

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAFEİK ASİT FENETİL ESTER (CAPE)'İN DIAZİNONUN
YAPTIĞI AKCİĞER HASARI ÜZERİNDE KORUYUCU
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. BORA BÜYÜKVANLI

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. BERİT GÖKÇE CEYLAN**

ISPARTA – 2012

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**KAFEİK ASİT FENETİL ESTER (CAPE)'İN DİAZİNONUN YAPTIĞI
AKCİĞER HASARI ÜZERİNDE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. BORA BÜYÜKVANLI
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. BERİT GÖKÇE CEYLAN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
tarafından
2298-TU-10 proje numarası ile desteklenmiştir.
ISPARTA – 2012**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve çalışmam boyunca bana desteklerini esirgemeyen başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Berit GÖKÇE CEYLAN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Füsun EROĞLU, Öğretim Üyelerimiz Prof. Dr. Sadık ÖZMEN, Doç. Dr. Lütfi YAVUZ, Doç. Dr. Pakize KIRDEMİR, Doç. Dr. Dilek KARAASLAN, Yrd. Doç. Dr. Tülay TUNÇER PEKER, Yrd. Doç. Dr. Filiz ALKAYA SOLMAZ'a, yardım ve katkısını esirgemeyen Histoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Alparslan GÖKÇİMEN'e, çalışmamın deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Aydın CANDAN'a, yine çalışmamın farklı aşamalarındaki değerli yardımları için, Yrd. Doç. Dr. Gökhan Cesur'a, Yrd. Doç. Dr. Kanat GÜLLE'ye, Yrd. Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ'e teşekkür ederim.

Ameliyathanenin yoğun iş ortamında birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım asistan, teknisyen arkadaşlarıma ve tüm yoğun bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca maddi manevi desteğini ile daima yanımda olan, sevgili eşime ve oğluma şükranlarımı sunarım.

Dr. Bora BÜYÜKVANLI

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR	v
ŞEKİLLER	vi
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pestisitler.....	3
2.1.1. Pestisit Kullanımı	3
2.2. Organofosfatlar	5
2.3. Organofosfatların Etki Mekanizması.....	6
2.4. Organofosfat Zehirlenmesi ve Önemi	7
2.5. Organofosfat Zehirlenmelerinde Klinik.....	8
2.5.1. Akut Etkiler.....	8
2.5.2. Kronik Etkiler.....	9
2.5.3. Organofosfat ve Organ Hasarı.....	10
2.5.4. Organofosfat ve Oksidatif Hasar.....	10
2.5.5. Organofosfat ve Akciğer Hasarı.....	11
2.6. Diazinon	12
2.7. Organofosfat Zehirlenmelerinde Tedavi	14
2.7.1. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE).....	17
2.7.1.1. CAPE ve Oksidatif Stres:.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Deney Grupları	20
3.2. Histolojik Doku Takibi.....	21
3.3. İstatistiksel Analiz.....	22

4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
ÖZET.....	42
SUMMARY.....	43
KAYNAKLAR	44

TABLULAR

Tablo 1. Organofosfat zehirlenmelerinde görülen belirti ve bulgular	9
Tablo 2. Deney planı	20
Tablo 3. Gruplara göre rat ağırlık ortalamalarının istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	23
Tablo 4. Grupların İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon seviye skorları	24
Tablo 5. Grupların alveolar ve bronşolar hemoraji seviye skorları	25
Tablo 6. Tüm gruptaki ratların amfizematöz seviye skorları.....	27
Tablo 7. Tüm gruptaki ratların intraparankimal vasküler kojesyon ve tromboziseviye skorları.....	28
Tablo 8. Gruplardaki histopatolojik değişikliklerin ortalama değerleri ve standart sapmaları	29

ŞEKİLLER

Şekil 1. Diazinonun Kimyasal Yapısı	13
Şekil 2. CAPE'nin yapısal şekli	17
Şekil 3. İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon skor ortalamaları.....	24
Şekil 4. Alveolar ve bronşolar hemoroji skor ortalamalarının grafiği	26
Şekil 5. Amfizematöz değişiklik skor ortalamalarının grafiği.....	27
Şekil 6. İntavasküler konjesyon ve trombozis skor ortalamalarının grafiği	28
Şekil 7. Histopatolojik değişikliklerin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması.....	29

RESİMLER

Resim 1. Kontrol grubunda normal akciğer dokusu histopatolojik görüntülemesi	30
Resim 2. Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu histopatolojik görüntülemesi.....	31
Resim 3. Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu histopatolojik görüntülenmesi.....	32
Resim 4. Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu histopatolojik görüntülenmesi.....	33
Resim 5. Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu histopatolojik görüntülemesi.....	34
Resim 6. Diazinon + CAPE verilen gruba ait akciğer dokusu	35

KISALTMALAR

MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
AchE:	Asetil Kolin Esteraz
CAPE:	Kafeik Asit Fenetil Ester
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
CAT:	Katalaz
ARDS:	Akut Respiratuar Distres Sendromu
ALI:	Akut Akciğer Hasarı
İV:	İntravenöz
İM:	İntramusküler
SC:	Subkutan
NF-κB:	Nükleer Faktör Kappa B
LPO:	Lipid Peroksidasyonu
GSH-Px:	Glutasyon Peroksidaz
BH:	Bronşiyolar Hemoraji
AH:	Alveolar Hemoraji
VT:	Vasküler Trombosis
MDA:	Malondialdehit
İvk:	İntraparankimal vasküler kojesyon
PAM:	Pralidoksim
SOD:	Süperoksit Dismutaz

1. GİRİŞ

Pestisit, bitki veya hayvanlardaki herhangi bir zararlının kontrolünde ya da önlenmesinde kullanılan, ürünü hastalıklardan, böceklerden, yabancı otlardan ve diğer zararlıların olumsuz etkilerinden koruyarak verim ve kaliteyi güvence altına almayı amaçlayan madde ya da maddelerin karışımıdır (1).

Pestisitler gaz, toz ve sıvı olarak; serpmeye, yakından püskürtme, dumanlama ve uçak ile havadan bitkilere uygulanmaktadır. Havaya karışan pestisit rüzgarla taşınabilir; sis veya kar yağışıyla tekrar yeryüzüne dönebilir. Bu yolla hedef olmayan diğer organizma ve bitkilere ulaşan pestisit, bunlarda kalıntı ve toksiteye neden olabilir.

Pestisitler amaçlanan hedefleri dışında çevreye yayılarak, çevre kirliliğine sebep olmaktadır. İçilen suda, yenilen meyve ve sebzelerde kalıntılar oluşturarak, insan sağlığına toksik yönde zararlı etkiler göstermektedir. Dünyada her yıl kayıt altına alınabilen 3 milyon akut pestisit zehirlenmesi ve 220.000 ölüm olmakta, bu ölümlerin % 99'u az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (2,3).

