithashtu varen prej agjentit dhe rrethanave të ekspozimit, për shembull përbërjet me lipilike të tilla si diklofenitioni, mund të shkaktojnë efekte kolinergjike që mund të zgjasë disa ditë pas ekspozimit. (87,88,94,92) Midriaza është vërejtur në 13% të rasteve ndoshta si pasojë e ngacmimit nikotinic të receptorëve simpatike. Bronkodilatacioni dhe retensioni urinar mund të ndeshen si pasojë e aktivitetit simpatik mbi muskulaturen e lëmuar. Ndikimi i shtuar adrenergjikë mbi metabolizimin çon në glikogjenolizën me hiperglicemi dhe ketozë që ndonjëherë gabimisht mund të konsiderohet si ketoacidoze diabetike. Aktiviteti i rritur simpatik zakonisht çon në leukocitozë. Hipoglicemia mund të ndodhë në raste me të rralla

mekanizmi i saj është i paqartë. Hiperamilazemia është raportuar zakonisht në helmimet e rënda me këto produkte.(84) Edhe pse pankreatiti mund të ndodhë si pasojë e spazmes të sfinkterit të Oddit. Rritja e enzimave hepatike ndodh pothuajse në të gjitha rastet e helmimeve me produktet e fosforit organik. Ngacmimi prej acetilkolinës i receptorëve nikotinke është gjithashtu përgjegjës për aktivitetin e muskujve skeletike. Ngacmimi i tejshtuar kolinergjik në këto nivele sillet pikërisht sikurse bllokimi depolarizues i agjenteve neuromuskular (i ngjashëm me sucinilkoline) dhe fillimisht çon në tkurrje dridhese (fashikulacione) ose dobësi muskulore.(49) Ky efekt është cilësuar prej disa studiuesve të jetë shenja më e besueshme e toksicitetit të këtyre helmeve. Ndërsa helmimi thellohet më tej, paraliza e muskujve respiratore e kombinuar me bronkorre, bronkokonstiksionin dhe deprinimin e SNQ-së çon në hipoksemi dhe arrest respirator që është shkaku më i zakonshëm i vdekjeve në helmimet me këto kimikate.(49) Depresioni respirator pjesërisht ndërmjetësohet prej efekteve qendrore. Efektet ekstrapiramidale, të tilla rigiditeti dhe koreoatetozisi ndeshen rrallë pas helmimit me antikolinesterazik, por mund të zgjasin disa ditë pasi janë eliminuar tipare kolinergjike të helmimit.(49)

Tab 4.1

Simptomat dhe shenjat klinike të helmimeve me OF.

Muskarinik parasimpatik	Hipersalivacion,Diarre,Urinim të pavullnetshëm Bronkorea,Rinorea,Myoza,Bradikardi,Hipotension,Bronkospazem
Muskarinik simpatik	Djersitje
Nikotinik neuromuskular	Fashikulacione,Shtim të tkurrjeve,Dobesi,Paralizë
Efektet kolinergjike qendrore	Konfuzion ,Agjitim,Të vjella,Arrest kardiak

Tab 4.2

Tab. 4.2 Mekanizmat e mundshme të toksicitetit neuropsikiatrik të fosfororganikeve

1. Frenimi i acetilkolinesterazës
 2. Çrregullimi i receptoëve të seretonines
 3. Mbishtimi i N-metil D-aspartates (NMDA)
 4. Neoropati (NTE) nga frenimi i proteazave dhe esterazave.
 5. Shtimi i tepruar i kalciumit në qeliza dhe pllakat motore
 6. Stimulimi zgjatur i receptorëve në mbaresat nervore që çon në fashikulacione të muskujve dhe në kroze të tyre.
 7. Demtimet hipoksike të neuroneve.
 8. Çrregullime nervore mbas traumes.
 9. Stres oksidativ
 10. Prodhimi i autoantitropave
-

4.3 Demtimet kronike

Llojet e demtimeve kronike nga përbërjet fosfororganike janë Polineuropatite, çrregullimet nervore mbas ekspozimit të përsëritur të këtyre helmeve, sindromi neurotoksik, ndotja e mjedisit si burim i sëmundjeve kancerogjene, frenimet e paraoksonazës burime të mutacioneve, neuropatisë, target esterazës, demtime të heparit, dëmtime të muskujve të syrit dhe të pamjes, dëmtimet kronike të muskujve të zemrës dhe të enëve të gjakut dhe dëmtime të sistemit imun (dëmtimet e limfocideve B).

Neuropatitë periferike mund të ndeshën pas ekspozimeve kronike me organofosforiket dhe pas disa ditësh apo javësh, pas ekspozimeve të përsëritura. Ky çrregullim mendohet të vijë prej frenimit të një enzime brenda indeve nervore e quajtur neuropati target-esterazë.(121)

Simptomat duket që fillojnë me fosforilimin e enzimës apo të disa përbërjeve të lidhura me të, të pasuara me plakjen e këtij kompleksi(61). Disa prej kimikateve përfshin sidomos triortokresil fosfatin dhe dialkilfosfatin të tillë si merfos, mipafoks, kloropyrifos. Të dhënat patologjike në neoropatinë antikolinesterazike tregojnë efekte fillimisht mbi neuronet e

meëha distale me degjenerimin aksonal që paraprijne demielinizimin. Udhëtimet dhe uji i ndotur mund të jenë përgjegjës për polineuropatite dhe encefalopatite e vonshme të nxitura prej përbërjeve organike të fosforit.(48,50,53,79)

4.3.1 Çrregullime kronike neuropsikiatrike

Ekspozimet e përsëritura me organofosforik shkaktojnë çrregullime kronike neuropsikiatrike. Disa studime epidemiologjike kanë zbuluar disa anomali psikiatrike të pësonave të ekspozuar për një kohë të gjatë nga këto përbërje OF. Çrregullimet kronike janë të përshkuara si më poshte: me dobësim të theksuar të kujtesës, të njohjes, të folurit dhe të përqëndrimit. Disa studime të tjera kanë raportuar çrregullime të personalitetit.(73)

Tab 4.3

Përshkrim dhe shembuj të pesticideve OF sipas klasifikimit të toksicitetit nga OBSH.

Kategoria	Përshkrimi	LD50ne		Shembuj
		minj(mg/kg)Pesha e trupit	Marrja nga goja	
I_a	Rrezikshmëri ekstreme	<5	<50	Metyl, parathion, Fosfamidon,forate,
I_b	Rrezikshmëri e lartë	5-50	50-200	Monokrotofos, Triazofos, diklorvos
II	Rrezikshmëri mesatare	50-2,000	200-2,000	Klorpyrifos, dimetoate, fention
III	Rrezikshmëri e lehtë	Mbi 2,000	Mbi 2,000	Etion, malation, acefate.

Helmimet akute me pesticide OF ndodhin mbarë botën dhe shpesh perfundojnë në helmime të rënda dhe vdekje. OF janë të afta të frenojnë një numër të enzimave të esterazave. Megjithatë frenimi i acetilkolinës është konsideruar veprimi kryesor që shkakton ecurinë klinike të helmimeve me OF.(124)Frenimi i acetilkolinesterazës shkakton akumulimin e neurotransmetoreve acetilkoline në sinapse përmes sistemit nervor autonom, sistemit nervor qendror dhe nyjeve neuromuskulare.(127)Shenjat klinike që rezultojnë si pasojë e helmimeve me OF janë quajtur sindrom akut kolinergjik,ose kriza të herë pas hershme,sepse vdekja mund të ndodhë në mungesë të trajtimit në kohë.(127)Megjithatë është në rritje gjithnjë e më shumë njohja e manifestimeve të sindromit akut kolinergjik që mund të ndryshojë ndërmjet individëve të helmuar me OF. Reanimimi normal dhe kujdesi mbështetës janë thelbësore në të gjithë pacientët. Diagnoza e shpejtë e sindromit akut kolinergjik është thelbësore për administrimin e shpejtë të medikamenteve. Antidotet e linjës së parë në helmimet me OF janë antagonistet e receptoreve muskarinik të acetilkolinës. Doza e atropinës është e titruar kundër manifestimeve klinike të sindromit akut kolinergjik. Për më tepër frenimi i acetilkolinesterazës mund të ndryshojë me një oximë, megjithatë efekti varet nga tipi i OF dhe koha e ekspozimit.(127,93)

4.4 Testet diagnostike

Diagnoza është e lehtë dhe e menjëhershme kur kemi të bëjmë me një pacient që paraqitet me krizen kolinergjike, që paraqet një anamneze të një ekspozimi akut të konsiderueshëm me një pesticid antikolinesterazik.(143)Megjithatë kur anamneza nuk është e besueshme dhe kur nuk sugjeron një helmim me inhibim të kolinesterazës mjeku duhet të kthehet te mjetet e tjera për të konfirmuar diagnozën e helmimit me përbërje organike të fosforit. Metoda më besueshme dhe më e përshtatshme është matja e përqëndrimit të insekticidit apo metabolitit aktiv në indet biologjike. Fatkeqësisht, të tilla teste dhe rezultate rrallë mund të përfitohen në kohë,ndërkaq që diapazonet normale apo nivelet toksike, ende nuk janë përcaktuar për shumicën e këtyre agjentëve.(84,89,161) Nese do të ishte e disponueshme, një tjetër test i vlefshëm do të ishte matja e aktivitetit të acetilkolinesterazës në indet nervore, por kjo kërkon biopsi të SNQ-së apo të indit nervor. Madje edhe sikur të ishte e realizueshme, nuk është shumë e vlefshme nese nuk njihen vlerat e aktivitetit bazal të enzimës. Kështu studimi diagnostik i nevojshëm për të pikasur helmimin antikolinesterazik është matja e aktivitetit të kolinesterazës në indet që mund të arrihen me lehtësi, të tilla si plazma apo eritrocitet. Butirikolinesteraza është e aftë që të metabolizojë përbërje të ndryshme të jashtëm përfshirë

edhe sucinilkolinën dhe kokainën. Eritrocitet përmbajnë një formë të acetilkolinesterazës të ngjashme me enzimën që gjendet në indin neuronal që është specifike për acetilkolinën. *Dubët mbajtur parasysht që inhibimi i AchE-së të eritrociteve dhe butirikolinesterazës shërbejnë si gjurmues, për helmimin antikolinesterazik, ndërkaq inhibimi i këtyre enzimave nuk ndikon drejtperdrejt në shenjat dhe simptomat e helmimit me insekticidet.*(139) Pas një ekspozimi domethënës me insekticidet e fosforit organik, aktiviteti i butirikolinesterazës është i pari që bie, i pasuar me shpejtësi nga një rënie në aktivitetin e acetilkolinesterazës eritrocitare.(129) Kjo sekuencë mund të jetë mjaft e luhatshme. Gjithësesi, ndërkohë që pacientët paraqiten me simptoma akute që të dyja aktivitetet e acetilkolinesterazave, zakonisht kanë rënë mjaft nën vlerat bazale dhe shpesh bien nën vlerat e matshme. Aktiviteti i butirikolinesterazës zakonisht normalizohet përpara asaj të eritrociteve që zakonisht kërkon ditë për t'u kthyer në normë, nese nuk ka ekspozime të përsëritura me agjentin atakues.(154) Sidoqoftë, butirikolinesteraza është me pak specifike sesa ajo e eritrociteve për ekspozimin me këto pesticide.(129) Përveç kësaj, luhatjet ditore në aktivitetin enzimatik në individet e shëndoshë mund të jenë deri në 20%.(154) Autore të ndryshëm mendojnë se helmimi klinik me pesticidet e fosforit organik ndodh kur niveli i AchE-së të eritrociteve të ketë rënë nën 50%. Megjithatë matja e AchE-se eritrocitare është një metodë më e besueshme dhe më e përpiktë. është vlerësuar se duhen mesatarisht 66 ditë që të ndalet rënia e nivelit të AchE-së eritrocitare pas një inhibimi të shpejtë (duke pasur parasysht mungesën e trajtimit me pralidoksimë), ndërkaq aktiviteti mund të kërkojë deri në 120 ditë që të kthehet në normë. Aspekti më i rëndësishëm kur marrim në shqyrtim interpretimin e aktivitetit të AchE-së që silllet prej laboratorit është sesi të krahasohet me vlerat bazë (Vlerat që ka pasur individi në kushte normale, para ekspozimit).(129,157) Duke qënë se vlerat baze nuk janë të disponueshme në shumicën e rasteve të helmimit akut dhe kronik, laboratorët japin një 'diazapon reference' të aktivitetit. Ky diazapon luhatjeje është i bazuar në vlerat qendrore prej 95% të vlerës së aktivitetit të kolinesterazës për popullatën në përgjithësi. Mostrat për matjen e AchE-së eritrocitare merren me një antikoagulant kelatues,(EDTA) për të parandaluar koagulimin. Butirikolinesteraza nuk kërkon antikoagulant dhe kelatues. Në vendin tonë si dhe një pjesë e konsiderueshme e vendeve në zhvillim, e dhëna kryesore për diagnozën e helmimeve me OF janë shenjat dhe simptomat klinike.(129) Kur pacientët kanë ndërjegjje, një element i rëndësishëm diagnostik është anamneza apo historia e helmimit. Dy metoda mund të përdoren për të mbështetur diagnozën e helmimeve me OF. E para është rënia e nivelit të aktivitetit të kolinesterazës, megjithëse kjo ka kufizime. E dyta është përgjigja ndaj atropinës intravenoze, për shembull 1 mg-5mg të rriturit në qoftë se

pacientët nuk zhvillojnë shenja të atropinizimit, prapë tregon që këto janë të ekspozuar me OF. (129,167) Vazhdimi i shenjave dhe i simptomave pas proves së atropinës, sugjeron mjaft për praninë e helmimit me produkte të fosforit organik. Sidoqoftë, mposhtja e simptomave kolinergjike nuk perjashton plotësisht helmimin me këto produkte, pasi shume paciente me foma të lehta dhe mesatare reagojnë mirë ndaj kesaj prove.

4.5 Studimet e elektromiogrames

Studimet mbeshtesin mendimin e përdorimit të testimit të përsëritur të stimulimit të nervave si një metodë të përpiktë të vlerësimit sasior të inhibimit të AchE në nyjet neuromuskulore. (151,153) Potencialet spontane të përsëritura apo fashikulacionet që pasojnë ngacmimin e nervave të vecanta që vijnë si pasojë e vazhimit (përsistencës) së AchE-së në mbaresat nervore mund të jenë një tregues i ndjeshëm i inhibimit të AchE-së në pllakat motore fundore dhe mund të jenë me vlerë në diagnozën e hershme të helmimit antikolineserazik. (153)

4.6 Ndryshimet te pacientët

4.6.1 .Në kontekst të ekspozimit.

Ekspozimet akute të OF-së mund të jenë të nën-klasifikuara në vetë helmime të qëllimshme, aksidentale, kriminale dhe ushtarake. Vetë helmimi i qëllimshëm është mënyra më e zakonshme e ekspozimit që çon në zhvillimin e sindromit akut kolinergjik. Të gjitha rastet e vetë helmimit të qëllimshëm duhet të konsiderohen me rrezik të lartë për helmim të rënde, sepse ato zakonisht përfshijnë gëlltitjen e një doze të madhe të OF-së. Për më tepër, gëlltitja në doza të mëdha është e shoqëruar me një fillim më të shpejtë të helmimit. (174) Helmimet e rënda mund të ndodhin gjithashtu kur kemi administrimin intravenoz me doza relativisht të vogla. Në të dyja rastet, ashpërsia e helmimit reflektohet në varësi të ekspozimit (sasisë së gëlltitur, përqëndrimin të OF) dhe përbërësve. Vetë helmimet e qëllimshme mund të shoqërohen nga gëlltitje të tjera, të cilat mund të rëndojnë ecurinë dhe prognozën klinike. (174,175) Për shembull, një studim në zonat rurale të Azisë shenoi që konsumimi i alkoolit ishte prezent në 51% të mbidozës dimetoat. Gëlltitja e OF-së dimetoat me alkool rrit nivelin plazmatik të përqëndrimin të helmit dhe rritet rreziku i vdekjes. Ekspozimet aksidentale janë me rrezik më të vogël për zhvillimin e helmimeve të rënda, sepse ato reflektojnë një volum më të vogël sesa gëlltitja nga goja, ose ekspozimi i përkohshëm në

lëkurë. Shume helmime akute me OF për shkak të kontaminimit të frutave dhe perimeve janë raportuar.(175) Ekspozimet profesionale lidhen me kontaktin dermal, ose inhalacionin me OF. Ekspozimet mund të ndodhin në fabrika, gjatë transportit ose gjatë përdorimit të OF-së. Rreziku i helmimeve varet nga zgjatja e ekspozimit. Në përgjithësi, OF janë absorbuar në masë të limituar ku me pak se 5% absorbohet dhe sekretohet në urinë. Ekspozimi profesional mund të shoqërohet me helmime kronike.(175) Ekspozimet profesionale nga punonjësit e kujdesit të shëndetit janë zakonisht si kontaminime sekondare. Ekspozimet kriminale i referohen një viktime që është helmuar qëllimisht nga një person tjetër për qëllim vrasjeje. Të tilla ekspozime janë të shoqëruar me një diagnozë të vonuar nëse nuk ekziston dyshim i lartë. Megjithatë, helmimet me of kriminale janë të rralla.(171,174)

4.6.2 Moshë dhe semundjet shoqëruese

Moshat e vjetra janë të shoqëruara me rezultate më të rënda nga helmime akute. Faktorët specifike që kontribuojnë përfshijnë: rritjen e ndjeshmerisë dhe semundjet e shoqëruara si semundjet ishëmike të zemrës. Në këtë rast në helmimet me OF, vdekshmëria mund të rritet me moshën. Është e mundur që funksionet kardiorespiratore nuk janë të afta të kompensojnë gjatë krizave akute kolinergjike. Për më tepër, ateroskleroza në sistemin koronar mund të jetë shoqëruar me vazokonstrukcion paradoksal gjatë krizave kolinergjike, për më tepër duke kompromentuar aktivitetin e zemrës(178,179)

4.7 Toksigjenoma

Shumëllojshmëria e enzimave që janë të shoqëruara me metabolizem të OF janë raportuar dhe mund të ndikojnë në rezultate klinike, për shembull paraoksanase. Megjithatë, testet specifike janë kërkuar për të zbuluar gjenotipin, dhe këto rezultate nuk janë të disponueshme brenda kohës klinike.(179)

Tab.4.4**Faktorët kyç që ndikojnë në rritjen e rrezikut në intoksikimet me OF.**

Dallimet	Faktorët kyç që ndikojnë në rritjen e rrezikut
Pacienti	
Mënyra e ekspozimit	Helmimet e qëllimshme shkaktojnë fillim më të shpejtë të helmimeve të rënda me OF. Shoqërimi me alkool sjell rezultate më të shpejta.
Mosha dhe semundjet shoqëruese	Mosha e avancuar është e shoqëruar me rezultate më shqetësuese.
OF-te	
Përbërjet e përziera	Përbërjet e përqendruara lejojnë gëllitje me të mëdha. Disa tretës shtojnë helmimin e përb
Perberjet e vecanta	Fuqia dhe shfaqjet e veçanta të sindromit akut kolinergjik dallojnë nga OF individuale.
Burimet mjekësore lokale	
Krizat rikërkojnë trajtim	Stafi i specializuar me eksperiencë lehtëson trajtimin e pacientëve në gjendje të rënde, duke përfshirë asistencën ventilatore.
Parametrat klinike dhe prognoza	
Diagnoza e hershme e sindromit akut kolinergjik	Tregues të dyshimit. Aftësia e klinikistëve për të verejtur shenjat dhe simptomat klinike
Testet laboratorike	
Aktiviteti i kolinesterazes	Ekspozimi i konfirmuar: aktiviteti i AchE në eritrocite mund të japë një të dhënë të rëndësishme se helmimit.
Gazi në gjak arterial, pH dhe elektrolitet	Të dhënat jonormale sugjerojnë për helmim të rënde dhe nderhyrje.

4.8 Parametrat klinike dhe prognoza

Tiparet klinike konsistojnë me ecurinë e sindromit akut kolinergjik, që duhet të jetë zbuluar herët për të vendosur terapinë me antidotë. Kjo rikërkon një observim të kujdesshëm klinik dhe monitorim të parametrave vitale. (184) Progresi në fillim dhe ashpersia e shenjave klinike rrit mundësitë për një zgjatje të sëmundjes dhe prognoze jo të favorshme. Keto vleresime janë të mbështetura në detaje nga ekzaminime të shpeshta klinike dhe analiza laboratorike. Manifestimet nga helmimet akute me OF mund të grupohen në sindromet klinike të mëposhtme:

1. Sindromi akut kolinergjik

Përbërjet OF frenojnë acetilkolinesterazën e cila shkakton akumulimin e acetilkolinës në sinapset kolinergjike të neuroneve, veçanërisht duke përfshirë sistemin nervor parasimpatik. Kështu quhet helmim muskarinik dhe mund të përmblihet si **DUMBELS**:

- Defekim dhe diarre
- Urinim
- Myoza
- Bronkospazem, bronkorea, bradikardi
- Emeze
- Lotim
- Salivacion

Bronkospazma, bronkorea dhe bradikardia (shoqëruar me hipotension) janë shenja kërcenuese, kështu që prezenca e tyre tregon shkallën e rënde të helmimeve me OF. Ata janë tregues finale për trajtimin me atropinë. Në dallim, stimulimi i receptorëve nikotinique të Ach në nyjet neuromuskulare dhe sinapset pre-ganglionike të sistemit nervor autonom, lidhet me sindromin nikotinique:(184)

- Takikardia dhe hipertensioni, të cilat lidhen me shtimin e katekolaminave.
- Fashikulacionet të muskujve skeletike me dobësi dhe paralizë. Është e rëndësishme të mos harrohet fashikulacionet muskulare të gjuhës. Dobësia dhe paraliza gjithashtu mund të jenë të vonuara, e cila ndonjëherë quhet sindromi i ndërmjetëm. Konvulsionet tonike klonike mund të ndodhin gjithashtu në helmimet e rënda me OF dhe mund të kontribuojnë në obserbimin e shenjave neuromuskulare.

- Mydriaza mund të zhvillohet si rezultat i stimulimit të receptorëve nikotinike.

Tiparet e sistemit nervor qëndror (SNQ) reflektojnë prezencën gjithëpërfshirëse të receptoreve të acetilkolinës dhe acetilkolinesterazës. Stimulimi nxit në menyrë të dallueshme në drejtim të rrymës receptoret gama-aminobutirik (GABA), glutamate dhe dopamine, duke shkaktuar:

- Agjtim psikomotor dhe kriza
- Ulje të nivelit të koshiencës.
- Frenim të qendrave respiratore.