Gıdalardaki pestisit kalıntılarının uzun süre alınmasıyla insanlarda ve hayvanlarda merkezi sinir sistemi (MSS), kardiyovasküler sistem, ürogenital sistem ve nöromusküler kavşak, metabolik ve endokrin sistem etkilenmektedir ve bu etkilenme kolinesterazların inhibisyonu yoluyla olmaktadır (4).

Organofosfatlar ile en sık ölüm sebebi solunum kasları tutulumu ile gelişen solunum yetmezliği olduğundan, bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde yakın takibi gerekmektedir. Organofosfatlar ölümcül olmayan dozlarda alındığı zaman bile MSS hasarı, hepatotoksisite ve pankreatite yol açabilir (5,6).

Diazinon kimyasal yapısı 0,0-diethyl 0-2-isopropyl-6-methyl (pyrimidine-4-yl) phosphorothioate olan bir insektisittir (7). Elma, kiraz, kayısı, vişne ve üzüm gibi meyvelerin, süs bitkilerinin, sebze ve bostanların yaprak bitlerine karşı Isparta bölgesinde en çok kullanılan insektisittir (3). Yaptığımız literatür taramasında gerek deneysel modellerde gerekse olgu sunumlarında, akut diazinon toksitesinin karaciğer, böbrek, testis, MSS ve pankreas gibi bir çok dokuda hasar oluşturduğu gösterilmiştir (8,9).

Kafeik asit fenetil ester (CAPE) propolislerin aktif bir bileşenidir. Propolis, arılar tarafından değişik ağaç kabukları ve bitki yapraklarından toplanarak kovanlara taşınan reçineli maddedir. Propolisin oluşumunda arıların polen ve enzim katkısı bulunmaktadır. Doğal antibiyotik, antiseptik, antifungisittir. CAPE, ksantin-ksantin oksidaz sistemini ve reaktif serbest oksijen radikali oluşumunu bloke etmektedir. CAPE'nin protein tirozin kinaz, siklooksigenaz ve lipooksijenaz aktivitesini baskıladığı ve böylece lipid peroksidasyonunu engellediği gösterilmiştir (10).

Çalışmamızda Diazinon'a maruz kalan ratların akciğer dokularında meydana gelen morfolojik değişikliklerin ve antioksidan, antikarsinojenik, antiinflamatuvar etkisi olduğu bilinen CAPE'nin bu patolojiler üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pestisitler

Dünya nüfusunun hızla artması, yeni yerleşim alanlarının açılması, tarım alanlarının azalması, bitkisel üretimde verimliliğin artırılması zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Tarımda yetiştirme tekniklerinin gelişmesi, gübreleme ve sulama olanaklarının artması ile büyük verim artışları sağlanmıştır. Bunların yanında zirai mücadele tedbirlerine de uyulması gerekmektedir. Zirai mücadele çalışmalarında kültürel, mekanik, biyolojik ve kimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Hastalık ve zararlılarla mücadelede bu yöntemlerin hepsinden yararlanılmakla beraber ilaçlı mücadele en son başvurulması gereken yöntemlerden biridir. Zirai mücadelede ilaç kullanımı insana, çevreye, gıda güvenliğine ve doğal dengeye olumsuz etkileri en aza indirilecek şekilde kontrollü, teknik talimata uygun dozlarda ve bitkinin fenolojisine uygun şekilde kullanılması gerekir. Tarımsal üretim ve hayvancılık açısından kayba neden olduğu için zararlı canlılar olarak görülen hayvan ve bitkilere pest, zararlı bitki ve hayvanları yok etmekte kullanılan kimyasal maddelere pestisit denir (11-13). Yoğun ve bilinçsiz bir şekilde kullanılan ve çevre kirliliğine neden olan etkenlerden biri de pestisitlerdir. Pestisitler, ekonomik bir şekilde üretilmeleri ve kullanım kolaylığı nedeniyle tercih sebebidir. Çeşitli parazitlerden, tarım ve bitki zararlısı böceklerden, insanların ve hayvanların çevrelerindeki ve barınaklarındaki sinek, bit, pire, kene, uyuz, hamam böcekleri gibi uçan ve yürüyen zararlıların kontrolünde bugün için de vazgeçilmez kimyasal mücadele aracıdır. Pestisitlerin çoğunluğu, esas hedefleri olan haşerelere karşı seçici etkinlik göstermediklerinden, insan ve hayvanlarda da zehirleyici olabilirler (13).

2.1.1. Pestisit Kullanımı

Ülkemizde pestisit kullanımına II. Dünya savaşıdan sonra başlanmıştır ve yılda ortalama 33.000 ton tarım ilacı kullanılmaktadır (13).

Akut zehirlenme etkenleri arasında ilaçlardan sonra ikinci sırada pestisitler gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1985 yılı verilerine göre tüm dünyada yılda 3 milyona yakın pestisit zehirlenmesi meydana gelmekte, bunların 220.000'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (14). Bir tarım ülkesi olan Türkiye'de 2008 yılında Ulusal Zehir

Merkezi'ne bildirilen 77.988 zehirlenme vakasının 6.503'ü (% 8.34) pestisit kaynaklıdır (15).

Dünyadaki pestisit kullanımının % 20'sinin gerçekleştiği Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988 yılında 64 zehirlenme merkezine yapılan 1.368.748 başvurunun 56.674'ünün (% 4.1) pestisitlere bağlı olduğu ve vakaları % 33'ünü organofosfatlar ve karbamatların oluşturduğu bildirilmiştir (16). Japonya'da olguların en fazla (% 36) organofosfatlı insektisitler ile zehirlendiği belirtilmiştir (17). İran'da akut pestisit zehirlenmelerinin yarısından fazlasının (% 57) organofosfatlı pestisit kaynaklı olduğu görülmüştür (18).

Pestisit zehirlenmelerinin boyutu değerlendirilirken akut pestisit zehirlenmesi rakamlarının hastane verilerinden elde edildiği ve zehirlenme semptomlarının spesifik olmamasından dolayı, ancak ciddi zehirlenme durumlarında hastaneye başvuru yapıldığının unutulmaması gerektiği vurgulanmıştır (19). Yetişkinlerde pestisitler ile zehirlenme sebepleri arasında ilk sırada intihar gelmektedir. Mesleki maruziyet ve kaza ile alımlar da olmaktadır. Zehirlenmelerin bir kısmı da organofosfatlar grubunda yer alan sinir gazlarının kimyasal savaş ajanı olarak kullanıldığı terörist saldırılar sonucu gerçekleşmektedir. 1994'te terörist bir örgüt tarafından Japonya'da düzenlenen sarin gazı saldırısında 7 kişi ölmüş, 500 kişi yaralanmıştır. 1995'te ise Tokyo metrosunda düzenlenen benzer saldırıda 12 kişi hayatını kaybetmiş, 1.000 kişi hastaneye kaldırılmıştır (20).

Akut pestisit zehirlenmesinden dolayı meydana gelen ölümlerin, aynı yıl sıtma, çocuk felci, boğmaca, difteri ve tetanozdan kaynaklanan toplam ölümlerin iki katı olması, akut pestisit zehirlenmelerinin halk sağlığı açısından önemini ortaya koymaktadır. Ölümcül pestisit zehirlenmeleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sağlık sorunudur. 1982 yılında, 12 milyon nüfuslu bir ülke olan Sri Lanka'da yapılan bir araştırma, bu ülkede yılda 10.000 kişinin akut pestisit zehirlenmesi şüphesiyle hastanelere başvurduğunu ve bunlardan 1.000 kişinin öldüğünü ortaya koymuştur (21).

Ülkemizde tarımı yapılan kültür bitkileri sayıları 200'ü aşan hastalık ve zararlıların tehdidi altında olup yeterli mücadele yapılmadığı için toplam ürünün yaklaşık 1/3'i kayba uğramaktadır. Bu kayıpların önlenmesi bakımından pestisitlerin daha uzun yıllar büyük bir kullanım potansiyeline sahip olacağı kuşkusuzdur. Türkiye'de pestisit

kullanımı 1960'lı yıllardan sonra hızla artmıştır. Ülkemizde etkili madde olarak hektar başına 0.63 kg ilaç kullanılmaktadır. Bu miktar Fransa ve Almanya'da 4.4 kg, İtalya'da 7.6 kg, Hollanda'da 17.5 kg, Yunanistan'da 6.0 kg ve Belçika'da 10.7 kg'dır. Bu ülkelere oranla Türkiye'de birim alana pestisit kullanımı 7 ile 28 kat daha düşük düzeydedir. Fakat birçok gelişmiş ülkenin aksine Türkiye'de bölgeler ve iller bazında pestisit kullanımı yönünden homojen bir yapı gözlenmemektedir (13). Türkiye'de tarım ilaçları kullanımına, pestisit gruplarına göre bakıldığında; en önemli grubun % 47 ile insektisit olduğu, bunu % 24 ile herbisitlerin izlediği, fungusitlerin ise % 16 payı olduğu görülmektedir. İnsektisit satışlarında % 40 ile organik fosforlar en büyük pazardır. Başlıca organik fosforlu aktif maddeler klorprifos, diazinon, diklorvos, dimethoate, malathion, methami- dophos, methidathion, parathionmethyl ve karbamatlardır. Bunların; sadece % 3'ü insan sağlığı üzerine etkisi açısından test edilmiştir. Bu ürünlerin kayıt, izin, etiketleme, izleme, miktar vb. birçok belirsizlikler mevcuttur (22).

2.2. Organofosfatlar

Başlıca pestisit grupları organofosfatlar, karbamatlar, organoklorlular ve piretiroidlerdir (12). Organofosfatlar, fosfor içeren asitlerin ester, tiol ester veya anhidrit türevleri olup tarımda, evlerde, bahçelerde ve veterinerlikte kullanılmaktadır. Organofosfatlara örnek olarak malation, paration, diazinon, forat, terbufos, fentiyon ve klorprifos gibi insektisitler; soman, sarin ve tabun gibi sinir gazları; glokom tedavisinde kullanılan ekotiofat ve izofluofat ile parazitlere karşı kullanılan triklorfon sayılabilir (23). Organofosfatlar sinir sistemi üzerinde etki gösteren kimyasallardır. Organofosfatların daha az toksik olan formları hayvanlardaki internal ve eksternal parazitlerde kullanılmaktadır (klortion, thiclorphon, diazinon, fenclorphos ve dichlorvos) (24). Sistemik toksik etki eden organofosfatlar yalnızca bitkilerde kullanılmaktadır (13).

2.3. Organofosfatların Etki Mekanizması

Organofosfatların etki mekanizması asetilkolinesteraz enziminin etkisinin baskılanmasına dayanır. Organofosfatlar, asetilkolinesteraz (AChE) enzimini, aktif bölgesindeki serin aminoasitinin hidroksil grubunu fosforlayarak inaktif hale getirirler. Birçok organofosfatlı pestisitinin yapısında fosfora çift bağlı sülfür atomu vardır. Toksik hale gelmeleri için metabolik aktivasyon ile oksonlara dönüşmeleri, yani yapılarındaki

P=S grubunun P=O grubuna dönüşmesi gerekir. Çünkü yalnızca yapısında P=O grubu bulunan organofosfatlı bileşikler AChE'ı baskılayabilir. “Oksidatif desülfürasyon” olarak adlandırılan ve karaciğerde mikrozomal sitokrom P450 enzimleri tarafından katalizlenen bu biyotransformasyon reaksiyonu sonucunda organofosfatlı pestisitler toksik hale gelirler. Bir nörotransmitter olan asetilkolini, kolin ve asetik asite parçalayan AChE, merkezi ve periferik sinir sisteminde, nöromusküler kavşaklarda ve eritrositlerde bulunmaktadır (11). Sinir sinyallerinin sinir liflerinden düz kaslara, iskelet kaslarına, salgı bezlerine ve otonom sinir düğümlerine iletilmesinde ve aynı zamanda merkezi sinir sistemi içerisinde düzgün işleminde AChE enziminin kritik bir görevi vardır. AChE enzimi baskılandığında, sinir sisteminde asetilkolin birikmeye başlar ve bunun sonucunda muskarinik ve nikotinik reseptörler aşırı uyarılır. Bu duruma “kolinerjik sendrom” denir. Kolinerjik sinir kavşaklarında asetilkolin miktarının artması, düz kasların kasılmasına ve salgı bezlerinin salgı yapmasına sebep olur. İskelet kası kavşaklarında aşırı miktarda birikmiş asetilkolin uyarıcı olabileceği gibi, hücreyi paralize de edebilir (12). MSS’de yüksek miktardaki asetilkolin, duyu ve davranışsal bozukluklara, koordinasyon bozukluğuna, motor fonksiyonların baskılanmasına ve solunum yetmezliğine yol açar. Solunum bozukluğuna eşlik eden artmış akciğer salgıları, organofosfat zehirlenmelerinde görülen ölümlerin en sık karşılaşılan nedenidir (2, 25).

Organofosfatlar çok toksik bileşiklerdir ve diğer tip insektisitlere göre küçük miktarlarda etkin olması organofosfatların değişik bölgelerine bağlanan sülfür ve fosfor grupları; AChE’ya bağlanma derecesini, hidroliz zamanını, gücünü ve semptomlarının ortaya çıkma zamanını belirler.

Organofosfatların etki süresi; alınma yoluna, alınan miktara, yağda çözünürlüğüne, hidroliz olma zamanına, kolinesterazın aktif bölgesine, afinitesine, toksinin direkt etkili olup olmamasına ve aktif metabolite dönüşüp dönüşmemesine bağlıdır. Organofosfatların detoksifikasyonu, plazmada paraoksonaz gibi A-esterazlar tarafından katalizlenen hidroliz reaksiyonu ve asetilkolinesteraz, butirilkinesteraz ve karboksilesteraz gibi B-esterazlara stokiyometrik bağlanma reaksiyonlarını içermektedir. Çoğu organofosfatlı pestisit kimyasal yapıları gereği yağda çözünen bileşiklerdir.