4.8.Rezultatet klinike dhe prognoza

Tiparet klinike në helmimet akute me OF janë përdorur si mjet për shkallen e helmimeve dhe për t'u mbështetur në prognoze.(184,187) Kujdesi rikërkohet kur aplikohen këto rezultate sepse ata janë të vlerësueshme për tipet e OF dhe nuk mund të jetë e njëjta gjë për pacientët që kanë gëlltitur OF. Për më tej, rezultatet e dhena në një qendër nuk janë domosdoshmërisht të njëjta në një qendër tjetër. Disa rezultate të sistemit kanë zhvilluar përfshirjen e parametrave klinike. Aktiviteti i kolinesterazës dhe ndryshimet në ECG (zgjatja e intervalit QT) nuk janë vazhdimisht të besueshme për prognozen. Rezultatet në sistem për klasifikimin e shkallës së helmimeve, ose semundjeve në përgjithësi, janë shënuar për të parashikuar vdekjen, për shembull Programi Ndërkombëtar në Sigurinë Kimike (IPCS). Rezultatet e Shkallës së helmimit (PSS) Evulimi Kronik Shëndetësor dhe Akut Psikologjik (APACHE)(184)

Një tregues i fuqishëm i prognozës është edhe Glasgoë Coma Score (GCS), e cila është e thjeshtë dhe praktike, që mund të aplikohet në shtratin e pacientit. Një numër studiuesish kanë raportuar lidhjen ndërmjet komave të thella dhe shkallës së helmimit dhe vdekjes. Fatkeqesisht, megjithëse nuk ka një marrëveshje për kriteret GCS, që zbulon me se miri prognozën, për shembull, një GCS më e thellë se në fillim është shenjë e ecurisë së disfavorshme.(166)Ndryshueshmeria në parashikimin e mundshëm, reflekton në një shkallë të madhe lloje të ndryshme të ketyre helmimeve në këto studime.

4.9 Testet laboratorike

Matja e aktivitetit të kolinesterazës ose përqëndrimi plazmatik i OF mund të jetë i dobishëm për të vlerësuar rreziqet e pacientëve të ekspozuar me OF. Fatkeqësisht, këto teste janë jo të shpeshta dhe të paralizueshme në kohë sidomos në vendet në zhvillim, kur ndodhin helmimet me OF. Kjo reflekton kufizimin e lehtësirave të laboratorit. Një problem plotësues me testet e AchE (por jo butirikolinesteraza) e cila është për një përcaktim më të saktë të aktivitetit në kohën e marrjes, marrja e gjakut duhet të jetë e menjehershme dhe e holluar nga një faktor 20 në shtrat. Ndryshe reaksioni ndërmjet OF-se, OXIMES dhe kolinesterazës do të vazhdojë deri në kohën e marrjes së analizës. (63,64) Megjithatë kjo mund të kufizojë saktësinë e analizës, është e mundur që rezultati do të jetë serish jo-normal, duke konfirmuar ekspozimin.

4.9.1 Butirikolinesteraza (Kolinesteraza e plazmes ose pseudokolinesteraza)

OF-s frenojnë butirikolinesterazën (BuChE), por kjo nuk kontribuon në efekte klinike të pafavorshme. Vlerat referuese është 3,000-7,000 U/L, por këto vlera mund të ulen për shkak të arsyeve të tjera, duke përfshirë defiçitin gjenetik, semundjet e heparit. (64) Shkalla e frenimit të butirikolinesterazës dhe koha e rigjenerimit është e ndryshme në varësi të llojeve të OF-s kështu është me pak e dobishme për prognozen. BuChE është më e ndjeshme, por më pak specifike sesa acetilkolinesteraza, kështu në prezencë është përdorur si një shenues i ekspozimit me OF.

4.9.2 Kolinesteraza e qelizave të kuqe të gjakut (eritrocite)

Aktiviteti i AchE si rregull matet në eritrocite, lidhet me matje të tjera fiziologjike duke përfshirë shkallën e helmimit. Aktiviteti i AchE mund të përdoret për monitorimin e përgjigjes së oximes në trajtimin e hershëm. Është konsideruar shpesh që aktiviteti i AchE është më pak së 10% shpreh helmime të rënda, 10-30% aktiviteti është i shoqëruar me helmime mestare dhe më tepër se 30% është i shoqëruar me helmime të lehta, megjithatë kjo lidhje nuk është perfekte, e cila mund të tregojë dallimet individuale me OF, frenimin e enzimave jo -AchE është kompensator ose efekt i përbërësve të OF. Për shembull, profenofos është një frenues i fuqishëm i AchE, por eksperiencia e pacientëve tregon për një helmim mesatar kolinergjik dhe rezultatet janë të favorshme. (64,67,69)

4.9.3 Gazet në gjak analiza e elektroliteve

Prezenca e insuficiencës respiratore, acidoza dhe shifrat jonormale të elektroliteve janë të dhëna specifike të helmimeve, dhe që është e domosdoshme ndërhyrja. Prandaj, vlerësimi i rregullt i pH arterial, gazeve në gjak dhe elektroliteve është jetësore në helmimet me OF.(67)

4.9.4 Përqendrimet plazmatike të OF-se

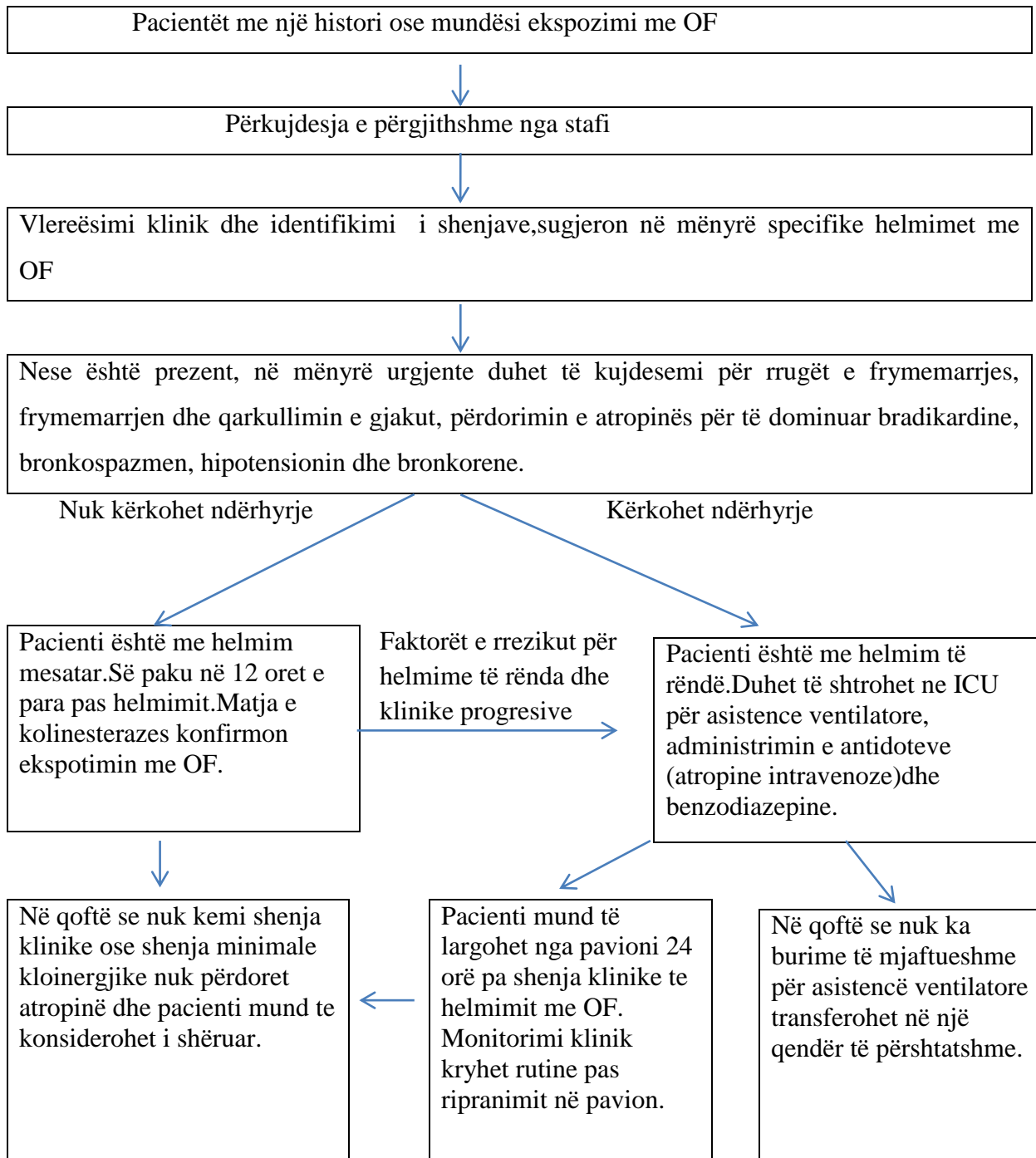
Përqendrimet e larta në plazëm të sigurta të OF kanë rezultate klinike të keqja dhe risk të lartë për vdekje. Në rast se përqëndrimi plazmatik i dimetoatit, $>475 \mu\text{M}$ shoqëruar me vdekje me një koeficiente mundshëm pozitiv të 6.3. Në rast se përqëndrimi plazmatik i chlorpyrifos është $>3.0 \mu\text{M}$ parashikohet vdekje me një koeficient pozitiv 4.3. Fatkeqësisht, është e pamundur që në ndonjë klinike të kemi lehtësi për të matur përqendrimet plazmatike të OF në kohë.(67)

4.10 Menaxhimi dhe kujdesi intensiv

Vdekshmëria në helmimet akute është më e lartë se 30%, në varësi të tipit të OF-së, kushteve dhe trajtimit. Helmimet me OF shkaktojnë vdekje që në të shumtën e rasteve ndodhin gjatë krizës kolinergjike nga arresti kardio-respirator. Vdekjet e tjera ndodhin nga nderlikimet dytësore të shoqëruara gjatë shtrimit në shërbimin e kujdesit intensiv ICU. Megjithatë, janë të pamjaftueshme detajet e mekanizmit të vdekjes nga OF-të.(117)

Tab.4.5

Pamja e pergjithshme e menaxhimit të pacientëve me ekspozim akut me OF.



4.10.1 Reanimimi dhe vlerësimi fillestar

Reanimimi është prioriteti i parë në menaxhimin e pacientëve me helmime akute me OF, megjithëse trajtimi me atropinë duhet të konsiderohet konkurrues dhe si një protokoll standard reanimimi. Kjo përfshin një reanimim hap pas hapi duke përfshirë vlerësimin e rrugëve të frymëmarrjes, frymëmarrjen, qarkullimin dhe sistemin neurologjik. Rreziku i vlerësimit (tabela e mesipërme) parashikon zhvillimin e helmimeve që mund të ndodhë në pacientë, ato duhet të jenë të monitoruara dhe menaxhuara në shërbime intensive duke mbështetur me lehtësi rrugët e frymëmarrjes dhe qarkullimin e gjakut. Të gjithë pacientët duhet të jenë të shtruar në shërbimet e kujdesit intensiv (ICU).(117,118) Shenjat kyçe klinike të pacientëve me OF janë të përmbledhura në tabelën e mëposhtme. Shumë prej këtyre çrregullimeve janë trajtuar në mënyrë adekuate me atropinizim të shpejtë.(118)

4.10.2 Rrugët e frymëmarrjes

Rruga e frymëmarrjes mund të jetë kompromentuar për shkak të frenimit të koshiencës nga efektet direkte të përbërësve OF, ose përbërësve të kombiuar të gëlltitur, të vjellat në orofarinx, kriza, hipoksi dytësore të shkaktuara nga insuficienca respiratore me OF-të, ose hiperperfuzion i trurit nga hipotensione të rënda. Kompromentimi i rrugëve ajrore kërkon ndërhyrje të menjëhershme për intubim. Suxametonium duhet të shmanget kur është e mundur për shkak se është metabolizuar nga butirilkolinesteraza, duke rezultuar në zgjatje të efekteve mbi nyjet neuromuskulare. Ndërsa po përparohet për këtë, duke u përparuar për të fituar kohë manovrat përfshijnë vendosjen kokën anash për të mbrojtur rrugët e frymëmarrjes. Sekretionet dhe të vjellat duhet të pastrohen nga rrugët e ajrit. Përdorimi i atropinës duhet të aplikohet.(117)

Tab.4.6

Ne tabelën e mëposhtme janë paraqitur të dhënat kryesore klinike në helmimet me OF.

Sistemi	Observimi klinik	Shenjat e kompromentimit
Rrugët e frymëmarrjes	Degjimi i zhurmave, pamja e orofarinxit.	Gërhitja, zhurma, të vjellat dhe sekrecionet e shtura ne orofarinx.
Frymëmarrja	Frekuenca respiratore, degjimi,saturimi i oksigjenit	Shpeshtësia e frymemarrjes, veshtiresia ne frymemarrje,krepitacione,cianoze, desaturime,perdorimi i muskujve ndihmes ne frymemarrje.
Qarkullimi i gjakut	Frekuenca e pulsit,presioni i gjakut,perfuzioni periferik duke perfshire mbushjen kapilare dhe presioni ne venat jugulare.	Hipotension,bradikardi;ose hipertension,takikardi.
Neurologjik	Madhesia e pupiles dhe pergjigja ndaj drites,pamja e muskujve,ekzaminimi funksional (tonusi,fuqia dhe reflekset plantare.)	Zvogelimi i bebes se syrit,fashikulacione,kriza, shtim te reflekseve, ulje te koshiences.

4.10.3 Respiracioni

Respiracioni mund të jetë defiçitar si pasojë e shtimit të tepruar të sekrecioneve ose aspirim i permbajtjeve gastrike, bronkospazem, bronkorea, dëmtimet qëndrore ose dobësia muskulare. Një kombinim i këtyre faktorëve mund të shkaktojë edeme pulmonare jo-kardiogjene, e cila perkeqëson më tej shkëmbimin e gazeve. Sedacioni mund të rëndojë uljen e oksigjenimit. Përdorimi shtesë i volumeve të larta të oksigjenit sa më shpejt të jetë e mundur si dhe administrimi i atropines. Në stadin e hershëm të pranimit, pacientët me kompromentim të frymëmarrjes mund të kenë gjithashtu kompromentim të rrugëve të frymëmarrjes, kështu që intubimi endotrakeal është domosdoshmeri.(134)Kjo ndërhyrje bën të mundur asistencën ventilatore. Analiza e gazeve në gjak është e nevojshme për të monitoruar mjaftueshmërinë e shkëmbimit të gazeve dhe ventilimin. Perkeqësime të vona në funksionin ventilator janë raportuar, të cilat shpesh janë referuar sindromit të ndërmjetem.(134,138)

4.10.4 Qarkullimi

Hipotensioni është komplikacion kryesor kardiovaskular i OF-s dhe është shoqëruar me rezultate jo të mira. Kjo lidhet me uljen e rezistencës vaskulare në sistemin qarkullues dhe bradikardi, megjithëse studimet për detajet kardiovaskulare janë të kufizuara. Aritmia dhe shkaqe të tjera të pamjaftueshmërisë së zemrës janë raportuar. Mekanizmi i uljes së rezistencës vaskulare është pasojë e acetilkolinës (e cila çliron një faktor të endoteliumit të enëve të gjakut (Oksid nitriti NO). Kjo zakonisht shkakton vazodilatacion, megjithatë kur kemi çrregullime endoteliale, për shkak të aterosklerozës mund të ndodhë ngushtimi i enëve të gjakut. Kjo mund të shkaktojë isheminë e zemrës ose mezenterik.(177)Trajtimi fillestar i hipotensionit përfshin marrjen me likide izotonike (solucion fiziologjik 0.9%)për zëvendësimin e volumit qarkullues të humbur nga sekrecionet e shtuara: djersë, sekrecione pulmonare si dhe humbjet gastrointestinale. Atropinizim i shpejtë është përdorur gjithashtu. Nëse hipotensioni vazhdon, kjo tregon që helmimet janë të rënda dhe duhet të përdorim vazopresore sic janë:dopamina, noradrenalina. Ka raste progresive të hipotensionit përveç këtyre ndërhyrjeve, në veçanti kur helmimi është me dimetoat. Vasopresorët alternative si vasopresinë mund të jetë testuar, të dhënat në lidhje me efektet e këtyre trajtimeve janë të kufizuara. Hipotensioni i padominuar i ndjekur nga dobësimi i pulsit dhe aktiviteti elektrik i zemrës ndiqet nga vdekja.(177,179,181)

4.10.5 Neurologjike

Vleresimi i komes GCS eshte i dobishem sepse kjo mund te shoqerohet me prognoze, vecanerisht per helmimet me dimetoat. Fashikulacionet e dukshme, perfshirjen neuromuskulare, mund te sugjerojne dobesine e muskujve duke perfshire insuficiencen respiratore, krizat jane jo te zakonshme dhe mund te jene pasoje direkte e helmimit me OF, ose per shkak te hipoksise ose hipotensionit. Trajtimi perfshin rikontrollin e rrugeve te frymemarrjes, frymemarrjen, qarkullimin dhe perdorimin e benzodiazepinave. Megjithese Myoza eshte nje shenje klinike e OF-se nuk eshte konfirmuar qe eshte e dobishme ne prognoze dhe shpesh i pergjigjet ngadale terapise me atropine.(186)

4.11 Diagnoza diferenciale

Diagnoza diferenciale per helmimin kolinergjik ndahet ne tri kategori kryesore. Grupi i pare perfshin agjentet e tjere antikolinesterazike joinsekticide. Pervec perberjeve te fosforit organik dhe karbamateve ketu perfshihen antikolinesteraziket mjekesore, sikurse eshte

neostigmina, piridostigmina, fizostigmina dhe ekotiofat jodidi. (53,54,66)Ky grup medikamentesh dhe toksinash do te shkaktonin te gjitha ulje te nivelit te butirikolinesterazes apo te AChE-se eritrocitare. Neostigmina shkakton vetem simptoma periferike gjate overdozave, pasi produkti nuk e kapercen barrieren hematoencafalike. Ne kategorine tjeter te perberjeve qe shkaktojne sindromen e helmimin kolinergjik perfshihen agjentet me aktivitet kolinomimetik. Keta nxisin drejtperdrejt receptoret kolinergjike muskarinike apo nikotinike,por nuk e inhibojne AChE.(53)Ne kete rast, butirikolinesteraza dhe aktiviteti i AChE-se eritrocitare do te jene normale. Ne agjentet mjekesore kolinomimetike perfshihen pergatitjet e karbakolit, aceklidina, metakolina, pilokarpina dhe betanekoli. Se fundi, helmimet prej alkaloideve nikotinike (p.sh nikotina, lobelina dhe koninina)shkaktojne simptoma te SNQ-se autonome dhe ato muskulo-skeletore te ngjashme me ato qe ndeshen gjate toksicitetit me perberesit e fosforit organik dhe karbomatet.(53)

Tab 4.7

Kategorite e helmimit kolinergjik
Agjentet antikolinesterazike
Insekticidet e Fosforit Organike
Preparatet oftalmike te Fosforit Organike
Insekticidet karabamate
Preparatet mjekesore karbamate
Kolinometiket
Pilokarpine
Karbokoline
Alkeklidine
Metakoline
Betanekol
Kerpudhat qe permbajne muskarine
Alkaloidet Nikotinike
Konine
Lobeline
Nikotine

4.12 Mbajtja nen vezhgim e pacienteve

Aktivitetet e AChE-se eritrocitare dhe te butirikolinesterazes duhet te maten here pas here pas fillimit te terapise me atropine. Aktiviteti i AChE-se eritrocitare mundet te jete i deprimuar dukshem per nje kohe te gjate, pasi ajo neuronale te jete kthyer ne norme. Per pasoje, shpesh ndodh qe te largohen nga spitali pacientet qe kane nivele nennormale(subnormale) te AChE-se per aq kohe sa pacienti ngelet josimptomatik. Nje renie domethenese ne nivelin e AChE-se mund te pasqyroje rishperndarjen e pesticidit prej depozitave apo nje perthithje te zgjatur te tij dhe mund te shoqerohet me rishfaqjen e simptomave kolinergjike pas 3 apo 4 dite pas shuarjes se simptomave.(49,50)Perkeqesimi i metejshem i nivelit te AChE-se duhet te trajtohet me rifillimin e infuzionit te atropines, edhe sikur pacienti te jete josimpatik. Pas nje 24-oreshi tjetër me atropine, duke marre parasysh qe pacienti te jete josimptomatik, preparati mund te nderpritet perseri dhe te monitorohen perseri aktivitetet e AChE-se. Studimet elektromiografike mund te jene me te ndjeshme ne pikasjen e toksicitetit periodik koliergjik. Kur pacienti eshte josimptomatik dhe nuk ka nevojë per atropine per 1-2 dite dhe aktiviteti i AChE-se eshte i dokumentuar qe te jete i qendrueshem, pacienti mund te largohet nga spitali.

4.13 Çrregullime te sjelljes

Ne simptomat e sjelljes perfshihen konfuzioni, psikoza, ankthi, pergjumesia, depresioni, lodhja dhe nervozizmi. Edhe pse nuk ka nje trajtim specifik efektiv, shumica e çrregullimeve psikologjike sherohen brenda nje viti. Keto ndryshime nuk ndeshen ne helmimet me karbamatet.(126)

4.14 Raporti i nje rasti

Nje burre 68 vjec u prezantua me nje histori kolapsi. Ai kishte nje histori te shkuar me shfaqje te hernies inguinale te djathte, dhimbje kronike shpine, depresion dhe kishte tentuar te vetehelmohej me lende acide pese vjet perpara shtrimit. Nje strikturë e ezofagut u zhvillua pas gellititjes me lende acide e cila bente te domosdoshme kryerjen e nje bajpasi ezofageal dhe ushqyerjen me jejunostomi. Nuk kishte ndryshime ne humor apo sjellje. Ne kete shtrim, gruaja e tij raportoi qe ajo kishte dalluar nje paqendrueshmeri ne ecjen e tij ndersa u kthyen nga nje udhetim, dhe kishte thirrur nje ambulance 30 minuta me vone pasi pacienti ishte ne kolaps. Vleresimi fillestar nga ekipi mjekesor i ambulances zbuloi mungesen e koshiences, te frymemarrjes dhe te pulsit, me nje GCS 3 pike. Ai kishte sekrecione te shumta dhe bebet e syve ishin te paqendrueshme. ECG zbuloi nje bradikardi 20 rrahje/min. Pacienti ishte i

intubuar dhe u krye reanimimi zemer mushkeri . Pas 15 minutash reanimim dhe 6 mg adrenaline, pulsi periferik behet i prekshem, megjithate pacienti nuk ishte koshience dhe vazhdon asistenca ventilatore. Kur arriti ne sherbimin e urgjences pacienti kishte nje frekuence prej 122 rrahje/min, me presion arterial qe nuk regjistrohet, bebet e syrit si maja gjilpere, pa frymemarrje spontane e klasifikuar si GCS 3 pikesh.Temperatura e tij ishte 34.5°C. Nje leng kimik me ngjyre blu dhe ere ishte thithur nga ushqyerja e jejunostomes. Pacienti ishte reanimuar me tej duke perdorur 1.5 L solucion fizologjik 0.9% dhe 5 mg metaraminol. Nentedhete minuta pas shtrimit pacienti ishte transferuar ne ICU me nje puls 46 rrahje/min dhe nje presion sistolik 40 mmHg. Ne ICU,pacienti vazhdoi me bradikardi dhe hipotension. ECG-ja zbuloi bllok te plote te zemres. Diametri i bebeve ishte 2mm me nje refleks fotomote te dobesuara, por pas nje ore bebet behen si maja gjilpere. Era e insekticidit nga jejunostoma dhe prezenca klinike e pacientit pa reagime me myoze, salivacion, bradikardi dhe hipotension sugjerojne per nje helmim te antilkolinesterazes. Pacientit ka marre 2 mg atropine intravenoze dhe me pas ka vazhduar perdorimi i atropines intravenoz ne menyre te vazhdueshme duke rezultuar ne ritim sinusal me frekuence 100 rrahje/min dhe nje presion sistolik 100 mmHg. Niveli i kolinesterazes plazmatike ne vlerat 0.7 kU/L konfirmoi diagnozen e helmimit te kolinesterazes. Gjate 24 oreve te ndjekura, pervec ngrohjes, ventilimit mekanik, shtimet e atropines, terapise me likide intraveonze pacienti vazhdon te perkeqesohet.Pacienti vdiq 24 ore pas shtrimit si rezultat i nje arresti kardiak te gjate dhe rezistent.