Organofosfatlar sindirim ve solunum yoluyla vücuda girebildiği gibi, deri yoluyla da emilebilir. Zehirlenme semptomlarının ortaya çıkma hızı ve ciddiyeti, maruz kalınan organofosfatın kimyasal yapısı, miktarı ve maruziyet şeklinin yanısıra, metabolik aktivasyonun ve yıkımın hızı gibi birçok faktöre bağlıdır (2).

2.4. Organofosfat Zehirlenmesi ve Önemi

Ülkemizde organofosfatlar, ucuz ve kolay elde edilebilir olması nedeniyle tarımsal ilaçlama amacıyla sıklıkla ve kontrolsüz şekilde kullanılmaktadır. İlaçlama esnasında inhalasyon, transdermal veya transkonjuktival yoldan yanlışlıkla alınmakla beraber, sıklıkla intihar amaçlı olarak kullanıldığı bilinmektedir (26). Ülkemizde acil servise başvuran zehirlenme olgularında organofosfat zehirlenmeleri önemli bir yer tutmaktadır. Pestisit zehirlenmelerinde organofosfatlı pestisitler ilk sırada gelmektedir. Ülkemizde 2008 yılında Ulusal Zehir Merkezi'ne yapılan pestisit zehirlenmesi başvurularının arasında en fazla (% 47.66) zehirlenmeye yol açan grup insektisitlerdir. İnsektisit kaynaklı zehirlenmelerin % 20.98'ini organik fosforlu insektisitler oluşturmuştur (27). Al ve ark.'nın (28) çalışmalarında; acil servise zehirlenme ile başvuran 986 olgunun 165'inin (% 16.7) organofosfat zehirlenmesi olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda zehirlenme sonrası ölüm görülen toplam 55 olgunun 23'ünün (% 41.8) organofosfat zehirlenmesi nedeni ile olduğunu, organofosfat zehirlenmesi tanısı ile gelen olgularda ölüm sıklığını ise % 14 olarak bildirmişlerdir.

Şahin ve ark.'nın (29) 16 ay süren çalışmasında acil servise başvuran 584 olguda organofosfat zehirlenmesi oranı % 15.1 olarak tespit edilmiştir. Çetin ve ark. (30) acil servise başvuran 100 zehirlenme olgusundan 14 olgunun organofosfat zehirlenmesi olduğunu ve bu hastaların tamamının yoğun bakım ünitesine alınarak takip edildiğini bildirmişlerdir.

Klinikte organofosfat zehirlenmelerinde mortalite ve morbidite oranı diğer intoksikasyonlara oranla daha yüksek olduğundan; bu olgularda erken tanı ve destek tedavi çok önemlidir. Organofosfat zehirlenmesi, dünyada hemen her ülkede benzer sıklıkta görülmektedir. Zehirlenmeler genellikle kazara evlerde, tarım, endüstri (bu maddelerin üretim ve taşınmasında çalışanlarda) ve insekt alanlarında çalışanlarda görülür. 30-50 yaş arası erkeklerde intihar amaçlı alımlar daha sık görülmektedir. Yine mesleki maruziyetin insidansının yüksekliğinden dolayı bu zehirlenmelere 15-45 yaş

arası erkeklerde daha sık rastlanır. Küçük çocuklarda ise alım genellikle kaza sonucudur ve ciddi zehirlenme insidansı daha yüksektir (31). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne 01.01.2004- 31.12.2004 tarihleri arasında başvuran pestisit zehirlenmesi olgularının % 41,7'si organik fosforlu pestisitler ile olduğu bildirilmiştir (32).

2.5. Organofosfat Zehirlenmelerinde Klinik

Organofosfat etkileri kolinesteraz aktivitesinin azalması ile oluşmaktadır. Klinik semptomlar kolinesteraz azalmasına bağlı olarak oluşan tremor, konvülsiyon, salivasyon, dispnedir. AChE aktivitesi plazmada, eritrositlerde ve beyinde azalmaktadır (33).

2.5.1. Akut Etkiler

Organofosfat zehirlenmesinin kolinerjik etkileri muskarinik ve nikotinik reseptörlerin arasındaki dengeye bağlıdır. Hastalar bradikardik ve hipotansif olmakla birlikte taşikardik ve hipertansif olabilir. Miyozis en değişmez bulgudur, fakat yokluğu organofosfat zehirlenmesini ekarte ettirmez. Miyozisin ayırıcı tanısında meperidin dışındaki opioidler, pilokarpin, bromidler, fenotiazinler, parasempat- mimetikler ve fensiklidin zehirlenmeleri akılda tutulmalıdır. Kas fasikülasyonları önemli bir bulgudur. Sekresyonların (lakrimal, salivasyon, bronşial ve ter) artışı tanının doğrulanmasında yardımcıdır (34).

Kolinerjik etkinin artışının bulguları diare, miyozis, bronkospazm, kusma, gözyaşı ve tükürük salgısının artması şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Organofosfat zehirlenmelerinde görülen belirti ve bulgular

Muskarinik etkiler	Nikotinik etkiler	MSS Etkileri
Miyozis	Midriyazis	MSS baskılanması
Bradikardi	Taşikardi	Ajitasyon
Bronkospazm	Hipertansiyon	Dalgınlık
Bronş salgısında artış	Seyirmeler	Deliryum
Tükürükte artma	Kas krampları	Konvülsiyon
Göz yaşarması	Kas zayıflığı	Koma
Burun akıntısı	Solunum felci	
Terleme		
Kusma		
İshal		
İdrar kaçırma		

2.5.2. Kronik Etkiler

Ciddi akut organofosfat zehirlenmesinden 1-6 hafta sonra, yavaş iyileşme gösteren piramidal bulgularla beraber veya tek başına polinöropati semptomlarının varlığı, elektromyografide denervasyon değişikliklerinin görülmesi ve bu durumun diğer sinir hastalıklarından ekarte edilmesi halinde organofosfatların oluşturduğu gecikmiş nöropati sendromundan söz edilir. Diazinon toksisitesinde gecikmiş nöropati sendromunun tanısında eritrosit ve plazma kolinesteraz seviyeleri ölçümü yol göstericidir.

Gecikmiş nöropati sendromunda protein düzeyinde hafif derecede yükselme dışında BOS genellikle normaldir. Lenfositik nörotoksik esterazın erken inhibisyonu, organofosfatlarca oluşturulan gecikmiş nöropatinin teşhis edilmesinde faydalı bir ön bulgudur (34).

2.5.3. Organofosfat ve Organ Hasarı

Organofosfatların birçok organda kliniğe yansıyan hasara sebep olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda sinir sisteminde oluşan hasarlara bağlı polinöropati, amyotrofik lateral skleroz, miyelonörit, ekstrapiramidal parkinsonizme sebep olduğu gösterilmiştir (35-37). Organofosfatların uzun dönemde tiroid fonksiyon bozukluğu yaptığı ve hastalarda tiroid hormonunda azalma yaptığı gösterilmiştir (38). Bir başka çalışmada ise akut organofosfat intoksikasyonunun karaciğer enzimlerini yükselttiği ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yaptığı, pankreatit yapmak sureti ile amilaz, lipaz

yükselmelerine neden olduğu gösterilmiştir (4). Organofosfatların myokard hasarına bağlı ritim bozuklukları, ST yükselmesi, QT uzaması gibi fetal kardiyak etkilere yol açtığı bildirilmiştir (39). Organofosfatların testis dokusunda da histopatolojik değişiklikler yaptığı ileri sürülmektedir (40).