Tab 4.8

Klasifikimi i helmimeve te renda me OF eshte bazuar ne tipe te ndryshme te kolinesteraze qe jane te presente ne tabele

Intervali i zgjatur QTc	67%
Segmenti i larte ST	24%
Intervali i zgjatur PR	9%
Valet T inverte	17%
<i>Ritmi jonormal</i>	
Bradikardi sinusale	35%
Takikardi sinusale	28%
Extrasistola	6%
Fibrilacion atrial	9%
Takikardi ventrikulare	9%
Fibrilacion ventrikular	4%
<i>Manifestime te tjera</i>	
Edeme pulmonare jo kardiogjene	43%
Hipotension	22%
Hipertension	17%

Mungesa e nje historie te gellititjeve me insekticide dhe prezantimi i shpejte i arrestit kardiopulmonar rezulton ne diagnoze te dyshuar dhe trajtim specifik te ketij pacienti. Kur diagnoza me ne fund u finalizua, ai fillimisht i pergjigjet atropines, por me pas zhvillohet nje shok kardiogen refraktar dhe pamjaftueshmeri veshkash.(187,189) Ne gjetem kete rast udhezues per arsyet e meposhtme: 1) menyren epazakonshme te helmimeve me OF duke prezantuar arrest kardiorespirator, 2) mundesine e perdorimit te atropines ne menyre empirike ne paciente me kolaps, qe tregon nje kombinim te simptomave duke perfshire bradikardine, hipotension dhe pupila myotike dhe 3) Rendesia e konsiderimit te helmimeve me OF si shkak i arrestit kardiak dhe kolapsit. Eshte e mundur qe njohja e hershme dhe trajtimi i menjehershem i helmimeve ne keto paciente mund te rezultojne ne rezultate te ndryshme. Helmimet antikolinesterase zakonisht prezantojne me simptoma ose shenja gastrointestionale si te vjella, diarre dhe dhimbje barku.(187) Manifestimet klinike pasuese

jane shume sistemike dhe perfshijne nxitjen muskarinike,nikotinike dhe centrale. Shkalla e gjetur e spektrit nga fashikulacione muskulare, tkurrjet, dridhjet, dobesia, paraliza rikerkojne asistence ventilatore ose venilim mekanik, [181]Komplikacionet kardiake perfshijne takikardine apo bradikardine (ne varesi te dominimit te efekteve muskarinike apo nikotinike),zgjatje te intervalit te QT_cdhe intervalit PR dhe aritmi.[192]Trajtimi i aritmive ventrikulare ne helmimet me OF eshte e veshtire dhe terapia perfshin goditjen elektrike te zemres, lidokaine, bretilium per takikardine[192] dhe isoprotorenol intravenoz,magnesium dhe peismeker (per bradikardine) [187,20,21]

Tab 4.9

Simptomat kardiake ne pacientet me helmime me antikolinesterazike

Grada	Aktiviteti i Butyrykolinesterases	Aktiviteti i Acetilkinolinesterases	Doza e atropines per atropinizim
E lehte	40-50%	50-90%	<2mg
Mesatare	10-40%	10-50%	<2-10mg
E rende	<10%	<10%	>10 mg

Tab 4.10

Klasifikimi klinik i intoksikimeve me OF sipas gravitetit:

Grada	Simptomat	Shenjat
E lehte	Marrje mendsh, ankth, dhimbje koke, veshtiresi ne frymemarrje	Rinorea, djersitje, salivacion, nausea, dobesi, kolle, lotim, bradikardi e lehte, hipotension.
Mesatare	Shqetesim, konfuzion, dyspnea, disorientim, dhimbje barku, te vjella, diarre, te qenet i pergjumur	Myoza, Mydriaze, bradikardi, takikardi, hipertension/hipotension, d ridhje muskulare, fashikulacione, depresion respirator, bronkorrea, bronkospam, humbje koshience
Te renda	-	Konvulsione, insuficence respiratore, edema pulmonare, paralize flakside, cianose, kome e thelle.
Fatale	-	Koma, konvulsion, sekrecione te shtuara, apnea brenda pak minutave pas ekspozimit.

Mjekimi me antidote

Tab 4.11

Testi doze i atropines

Te rriturit: 1mg

Femije nen 12 vjec: 0.01 mg/kg

Doza e atropines

Ne helmimet mesatare (hipersekrecone dhe manifestime te tjera te organeve pa depresionte sistemit nervor qendror) perdoret sipas skedes se meposhtme.

- Te rriturit dhe femijet mbi 12 vjec.Doza fillestare 1-3 mg.Perseritja ne cdo 3-5 minuta nese ndryshime ne simptomat klinike.Doza mund te dyfishohet ne cdo administrim deri ne atropinizim.Kur arrihet atropinizimi adekuat pacienti mund te mbahet me infuzione te vazhdueshme te atropines duke e percaktuar dozen ne baze te efekteve.(193)
- Femijet nen 12 vjec:Ekziston nje marreveshje ne lidhje me dozen pediatrike.Studimet e fundit rekomandojne fillimin e dozave pediatrike me 0.02 mg/kg peshe,dhe dyfishimin e dozave cdo 5 minuta deri ne atropinizim.Paciente e pare ne ICU u eshte dhene 0.05 mg/kg peshe cdo 15 minuta.Qekur femijet prezantojne ndryshe nga te rriturit dhe kane me shume shenja te SNQ-se duhet bere atropinizim me agresiv kur ka shenja muskarinike sic jane bradikardia,salivacion,diarre,myoza qe observohen per te ndryshuar ne menyre te mjaftueshme.(193)

V QËLLIMET DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

Qellimi kryesor i këtij studimi është vlerësimi i ecurisë klinike në pacientët e intoksikuar me organofosfor OF, trajtimi i komplikacioneve në kohë, modelet klinike të insuficiences respiratore të shkaktuar nga OF dhe për të përcaktuar nëse dy sindromet janë klinikisht të dallueshme.

OBJEKTIVI I PËRGJITHSHËM

Te evidentojë përparësitë e ventilacionit mekanik në pacientet e intoksikuar me organofosforik.

OBJEKTIVAT SPECIFIKE

1. Vlerësimi i statusit të përgjithshëm dhe atij neurologjik të pacientit për tu vendosur në ventilacion mekanik.
2. Ditëqëndrimi në ventilacion mekanik.
3. Kohëzgjatja e sedatimit.
4. Ditëqëndrimi në terapi intensive.
5. Incidenca e pneumopative nosocomiale.
6. Mortaliteti.

OBJEKTIVAT SHKENCORE TË TEMËS

- Të vlerësojë momentin më adekuat të intubimit të pacienteve dhe ventilacionit mekanik.
- Të vlerësojë përparësinë e ventilacionit mekanik te pacientet e intoksikuar me organofosforik.
- Të vlerësojë rolin e ventilimit mekanik të pacienteve në parandalimin e komplikacioneve që rrisin mortalitetin e pacienteve si për shembull: pneumonitë aspirative, konvulsionet e gjeneralizuara.
- Të vlerësojë rolin e ventilacionit mekanik në reduktimin e kohëzgjatjes së qëndrimit të pacienteve në terapi intensive.
- Të vlerësojë rolin e ventilacionit mekanik në uljen e mortalitetit të pacienteve.

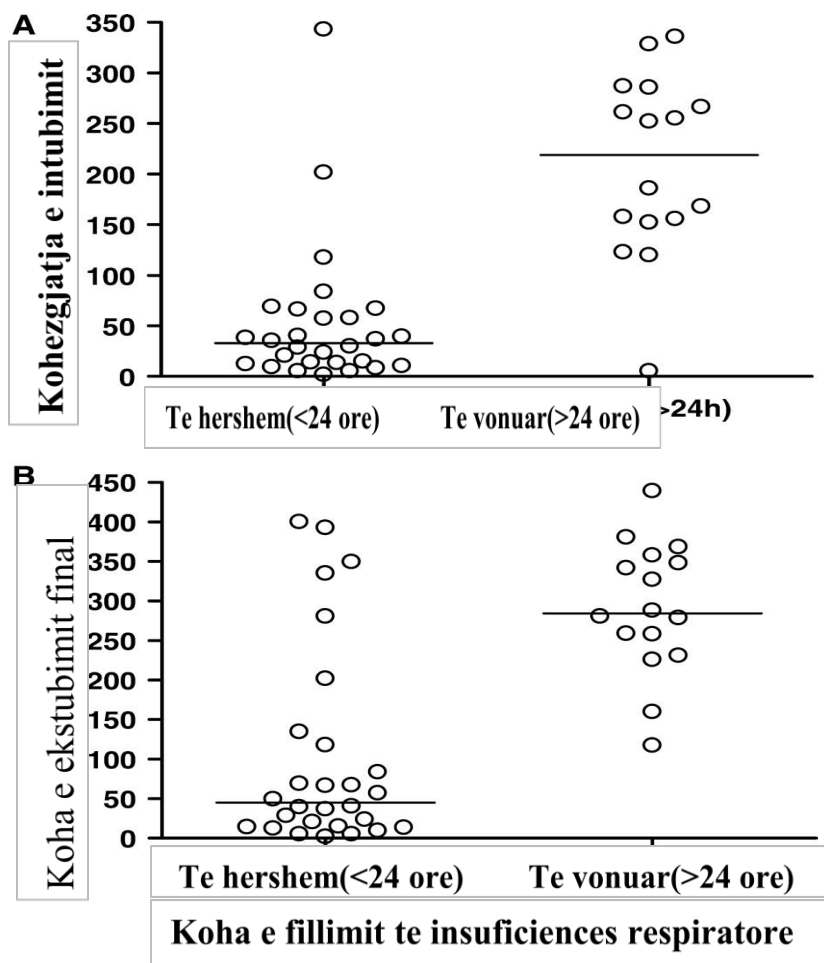
VI MATERIALI DHE METODAT

Nje studim retrospektiv u krye ne pacientet me helmime serioze me OF te shtruar ne repartin e sherbimit intensive ICU ne SUQU ne periudhen e viteve Janar 2007, Janar 2011. Tetedhjetë e shtate paciente u perfshine ne studim. Diagnoza u bazua ne informacionin e marre nga pacienti apo nga te afermit familjare mbi agjentin e perfshire ne ekspozim dhe duke matur ne plazem ose gjak nivelin e antikolinesterazes plazmatike ne menyre periodike. Vlerat normale te pseudokolinesterazes ne gjak variojne 3600-11000 un/l . Trajtimi u eshte dhene pacienteve sapo diagnoza e helmimit me OF është dyshuar. Nje nder kriteret kryesore per vendosjen e diagnoses ishin te dhenat klinike te pacienteve. Atropina u eshte administruar me infuzion te vazhdueshem e cila eshte filluar nga 0.02-0.08mg/kg per ore duke bere te mundur kontrollin e hipersekrecioneve te shtuara. Atropina është administruar te pacientet pas oksigjenimit dhe reanimimit të pacienteve me bikarbonat natriumi. Ritmi i zemres mbi 130 rrahje/min shmanget duke perdorur diltiazem per te mbrojtur zemren. Dozimi i nderprere eshte bere duke perdorur 2 mg atropine çdo 15 min derisa sekrecionet jane frenuar. Jane perdorur edhe doza 1000 mg per 24 ore pa dhene efekte muskarinike. Ritmi i zemres dhe madhesia e bebes se syrit nuk perdoren si tregues per sa kohe ritmet e zemres jane mbi 60 rrahje/min. Atropina eshte nderprere 24 ore pas atropinizimit dhe pasi sekrecionet jane thare. Gazet ne gjak dhe analizat biokimike rutine jane kryer cdo dite. Lavazhi gastrik është kryer me solucion fiziologjik ne sasi 0.9% mbi 10 litra nepermjet sondes nazogastrike. Higjenizimi i te semurve ose i pacienteve eshte bere duke lare pacientet me uje te bollshem dhe sapun. Pacientet u pranuan ne repartin e kujdesit intensive ICU bazuar ne shenjat dhe simptomat klinike. Indikacionet per intubimet endotrakeal dhe ventilacion mekanik ishin si me poshte: ulja e koshiences e vleresuar sipas Glasgoë Comas Score GCS me ≤ 8 pike, respiracioni i çrregullt ku frekuenca respiratore luhetet nga 8-10 per min deri ne 30-40 per min pra respiracioni mund të jetë bradipneik ose takipneik, per arsye te shtimit te sekrecioneve ne pemen bronkiale, te cilet shkaktone paaftesi per te mbrojtur rruget respiratore, shkembimin e dobet te gazeve ne gjak, qe nuk i pergjigjet trajtimit me O₂ terapi , detres kardiorespirator me acidoze metabolike te rende me hemodinamike te pastabilizuar (presioni sistolik < 90mmHg). Te gjitha sa permendem me siper jane arsyet madhore per ventilacionin mekanik te pacienteve me presione te kontrolluara ose volume te kontrolluara me presion pozitiv peep 5cmH₂O per te mbajtur nje oksigjenim SaO₂ mbi 95% me 40% FiO₂.

Adaptimi i pacienteve me respiratorin eshte kryer duke aplikuar diazepam 10 mg intravenoz ne menyre te nderprere si dhe Dormikum ne doze te vazhueshme me shiringë elektike nga 90-100 mg per 24 ore. Shkeputja nga ventilatori eshte kryer pas stabilizimit klinik laboratorik te pacientit duke u mbajtur me presione te suportuara rreth 10cmH₂O dhe frekuenca roje 8-10 per min. Pacientët u vlerësuan per shtrim për karakteristikat cholinergjike (veçanërisht djersitje, pupila myotike, mosmbajtjeje urine, diarre, bronchorrheoa, bronchospasm, dhe hipotension) dhe trajtohen ne reanimacion me protokoll standard.

Pacientët e sëmurë rëndë, siç gjykohet nga stafi mjekësor, u transferuan në ICU kur një shtrat u vendos në dispozicion. Spitali kishte 12 shtretër në ICU me ventilatorë për pacientët. Në këtë studim, pra, nevoja për intubacion është konsideruar të jetë e njëjte me insuficiencën respiratore. Intubimi ishte i motivuar kryesisht nga insuficienca respiratore si dhe nga ndergjegjja ose koshienca. Kriteret për intubacion përfshinin: frekuenca respiratore <10 dhe >30 frymemarrje / minutë, respiracioni abdominal, ose dështimin e masave më pak invazive për të ruajtur rrugë frymemarrjes nga aspirimi i sekrecioneve gastrike, gazometria në gjak $PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$

Tab 6.1



Lidhja midis kohes së intubimit dhe oreve pas intubimit

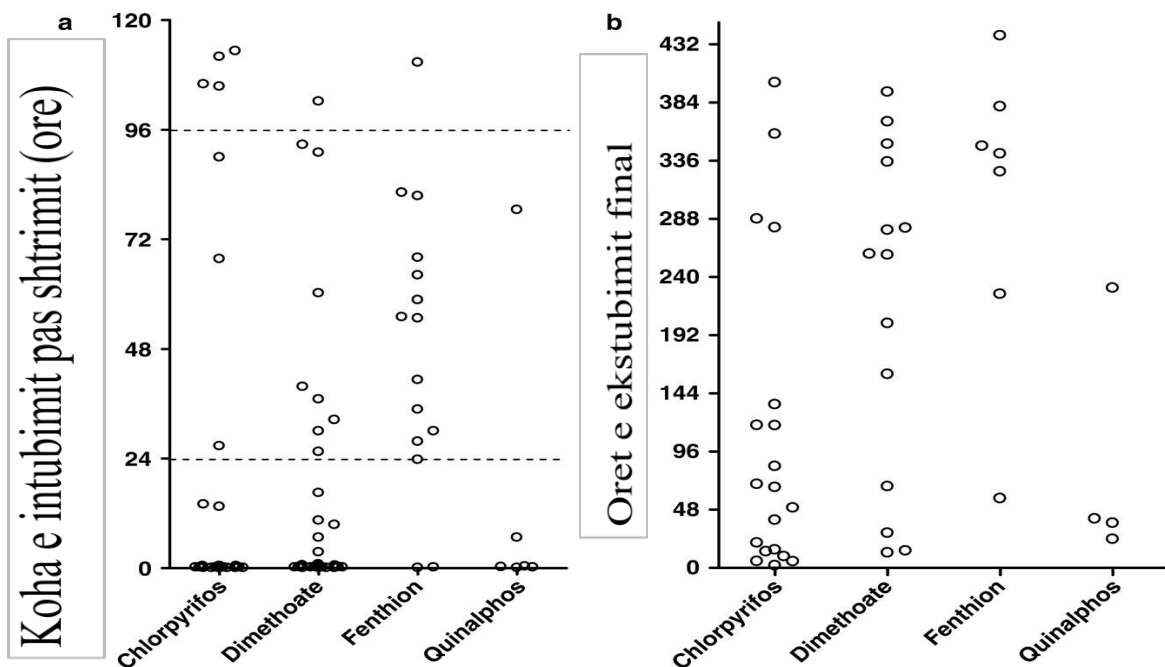
Në analizuan nëse koha e intubimit ndikoi në kohezgjatjen e kohës që i mbijetuari rikerkoi suport ventilator. Pacientet e intubuar 24 orë pas shtrimit rikerkuan intubim më tepër se pacientet e intubuar brenda 24-oreve të shtrimit. Koha mesatare për ekstubimin e parë 33 vs 219 ore, $p < 0.0001$, koha mesatare për ekstubimin final 45 vs 284 ore, $p < 0.0001$.

Krahasimi i kohës për intubimin e parë me nevojën për ventilim. Pacientët e intubuar brenda 24 oreve të shtrimit kishin një kohë më të shkurtër për tu ekstubuar në krahasim me pacientët e intubuar pas 24 oreve të para.

Intubimi i hershem

Pacientet që u intubuan në momentin e shtrimit ishin 51 paciente (58%), këto paciente u intubuan për shkak të karakteristikave cholinergjike. Dhjetë paciente (20%) nga këto bene eksitus letal në reanimacion. Në pacientët që u krye intubimi i hershem, mjekimi i zakonshëm është bërë me atropinë, që trajton bronchospazmen dhe bronchorrene, por nuk ndikoi në koshiencën dhe ritmin e frymemarrjes.

Tab 6.2



Koha e intubimit të parë dhe intubimit final sipas gëlltimit të agjenteve OF.

U shënuar diferenca në kohën e intubimit dhe ekstubimit midis pesticideve. Reshtat me pika tregojnë periudhën 24-96 ore gjatë së cilës insuficiencia respiratore e vonshme është e vënë re të ndodhë. Disa paciente zhvilluan insuficiencën respiratore të papritur para dhe pas kësaj periudhe, deri në 115 ore para-intubimit. (19) Një numër i konsiderueshëm pacientësh ishin të intoksikuar me chlorpyrifos, dimethoate, fenthion, quinalphos të cilët u intubuan pas shtrimit.

Intubimi i vonuar

Tridhjetë e gjashtë pacientë (41.4%) u intubuan për herë të parë 24 ore pas shtrimit. Insuficiencia respiratore ndodhi mesatarisht 48-ore pas shtrimit. Njëzetë e tre pacientë (64%) mbijetuan pas ekstubimit dhe dolën nga spitali të përmirësuar. Pacientët qëndruan të intubuar në ventilacion mekanik mesatarisht 219 ore. Një pacient u ekstubua pas 123 ore, por 96 ore më vonë rikerkoi rintubim për më pak se 98 ore. Të tërë pacientët ishin me koshiencë të plotë pavarësisht kohës së intubimit (14 ditë). Shtatë pacientë rihumbën koshiencën 2-10 ditë para se të ekstuboheshin. Nga trembëdhjetë pacientë që vdiqën, katër kishin një arrest respirator të papritur dhe vdiqën në mënyrë të shpejtë të ndjekur nga një reanimim i pasuksesshem. Një pacient i cili ishte i intubuar për 342 ore vdiq 102 ore pas ekstubimit nga një arrest kardiorespirator i papritur. Të tërë pacientët e tjerë vdiqën ndërsa ishin nën ventilacion mekanik. Katër nga të tërë pacientët kishin periudha të gjata koshiencie ndërsa ishin në ventilim para se të vdisnin.

Analiza statistikore

Të dhënat e vazhdueshme u paraqitën në vlerë mesatare dhe devijacion standart.

Të dhënat diskrete u paraqitën në vlerë absolute dhe në përqindje.

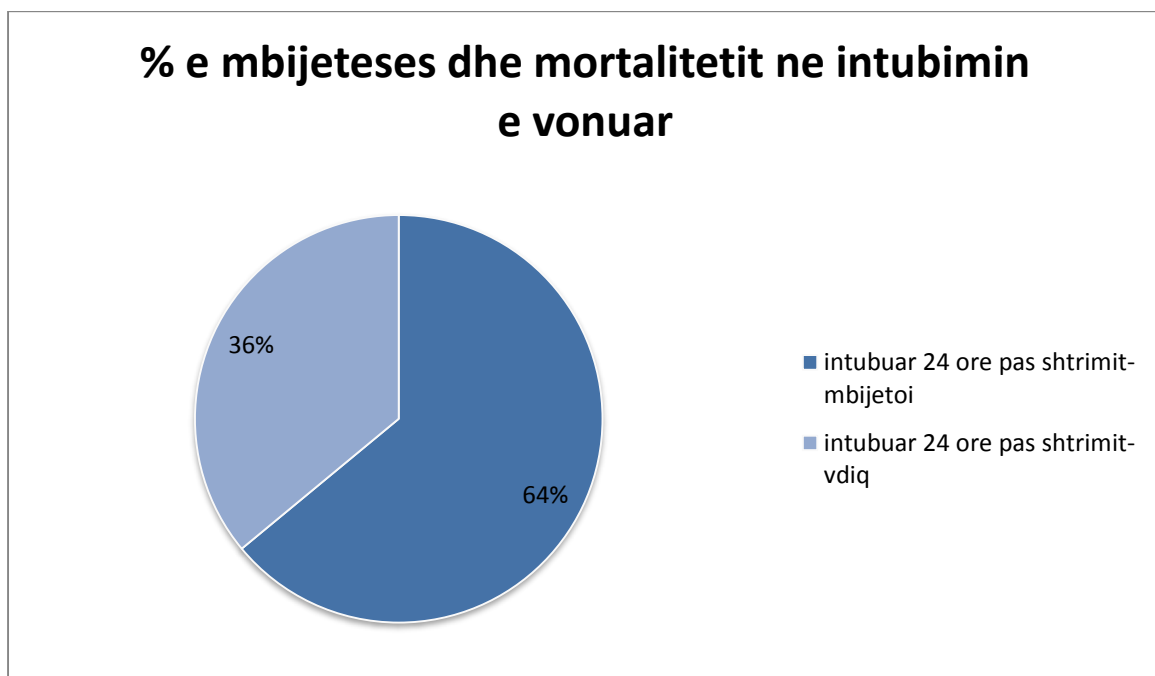
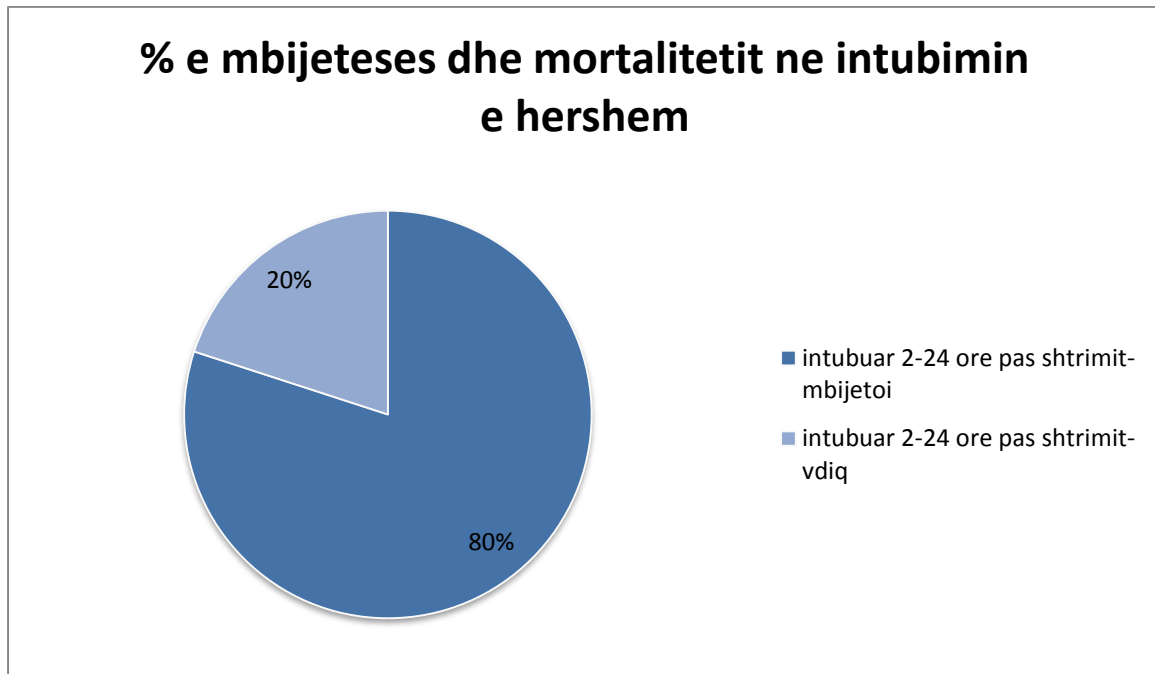
Diferencat mes dy grupeve për variabël sasiore të vazhdueshme, u kryen me anë të testit "t" Studentit për dy mostra të pavarura. Diferencat mes grupeve për variabël diskrete, u kryen me anë të testit Hi-katror.