2.5.4. Organofosfat ve Oksidatif Hasar

Organofosfatlar reaktif oksijen türevlerini artırarak oksidatif doku hasarını artırmaktadır. Hücrelerde oksidatif hasar oluşturarak lipid peroksidasyonu, deoksiribonükleik asit hasarı veya protein değişikliklerine yol açar. Bunlar da azalmış gap junction aracılıklı haberleşme transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, hücre içi pH değişiklikleri ve hücre içi Ca^{++} değişiklikleri veya hücre ölümüne yol açmaktadır (41).

Pestisitlerin farklı sınıflarının serbest oksijen radikallerinin üretimini artırdığı ve bu ksenobiyotiklerin toksik belirtilerini veren oksidatif doku hasarı oluşturduğu pek çok raporda belirtilmiştir. Serbest oksijen radikalleri, birçok toksik madde ve patolojik şartlara yanıt olarak oluşan programlı hücre ölümünde genel bir aracı olarak sorumludur (41). Bachowski ve ark'ın (42), organofosfatların *invivo* ve *invitro* olarak; Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi inhibisyonuna, Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitesinde azalmaya ve Malondialdehit (MDA) üretiminde artışa yol açarak hepatositlerde oksidatif hasar oluşturduğunu bildirmişlerdir.

2.5.5. Organofosfat ve Akciğer Hasarı

Yüksek doz organofosfatlı insektisitlerle zehirlenmelerin akciğer disfonksiyonlarına sebep olduğu rapor edilmiştir. Bu değişiklikler respiratuar sistemde bronkokonstriksiyon, pulmoner ödem ve solunum kaslarında paralizisi olarak gözlenmiştir. Elektron mikroskopik çalışmada ise epitel hücrelerde harabiyet, yaygın lenfosit infiltrasyonu ve subepitelyal dokuda kalınlaşma görülmüştür (43). Organofosfat intoksikasyonu sonrası hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) benzeri bulgular ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bunun aspirasyona bağlı olabileceği veya tedavi sırasında gelişebileceği düşünülmektedir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda İV verilen organofosfat ajanların akciğerde inflamatuvar/eksüdatif infiltrasyon ve alveolar epitelyal/endotelyal bariyeri hasarladığı gösterilmiştir (44).

ARDS yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören olgularda mortalitesi yüksek bir antite olarak günümüzde de önemini korumaktadır. Etiyolojisinde interstisyel pnömoniler, sepsis, yağ embolizmi, allerjik reaksiyonlar, yüksek oksijen saturasyonu ve toksik ajan inhalasyonları yer almaktadır. Akut akciğer hasarı direkt olarak akciğer üzerinde hasar oluşturan nedenlerle (primer, direkt, pulmoner akut akciğer hasarı ALI/ARDS) veya vücudun başka bir yerinde meydana gelen hasara sekonder olarak ortaya çıkan (sekonder, indirekt, ekstrapulmoner ALI/ARDS) inflamatuvar yanıtın başlattığı bir tablodur (45).

ALI/ARDS histopatolojik olarak diffüz alveoler hasar ile karakterizedir. Ancak histopatolojik tablo bu temel özellik dışında progressif olarak değişiklik göstermekte ve net olarak birbirinden tam olarak ayrılamayacak 3 fazdan geçmektedir: İnflamatuvar veya eksüdatif faz, proliferatif faz ve fibrotik faz. Histopatolojik dönemler akut akciğer hasarını başlatan nedene, nosokomial pnömoninin eklenip eklenmemesine, ventilatör tedavisi uygulanıyorsa onun potansiyel etkilerine göre değişiklikler gösterebilmektedir. Eksüdatif faz ilk 1 hafta içerisinde gözlenmektedir. Bu fazda interstisyel ve intraalveoler hemorajik ödem görülmektedir. Öncelikle interstisyel alanda; takiben alveoler alanda nötrofil infiltrasyonu oluşmaktadır. Tip I pnömositler ve endotelde daha belirgin olan nekroz, hyalin membran oluşumu, mikrotrombüsler gözlenmektedir. Alveoler alan lökosit, kırmızı kan hücreleri, fibrin ve hücre artıkları ile dolar. Otopside akciğer ağır ve katıdır. Yüksek protein konsantrasyonundan dolayı ayrıldığı zaman sıvı kaçağı olmaz. Proliferatif faz ağırlıklı olarak 2. ve 3. haftada gözlenmektedir. Bu fazda alveoler hasar daha da ilerlemekte, kapiller ağın doku içindeki dağılımı azalmakta, intimal proliferasyon ve makrotrombüsler nedeni ile vasküler tıkanmalar gözlenmektedir. Tip II pnömosit proliferasyonu, alveoler ve interstisyel myofibroblast infiltrasyonu, nötrofil infiltrasyonuna ilaveten makrofaj ve monosit infiltrasyonu (kronik inflamasyon), alveol lümeninde organize fibrozis gelişmektedir. 10. günden sonra başlayıp 3. haftadan sonra belirginleşen fibrotik fazda ise kollajen fibrozisi iyice belirginleşir, arterlerde kıvrılmalar, traksiyonel bronşektaziler ve amfizematöz değişiklikler ortaya çıkar (45).

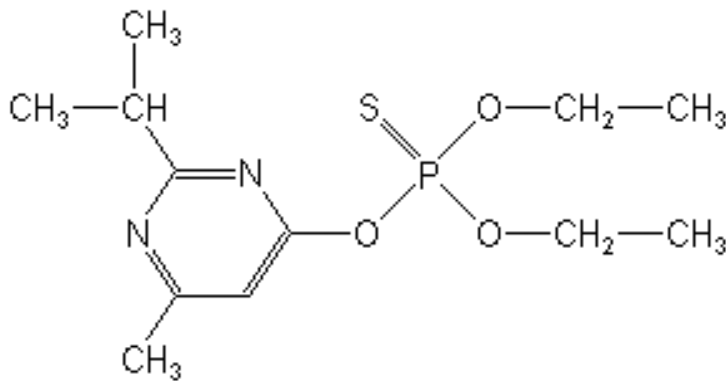
Peiris-Johna ve ark. (46), düşük doz organofosfatların akciğer üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla organofosfatlı inteksitleri kullanan tarım işiyle uğraşan 25 çiftçi ile çevredeki organofosfattan etkilendiği düşünülen 22 balıkçı deney

grubu olarak alınmıştır. Uzak bölgede yaşayan ve organofosfattan hiç etkilenmediği düşünülen balıkçılar kontrol grubu olarak alınmış ve her üç grubun vital kapasitesi ve ekspirasyon volüm kapasiteleri spirometri ile ölçülmüş ve kan örnekleri de alınmıştır. Organofosfatların sık kullanıldığı dönemlerde, organofosfata maruz kalan çiftçilerde vital kapasite ve ekspirasyon volüm kapasiteleri düşük bulunmuştur. Alınan kan örneklerinde ise AchE etkilenen çiftçilerde daha düşük seviyede tespit edilmiştir. Organofosfatlardan etkilendiği düşünülen balıkçılarda vital kapasite ve ekspirasyon volüm kapasitelerinde azalma gözlenmiştir. Fakat bu oran çok önemli bulunmamıştır.

2.6. Diazinon

Diazinon pestisit amaçlı kullanılan bir organofosfat olup meyvaların, ekinlerin, bitkilerin zararlılardan korunmasında 1950 yılından beri kullanılmaktadır. Renksiz ve kokusuz bir yapısı olan diazinon tarımda koyu kahverengi/yeşil sıvı formda kullanılmaktadır. Suda kolay erimez ve yanıcı değildir. Kaynama noktası 83-84 °C dir. Sudaki çözünürlüğü 60 mg/lt'dir. Diazinon nötr ortamda stabildir. Fakat alkali ortamda yavaş hidrolize olur. Asit ortamda hızla hidrolize olur; 120 °C'de bozular. Kimyasal yapısı O,O-diethyl-O-(6-methyl-2-1-methylethyl)-4pyrimidinyl'dir.

Diazinonun moleküler ağırlığı 304.3 dür. AChE inhibisyonu ile etki etmektedir. Kimyasal formülü $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$ olan diazinonun kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Diazinonun kimyasal yapısı

Diazinon intoksikasyonu ile acil servislere müracaat eden hastalarda; pulmoner, kardiyovasküler sistem vb yaşamsal fonksiyonların tedavisine öncelik verilmesi, kan

diazinon düzeylerinin ölçülmesinin de zorluğu nedeniyle insanlardaki toksik dozun tespiti mümkün olmamıştır. Bununla birlikte 0.02 mg/kg/gün dozda diazinon ile insanlarda herhangi bir toksik etki görülmediği bildirilmiştir. Hayvanlarda diazinon oral yoldan verildiğinde; hayvanın türüne, cinsine, uygulama esnasındaki bazı özelliklere göre değişiklik gösteren toksik değerler elde edilmiştir (7).

Organofosfatlar; kolay absorbe edildiğinden ilaçla temas halinde hızlı etki gösterir. Yüksek doz diazinon alımında semptomlar 5 dk'dan kısa sürede ortaya çıkar. Solunum ve deri yolu ile alımlarda ise 30-60 dk sonra ortaya çıkar ve 6-8 saat sürer. Ratlarda yapılan çalışmalarda oral alım sonrası 30. dk'da plazmada ölçülebilir düzeyde bulunduğu, 2 saatte maksimum konsantrasyona ulaştığı bildirilmiştir. Farelerde diazinonun intraperitoneal uygulamasında yarılanma zamanının 2.5 saat, en yüksek doku konsantrasyonunun ise böbrekte olduğu tespit edilmiştir (47). Diazinon metabolitleri vücutta depolanmayıp oral alımdan sonraki ilk 24 saatte % 60-95, ilk 7 günde % 95-98'lik kısmı atılmaktadır. Atılımı genellikle böbrek yolu ile olmaktadır (48).

Diazinon insanlar için karsinojenik olmayan maddeler sınıfından olup ratlarda ve farelerde yapılan çalışmalarda karsinojenik olmadığı gösterilmiştir. İnvitro ve invivo yapılan çalışmalarda mutajenik etki gösterilmemiştir. Prenatal yapılan çalışmalarda ratlar ve tavşanlar incelenmiş ve fetusta mutajenik bir değişiklik gösterilmemiş olup iki nesil incelenen rat ve tavşanlarda ailelerinde bir etki gözlenmemiştir (49). Reprodüktif yapılan çalışmalarda embriyotoksik ve teratojenik potansiyeli gösterilememiştir (50).

2.7. Organofosfat Zehirlenmelerinde Tedavi

Organofosfat zehirlenmesinde tedaviye erken başlanması çok önemlidir. Organofosfat ile daha fazla temasın önlenmesi için hasta çevreden uzaklaştırılır ve giysileri çıkartılır. Deriden emilimi önlemek amacıyla etanol içeren sabun ve bol su ile cilt organofosfatlı bileşiklerinden arındırılır (51).

Organofosfat alımının ilk 30 dakikası içinde mide lavajı çok etkilidir. Aktif kömürün ağızdan veya nazogastrik tüpten verilmesi organofosfat emilimini azaltır. İpeka şurubu gibi kusturuculardan hava yolu güvenliği olmayan olgularda kaçınılmalıdır. Magnezyum sitrat, magnezyum sülfat ve sodyum sitrat gibi katartikler emilmemiş organofosfatların bağırsaklardan atılımını artırır (52).

Sağlık çalışanları kendi güvenliklerini sağlamalı; hastaya maskeli ve eldivenle yaklaşılmalıdır. Hastanın temel yaşam desteği ihtiyacı olabileceği göz önünde bulundurulmalı, gerekli ekipman hazırlanmalıdır. Organofosfat zehirlenmelerinde solunum yetmezliği ve hipoksemi, beraberinde koma, nöbet, iskelet kasında nikotinik etki sonucu güçsüzlük ve paraliziler; kalp-damar ve solunum sisteminde artmış muskarinik etki sonucu bronkospazm, aspirasyon, bradikardi ve hipotansiyon sebebiyle erken ölüm görülebilir. Başlangıç tedavisi; yeterli solunum yolu ile ventilasyonun sağlanması ve artmış muskarinik etkiyi geri çevirmektir. Hastanın güvenli hava yolunun sürdürülmesi için erken endotrakeal entübasyon ve pozitif basınçlı solunum desteği; kas güçsüzlüğü ve zehirlenme sonucu bol salgısı olan hastalarda en iyi yöntemdir. Yalnız bunlarda düşük AChE aktivitesinde süksinilkolin gibi depolarizan ajanların metabolizması uzatarak farmakolojik paralizisi 24 saat ya da daha fazla sürebileceğinden, nondepolarizan nöromusküler blokerler kullanılmalıdır. Hipoksiye bağlı olmayan nöbet, benzodiazepin ve barbitürat ile tedavi edilmelidir (53).