Paraqitja e të dhënave u krye me anë të tabelave të thjeshta dhe të përbëra, si dhe përmes grafikëve të tipit diagramë me sipërfaqe, bar-diagramë dhe Box-plott.

Analiza e të dhënave u krye me paketën statistikore SPSS, versioni 20.0, (Statistical Package for Social Sciences).

U konsideruan sinjifikante vlerat e $p \leq 0.05$.

Ne Diagramat e meposhtme eshte paraqitur koha e insuficiences respiratore per te gjithë pacientet te intubuar, te helmuar nga agjentet chloropyrifos, dimethoate, fenthion dhe quinalphos.



VII. REZULTATET

Gjate periudhes se studimit , 87 paciente qe ishin helmuar me OF me agjente te njohur u pranuan ne repartin tone te sherbimit te kujdesit intensive ICU. U perfshine 45 femra dhe 42 meshkuj paciente. Moshja mesatare e pranuar ne repartin e sherbimit te kujdesit intensiv ICU me 12 shtreter ishte 37 ± 9.1 vjec. Tetedhjete paciente (92%) ishin tentative per vetevrasje dhe shtate paciente (8%) ishin ekspozim aksidental, tetedhjete e nje paciente (93,6%) ishin te helmuar permes rruges gastrointestinale. Kater paciente (4.2%) kishin helmim inhalator. Dy paciente (2.1%) kishin injeksion intravenoz per qellime vetevrasje. Ishin kater lloje agjentesh te perfshire ne helmimet me insecticide OF. Moshja mesatare e pacienteve ishte 37 ± 9.1 . Intervali i moshes ishte nga 15-70 vjec. Seksi femer ishte me predominues ne 52%. Seksi mashkull ishte ne 48 %. Keto rezultate jane te pershkruara ne tabelat e meposhtme:

Tab 7.1 Te dhenat demografike dhe shkaqet e intoksikimit

Menyrat e intoksikimit	Nr i pacienteve
Rruga gastrointestinale	81 paciente (93,6%)
Rruga inhalatore	4 paciente (4,2%)
Rruga intravenoze	2 paciente (2,1%)

Tab 7.2 Menyrat e intoksikimit, Nr i pacienteve i shprehur ne %

Pershkrimi	Pacientet (nr)	Perqindja (%)
Moshja (vjec)	37 ± 9.1	
Seksi (F/M)	45 F/ 42 M	52% F ; 48% M
Intoksikim aksidental	7	(8%)
Intoksikim i vetedijshem	80	(92%)

Tab.7.3 Agjentet e perdorur ne helmimet me insecticide OF

Agjenti	Numri i pacienteve
Chlorpyrifos	25 (28,7%)
Dimethoate	15 (19,2%)
Fenthion	11 (12,6%)
Dichlorvos	11 (12.6%)
Mentil-paration	9 (10.3%)
Malation	8 (9.1%)
Paration	9 (10,3%)
Total	87(100%)

Simptomologjia predominuese perbehet nga ‘sindromi kolinergjik’ :sindromi central (konfuzion , anksiositet, konvulsione, kome e thelle) ne 70 raste (80%) sindromi muskarinik (myosis, shtimi i sekrecioneve bronkiale dhe salivare, bronkospasem, diare, bradikardi) te verejtura ne 77 raste (88%) . Sindromi nikotinik, fashikulacionet muskulare ishin prezente ne 56 raste (64%) . Ne 28 raste (32%) u verejten çrregullime te ritmit, ne 42 raste (48%) u verejt kolaps kardiocirkulator. Te dhenat te paraqitura ne tabelen 7.4.

Tab.7.4 Te dhenat klinike,trajtimi dhe mortaliteti

Pershkrimi	Pacientet (n=)	Perqindje (%)
Sindromi central	70	80%
Sindromi muskarinik	77	88%
Sindromi nikotinik	56	64%
Kolaps kardiovaskular	42	48%
Ventilacion mekanik	87	100%
Trajtim me antidot	87	100%
Dekontaminim	66	76 %
Diteqendrimi	9 ± 4.4	
Mortaliteti	23	26,4%

Koha mesatare e vleresuar per shtrimin e pacienteve ne repartin e terapise intensive pas ekspozimit apo gellititjes te agjenteve toksike ishte 10.4 ore (vlera 1-96 ore). Shenjat klinike me te shpeshta ishin myoza, çrregullimet e koshiences, hipersekrecionet, agjitimi psikomotor, bradikardi, takikardi, fashikulacionet, dobesi muskulare, te vjella, diare, midriaze etj. Te paraqitura ne tabelen 7.5

Tab.7.5 Shenjat dhe simptomat klinike te pacientet

Shenjat ose simptomat	Numri i pacienteve
Myoza	70 (80,4%)
Humbja e koshiences	72(82,7%)
Hipersekrecionet	69(79,3%)
Agjitimi psikomotor	58(66,6%)
Bradikardi	47(54%)
Nauzea	35(40,2%)
Takikardi	18(20,6%)
Dobesi muskulore	15(17,2%)
Te vjella,Diarre	11(12,6%)
Midriaze	5(5,7%)

Te gjithë pacientet kane marre atropine. Gjate periudhes kohore 9 ± 4.4 dhe totali mesatar i dozës së atropines 134 ± 64 mg. Shtatedhjetë paciente (80%) ishin me toksicitet të moderuar ($LD_{50} > 500\text{mg/kg}$). Shtatëmbëdhjetë paciente (20%) ishin me toksicitet të lartë ($LD_{50} < 500\text{mg/kg}$) dhe zero paciente me toksicitet të ulët. Dhjetë paciente vdiqen nga grupi i pacienteve me toksicitet të moderuar. Trembëdhjetë paciente vdiqen nga grupi i pacienteve me toksicitet të lartë. Mbeshtetja me ventilacion mekanik ishte e nevojshme për 87 paciente. Vlerat e gazeve në gjak për keto paciente ishin si më poshtë: pH 7.26 (vlera 6.93-7.45) pCO_2 40.2 mmHg (vlera 22-53 mmHg) pO_2 68.2 mmHg (vlera 50-91 mmHg) HCO_3^- 14.2 mol/l (vlera 10-25 mol/l) SaO_2 , 87.5% (vlera 78-95%). Zgjatja mesatare e kohës së ventilimit është 9 ± 4.4 dite. Shkalla e vdekshmërisë për të gjithë pacientet ishte 26,4%. Tre paciente që ishin të ventiluar mekanikisht vdiqen me një arrest kardiorespirator të papritur të ndjekur me para

me takikardi ventrikulare dhe shtatembedhete raste vdiqen nga pneumonia dhe sindromi i distresit respirator. Kater paciente rikerkuan ventilim mekanik dhe tre prej tyre nuk mund te shkeputeshin nga ventilatori. Shkaku i vdekjes per pacientet e tjere qe vdiqen para intubimit ishin: arresti kardiak i papritur.

Vlerat laboratorike jo normale ishin ne keto nivele per pacientet e marre ne studim: enzima hepatike, laktat dehydrogenase, glicemia, leukocitoza. Te pershkrura ne tabelen 7.6

Tab 7.6. Vlerat laboratorike jonormale te gjetura tek pacientet

Vlerat normale		Vlerat e pacientit
Aspartat aminotransferase	0-50	53.7±84.3
Laktat dehydrogenase	225-450	548.8±45.5
Leukocitet ne gjak	4000-10000	13.857±7040
Glukoza ne gjak	70-110	131±61.9

Kohezgjatja e qendrimit te pacienteve ne sherbimin e kujdesit intensiv eshte 9±4.4 dite. Hiperglicemia[10,12,13], eshte raportuar shume here ne literature dhe ne gjithashtu kemi verejtur raste ne hiperglicemi. Shtimi i glukozes ne gjak besohet te jete sekondare si pasoje e çlirimit te katekolaminave nga gjendra mbiveshkore[14]. Ne kemi observuar 13 paciente qe kane vlera jonormale te aspartat aminotransferas qe eshte raportuar shume rralle. Vlera e larte e LDH mund te shoqerohet me demtime oksidative te indeve te induktuara nga insekticidet OF dhe niveli i larte i tyre eshte te pakten deri ne 15 paciente. Leukocitoza eshte observuar ne 44 paciente te dyja me ose pa devijim majtas te raportuara shume here. Shkalla e mortalitetit 26,4% eshte me e larte krahasuar me informacionet qe jane raportuar per helmet me insekticid OF dhe menaxhimin i kujdesit intensive ICU. Pacientet tone raportohen te shtruar ne spital mesatarisht 10-12 ore pas ekspozimit apo perdorimit te agjenteve toksike e cila mund te jete nje faktor per vdekshmeri te larte te ketyre rasteve. Sindromi i ndermjetem eshte nje gjendje e paralizes muskulare qe ndodh pas kthimit nga kriza kolinergjike nga 24-96 ore pas helmimit akut me keto agjente toksike parathion, fention, diazinon[20]. Pacientet me sindromin e ndermjetem kerkojne menaxhim respirator dhe atropine. Shkalla e sindromit te ndermjetem ishte 13% me 11 paciente te intubuar, por dy paciente nuk arriten te shkeputen nga ventilimi mekanik. Zgjatja e ventilimit mekanik arriti ne 18 dite per tre paciente. Frekuenca respiratore te keto paciente luhetet nga 22 ± 6 frymemarrje/min deri ne 38 ± 8 frymemarrje/min e cila eshte shenje e insuficiences respiratore, gjate 6 oreve te fundit te hospitalizimit. Pacientet me sindrom te ndermjetem mund te ndiqen me suport oksigjeni me intubim dhe ventilim mekanik, por hipoksia dhe shenjat e insuficiences respiratore si trakipneja, respiracion paradoksal dhe perdorimi energjik i muskujve respirator dhe shpatullave duhet te ndiqen sa me afer. Observimi i nje prej ketyre shenjave eshte indikacion

per intubim endotracheal te ketyre semundjeve. Shkalla e mortalitetit ishte 26,4 % per pacientet me ventilacion mekanik. Pacientet me helmime OF mund te kene insuficence respiratore per shume raste mund te kene aspirim te permbajtjes gastrike ne mushkeri(pneumoni aspirative i quajtur sindromi mendelson).

Efektet kronike mund te ndodhin ne punonjes(kryesish te punonjes te bujqesise)me ekspozim te perditshem ndaj perberjeve OF. Disa pesticide OF jane te afte te shkaktojne neuropati te vonuar (OPIDN), Eshte nje demtim simetrik i aksonit motor dhe sensor e cila eshte me e rende ne aksonin e gjate dhe ndosh 2 jave pas ekspozimit.Organofosfatet shkaktojne neuropati te vonuar nga fosforilimi dhe plakja pasuese e >70% e esterases target neuropatike funksionale (NTE) ne nervat periferike. (3,8)Mekanizmi besohet te jete nga frenimi i esterases target ose nje faktori ushqyes sic eshte shterimi i ornitin dekarboxilases ne shtyllen kurrizore, (3)Nje rast i polineuropatise eshte raportuar pas shtate muajve.(4)

Ventilacioni Mekanik

Ventilacioni Mekanik perdoret ne pacientet kritike, kur jane te komplementuara parametrat vital te pacienteve. Ku perfshihen: Respiracioni,Hemodinamika dhe Koshienca.

Indikacionet kryesore per ventilacionin mekanik:

- Apnea me arrest respirator
- Koma cerebrale
- Fr>30 min
- Pao₂ < 60mmHg
- Perkeqesim klinik
- Lodhje muskulare
- Omnobilim
- Hypotension
- Takikardi
- Bradikardi
- Astrupograma,Hypksesemi peresistente, PaCO₂>50 mmHg, Ph<7,25

Regjimi i ventilatorit

Pasi vendoset qe i semuri do te futet ne ventilacion mekanik me volum kontroll(rutina) hapi tjetet eshte te zgjidhet regjimi me optimal me te cilin duhet te operoje makina. Regjimi optimal per makinën duhet te jete Asist-Controll (A/C mode). Ne kete regjim Vt dhe FR jane te paravendosura por pavaresisht nga kjo kur pacienti ben nje efort inspirator jashte radhe dhe triggeron aparatin(aparati e ndjen kete) atehere aparati i jep volumin e tinal te paravendosur jashte radhe pra me kete nenkuptojme qe ne A/C mode pacienti mund ta kontrolloje

FR.(12,15,19) Nqs pacienti nuk merr me fryme vete per arsye te ndryshme atehere aparati ben back up dhe aparati fillon ti japi pacientit Vt me Fr e paravendosur deri sa pacienti te filloje te trigeroje perseri aparatin. Fr ne back up arrin te siguroje Vol/min te paracaktuar te pacientit.(17,15,13) Ne A/C mode puna e muskujve te frymemarrjes eshte e reduktuar vetem ne punen qe ben pacienti per te trigeruar aparatin. Ky regjim eshte per te çlodhur muskujt e frymemarrjes se pacientit perderisa keta muskuj punojne vetem sa te trigerojne aparatin.Ky regjim ka avantazh se mund te rrise Vol/min te pacientit vetem me nje pune fare te vogel nga ana e muskujve te frymemarrjes vetem duke trigeruar dhe rritur Fr mbi frekuencen roje te vendosur nga mjeku.(12,13,17) Ne shumicen e rasteve pacienti perdor kimioreceptoret e tij per te ndryshuar Vol/min dhe per te mbajtur nje ph normal. Qendra respiratore ne SNQ merr te dhena nga receptoret kimike (tensioni i gazeve arteriale) dhe nga rrenjet neurale qe ndejne pune e muskujve respiratore(mekanoreceptoret) .Keshtu qe Fr dhe Vol/min jane rezultat i te dhenave qe vijne nga kimio receptoret dhe mechanoreceptoret. Nga keto te dhena qendra respiratore mund te rregulloje shkembimin e gazeve me nje pune shume te vogel te muskujve te frymemarrjes.(12,15,18) Nje avantazh i dyte i mundshem i ketij regjimi eshte se duke dirigjuar ciklin respirator vete i semuri me ane te trigerimit nga muskujt respiratore i mban ata ne forme dhe nuk shkojne drejt atrofizimit. Nje dizavantazh i keti rregjimi eshte alkalozia respiratore.(18) Nje disavantazh tjetër i mundshem eshte se çdo frymemarrje qe trigerohet nga pacienti jepet me Vt te plote e cila mund te çojë ne uljen e kthimit venoz dhe si pasoje te vete debitit kardiak . Pavaresisht nga keto qe u thane me lart A/C mode eshte regjimi me i pershtatshem per fillimin e VM dhe ky regjim mund te nderrohet me nje regjim tjetër nqs shfaqet hypotensioni apo hyperkapnia.

Volumi tinal dhe frekuenca

- Per pacientet te cilet nuk kane semundje shoqeruese pulmonare ekziston rregulli 12x12 . Ne A/C mode nje Vt 12 ml/kg dhe nje Fr 12/min.
- Ne COPD eshte i rekomanduar rregulli 10x10 per te evituar presionet e larta she hyperventilimin. Vt 10 ml/Kg dhe Fr 10/min
- Ne ARDS informacionet e reja tregojne se funksioni pulmonary funksionon me mire me volume minimale 6-8 ml/KG dhe me 8-10 Fr/min . Duke pasur kete VT te ulet dhe kete Fr te ulet mun te kemi hyperkapni e cila eshte e njohur dhe pranohet pa u korigjuar. Double check i volumit tinal te vendosur Pasi te vendoset Vt duhet te matet peak pressure I cili nevojitet per te dhene Vt e vendosur.Keshtu qe duhet pare fillimisht peak pressure inpiration pas inpirationi per te vendosur Fr dhe Vt. Nje peak pressure > 40 cm H2O eshte shume i rrezikshem dhe mund te krijojë barotraumas. Prandaj ne keto raste duhet ulur Vt ne menyre qe peak pressure te jete < 45 cm/H2O. (16)

Ne pacientet e marre ne studim perveç regjimit CMV (assist-controll) jane trajtuar edhe me SIMV apo menytrat mikS SIMV + PS.

Shkeputja e pacienteve nga ventilatori per pjesen me te madhe te pacienteve eshte bere duke zbatuar protokollin ëëaning, pas permisimit te parametrave klinik dhe laboratorike. Per nje pjese te vogel shkeputja nga ventilatori eshte bere ne menyre rutine.

PEEP

PEEP eshte nje metode terapeutike e lidhur me ventilacionin mekanik. Ne fund te ekspirimit (mekanik apo spontan) presioni i rrugeve te frymemarrjes se pacientit mbahet me lart se presioni atmosferik duke krijuar nje presion i cili kundeshton ekspirimin pasiv komplet te pulmonit. (18) Presioni si rregull kryhet duke mbajtur nje floë me presion pozitiv ne fund te ekspirimit dhe zakonisht matet me cmH₂O. PEEP eshte efektiv kur perdoret ne pacientet me demtime difuze te pulmonit te cilat cojne ne ulje te kapacitetit funksional rezidual te pacientit (KFR) i cili eshte volume i gazit qe mbetet ne pulmon normalisht ne fund te ekspirimit. (18) KFR percaktohet se pari nga elasticiteti i pulmonit dhe i toraksit. Ne shume semundje pulmonare KFR ulet si pasoje e kolapsit te alveolave jo stable. Kjo ulje e volumit te pulmonit ul dhe siperfaqen e shembimit te gazeve e cila con ne shunt intrapulmonary. Gjak te paoksigjenuar kthehet ne ane e majte te zemres. (13,12,10) Nqs KFR nuk rivendoset atehere do te duhet nje FiO₂ shume i larte per te mbajtur nje PaO₂ ne nivelin e duhur. Aplikimi i PEEP do te çoje ne nje rritje te presionit alveolar dhe ne nje rritje te siperfaqes se shembimit sio pasoje e hapjes se alveolave te kolabuara jostabel. Kjo hapje pra çon ne permiresimin e efektit shunt dhe ne kete menyre kemi mundesi te japim pacientit nje FiO₂ me te ulet per nje PaO₂ adekuat. PEEP gjithashtu eshte pare te jete efektiv ne permiresimin e kompliances pulmonare. Kur KFR dhe komplanca jane te ulura do te duhet me shume energji per te insufluar pulmonet. (7,5,9) Duke aplikuar PEEP volume pulmonary do te jete i rritur ne fund te ekspirimit dhe kjo do te uli punen per te insufluar pulmonin sepse pulmoni eshte tashme paraprakisht i fryer (pra do te duhen me pak volume dhe energji). (20) Si permbledhje kur PEEP perdoret ne pacientet me semundje difuze te pulmonit ai mund te permiresoje komplancon, te uli hapesiren e vdekur dhe te uli shuntin intrapulmonary. Perfitimi me sinjifikativ i PEEP eshte se me ane te tij mund te mbajme nje PaO₂ adekuat me nje FiO₂ te ulet i cili eshte me pak i demshem <60% dhe me ane te kesaj mund te ulet tixiciteti pulmonar i O₂. Ne studim PEEP-i eshte aplikuar zakonisht ne shifrat 4 cm/H₂O deri ne 6cm/H₂O. Aplikimi i PEEP-it ne shifrat 8-10 cm/H₂O ka rezultuar me pnx per dy raste.

Ne grupin e pare (Intubimi i hershem): 51 paciente te hospitalizuar per periudhen kohore 2007-2011 te moshave 15 deri ne 70 vjeç, me moshe mesatare 38 ± 9 vjeç, 27 femra dhe 24 meshkuj, status neurologjik te vleresuar sipas Glasgow Coma Score (GCS) me ≤ 8 pike, megjithese shkaku primar i renies te koshienes eshte detresi respirator, $PaO_2 < 60$ mhg dhe $PaCO_2 > 50$ mhg. Intubimi i hershem eshte kryer ne momentin e pare.

Ne grupin e dyte (Intubimi i vonshem): 36 paciente te hospitalizuar ne periudhen 2007-2011 te moshave 15-75 vjeç, me moshe mesatare 36 ± 8 vjeç, 19 femra dhe 17 meshkuj, me status neurologjik te vleresuar sipas Glasgow Coma Score (GSC) me > 8 pike tek te cilet intubimi eshte kryer 24-48 ore me vone. Parametrat klinike: Respiracioni, presioni arterial, Gazet ne gjak ($PaO_2, PaCO_2$) kane qene ne fillim ne kufijte e normes.

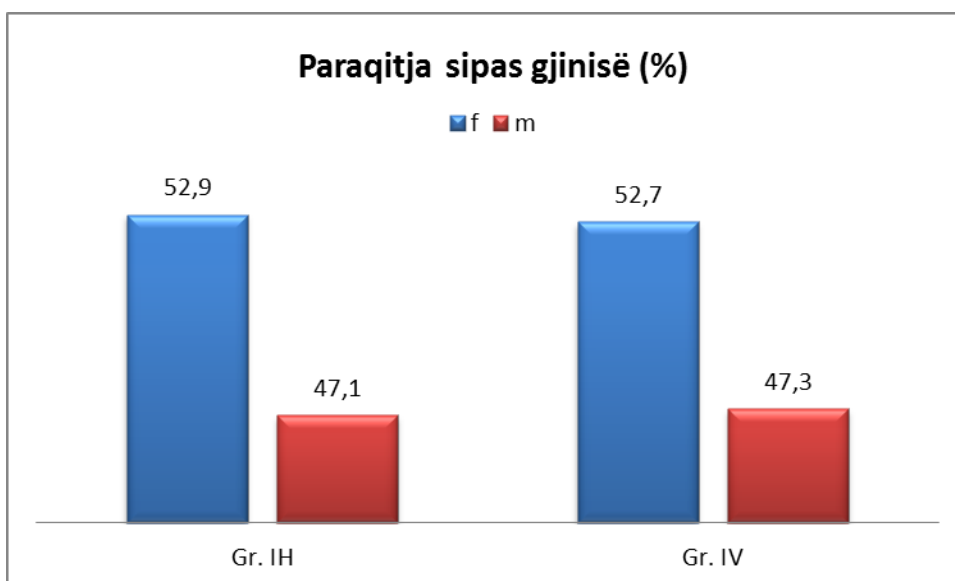
Tab.1 Të dhënat demografike

Të Dhënat Demografike	Grupi I IH	Grupi II IV	Vlera p
Numri i pacientëve	51	36	
Mosha mesatare (vjeç)	38.4 ± 9.1	36.3 ± 8.3	0.244*
Femra	27(52.9%)	19(52.7%)	0.314^T
Meshkuj	24(47.1%)	17(47.3%)	

*-testi "t"; ^T- testi Hi-katror

Nga të dhënat e tabelës, shihet se pacientët kishin përafërsisht të njëjtat të dhëna demografike (moshë($p=0.244$) dhe (gjini ($p=0.314$))

Grafiku .1 Paraqitja e rasteve sipas gjinisë



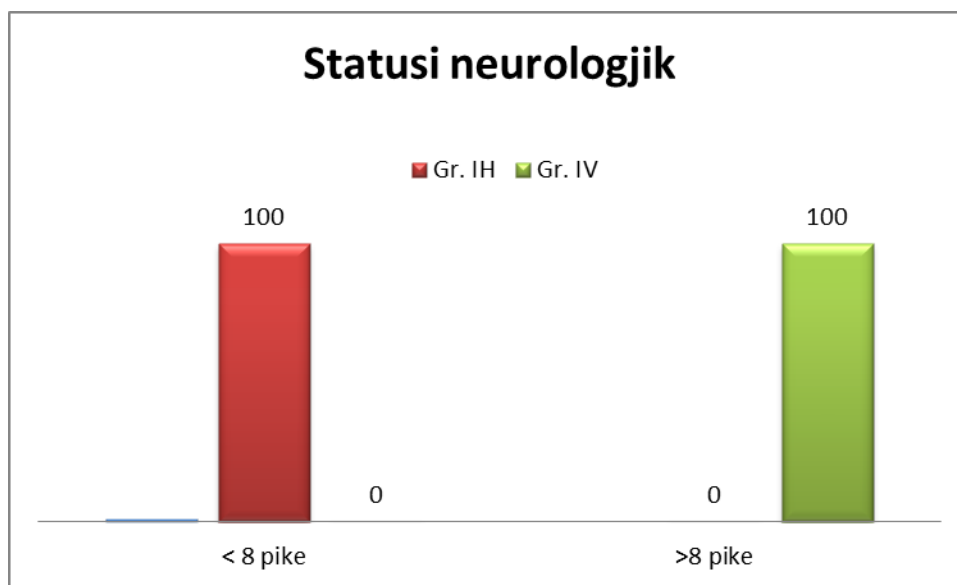
Përsa i përket statusit neurologjik pacientët e të dy grupeve u vlerësuan sipas GCS që në paraqitjen në spital

Tab.2 Statusi neurologjik i pacientëve i vlerësuar sipas GCS

Statusi neurologjik	≤ 8 pikë	≥ 8 pikë
Grupi I (IH) n=51	51 (100.0)	0
Grupi II (IV) n=36	0	36(100.0)

Per te bere me evidente keto rezultate po paraqesim grafikisht si me poshte:

Grafiku 2. Statusi neurologjik i pacienteve i vlerësuar sipas GCS



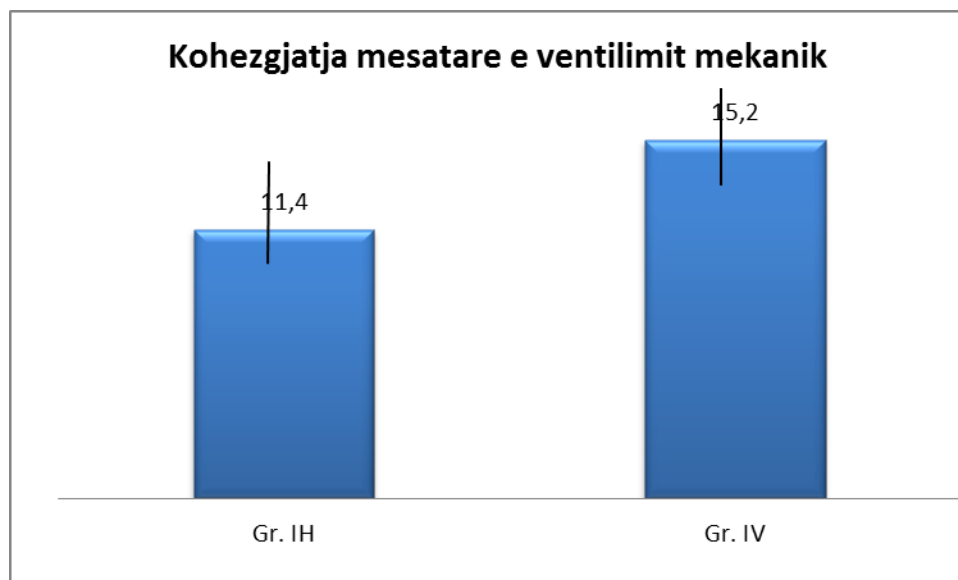
Tab. 3 Kohëzgjatja e Ventilacionit Mekanik

Numri i pacientëve	Kohëzgjatja	Kohëzgjatja mesatare	Vlera p*
Grupi I (IH) n=51	9-11 ditë	11.4±3.1	0.033
Grupi II (IV) n= 36	11-14 ditë	15.2±6.0	

*t-test

Ka një diferencë statistikisht të rëndësishme në kohëzgjatjen mesatare mes dy grupeve ($p=0.033$), ku grupi IV ka kohëzgjatje më të madhe të ventilacionit mekanik (15.2 ± 6.0), sesa gr. IH (11.4 ± 3.1).

Grafiku 3. Kohezgjatja e ventilacionit mekanik



Pacientet e grupit te pare (IH) i jane nenshtruar nje sedatimi per nje kohe me te shkurter, ne krahasim me pacientet e grupit te dyte qe i jane nenshtruar nje sedatimi per nje kohe me te gjate.

Tab.4 Kohëzgjatja e Sedatimit

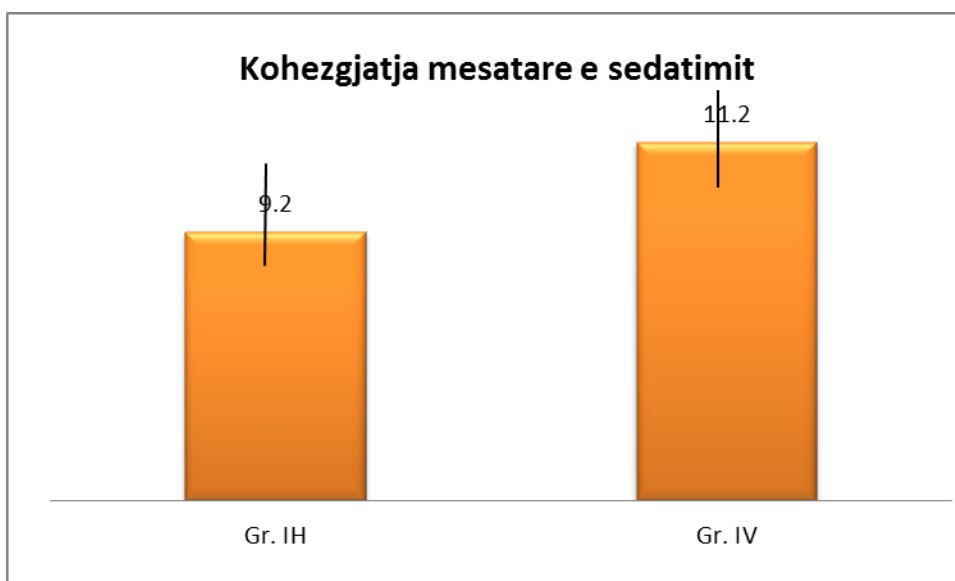
Numri i Pacientëve	Kohëzgjatja	Kohëzgjatja Mesatare	Vlera p*
Grupi I (IH) n=51	5-9 ditë	9.2±3.3	0.040
Grupi II (IV) n=36	7-13 ditë	11.2±2.1	

*t-test

Ka një diferencë statistikisht të rëndësishme në kohëzgjatjen mesatare të sedatimit mes dy grupeve ($p=0.04$), ku grupi IV ka kohëzgjatje më të madhe të sedatimit (11.2 ± 2.1), sesa gr. IH (9.2 ± 3.3).

Per te bere me evidente keto rezultate po paraqesim grafikisht si me poshte:

Grafiku 4. Kohezgjatja e Sedatimit



Trakeotomia është një procedure e rëndësishme që realizohet në një pjesë të pacientëve të intoksikuar me Fosfororganik.

Tab.5 Trakeotomia në %

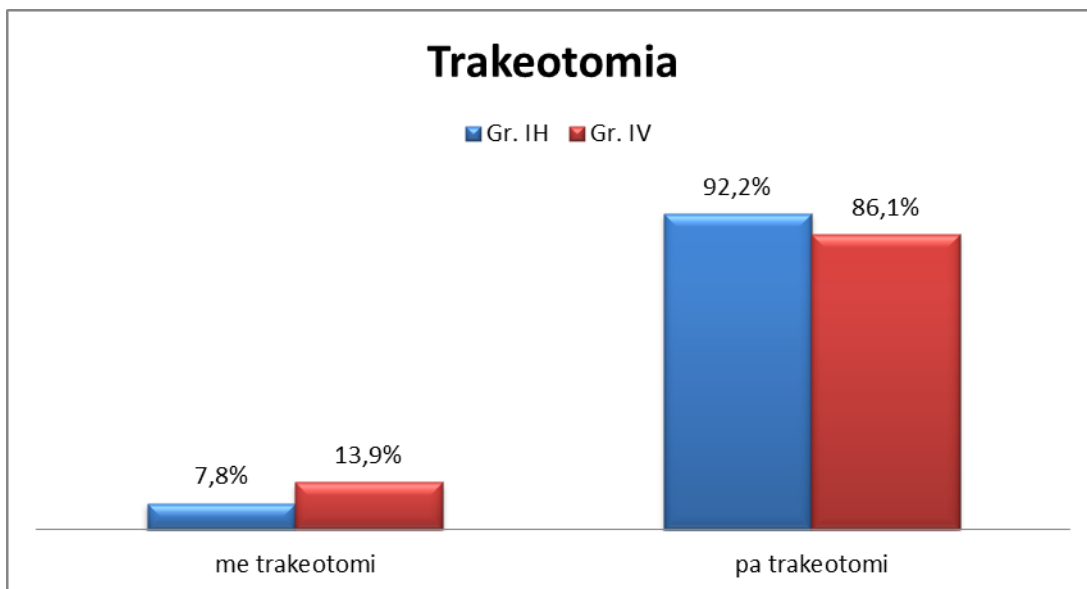
Numri i Pacientëve	Numri i pacientëve me trakeotomi	% e pacientëve me trakeotomi	Vlera p*
Grupi I (IH) n=51	4	7.8%	0.011
Grupi II (IV) n=36	5	13.9%	

*testi Hi-katror

Ka një diferencë statistikisht të rëndësishme lidhur me Trakeotominë mes dy grupeve ($p=0.011$), ku grupi IV ka përqindjen më të madhe të Trakeotomisë (13.9%), sesa gr. IH (7.8%).

Për të bërë më të evidentë këto rezultate po paraqesim grafikisht si më poshtë:

Grafiku 5. Përqindja e pacientëve me trakeotomi:



Tab.6 Incidenca e Pneumonive Nosokomiale nën Ventilacion Mekanik.

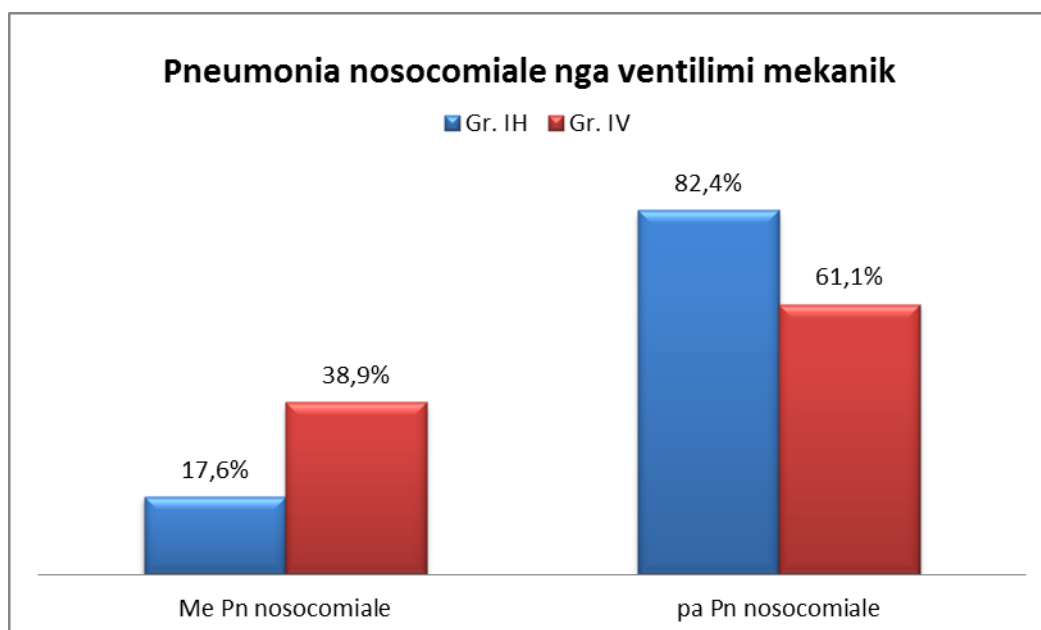
Numri i Pacientëve	Nr. PNC	%	Vlera p*
Grupi I (IH) n=51	9	17.6%	0.001
Grupi II (IV) n=36	14	38.9%	

*testi Hi-katror

Ka një diferencë statistikisht të rëndësishme lidhur me Incidencën e Pneumonive Nosokomiale nën Ventilacion Mekanik mes dy grupeve ($p=0.001$), ku grupi IV ka përqindjen më të madhe të incidencës së Pneumonive Nosokomiale nën Ventilacion Mekanik (38.9%), sesa gr. IH (17.6%).

Per te bere me evidente keto rezultate po paraqesim grafikisht si me poshte:

Grafiku 6. Incidenca e Pneumonive Nosokomiale nen Ventilacion Mekanik



Tab.7 Diteqëndrimi në Terapi Intensive (ICU)

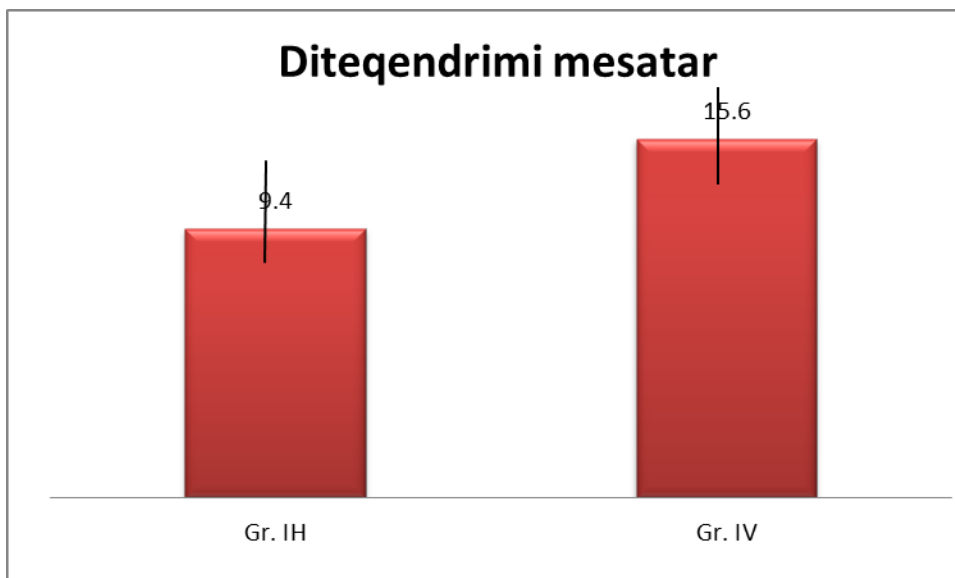
Numri i Pacientëve	Diteqëndrimi ne ICU	Diteqëndrimi mesatar	Vlera p*
Grupi I (IH) n=51	8-14 ditë	9.4±4.4	0.010
Grupi II (IV) n=36	10-18 ditë	15.2±6.3	

*t-test

Ka një diferencë statistikisht të rëndësishme në ditëqëndrimin mesatar mes dy grupeve ($p=0.010$), ku grupi IV ka ditëqëndrimin mesatar më të madh (15.2 ± 6.3), sesa gr. IH (9.4 ± 4.4).

Per te bere me evidente keto rezultate po paraqesim grafikisht si me poshte:

Grafiku 7. Diteqendrimi ne Terapi Intensive (ICU)



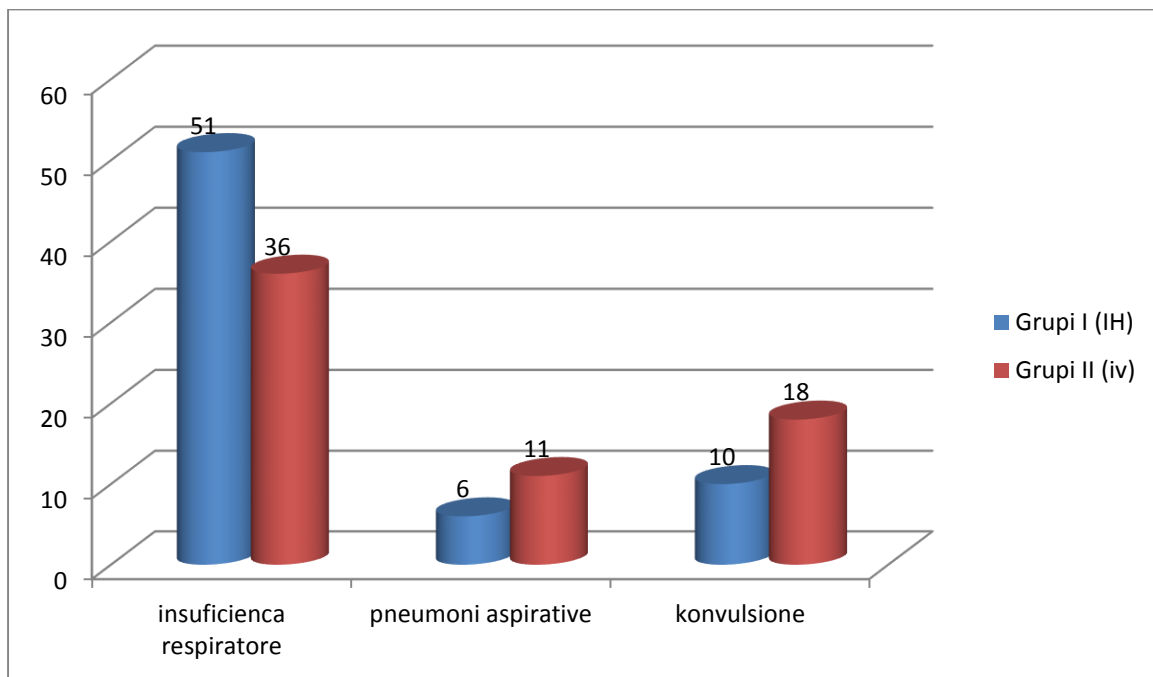
Tab.8 Komplikacionet respiratore dhe neurologjike

A -Komplikacionet e hershme

Lloji i komplikacionit	Grupi I (IH)	Grupi II (IV)
Insuficienca respiratore	51 (100%)	36 (100%)
Pneumoni aspirative	6 (11.7%)	11(30.5%)
Konvulsione	10(27.7%)	18(35.2%)

Siç vihet re kemi ndryshim të dukshëm në numrin e komplikacioneve të hershme në dy grupet(Pneumoni aspirative dhe Konvulsione). Siç shihet dhe nga grafiku i mëposhtem vlerat në të dy grupet nuk janë të përafërta.