Atropin ve oksimler, tedavide temel iki ilaçtır. Atropin; salgıların artışı, sindirim sistemi belirtileri, bradikardi gibi muskarinik etkilerin tedavisinde kullanılır. İskelet kas güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliği gibi nikotinik belirtiler ve inhibe olmuş AChE yenilenmesi üzerine etkisi yoktur. Atropinin etkisi 3-4 dk'da başlar, 12-16. dk'da en yüksek düzeye ulaşır. Öykü güvenilir değilse yetişkinde 1 mg, çocukta 0.25 mg (0.01 mg/kg) ven ya da kas içine verilerek atropin testi yapılır. Atropin verildikten sonraki 5 dk içinde kalp hızında ani yükselme (20-25 atım/dk) ve yüzde kızarıklık olursa organofosfatlı bir bileşikle zehirlenme olmadığı kabul edilir. Tedavi amacıyla atropin yüklemesine başlandıktan 3-5 dk sonra; pupil genişliği, solunum, terleme, kalp hızı ve kan basıncı değerlendirilir. Atropinizasyon belirti ve bulgularının tümü gelişene dek yükleme dozu; 3-5 dk'lık aralıklarla artan dozlarda tekrarlanabilir. Atropinizasyon belirtilerine ulaşıncaya hasta 15 dk süreyle yakından izlenir. Bronkospazm ve salgılarda tekrar artış olursa atropin idamesine geçilir. Atropin tedavisinde belirlenmiş bir üst sınır ve süre yoktur (53,54). Bazı güçlü nükleofilik ilaçlar AChE'nin defosforilasyonu ile tekrar etkin hale gelmesini hızlandırır. . Atropin tedavisinde belirlenmiş bir üst sınır ve süre yoktur, ancak AChE organofosfat kompleks haline geldiğinde etkisizdir. Bu nedenle aging oluşmadan zehirlenmenin ilk 24-36 saati içinde verilmelidir. En sık kullanılan oksim pralidoksim (PAM)'dir (55). PAM; aktif alandan fosforil grubunu

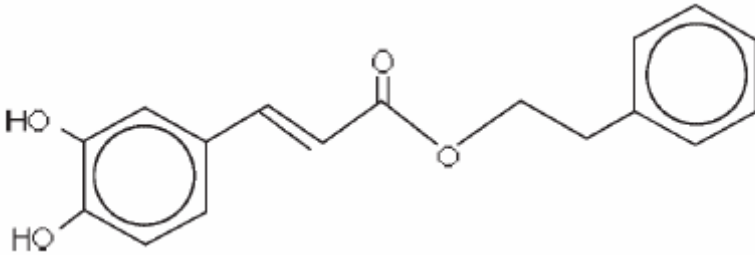
ayıpıp AChE'i tekrar etkin hale getirerek, serbest organofosfat moleküllerini bağlayarak ve antikolinergic olarak etki göstermektedir. PAM; etkisini nöromuskuler kavşakta gösterir, muskarinik belirtiler üzerine etkisi yoktur. Kan-beyin bariyerini geçemediğinden MSS üzerine etkisi görülmez (56).

Barsaklardan uzamış emilim ve yağ dokusundan yeniden dağılım nedeni ile organofosfatlar kanda 48 güne kadar ölçülebilir. Bu nedenle alımından günler veya haftalar sonra hastalarda AChE baskılanması ile ilgili bulgular oluşabilir. Bu tip olgularda PAM'in tekrar uygulanması ile kolinerjik bulgular, güçsüzlük ve paralizilerde düzelmenin olduğu bildirilmiştir (57). PAM İV, intramuskuler (İM), subkutan (SC), oral ve dilaltından (SL) kullanılabilir. Oral kullanımda 2-3 saatte, İM kullanımda 5-30 dk'da, İV kullanımda 15-30 dk'da plazmada zirveye ulaşır. Yarılanma ömrü İV uygulamada 1-2 saat, İM uygulamada 3 saattir. Oksimlerin % 20-30'u değişmeden böbrek yolu ile atılır. PAM uygulama dozları ile ilgili farklı görüşler vardır. İlk görüş yetişkinler için İV yoldan % 0.09 NaCl içinde 1-2 gr PAM uygulamaktır. Ancak hızlı uygulama yapılması yukarıda bahsedilen solunum depresyonu ve kalp durması gibi ciddi yan etkilere yol açabilir. Çocuklarda İV 20-40 mg/kg dozda 30 dk'dan uzun sürede verilir. Organofosfat zehirlenme bulguları devam ediyorsa önce 1. saatte; ardından 3-8 saat arayla ek doz uygulanır (58). Sürekli infüzyon ile tedavi daha çok kabul görmektedir. Bu yolun çocuklarda ve erişkinlerde güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Erişkin infüzyon dozu 250-500 mg/saattir. Hastanın klinik bulgularına göre doz ayarlanır (57). Çocuklarda ise dağılım hacmi fazla ve plazmadan temizlenmesi güç olduğundan doz uygulaması farklılık gösterir. Yükleme dozu 20-40 mg/kg 30 dk içinde uygulandıktan sonra 10-20 mg/kg/saat infüzyona devam edilir (59). PAM tedavisinin infüzyon ve bolus tarzda kullanılmasının karşılaştırıldığı bir çalışmada İV 1 gr PAM uygulama sonrası 1,5-2 saat içinde serum seviyesinin hızla düşerek 4 µgr/mL'den az olduğu gösterilmiş ve akut organofosfat zehirlenmesinde sürekli infüzyonun tercih edilen tedavi şekli olduğu sonucuna varılmıştır (60). Atropin ve PAM tedavisi AChE inhibisyonuna bağlı belirti ve bulgularda sinerjistik etki göstererek atropin gereksinimini azaltır. Atropin hızla muskarinik etkileri bloke ederken, PAM lokalizasyondan bağımsız olarak AChE enzimlerinin rejenerasyonunu sağlar. Bu da subakut ve kronik dönemdeki sekelleri önlemede yardımcı olur (61). PAM tedavisinin etkisiz olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Chung ve ark. (62) organofosfat

zehirlenmesi olan 30 hasta üzerinde atropin, atropin + PAM uyguladıkları çalışmada; yoğun bakım ünitesinde kalma ve solunum destek süresinde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Atropin ve PAM haricinde semptomlara yönelik olarak ilaçlar kullanılabilir. Nöbet gelişmesi durumunda barbituratlar veya fenitoin yerine benzodiazepinler özellikle de diazepam tercih edilmelidir. Solunum yetmezliği, pulmoner ödem, hepatit ve pankreatit gibi durumlarda da oluşan hastalığa yönelik tedavi uygulanır (63).