Grafiku. A



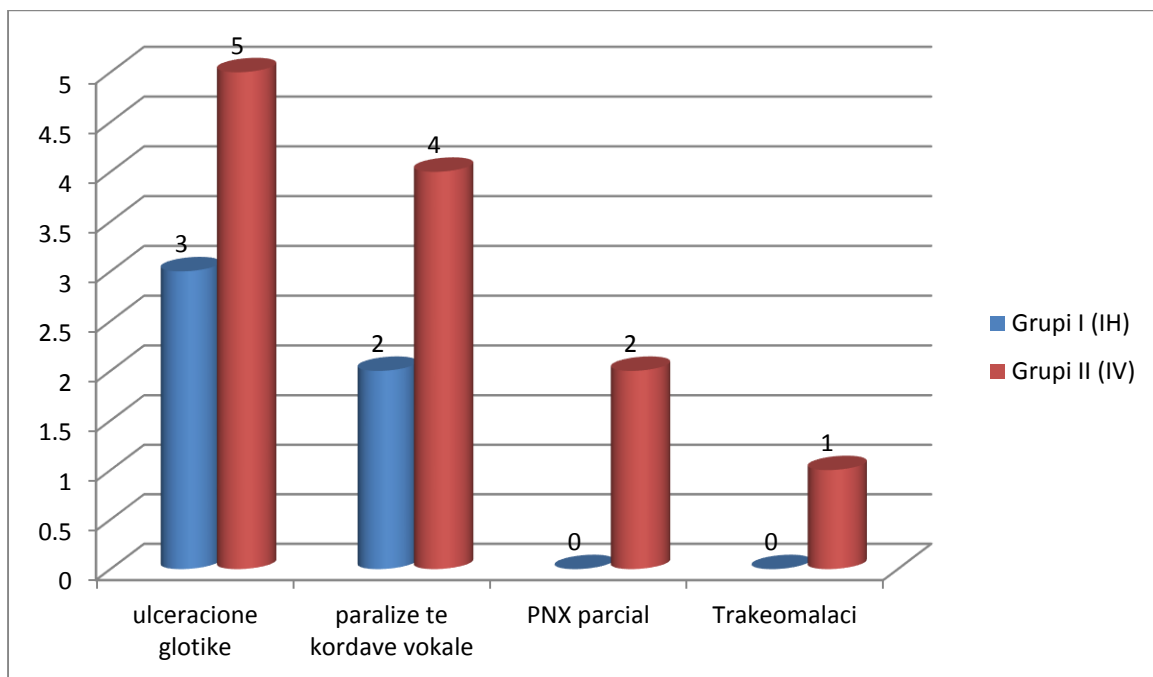
Për sa i përket komplikacioneve të vonshme u verejtën ulceracione glotike 3 raste (5.8%) në grupin e parë (IH) dhe 5 raste 13.8% në grupin e dytë (IV), Paralizë të kordave vokale 2 (3.9%) raste në grupin e parë (IH) dhe 4 (11.1%) raste në grupin e dytë (IV), PNX ne grupin e dyte (IV) 2 raste (5.5%), 1 rast (2.7%) trakeomalaci ne grupin e II (IV)

B- Komplikacionet e Vonshme

Lloji komplikacionit	Grupi I (IH)	Grupi II (IV)
Ulceracione glotike	3(5.8%)	5(13.8%)
Paralize te kordave vokale	2(3.9%)	4(11.1%)
PNX parcial	–	2(5.5%)
Trakeomalaci	–	1(2.7%)

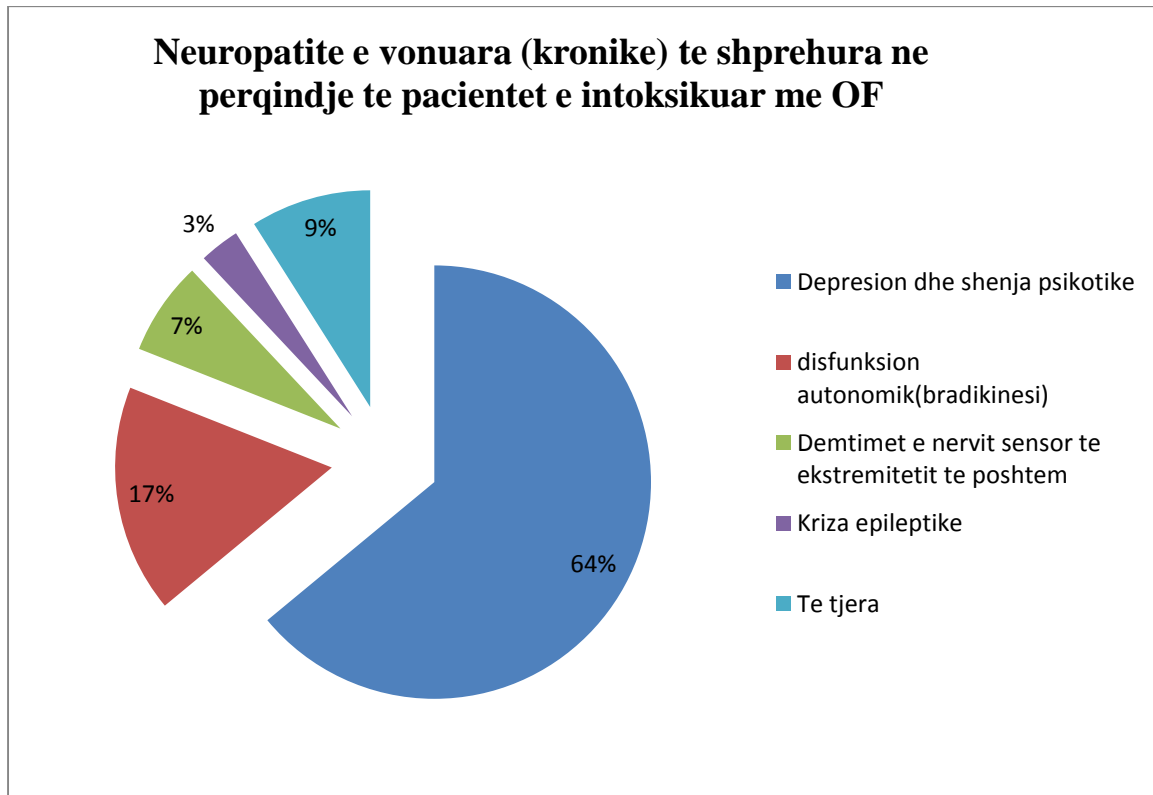
Siç vihet re numri i komplikacioneve në grupin e dytë është më i madh se në grupin e parë.

Grafiku B



8.2 OPIND-te kronike

Tab 8.11



Kjo ndodh pa simptoma kolinergjike dhe me sa duket nuk varet nga frenimi i AchE. Eshte nje patologji simetrike e aksonit motor dhe sensor, kjo mund te ndodhe ne gjatesite e aksonit pas ekspozimit te rende. (65,66) Simptomat me te zakonshme neuropatike te vonuara OPIND perfshin deficitet ne memorie, perqendrim, te mesuarit, probleme me kujdesin dhe kordinimi i syve dhe i duarve, ndryshime te humorit (ankth, depresion, shenja psikotike, çrregullime emocionale) dobesi kronike, disfunksion autonomik, simptoma ekstra piramidalesic jane distonia, dridhje me nderprerje, bradikinesi, levizje te ngadalshme te ekstremiteteve, jo-stabilizim te qendrimit, ngurtesimte muskujve te fytyres.

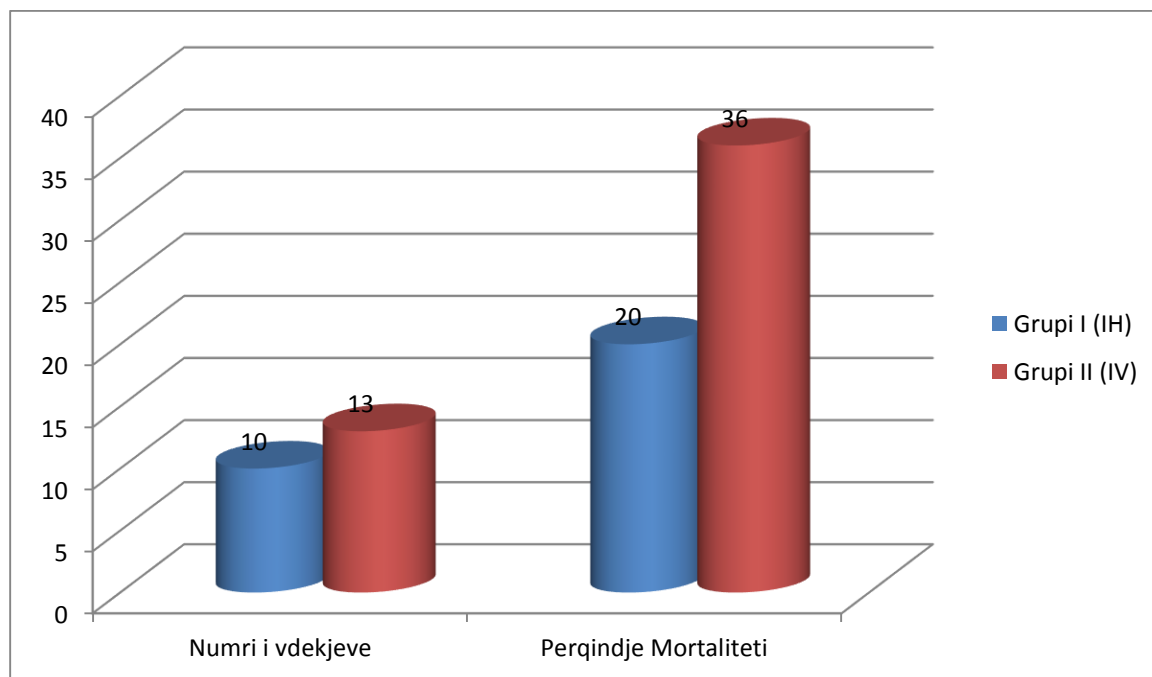
Helmimet me OF karakterizohen nga nje **mortalitet** i rritur, per shkak te demtimeve paresore ne keta paciente , si dhe nderlikimet e ventilacionit mekanik.

Numri i pacienteve	Mortaliteti	P
Grupi I (IH) n=51	10(19.6%)	P=0.063
Grupi II (IV) n=36	13(36.1%)	

Përsa i përket vdekshmërisë në Grupin e parë (10/19.6%) dhe në grupin e dytë (13/36.1%) në përqindjet e saj në të dy grupet nuk vërehet ndryshim i dukshëm . (p=0.063)

Per te bere me evidente keto rezultate po paraqesim grafiksht si me poshte:

Grafiku 9. Mortaliteti



Kujdesi dhe mbrojtja paresore

Hapi i pare ne menaxhimin kimik te viktimave eshte urgjente per te mbrojtur veten dhe per te parandaluar kontaminimin nga kontakti aksidental dhe mjedisin. Trajtimi standard fillestar i intoksikimeve me agjente nervore perfshin adminstrimin e atropines qe neutralizon bistimulimin muskarinik, oksima per te riaktivizuar Acetilkolineesterazen si frenues i OF, dhe benzodiazepina qe mbron sistemin nervor qendror nga krizat.(6)

Dekontaminimi

Dekontaminimi duhet te behet sa me pare per te limituar absorbimin prekutan dhe per te parandaluar kontaminimin e ekipeve shpetuese. Dekontaminimi i plote eshte i nevojshem para se pacientet te hyjne ne nje qender te kujdesit shendetesor. Aspirimet gastrike dhe lavazhi eshte i indikuar ne rastet me fosfoorganike te gellititur. Ne qofte se syte kane qene te ekspozuar atehere duhet te pastrohen me uje te bollshem dhe solucion fiziologjik. Solucionet dekontaminuese te cilat jane zakonisht te perbera nga baze kimike alkaline te forta qe jane perdorur si detoksifikues te agjenteve luftarake.(7)Ne studimet e fundit disa autore sugjerojne per protokollin e trajtimit ku pefshijne larjen e rrobave per cdo person,administrimin e bikarbonatit ne nje doze ose disa doza, lavazh gastrik, α_2 adrenergjik agonist, atropine benzodiazepina.

Antidotet

Antidotet me te famshem te OF jane atropin dhe oksima. Megjithate, studimet e viteve te fundit kane prezantuar nje element te ri dhe te pakushtueshem si bikarbonati i natriumit dhe sulfati i magnesit si antioksidante qe duhet te konsiderohen per trajtimin e intoksikimeve me OF.

Atropine sulfat

Atropine sulfat bllokoi efektet e sasive te larta te acetilkolines ne sinapsset muskarinike kolinergjike pas OF-frenues te AchE dhe eshte perdorur si preparati me i zgjedhur ne helmimet me OF. Atropina neutralizon simptomat muskarinike te OF ku perfshihen: djersitja, rritja e sekrecioneve te aparatit tretes, te gjendrave te lotit, nausea, rinorrea, te vjella, diarre dhe mund te kontrolloje problemet kardiovaskulare. Megjithate, nuk eshte efektive ne receptoret nikotinike. Megjithate roli i atropines ne helmimet me OF jane me kompleks ne bllokaden muskarinike. (8)Eshte verejtur qe atropina ka efekte antikonvulsive dhe frenon demtimet ne tru te shkaktuara nga OF. (9)Autore te tjere kane demonstruar qe atropina mund te bllokoje vetem pjeserisht konvulsionet pas ekspozimit me OF,ndersa GABA dhe glutamatet jane perfshire ne mbistimulimin kolinergjik ne CNS(1,2) Atropina duhet te perdoret per te thare sekrecionet dhe per te permiresuar manifestimet respiratore dhe kardiovaskulare.(8)Keshtu qe nuk ka nje doze aktuale te vendosur per atropinen. Atropina duhet te administrohet intravenoz ne doza qe te prodhoje atropinizim mesatarisht te lehte sa me shpejt te jete e mundur.Intoksikimet e renda me OF dhe mund te vleresohen bazuar ne dozat fillestare te atropines te rikerkuara per atropinizim si ne Tabelen I. Sasia primare e dozës atropinizuese duhet te perdoret ne 500ml

dextrose 5% për të mbajtur dhe perseritur atropinizimin, si kërkesë derisa pacientet të behen pa simptoma. Atropina kundërshton disa efekte muskarinike dhe efekte të CNS të helmimeve me OF, por nuk është efektive në dobësi muskulare skeletike, krizave ose joshkencës. (9) Aerosolet e atropinës mund të administrohen shpejt nëpërmjet inhalacionit që influencojnë direkt në mushkëri duke u absorbuar sekretionet në mënyrë sistematike (9)

Benzodiazepina

Benzodiazepina (BDZ) ka disa efekte. Me të rëndësishmja, ato janë frenuese të SNQ, anksiolitike dhe relaksuese muskulare nëpërmjet veprimit të receptoreve të acidit gama-aminobuturoic (GABA). [2] Receptoret për GABA, një frenues i madh i neurotransmetuesit është një portë për jonet e klorit dhe kontribuon në receptoret glicinë, acetilkolinë dhe nikotinike. Efekti kryesor i benzodiazepinës në SNQ është hiperpolarizimi i neuroneve duke rezultuar në një depolarizim me pak të ndjeshëm kolinergjik. Diazepam shkakton efektin e dozave të ulëta të atropinës dhe ul çlirimin e acetilkolinës në sistemin nervor kolinergjik, nga ana tjetër benzodiazepinat kanë efekte të favorshme në qetësimin, fashikulacionet muskulare, krizat, agjitimet dhe ulin vdekshmërinë kur përdoren bashkë me atropinën në intoksikimet me agjente nervore. Diazepamit duhet të përdoret kur konvulsionet dhe fashikulacionet muskulare janë të pranishme. Doza e diazepamit në intoksikime është 5-10 mg në mungesë të konvulsioneve dhe 10-20 mg në prani të konvulsioneve dhe duhet të vazhdojë sipas kërkesës. [11,12] Dozat e rekomanduara sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë duhet të jenë 5-10 mg intravenoze për një periudhë mbi 3 min dhe mund të perseritet çdo 10-15 min në pacientë të rritur me maksimumi 30 mg. Për fëmijët është 0.2 deri në 0.3 mg maksimumi i dozës për fëmijë deri në 5 vjeç është 5 mg ndërsa 10 mg mund të përdoret për fëmijë të cilët janë më të rritur se pesë vjeç. Disa autorë kanë raportuar se krahasuar me benzodiazepinën midazolam mund të ndalojnë krizat në përqendrime të ulëta kur përdoret intramuskulare [11,14]

Bikarbonat i natriumit

Është sugjeruar që infuzioni intravenoz i bikarbonatit të natriumit prodhon alkalinizim të moderuar të gjakut në shifrë (pH i gjakut ndërmjet 7.45 dhe 7.55) në intoksikime me OF. Bikarbonati i natriumit është përdorur për të korriguar acidozën metabolike, infuzione në dozë të larta 5 mEq/kg në 60 min e ndjekur deri në 5-6 mEq/kg/ditë e cila ka treguar që është e dobishme.

Magnezi i sulfatit

Magnezi i sulfatit intravenoz në ditën e parë të shtrimit ka treguar që ul periudhën e dëgjimit në spital dhe përmirëson aktivitetin e pacientit në helmimet me OF [17] Sulfati i magnezit bllokton kanalet e kalciumit dhe kështu redukton çlirimin e acetilkolinës.

Agonistet adrenergjike

Agonistet alfa₂ adrenergjike receptore si klonidine mund te reduktoje sintezen e e acetilkolines dhe e cliron ne nyjet presinaptike [19].

Antioksidantet

Thithja e radikaleve oksigjen dhe kontributi i tyre ul kapacitetin antioksidante, shtimi i subsatancave aktive tiobarbiturike ndodh ne intoksikimet me OF.

Trajtimet e reja

Largimi i perberjeve te OF nga gjaku duke perdorur hemodialize ose hemofiltrim nuk eshte i qarte. Ne raportet e fundit eshte reklamuar qe hemofiltrimi pas helmimeve me dichlorvos ka gene me efekte terapeutike te vleresuara.[12] Plazma e fresket e ngrire ose albumina ka treguar qe eshte nje terapi e suksesshme permes shperberjes se lire te organofosfateve. Ne studime te ndryshme eshte vene re qe terapia me plasem te fresket te ngrire shton nivelin e BuChE dhe parandalon zhvillimin e sindromit te ndermjetem.

Barnat e reja neuroprotector

Menaxhimi i vonuar mjekesor i konvulsioneve dhe mbrojtja nervore ne helmime me organofosfat eshte e nevojshme qe vetem benzodiazepinat kane treguar qe nuk mund te kene efekte terapeutike ne kriza.[11] Mbrojtja nervore mund te jete e zbatuar nepermjet agjenteve antikolinergjik dhe antiglutamatergjik, qe kur efektet toksike ne SNQ rezultojne nga shtimi i çlirimit te glutamatit. Nje agjent iri farmakologjik si huperzine A, e cila eshte nje frenues i rikthyeshem i kolinesterases me imidazenil. Huperzina A ka zbuluar gjithashtu efekte te dobishme ne trajtimin dhe parandalimin e krizave e statusit epileptik. Ketamina ,nje antagonist jo-konkurrues i receptoreve NMDA mund te perdoret deri ne nje ore pas shkaktimit te krizes vecanerisht nga agjente nervore, kur administrohet kombinohet me midazolam ose diazepam.[13] Per sindromin e ndermjetem i cili eshte resistent ndaj trajtimit standard terapi mbeshtetese eshte konsideruar ventilimi artificial.

Parandalimi

Parandalimi i intoksikimeve me OF eshte jetesor dhe duhet zbatuar ne vendet ne zhvillim sic eshte edhe vendi yne ku pesticidet OF jane te gatshme dhe mund te perdoren per vete-helmim.(1-4)Parandalimi i helmimeve me agjente nervore ka nevojte per strategji te ndryshme, perderisa ata perdoren per luftera dhe sulme terroriste.Organizata per ndalimin e armeve kimike(OPCË)e cila eshte themeluar ne 1997 ne Hage te Hollandes ka gene shume efektive saqe organizata nderkombetare mbizbatimin e konventave te lendeve kimike. Shpresohet qe nuk do kete lufte kimike ose terrorizem nga agjente nervore.

VIII. DISKUTIM

Pesticidet OF, janë insekticide gjerësisht të përdorura në agrikulturë dhe marrja e tyre në mënyrë të pakujdesshme apo me qëllim vetvrasje përbën një problem social dhe mjekësor në gjithë botën, veçanërisht në vendet ku agrikultura zë peshë të rëndësishme në ekonomi, të ngjashme me vendin tonë. Këto pesticidet janë shkak i intoksikacioneve të rënda që shoqërohet me semundshmeri dhe vdekshmëri të lartë edhe nese diagnostikohen dhe trajtohen në mënyrë adekuate [4,5,6]. Sipas të dhënave epidemiologjike të raportuara nga Organizata Botërore e Shëndetësisë, intoksikacionet nga OF janë përgjegjëse për 13% të intoksikacioneve të raportuara nga Qendra Toksikologjike në botë [1,6]. Në literaturë raportohen 3 milione raste të reja në vit të intoksikuar nga OF, të shoqëruara me një mortalitet që varion nga 8-10%, dhe në disa vende me standarte të ulta mjekësore dhe ekonomike mbi 20% [4,10]. Shkaku kryesor i intoksikacioneve të rënda nga OF, në studimin tonë ka ndodhur nga marrja e tyre në mënyrë të vullnetshme për të kryer akte vetvrasjeje, sidomos në seksin femer dhe në moshat e reja, si dhe mosrespektimi i rregullave teknike të përdorimit të tyre në agrikulturë. [1,3,6] U vërejtën rreth: tetëdhjetë paciente (92%) të tentave për vetvrasje dhe shtatë paciente (8%) ekspozim aksidental, 81 paciente (93,6%) të helmuar përmes rrugës gastrointestinale, katër paciente (4,2%) helmim inhalator. Dy paciente (2,1%) kishin injeksion intravenoz për qëllime suicide, rezultate të ngjashme këto me raportimet në literaturë. Mekanizmi i veprimit të tyre është inhibimi i kolinesterazës tek insekticidet me qëllim luftimin e insekteve të dëmshme, veprim i ngjashëm ky në inhibimin e kolinesterazës në njëzëri që i marrin këto preparate në rrugë të ndryshme: kontakt me lekuren, nepermjet respiracionit, rrugëve digjестive apo kontaktit me mjete të ndotura prej tyre. Shenjat klinike nga intoksikacioni me OF janë tipike me ato të shkaktuara prej ngacmimit të receptoreve kolinergjik, muskarinik, dhe nikotinik prej acetilkolines në SNQ dhe në njëzëri neuromuskulare [1,2,4,8]. Shfaqja e simptomave varion nga insekticidit i përdorur, rrugës dhe shkalla e ekspozimit [4,11]. Ata bëhen simptomatik brenda minutave apo orëve në vazhdim pas ekspozimit dhe zakonisht pothuajse të gjithë shfaqin simptomat brenda 24 orëve nga ekspozimi ose konsumimi i tyre [8,11]. Niveli kulmor në gjak pas gëlltitjes nga goja arrijnë pas 6-orësh e shoqëruar kjo dhe me simptomologjinë klinike e vërejtur dhe në studimin tonë, ku pjesa më e madhe e pacientëve ishin me simptomatologji të rënda karakteristike nga intoksikacioni me OF që në mënyrë të hospitalizimit apo pas disa orësh.

Sindromi muskarinik: vjen si rezultat i potencializimit të aktivitetit parasimpatik postganglionar të muskulit të lëmuar, të zemrës dhe disa gjendrave endokrine. Shenjat klinike të këtij sindromi janë: mioza, simptoma të vështirësive respiratore (rritja e sekrecioneve bronkiale, bronkospasem, rritja e sekrecioneve salivare), të shoqëruara me shenja degjistive (nausea, të vjella, krampe abdominale, bradycardi) që mund të evoluojnë drejt një blloku të plotë antrioventrikular. Edhe në pacientët e studimit tonë ky sindrom ishte prezent në 77 (88%) të rasteve.

Sindromi nikotinik: rezultat i akumulimit të acetilkolines në pllaken motore dhe synapset preganglionare të sistemit parasimpatik i cila manifestohet me dobësi muskulare që mund të

preke muskujt respirator duke agravuar keshtu respiracionin, fashikulacionet muskulare , takikardi qe mund te maskoje bradikardine me origjine muskarinike. Edhe ne pacientet e studimit tone ky syndrom ishte prezent ne 56 (64%)te rasteve.

Sindromi central: manifestohet nga nje gjendje konfusionele , ankth , ataksi, konvulsione dhe kome e thelle me obstrukcion te rrugeve respiratore apo arrest respirator. Ne studimin tone ky sindrom u konstatua ne 70 (80%) raste.

Siptomologjia kardiake karakterizohen shpesh me hypotesion , kolaps kardiovaskular ose te nje blloku atrioventrikular i cili jo rrallehere mund te çojë ne asistoli dhe ne vdekje te pacientit [2,6,12] . Ne studimin tone kolapsi kardiovaskular u vu re ne 42 (48%) raste , te ngjashme me incidencat e raportuara dhe ne studime te tjera. Prania e nje shoku kardiogjenik qe ne momentet e para te hospitalizimit eshte nje faktor determinant i nje prognoze te disfavorshme te verejtura keto dhe tek pacientet e perfshire ne studimin tone , ku mortaliteti i ketyre pacienteve qe paraqiten shok kardiogjenik ishte 95% [6,12].

Ne studimin tone sindromi i ndermjetem shfaqet 1-5 dite pas intoksikacionit, i cili karakterizohet nga defiçite motorre qe perfshin teritore te veçanta te muskujve (muskujt proximal, fleksore te qafes, muskujt respiratore dhe çiftet nervore kraniale). Aspekte te veçanta te ketij sindromi mbeten , graviteti i prekjes se muskujve respiratore qe kerkon nje survejim te gjate ne paciente te intoksikuar nga keto preparate [10,12]. Ne studimin tone ne 6 paciente u verejt veshtiresi respiratore 5-6 dite pas hospitalizimit duke kerkuar ventilacion mekanik, te cilet megjithate paten nje evolucion te favorshem.

Diagnoza klinike u vendos ne sajë shenjave klinike dhe ato biologjike, anamnezes te pacienteve ose te afermeve kur eshte e mundur dhe ne saj te dozimit te aktivitetit te kolinesterazes plazmatike, ka rendesi esenciale per venien e diagnozes dhe vleresimin e gavitetit te intoksikacionit [4,5]. Ne pacientet e studimit ky dozim u krye ne te gjitha rastet , duke ndihmuar ne diagnostikimin e shpejte dhe fillimin e trajtimit simptomatik dhe specifik.

Trajtimi i intoksikacioneve te renda me OF , konsiston ne trajtimin simptomatik dhe me antidot. Trajtimi simptomatik dhe specifik konsiston ne trajtimin reanimator te destresit respirator,neurologjik dhe suportin hemodinamik. Intubimi dhe asistenca respiratore e nevojshme si dhe suportin hemodinamik me mbushje te shtratit vaskular dhe administrimin e aminave , eshte esenciale per trajtimin adekuat te ketyre pacienteve[1,2,4,6,12].

Dekontaminimi nepermjet lavazhit digjestiv, ka rendesine e vet dhe eshte mire te kryhet brenda minutave apo oreve te para, ai siguron largimin e pjeses se mbetur ne traktin digjестive qe mund te thithet ne oret ne vazhdim. Ne te gjithë pacientet e studimit tone lavazhi gastrik eshte kryer ne menyre rutine. Autore te ndryshem rekomandojne qe ai te kryhet me kujdes ne te semuret qe nuk protektojne rruget respiratore per te shmangur kontaminimin e pemes bronkiale dhe evituar pneumopatit aspirative, rekomandim ky i respektuar edhe ne sherbimin tone [1,2,6,12].

Perparasi ne trajtimin e ketyre pacienteve eshte administrimi i antidoteve te aktivitetit te rritur muskarinik nepermjet medikamenteve parasimpatikolitike , me i perdorshmi ne klasen e ketyre preparateve eshte Atropine Sulphate i.v. i cili rekomandohet te aplikohet pas oksigjenimit te mire te pacientit me qellim evitimin e shperthimit te nje fibrilacioni ventricular ne nje zemer tashme anoksike [1,4,5,12]. Ajo antagonizon ne menyre kompetitive komponentet e acetilkolines ne receptoret muskarinike duke reduktuar sekrecionet bronkiale , bronkospazmat, diarene , djersitjen . Doza duhet te fillohet sipas rastit 1-5 mg i.v te perseritura çdo 5-10 min deri ne dukje te shenjave te atropinizimit . Tharja e gojes , skuqja e fytyres , takikardia dhe mioza jane shenja te efikasitetit te saj. Doza mbajtese rekomandohet 0.02 mg/kg ne ore per gjate 24-oreve [5,6,10]. Edhe ne studimin tone te gjithë pacientet jane trajtuar me Atropine sulphate me objektiv reduktimin e sekrecioneve pulmonare, permirsimit te repertit askultativ dhe permirsimit apo rritjes se PaO₂. Jo rrallehere bronkospasma , bronkoreja, bradikardia kerkojne doza te medha te Atropines [6,8,9,10]. Ne dy pacientet ne studimit tone per te arritur atropinizimin dhe permiresimin klinik eshte aplikuar 100-120 mg Atropine gjate 24-oreve te para.

Ne studim jane perfshire dy grupe pacientesh te hospitalizuar ne sherbimin reanimacionit ne SUQU, te ndjekur nga grupi i mjekeve toksikolog dhe reanimator ne menyre te vazhdueshme. Tek te gjithë pacientet eshte vleresuar statusi neurologjik sipas GCS < 8 pike, treguesit klinike, frekuenca respiratore, presioni arterial, dhe gazometria, per te vleresuar kohen me te pershtatshme per ventilacion mekanik. Si kriteret perjashtuese ne kete studim ishin pacientet me toksicitet relativisht te lehte, si dhe pacientet qe vdiqen ne oren e pare pas intubimit per arsye te komplikacioneve kardiorespiratore. Ne te dy grupet e pacienteve nuk kishte ndryshime sinjifikative, kishin perafersisht te njejtat te dhena demografike (moshe(p=0.244) dhe (gjini (p=0.314)

Prezenca per nje kohe me te gjate te pacienteve te intubuar krijon kushte per pneumoni nosokomiale. Faktoret e riskut jane aspirimi i permbajtjeve gastrobiliare dhe infeksionet orofaringeale. Incidenca e pneumonive nosokomiale ne kete grup pacientesh te marre ne studim eshte 19%.

Nga te dhenat e studimit tone u konstata se incidenca e pneumonive nosokomiale ne grupin e pare (IH) ishte 17.6 % dhe ne grupin e dyte (IV) ishte 38.9%. [p=0.001]

Ventilimi Mekanik, intubimi i pacienteve ne momentin me te pershtatshem ul incidencen pneumonive nosokomiale.

Te dhenat statistikore te nxjerra nga studimi yne [Tab 3] dhe grafiku, tregojne se kohezgjatja mesatare e ventilimit mekanik ne grupin e pare ishte 11.4 ± 3.1 dite ne krahasim me grupin e dyte ne te cilin u verejt se kohezgjatja mesatare ne ventilimin mekanik ishte 15.2 ± 6.0 dite, siç vihet re ne tabelen, bie ne sy nje sinjifikacion ne uljen e diteqendrimit ne Ventilim mekanik tek pacientet me intubim te hershem (grupi I (IH)). [p= 0.033]

Nje reduktim i koheqendrimit ne ventilacion mekanik shpjegon reduktimin e kohezgjatje te sedatimit. Ne grupin e pare (IH) kohezgjatja mesatare e sedatimit ishte 9.2 ± 2.3 dite ndersa ne grupin e dyte (IV) kohezgjatja e sedatimit ishte 11.2 ± 2.1 dite .[p= 0.040]

Te dhenat statistikore te nxjerra nga studimi yne tregojne per ulje te diteqendrimit te pacienteve ne terapine intensive [ICU] per pacientet e grupit te e grupit te pare (IH) ishte 9.4 ± 4.4 dite dhe per pacientet e grupit te dyte (IV) ishte 15.2 ± 6.3 dite. [$p=0.010$]

Kryerja e trakeotomise ne grupin e pare ishte ne perqindje me te vogel krahasuar me grupin e dyte, 7.8% grupi i par dhe 13.9% grupi i dyte. [$p= 0.011$]

Komplikacionet e hershme jane relativisht me te pakta ne grupin e pare (IH) 31.3 % krahasuar me grupin e dyte (IV)qe ishte 80.5%. Komplikacionet e vonshme gjithashtu jane relativisht me te pakta ne grupin e pare (IH) 9.8% krahasuar me grupin e dyte (IV) 33.3%.

Reduktimi i pneumonive nosokomiale, ulja e diteqendrimit ne ventilacion mekanik, ulja e incidences te komplikacioneve te hershme apo te vonshme ndikon drejtperdrejt ne uljen e **mortalitetit**.

Me gjithë trajtimin adekuat dhe te standartizuar sipas rekomandimeve ne literature ende mortaliteti nga intoksikacionet nga OF mbetet i larte dhe varion nga 4-10%, madje ka raportime se ne vende me standarte mjeksore te ulta eshte mbi 20% [1,6,12]. Shkaqet me te shpeshta per vdekjen e ketyre pacienteve jane: insuficienca respiratore te renda dhe sepsis i shoqeruar me sidromin e vuajtjes multisistemike [1,6,12]. Ne studimin tone mortaliteti ishte edhe me i larte se i raportuar ne literature dhe ne besojme se mosdiagnostikimi i hershem ne qendrat mjekesore rurale, ardhja me vonese ne qendren universitare, moskryerja e dezintoksikimit ne kohe e duhur si dhe perdorimi ne sasira te medha te OF , per qellime vetvrasje mund te shpjegoje perqindjen e larte te mortalitetit. Ne kete kontekst ne inkurajojme koleget tane te jene te kujdesshem dhe vigjilente ne vleresimin , diagnostikimin , trajtimin ne kohen e duhur dhe transportimin e tyre ne qendrat e specializuar te toksikolgjise dhe terapise intensive. Informimi dhe edukimi popullsise nga autoritetet e shendetit publik perben nje mase preventive per reduktimin e incidences se tyre.

IX Konkluzione

Intoksikacionet nga OF jane nje problem i madh mjekesor dhe social, sidomos ne zhvillim ku pjesa me e madhe e popullsisë jeton ne zonat rurale dhe perdor gjersisht keto preparate. Fatkeqesisht, intoksikacionet me OF ndodh me shpesh ne moshat e reja dhe ne seksin femer me qellim vetvrasjen. Diagnostikimi mbeshitet tek simptomat klinike dhe tek dozimi antikolinesterazes plazmatike. Trajtimi simptomatik i pacienteve perfshin ventilacionin mekanik per shumicen e pacienteve qe kane si komplikacion insuficiencen respiratore. Administrimi i antidoteve dhe suportu hemodinamik jane elemente esencial per shpetimin e jeteve te ketyre pacienteve . Intoksikacionet me OF eshte nje urgjence ekstreme mjekesore dhe kerkojne nje personel mjekesor te afte te njohe dhe te zbatoje ne menyre adekuate protokollet tashme te standartizuara ne intoksikacione.

Ne studimin tone konkludojme se:

- Ventilacioni mekanik eshte menyra kryesore e trajtimit te pacienteve te intoksikuar rende me fosfororganik.
- Ventilimi mekanik i pacienteve luan rol te rendesishem ne parandalimin e komplikacioneve qe rrisin mortalitetin e pacienteve si psh; pneumonite aspirative, konvulsionet e gjeneralizuara dhe vuajtjen kardiake.
- Intubimi ne momentin me te pershtatshem dhe ventilacioni mekanik reduktojne incidencen e pneumopative nosokomiale, diteqendrimin ne terapine intensive, kohezgjatjen e sedatimit dhe diteqendrimin ne ventilimin mekanik .
- Ventilacioni mekanik redukton mortalitetin e pacienteve te intoksikuar rende me fosfororganik.

X. Rekomandimet

- Evidentimi i të dhënave klinike të pacientëve dhe marrja e informacionit nga mjekët klinikistë, nga pacientët (kur është e mundur) dhe nga të afërmit, familjare të pacientëve është hallka e parë e diagnostikimit mjekësor të pacientit.
- Matja e pseudokolinesterazës plazmatike në mënyrë periodike është test i rëndësishëm për diagnostikim.
- Mjekët klinikistë dhe mjekët e urgjencës duhet të jenë vigjilentë për trajtimin e këtyre pacientëve në dhenien e ndihmës të kualifikuar, e cila është vendimtare për ecurinë e favorshme klinike të pacientëve.
- Mungesa e mjekëve klinikistë të specializuar në spitalet rajonale të vendit tonë për të diagnostikuar këto lloje helmimesh bën të detyrueshme transportimin e pacientëve në shërbime të specializuara.
- Mungesa e infrastrukurës mjekësore në aparaturë që janë të domosdoshme për trajtimin e pacientëve bën të detyrueshme transportimin e pacientëve në shërbimet e specializuara.
- Gjate studimit tonë është vënë re që një numër i konsiderueshëm pacientësh të ardhur nga spitalet rajonale, janë transportuar me autoambulanca të pa pajisura me mjetet dhe pajisjet e nevojshme për pacientët e intoksikuar me OF. Ekipi mjekësor, shoqëruar i pacientëve ka qenë personel mjekësor infermier i pamundur për të dhënë ndihmën e duhur mjekësore të pacientit.
- Është nevojë urgjente që pacientët e intoksikuar me OF, që në momentet e para të dyshimit për këtë diagnozë të reanimohen nga mjekë specialistë (reanimatorë dhe toksikologë). Procedura kryesore e reanimimit është mbajtja e parametrave vitalë në kushte optimale.
- Procedura kryesore është intubimi endotrakeal i pacientëve në krizë dhe me insuficiencë respiratore, si dhe përdorimi intravenoz i antidoteve të atropinës i/v.
- Informimi dhe edukimi i popullatës për rrezikshmerinë e këtyre agjentëve intoksikues nga autoritetet e shëndetit publik dhe specialistët profesionistë.
- Legjislacione përkatëse dhe kontrolle të pesticideve, vecanërisht të OF të cilat janë pesticidet më të zakonshme të përdorura, janë të rekomanduara për shtetët në zhvillim, vecanërisht ato me rregulla dhe kontrolle të varfra, ku bën pjesë dhe vendi ynë.

Referencat

1. Atherton FR, Openshaw HT, Todd AR (1945) 174 Studies on phosphorylation. Part II. The reaction of dialkyl phosphites with polyhalogen compounds in presence of bases. A new method for the phosphorylation of amines. *J Chemical Soc* :660–663
2. Bajgar J (2005) Complex view on poisoning with nerve agents and organophosphates. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 48:3–21
3. Balali-mood M, Balali-mood K (2008) Neurotoxic disorders of organophosphorus compounds and their managements. *Arch Iran Med* 11(1):65–89
4. Balali-Mood M, Saber H (2012) Recent advances in the treatment of organophosphorous poisonings. *IJMS* 37:74–91
5. Balali-Mood M, Shariat M (1998) Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris* 92(5–6):375–358
6. Balali-Mood M, Balali-Mood K, Hosseini Shirazi F (2006) Recent advances in treatment of acute organophosphorous nerve agents poisoning. *Iranian J Pharm Res (IJPR)* 5:79–87
7. Barak D et al (2000) Evidence for P–N bond scission in phosphoroamidate nerve agent adducts of human acetylcholinesterase. *Biochemistry* 39(5):1156–1161
8. Bhattacharya AK, Thyagarajan G (1981) The Michaelis-Arbuzov rearrangement. *Chem Rev* 81:415–430
9. Birstein VJ (2004) *The perversion of knowledge: the true story of Soviet science*, 1st ed. Westview Press, Oxford Botti SA et al (1999) A modular treatment of molecular traffic through the active site of cholinesterase. *Biophys J* 77(5):2430–2450
10. Carlton FB, Simpson WM, Haddad LM (1998) *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 3rd ed. (Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF). Elsevier, Philadelphia
11. Casida JE, Quistad GB (2005) Serine hydrolase targets of organophosphorus toxicants. *Chem-Biol Interact* 157–158:277–283
12. Delfino RT, Ribeiro TS, Figueroa-villar JD (2009) Organophosphorus compounds as chemical warfare agents: a review. *J Brazilian Chem Soc* 20(3):407–428
13. Dunn MA, Sidell FR (1998) Progress in medical defense against nerve agents. *J Am Med Assoc* 262:649–652
14. Eddleston M et al (2005) Differences between organophosphorus insecticides in human selfpoisoning: a prospective cohort study. *Lancet* 366(9495):1452–1459

15. Enyedy IJ, Kovach IM, Brooks BR (1998) Alternate pathways for acetic acid and acetate ion release from acetylcholinesterase: a molecular dynamics study. *J Am Chem Soc* 120:8043–8050
16. Eto M., 1974. *Organophosphorus pesticides: organic and biological chemistry*, 1st ed. Cleveland: CRC Press Inc
17. Fest C, Schmidt KJ (1982) *The chemistry of organophosphorus pesticides*, 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin
18. Gunderson CH et al (1992) Nerve agents: a review. *Neurology* 42:946–950
19. Gunnell D et al (2007) The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC Public Health* 7:357–372
20. Gupta RC (ed) (2006) *Toxicology of organophosphate & carbamate compounds*, 1st ed. Elsevier Academic Press, London
21. Gupta RC, Milatovic D (2012) *Toxicity of Organophosphates and Carbamates*, 1st ed. (Marrs TC). London: the Royal Society of Chemistry
22. Hank Ellison D (2008) *Handbook of chemical and biological warfare agents*, 2nd ed. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton
23. He X-C et al (2007) Study on dual-site inhibitors of acetylcholinesterase: highly potent derivatives of bis- and bifunctional huperzine B. *Bioorg Med Chem* 15:1394–1408
24. Inoue S et al (2007) Rapid simultaneous determination for organophosphorus pesticides in human serum by LC-MS. *J Pharm Biomed Anal* 44(1):258–264
25. Jokanović M (2001) Biotransformation of organophosphorus compounds. *Toxicology* 166(3):139–160
26. Jokanović M (2009) Current understanding of the mechanisms involved in metabolic detoxification of warfare nerve agents. *Toxicol Lett* 188:1–10
27. Keglevich G et al (2011) Green chemical tools in organophosphorus chemistry—organophosphorus tools in green chemistry. *Phosphorus Sulfur Silicon* 186:613–620
28. Kwong TC (2002) *Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology*. *Ther Drug Monit* 24(1):144–149
29. Abass K, Pelkonen O (2013) The inhibition of major human hepatic cytochrome P450 enzymes by 18 pesticides: comparison of the N-in-one and single substrate approaches. *Toxicol In Vitro* 27:1584–1588

30. Abass K, Turpeinen M, Pelkonen O (2009) Anevaluation of the cytochrome P450 inhibition potential of selected pesticides in human hepatic microsomes. *J Environ Sci Health B* 44:553–563
31. Abass K, Lamsa V, Reponen P, Kublbeck J, Honkakoski P, Mattila S, Pelkonen O, Hakkola J (2013)
32. Characterization of human cytochrome P450 induction by pesticides. *Toxicology* 294:17–26
33. Abdollahi M, Karami-Mohajeri S (2011) A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 258:309–314
34. Abou-Donia M (1992) *Organophosphorus compounds*. CRC Press, Boca Raton
35. Abou-donia MB (2003) Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch Environ Health* 58:484–497
36. Abou-Donia MB, Lapadula DM (1990) Mechanisms of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity: type I and type II. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30:405–440
37. Airan RD, Meltzer LA, Roy M, Gong Y, Chen H, Deisseroth K (2007) High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science* 317:819–823
38. Aldridge JE, Seidler FJ, Meyer A, Thillai I, Slotkin TA (2003) Serotonergic systems targeted by developmental exposure to chlorpyrifos: Effects during different critical periods. *Environ Health Perspect* 111:1736–1743
39. Aldridge JE, Seidler FJ, Slotkin TA (2004) Developmental exposure to chlorpyrifos elicits sexselective alterations of serotonergic synaptic function in adulthood: critical periods and regional selectivity for effects on the serotonin transporter, receptor subtypes and cell signalling. *Environ Health Perspect* 112:148–155
40. Aldridge JE, Levin ED, Seidler FJ, Slotkin TA (2005a) Developmental exposure of rats to chlorpyrifos leads to behavioural alterations in adulthood, involving serotonergic mechanisms and resembling animal models of depression. *Environ Health Perspect* 113:527–531
41. Aldridge JE, Meyer A, Seidler FJ, Slotkin TA (2005b) Alterations in central nervous system serotonergic and dopaminergic synaptic activity in adulthood after prenatal or neonatal chlorpyrifos exposure. *Environ Health Perspect* 113:1027–1031

42. Ali SF, Chandra O, Hasan M (1980) Effects of an organophosphate (Dichlorvos) on open field behavior and locomotor activity: correlation with regional brain monoamine levels. *Psychopharmacology* 68:37–42
43. Ames RG, Steenland K, Jenkins B, Chrislip D, Russo J (1995) Chronic neurologic sequelae to cholinesterase inhibition among agricultural pesticide applicators. *Arch Environ Health* 50:440–444
44. Amin AH, Craëford TB, Gaddum JH (1954) The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. *The Journal of physiology* 126:596–618
45. Anand S, Singh S, Nahar Saikia U, Bhalla A, Paul Sharma Y, Singh D (2009) Cardiac abnormalities in acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 47:230–235
46. Anzueto A, Delemos RA, Seidenfeld J, Moore G, Hamil H, Johnson D, Jenkinson SG (1990) Acute inhalation toxicity of soman and sarin in baboons. *Fundam Appl Toxicol* 14:676–687
47. Asari Y, Kamijyo Y, Soma K (2004) Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning. *Vet Hum Toxicol* 46:5–9
48. Baelum J (1991) Human solvent exposure. Factors influencing the pharmacokinetics and acute toxicity. *Pharmacol Toxicol* 68(Suppl 1):1–36
49. Baille V, Clarke PG, Brochier G, Dorandeu F, Verna JM, Four E, Lallement G, Carpentier P, Brochier G, Burckhart MF, Foquin A, Pernot-Marino JM (2005) Soman-induced convulsions: the neuropathology revisited. *Toxicology* 215:1–24
50. Rondouin G, Lallement G (1995) Early regional changes of GFAP mRNA in rat hippocampus and dentate gyrus during soman-induced seizures. *Neuroreport* 7:365–369
51. Balali-Mood M, Shariat M (1998) Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris* 92:375–378
52. Ballantyne JP, Marrs TC. (1992) Overview of the biological and clinical aspects of organophosphates and carbamates. Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford
53. Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR (1994) Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 154:1433–1441
54. Bar-Meir E, Schein O, Eisenkraft A, Rubinshtein R, Grubstein A, Militianu A, Glikson M (2007)

55. Guidelines for treating cardiac manifestations of organophosphates poisoning with special emphasis on long QT and Torsades De Pointes. *Crit Rev Toxicol* 37:279–285
- Baze WB (1993) Soman-induced morphological changes: an overview in the non-human primate. *J Appl Toxicol* 13:173–177
56. Bazyleńczak B, Majczakowaw, SymczakM(1999) Behavioural effects of occupational exposure to organophosphorus pesticides in female greenhouse planting workers. *Neurotoxicology* 20:819–826
57. BenturY, ObchNIKOV ND, Cahana A, Kovler N, Bloom-Krasik A, Lavon O, Gurevych B, LurieY (2011) Pediatric poisonings in Israel: National Poison Center data. *Isr Med Assoc J* 12:554–559
58. Bhatt MH, Elias MA, Mankodi AK (1999) Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. *Neurology* 52:1467–1471
59. Bhatt M, Desai J, Mankodi A, Elias M, wadia N (2000) Posttraumatic akinetic-rigid syndrome resembling Parkinson's disease: a report on three patients. *Mov Disord* 15:313–317
60. Biegon A, Eölf M (1986) Quantitative histochemistry of acetylcholinesterase in rat and human brain postmortem. *J Neurosci Methods* 16:39–45
61. Bird SB, Gaspari RJ, Dickson EE (2003) Early death due to severe organophosphate poisoning is a centrally mediated process. *Acad Emerg Med* 10:295–298
62. BlainPG(2001)Adverse health effects after low level exposure to organophosphates. *Occup Environ Med* 58(11):689–690
63. Bland ST, Hargrave D, Pepin JL, Amat J, watkins LR, Maier SF (2003) Stressor controllability modulates stress-induced dopamine and serotonin efflux and morphine-induced serotonin efflux in the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 28:1589–1596
64. Blokland A (1995) Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Res Rev* 21:285–300
65. Bouldin Tw, Cavanagh JB (1979a) Organophosphorous neuropathy. I. A teased-fiber study of the spatio-temporal spread of axonal degeneration. *Am J Pathol* 94:241–252
66. Bouldin Tw, Cavanagh JB (1979b) Organophosphorous neuropathy. II. A fine-structural study of the early stages of axonal degeneration. *Am J Pathol* 94:253–270

67. Bright JE, Inns RH, Tuckëell NJ, Griffiths GD, Marrs TC (1991) A histochemical study of changes observed in the mouse diaphragm after organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 10:9–14
68. Brill DM, Maisel AS, Prabhu R (1984) Polymorphic ventricular tachycardia and other complex arrhythmias in organophosphate insecticide poisoning. *J Electrocardiol* 17:97–102
69. Brodal P (2010) *The central nervous system*. Oxford University Press, NeëYork
- Broën JA, Emmett RJ, Èhite CR, Yuede CM, Conyers SB, O'Malley KL, wozniak DF, Gutmann DH (2010) Reduced striatal dopamine underlies the attention system dysfunction in neurofibromatosis-1 mutant mice. *Hum Mol Genet* 19:4515–4528
70. Buckley NJ, Bonner TI, Buckley CM, Brann MR (1989) Antagonist binding properties of five cloned muscarinic receptors expressed in CHO-K1 cells. *Mol Pharmacol* 35:469–476
71. Buhot M-C, Martin S, Segu L (2000) Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 32:210– 221
72. Buisson B, Gopalakrishnan M, Arneric SP, Sullivan JP, Bertrand D (1996) Human alpha4beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor in HEK 293 cells: a patch-clamp study. *J Neurosci* 16:7880–7891
73. Canli T, Lesch KP (2007) Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 10:1103–1109
74. Carpentier P, Delamanche IS, Le Bert M, Blanchet G, Bouchaud C (1990) Seizure-related opening of the blood-brain barrier induced by soman: possible correlation èith the acute neuropathology observed in poisoned rats. *Neurotoxicology* 11:493–508
75. Carpentier P, Foquin A, Rondouin G, Lerner-Natoli M, De Groot DM, Lallement G (2000) Effects of atropine sulphate on seizure activity and brain damage produced by soman in guinea-pigs: ECoG correlates of neuropathology. *Neurotoxicology* 21:521–540
76. Caulfield MP, Birdsall NJ (1998) International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 50:279–290
77. CDC (1984) Organophosphate insecticide poisoning among siblings-Mississippi. *MMÈR Morb Mortal Èkly Rep* 33:592–594
78. Chacko J, Elangovan A (2010) Late onset, prolonged asystole folloëing organophosphate poisoning: a case report. *J Med Toxicol* 6:311–314

79. Cherian MA, Roshini C, Visalakshi J, Jeyaseelan L, Cherian AM (2005) Biochemical and clinical profile after organophosphorus poisoning-a placebo-controlled trial using pralidoxime. *J Assoc Physicians India* 53:427–431
80. Cohn J, Macphail RC (1997) Chlorpyrifos produces selective learning deficits in rats working under a schedule of repeated acquisition and performance. *J Pharmacol Exp Ther* 283:312–320
81. Collombet JM, Four E, Fauquette È, Burckhart MF, Masqueliez C, Bernabe D, Baubichon D, Lallement G (2007) Soman poisoning induces delayed astroglial scar and angiogenesis in damaged mouse brain areas. *Neurotoxicology* 28:38–48
82. Cortes R, Probst A, Palacios JM (1984) Quantitative light microscopic autoradiographic localization of cholinergic muscarinic receptors in the human brain: brainstem. *Neuroscience* 12:1003–1026
83. Cortes R, Probst A, Tobler HJ, Palacios JM (1986) Muscarinic cholinergic receptor subtypes in the human brain. II. Quantitative autoradiographic studies. *Brain Res* 362:239–253
84. Costa LG (2006) Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta* 366:1–13
85. Costa LG, Cole TB, Vitalone A, Furlong CE (2005) Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clin Chim Acta* 352:37–47
86. Costa LG, Cole TB, Jansen KL, Furlong CE (2008) Paraoxonase (PON1) and Organophosphate Toxicity. In: Mackness B, Mackness M, Aviram M, Paragh G (eds) *The paraoxonases: their role in disease development and xenobiotic metabolism*. Springer, Netherlands
87. Coudray-Lucas C, Le Guen A, Prioux-Guyonneau M, Cohen Y, Èepierre J (1987) Changes in brain monoamine content and metabolism induced by paraoxon and soman intoxication. Effect of atropine. *Xenobiotica* 17:1131–1138
88. Council MR. (1981) *Aids to the examination of the peripheral nervous system*. Her Majesty's Stationery Office, London
89. Dahlgren JG, Takhar HS, Ruffalo CA, Zéass M (2004) Health effects of diazinon on a family. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:579–591
90. Daniell È, Barnhart S, Demers P, Costa LG, Eaton DL, Miller M, Rosenstock L (1992) Neuropsychological performance among agricultural pesticide applicators. *Environ Res* 59:217–228

91. Davies JE, Peterson JC (1997) Surveillance of occupational, accidental, and incidental exposure to organophosphate pesticides using urine alkyl phosphate and phenolic metabolite measurements. *Ann NY Acad Sci* 837:257–268
92. Davies J, Roberts D, Eyer P, Buckley N, Eddleston M (2008a) Hypotension in severe dimethoate self-poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 46:880–884
93. Davies JO, Eddleston M, Buckley NA (2008b) Predicting outcome in acute organophosphorus poisoning with a poison severity score or the Glasgow coma scale. *QJM* 101:371–379 de Blaquièrè GE, Èilliams FM, Blain PG, Kelly SS (1998) A comparison of the electrophysiological effects of tèo organophosphates, mipafox and ecothiopate, on mouse limb muscles. *ToxicolAppl Pharmacol* 150:350–360
94. De Bleecker JL (1992) Transient opsoclonus in organophosphate poisoning. *Acta Neurol Scand* 86:529–531
95. De Bleecker J, Van den Neucker K, Colardyn F (1993a) Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med* 21:1706–1711
96. De Bleecker J, Van den Neucker K, Colardyn F (1993b) Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med* 21:1706–1711
97. Dickson ÈÈ, Bird SB, Gaspari RJ, Boyer ÈÈ, Ferris CF (2003) Diazepam inhibits organophosphate-induced central respiratory depression. *Acad Emerg Med* 10:1303–1306
98. Dille JR, Smith PÈ (1964) Central nervous system effects of chronic exposure to organophosphate insecticides. *Aerospace Medicine* 35:474–478
99. Dippenaar R, Diedericks RJ (2005) Paediatric organophosphate poisoning—a rural hospital experience. *S Afr Med J* 95:678–681
100. Duysen EG, Li B, Darvesh S, Lockridge O (2007) Sensitivity of butyrylcholinesterase knockout mice to (-)-huperzine A and donepezil suggests humans with butyrylcholinesterase deficiency may not tolerate these Alzheimer’s disease drugs and indicates butyrylcholinesterase function in neurotransmission. *Toxicology* 233:60–69
101. Dwivedi N, Bhutia YD, Kumar V, Yadav P, Kushèaha P, Sèarnkar H, Flora S (2010) Effects of combined exposure to dichlorvos and monocrotophos on blood and brain biochemical variables in rats. *Hum Exp Toxicol* 29:121–129
102. Ecobichon DJ, Ozere RL, Reid E, Crocker JF (1977) Acute fenitrothion poisoning. *Can Med Assoc J* 116:377–379

103. Eddleston M, Eyer P, Eorek F, Mohamed F, Senarathna L, Von Meyer L, Juszczak E, Hittarage A, Azhar S, Dissanayake E, Sheriff MH, Szinicz L, Daeson AH, Buckley NA (2005) Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet* 366:1452–1459
104. Eddleston M, Mohamed F, Davies JO, Eyer P, Eorek F, Sheriff MH, Buckley NA (2006) Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. *QJM* 99:513–522
105. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Daeson AH (2008a) Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 371:597–607
106. Eddleston M, Eyer P, Eorek F, Sheriff MH, Buckley NA (2008b) Predicting outcome using butyrylcholinesterase activity in organophosphorus pesticide self-poisoning. *QJM* 101:467–474
107. Eddleston M, Street JM, Self I, Thompson A, King T, Eilliams N, Naredo G, Dissanayake K, Yu LM, Worek F, John H, Smith S, Thiermann H, Harris JB, Eddie Clutton R (2012) A role for solvents in the toxicity of agricultural organophosphorus pesticides. *Toxicology* 294:94–103
108. El-Etri MM, Nickell ET, Ennis M, Skau KA, Shipley MT (1992) Brain norepinephrine reductions in soman-intoxicated rats: association with convulsions and AChE inhibition, time course, and relation to other monoamines. *Exp Neurol* 118:153–163
109. Abdollahi M, Karami-Mohajeri S (2012) A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 258:309–314
110. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA (2012) Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. *J Med Toxicol* 8:108–117
111. Afshari R, Mohammadi M, Balali-Mood M (2010) Therapeutic effects of sodium bicarbonate in organophosphate poisoning in man is pH dependent: a randomized clinical trial. *Toxicol Lett* 196S:S84–S85
112. Akdur O, Durukan P, Ozkan S, Avsarogullari L, Vardar A, Kavalci C, Ikizceli I (2010) Poisoning severity score, Glasgow coma scale, corrected QT interval in acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 29:419–425

113. Asari Y, Kamijyo Y, Soma K (2004) Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning. *Vet Hum Toxicol* 46:5–9
114. Avasthi G, Singh G (2000) Serial neuro-electrophysiological studies in acute organophosphate poisoning—correlation with clinical findings, serum cholinesterase levels and atropine dosages. *J Assoc Physicians India* 48:794–799
115. Balali-Mood M, Balali-Mood K (2008) Neurotoxic disorders of organophosphorus compounds and their management. *Arch Iranian Med* 11:65–89
116. Balali-Mood M, Shariat M (1998) Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris* 92:375–378
117. Balali-Mood M, Ayati MH, Ali-Akbarian H (2005) Effect of high doses of sodium bicarbonate in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Clin Toxicol* 43:571–574
118. Balali-Mood M, Afshari R, Kahrom M, Ayati MH, Ali-Akbarian H, Zare G (2007) Use of high doses of sodium bicarbonate in acute organophosphorus pesticide poisoning is advancing. *Clin Toxicol* 45:92–93
119. Basher A, Rahman SH, Ghose A, Arif SM, Faiz MA, Daëson AH (2013) Phase II study of magnesium sulfate in acute organophosphate pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 51:35–40
120. Bateman DN, Sandilands E (2009) Poisoning in special patient groups: the elderly. *Clin Toxicol* 47:436–437
121. Besser R, Gutmann L (1995) A quantitative study of the pancuronium antagonism at the motor endplate in human organophosphorus intoxication. *Muscle Nerv* 18:956–960
122. Bilgin TE, Camdeviren H, Yapici D, Doruk N, Altuncan AA, Altuncan Z, Oral U (2005) The comparison of the efficacy of scoring systems in organophosphate poisoning. *Toxicol Ind Health* 21:141–146
123. Buckley NA, Daëson AH, Ehyte IM (1994) Organophosphate poisoning: peripheral vascular resistance—a measure of adequate atropinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 32:61–68
124. Buckley NA, Eddleston M, Li Y, Bevan M, Robertson J (2011) Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* CD005085
125. Cherian AM, Peter JV, Samuel J, Jaydevan R, Peter S, Joel S, Jeyaseelan L, Thomas K (1997) Effectiveness of 2-PAM (pralidoxime) in the treatment of

- organophosphorus poisoning (OPP): a randomised double blind placebo controlled trial. *J Assoc Phys India* 45:22–24
126. Cordoba D, Cadavid S, Angulo D, Ramos I (1983) Organophosphate poisoning: modifications in acid base equilibrium and use of sodium bicarbonate as an aid in the treatment of toxicity in dogs. *Vet Hum Toxicol* 25:1–3
 127. Costa LG, Cole TB, Vitalone A, Furlong CE (2005) Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clin Chim Acta* 352:37–47
 128. Dagli AJ, Shaikh WA (1983) Pancreatic involvement in malathion–anticholinesterase insecticide intoxication. A study of 75 cases. *Br J Clin Pract* 37:270–272
 129. Daly FFS, Little M, Murray L (2006) A risk assessment based approach to the management of acute poisoning. *Emerg Med J* 23:396–399
 130. Dassanayake T, weerasinghe V, Dangahadeniya U, Kularatne K, Dawson A, Karalliedde L,
 131. Senanayake N (2007) Cognitive processing of visual stimuli in patients with organophosphate insecticide poisoning. *Neurology* 68:2027–2030
 132. Dassanayake T, weerasinghe V, Dangahadeniya U, Kularatne K, Dawson A, Karalliedde L,
 133. Senanayake N (2008) Long-term event-related potential changes following organophosphorus insecticide poisoning. *Clin Neurophysiol* 119:144–150
 134. Davies J, Roberts D, Eyer P, Buckley N, Eddleston M (2008a) Hypotension in severe dimethoate self-poisoning. *Clin Toxicol* 46:880–884
 135. Davies JOJ, Eddleston M, Buckley NA (2008b) Predicting outcome in acute organophosphorus poisoning with a poison severity score or the Glasgow coma scale. *Q J Med* 101:371–379
 136. Dawson A, Buckley N, Whyte I (1997) What target pralidoxime concentration? *J Toxicol Clin Toxicol* 35:227–230
 137. Dickson EW, Bird SB, Gaspari RJ, Boyer EE, Ferris CF (2003) Diazepam inhibits organophosphate-induced central respiratory depression. *Acad Emerg Med* 10:1303–1306
 138. Eddleston M (2000) Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *Q J Med* 93:715–731

139. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N (2002) Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *Q J Med* 95:275–283
140. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H, Senarathna L, Mohamed F, Sheriff MHR, Daëson A (2004a) Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning—a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:865–875
141. Eddleston M, Daëson A, Karalliedde L, Dissanayakew, Hittarage A, Azher S, Buckley NA (2004b) Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide—a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 8:R391–R397
142. Eddleston M, Mohamed F, Davies JOJ, Eyer P, Eörek F, Sheriff MHR, Buckley NA (2006) Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. *Q J Med* 99:513–522
143. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Daëson AH (2007) Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*, pre-publication online; final publication in 2008 Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Daëson AH (2008a) Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 371:597–607
144. Eddleston M, Eyer P, Eörek F, Sheriff MH, Buckley NA (2008b) Predicting outcome using butyrylcholinesterase activity in organophosphorus pesticide self-poisoning. *QJM* 101:467–474
145. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake E, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff MHR, Earrell DA, Ox-Col P Study C (2008c) Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 371:583–539
146. Eddleston M, Eyer P, Eörek F, Juszczak E, Alder N, Mohamed F, Senarathna L, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, von Meyer L, Daëson AH, Rezvi Sheriff MH, Buckley NA (2009a) Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning—a randomised controlled trial. *PLoS Med* 6:e1000104
147. Eddleston M, Gunnell D, von Meyer L, Eyer P (2009b) Relationship between blood alcohol concentration on admission and outcome in dimethoate organophosphorus self-poisoning. *Br J Clin Pharm* 68:916–919

148. Eddleston M, Worek F, Eyer P, Thiermann H, von Meyer L, Jeganathan K, Sheriff MHR, Dawson AH, Buckley NA (2009c) Poisoning with the S-Alkyl organophosphorus insecticides profenofos and prothiofos. *Q J Med* 102:785–792
149. Eddleston M, Street JM, Self I, Thompson A, King T, Eilliams N, Naredo G, Dissanayake K, Yu LM, Eorek F, John H, Smith S, Thiermann H, Harris JB, Eddie Clutton R (2012) A role for solvents in the toxicity of agricultural organophosphorus pesticides. *Toxicology* 294:94–103
150. Jayawardane P, Daeson A, Senanayake N, Weerasinghe V, Buckley N (2007) Progression of electrophysiological abnormalities in acute organophosphate poisoning and the intermediate syndrome. *Clin Toxicol* 45:370–371
151. Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karaliedde L, Buckley NA, Senanayake N (2008) The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: a prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med* 5:e147
152. Jayawardane P, Senanayake N, Buckley NA, Daeson AH (2012) Electrophysiological correlates of respiratory failure in acute organophosphate poisoning: evidence for differential roles of muscarinic and nicotinic stimulation. *Clin Toxicol (Phila)* 50:250–253
153. John M, Oommen A, Zachariah A (2003) Muscle injury in organophosphorous poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicology* 24:43–53
154. Johnson MK, Vale JA, Marrs TC, Meredith TJ (1992) Pralidoxime for organophosphorus poisoning. *Lancet* 340:64
155. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM (1996) Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physician India* 44:529–531
156. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJ, Lichtenstein DA, Marrs TC, Szinicz L, Vale JA, Haines JA IPCS (2000) Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* 12:22–37
157. Kamijo Y, Soma K, Uchimiya H, Asari Y, Ohwada T (1999) A case of serious organophosphate poisoning treated by percutaneous cardiopulmonary support. *Vet Hum Toxicol* 41:326–328

158. Karalliedde L, Baker D, Marrs TC (2006) Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev* 25:1–14
159. Lee P, Tai DYH (2001) Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 27:694–699
160. Li Y, Tse ML, Gaërammana I, Buckley N, Eddleston M (2009) Systematic review of controlled clinical trials of gastric lavage in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Clin Toxicol* 47:179–192
161. Little M, Murray L (2004) Consensus statement: risk of nosocomial organophosphate poisoning in emergency departments. *EMA Emerg Med Australas* 16:456–458
162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3071308/>. Accessed 14 Jan 2013
163. Quistad GB, Klintonberg R, Caboni P, Liang SN, Casida JE (2006) Monoacylglycerol lipase inhibition by organophosphorus compounds leads to elevation of brain 2-arachidonoylglycerol and the associated hypomotility in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 211:78–83
164. Ragnarsdottir KV (2000) Environmental fate and toxicology of organophosphate pesticides. *J Geol Soc* 157:859–876
165. Ray AK, Ghosh MC (2006) Aquatic toxicity of carbamates and organophosphates. In: Gupta RC (ed) *Toxicology of OP and carbamate compounds*. Elsevier Academic Press, Burlington, pp 657–673
167. Reddy NC, Rao JV (2008) Biological response of earthworm, *Eisenia foetida* (Savigny) to an organophosphorus pesticide, profenofos. *Ecotoxicol Environ Saf* 71:574–582
168. Reinecke SA, Reinecke AJ (2007) The impact of organophosphate pesticides in orchards on earthworms in the western Cape, South Africa. *Ecotoxicol Environ Saf* 66:244–251
169. Renwick AG (2002) Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterisation (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NESTI). *Pest Manag Sci* 58:1073–1082

170. Richards PG, Johnson MK, Ray DE (2000) Identification of acylpeptide hydrolase as a sensitive site for reaction with organophosphorus compounds and a potential target for cognitive enhancing drugs. *Mol Pharmacol* 58:577–583
171. Rosenstock L, Keifer M, Daniell WE, McConell R, Claypoole K (1991) Chronic central nervous, system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. *Lancet* 338:223–227
172. Rothlein J, Rohlman D, Lasarev M, Phillips J, Muniz J, McCauley L (2006) Organophosphate pesticide exposure and neurobehavioral performance in agricultural and non-agricultural Hispanic workers. *Environ Health Perspect* 114(5):691–696
173. Sánchez-Bayo F (2012) Insecticides mode of action in relation to their toxicity to non-target organisms. *J Environ Anal Toxicol* S4:002. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0525>
174. Savolainen K (2010) Regulatory aspects of anticholinesterase pesticides. In: Satoh T, Gupta CR (eds) *Anticholinesterase pesticides: metabolism, neurotoxicity and epidemiology*. Wiley, New Jersey, pp 569–579
175. Schweikert K, Burritt DJ (2012) The organophosphate insecticide Coumaphos induces oxidative stress and increases antioxidant and detoxification defences in the green macroalgae *Ulva pertusa*. *Aquat Toxicol* 122–123:86–92
176. Seok SH, Park JH, Cho SA, Kim DJ, Bae BK, Park JH (2008) Risk assessment of the organophosphate pesticides Isazofos and pyraclofos using a 21-day dietary study in Japanese quail. *Ecotoxicol Environ Saf* 71:245–251
177. Shadnia S, Azizi E, Hosseini R, Khoei S, Failaddel S, Pajouman A et al (2005) Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in organophosphorus insecticide formulators. *HumExpToxicol* 24(9):439–45 (PubMed PMID:16235732)
178. Singh AK (1986) Kinetic analysis of acetylcholinesterase inhibition by combinations of acephate and methamidophos. *Toxicology* 42:143–156
179. Singh BK, Walker A (2006) Microbial degradation of organophosphorus compounds. *FEMS Microbiol Rev* 30:428–471
180. Snaëder JE, Chambers JE (1993) Osteolathyrogenic effects of malathion in xenopus-embryos. *Toxicol Appl Pharmacol* 121:210–216
181. Stacey R, Morfey D, Payne S (2004) Secondary contamination in organophosphate poisoning: analysis of an incident. *QJM* 97(2):75–80

182. Steenland K, Dick RB, Howell RJ, Chrislip DW, Hines CJ, Reid T, Met al (2000) Neurologic function among termicide applicators exposed to chlorpyrifos. *Environ Health Perspect* 108:293–300
183. Storm JE, Rozman KK, Doull J (2000) Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology* 150:1–29
184. Stuart SN, Chanson JS, Cox NA, Young BE, Rodrigues ASL, Fishman DL, Waller RW (2004) Status and trends of amphibian declines and extinctions worldwide. *Science* 306(5702):1783–1786
185. Vucinic S, Antonijevic B, Boskovic B, C' urc' ic' M (2010, February) Intensive care management of acute organophosphate poisoning: clinical experience and the review of the literature. In: *Recent advances in clinical medicine. A series of reference books and textbooks.* ESEAS Press, Cambridge UK, pp 74–79 (ISSN:1790-5125, ISBN: 978-960-474-165-4)
186. Walker CH (2009) *Organic pollutants: an ecotoxicological perspective.* CRC Press Taylor & Francis, Boca Raton, pp 194–211
187. WHO (1986) *Organophosphorus insecticides: a general introduction; environmental health criteria 63.* International programme on chemical safety. World Health Organization, Geneva
188. WHO (1990) *Public health impact of pesticides used in agriculture.* WHO, Geneva
189. WHO (2001) *Mental health: new understanding, new hope.* WHO, Geneva
190. WHO (2006) *Pesticides and their application, for the control of vectors and pests of public health importance, 6th edn,* Geneva
191. WHO (2007) *Public health impact of pesticides used in agriculture.* Geneva
192. WHO (2009a) *Global insecticide use for vector-borne disease control 4th ed.* Geneva
193. WHO (2009b) *Health implications from monocrotophos use: a review of the evidence in India.*
194. World Health Organization, Regional office for south-east Asia, New Delhi
195. WHO (2011) *Global insecticide use for vector-borne disease control. A 10-year assessment (2000–2009), 5th ed.* Geneva

196. Whyatt RM, Camann DE, Kinney PL, Reyes A, Ramirez J, Dietrich J et al (2002) Residential pesticide use during pregnancy among a cohort of urban minority women. *Environ Health Perspect* 110:507–514
197. Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, Bradman A, Pedersen L, Johnson C et al (2005) Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 26(2):199–209
198. Zeren O, Dikmen N, Taga S (2002) Measuring the exposure to organophosphorus insecticides of people involved in crop protection in Turkey. *Agric Ecosyst Environ* 93(1–3):447–448