2.7.1. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)

CAPE, bal arısı tarafından yapılan balda bulunan ve antiinflamatuvar, antioksidan, antiviral, antikanser, antiapoptotik, immunmodulatuvar özellikleri daha önceki çalışmalarda ispatlanmış, flavonoid benzeri yapıda bir bileşiktir (64). Kafeik asitte olmayan bu özellikler CAPE'nin lipofilik olması ve dolayısıyla hücre membranlarından daha kolay geçebilmesine bağlanmıştır (65). CAPE'nin yapısı Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. CAPE'nin yapısal şekli

İnsan vücudundaki normal hücrelere karşı bilinen hiçbir zararlı etkisi bulunmayan CAPE halk arasında, sık tüketimi olan ve sağlığa yararlı özellikleri uzun yıllardan beri bilinen ancak üzerine bilimsel çalışmaların başlaması uzun zaman alan bir bileşiktir. CAPE intraperitoneal uygulandığı zaman yeterli kan konsantrasyonuna ulaşmaktadır. CAPE, kafeik asit ve fenetil alkol üzerinden asit ile esterifikasyon aracılığıyla kimyasal olarak da üretilmektedir. Canlılar üzerindeki bu olumlu etkileri çeşitli faktörlere dayandırılabilir. CAPE, 10 µmol/kg konsantrasyonda ksantin-ksantin oksidaz sistemini ve reaktif serbest oksijen radikali oluşumunu bloke etmektedir. Bu durum, yapılan birçok çalışmada poliansature yağ asitlerinin oksidasyonuna sekonder olarak oluşan

serum malondialdehit düzeyini anlamlı ölçüde düşürmesi ile doğrulanmaktadır (66). CAPE'nin protein tirozin kinaz, siklooksigenaz (non-spesifik olarak) ve lipooksigenaz aktivitesini baskıladığı ve böylece lipid peroksidasyonunu engellediği gösterilmiştir. CAPE, antioksidan özelliğini zincirinde bulunan iki hidroksil grubu ile sağlamaktadır. CAPE'nin antiinflamatuvar etkinliği yapılan çalışmalarda diklofenak ve hidrokortizon ile eşdeğer bulunmuştur (67). Nükleer faktör kappa B (NF-κB), rel mutagen ailesine bağlı bir transkripsiyon faktörüdür ve immünite ve inflamasyon yolağında rol oynayan pek çok geni aktive etmektedir (68). NF-κB'nin regülasyonunda bozulma graft versus host hastalığı, toksik şok, kanser ve akut inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojide rol oynar. Ayrıca apoptozis yolağında önemli bir ajandır (69). NF-κB proteinleri sitoplazmada inaktif olarak bulunmaktadır. Aktivasyon bakteriyel yapı taşları, oksidatif stres ve protein sentez inhibitörleri ile olmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri, NF-κB için ikincil haberci rolü oynamaktadır. CAPE, özgül olarak NF-κB'yi bloke ederek ve oksijen radikallerini bloke ederek başta Tumor Nekrozis Faktör alfa (TNF-α) olmak üzere birçok inflamatuvar ajanları bloke etmektedir. CAPE'nin glukokortikoid reseptör yolağından bağımsız olarak inflamatuvar hücrelerde apoptozisi önlediği de gösterilmiştir (70).

2.7.1.1. CAPE ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen radikalleri, başlıca araşidonik asit metabolizmasından, ksantin oksidaz sisteminden ve aktive olmuş nötrofillerden oluşur. Reaktif serbest oksijen radikalleri (başlıca hidroksil radikal ve superoksit anyon), membran lipidlerinin oksidasyonuna, protein denatürasyonuna, DNA bozulmasına ve sülfhidril enzim inaktivasyonuna yol açar. Bu durum membran geçirgenliğini arttırarak protein ve nükleik asit yıkımına ve en sonunda hücrenin yıkımına yol açar. En önemli serbest radikaller süperoksit hidroksil ve peroksil radikalleridir (71).

Yılmaz ve ark. (72) tarafından diyabetik ratların karaciğerinde lipid peroksidasyonuna (LPO) ve antioksidan enzim seviyelerine (SOD), CAPE'nin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada CAPE verilen diyabetik ratların karaciğerinde verilmeyen diyabetik ratlara oranla SOD ve katalaz aktivitelerinde azalma tespit edilmiş, ayrıca CAPE'nin LPO'yu azalttığı bildirilmiştir.

Yavuz ve ark.'ın (73) yaptığı bir çalışmada ise diyabetik sıçan modelinde diyabete bağlı cilt değişiklikleri ve CAPE tedavisinin hücre dışı matriks protein ekspresyonuna ve kollajen yapısına etkilerini incelemişler. Öncelikle streptozosin ile diyabet oluşturulmuş 12 sıçandan 6 tanesi içme suyuna CAPE eklenerek, diğerleri ise ilaçsız olarak 8 hafta boyunca izlenmiş, altı sıçan da sağlıklı kontrol olarak takip edilmiştir. Takip süresi sonunda cilt dokuları alınarak incelenmiş. Işık mikroskopi- sinde diyabetik sıçanlarda bazal membranda kalınlaşma, dermal ödem, vasküler membran kalınlaşması, endotel proliferasyonu ve perivasküler dejenerasyon gözlenmiştir. Tüm bu değişikliklerin CAPE tedavisi ile oluşmadığı izlenmiş ve sonuç olarak diyabetin neden olduğu ciltteki mikroskopik düzeydeki dejenerasyonun CAPE tedavisi ile engellendiği belirtilmiştir.

Lityum verilen ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada lityumun rat akciğerlerinde Malondialdehid (MDA) seviyesinde artma ve histopatolojik olarak peribronşial ve intraparakimal mononükleer hücre infiltrasyonları meydana getirdiği, oluşan bu toksik etkileri CAPE'nin azalttığı bildirilmiştir (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hayvan laboratuvarından temin edilen ağırlıkları ortalama 250-300 gr olan 40 adet erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındı.

3.1. Deney Grupları

Grup 1: Kontrol grubu (n: 10)

Grup 2: Diazinon verilen grup (n: 15)

Grup 3: Diazinon + 10 µmol/kg/gün CAPE verilen grup (n: 15)

Kontrol grubu olan Grup 1'e oral gavaj ile mısır yağı verildi,

Grup 2'ye 300 mg/kg Diazinon oral gavaj ile verildi. Diazinon mısır yağı içerisinde çözülerek kullanıldı.

Grup 3'e 300 mg/kg/gün Diazinon oral gavaj + 10 µmol/kg /gün CAPE IM yoldan verildi. Deney planı tablo 2'de verildi.

Tablo 2. Deney planı

	Verilen Kimyasal Madde ve Dozu	Veriliş Zamanı
Grup 1 (n: 10)	Sadece Mısır yağı	1. gün
Grup 2 (n: 15)	Mısır yağı + 300 mg/kg/gün Diazinon	1. gün
Grup 3 (n: 15)	Mısır yağı + 300 mg/kg Diazinon + 10 µmol/kg/gün CAPE	1. gün Diazinon + 30 dk sonra CAPE

Ratlar 1. günde tartıldı ve kaydedildi. Ratlar deney bitiminden 24 saat sonra dekapite edildi. Dekapite edilen ratlar diseke edilerek akciğerleri çıkarıldı ve fiksasyon için % 10'luk formaldehit içerisine kondu. Ratların akciğerlerine rutin histolojik doku takibi ve parafin bloklama Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Laboratuvarında yapıldı.

Grup 2 ve 3 yan etkiler açısından takip edildi ve oluşan yan etkiler kaydedildi.

3.2. Histolojik Doku Takibi

Diseksiyondan sonra % 10'luk nötral formalin solüsyonuna alınan akciğer dokuları fikse edildi ve örnekler yıkama işleminden sonra aşağıda gösterilen işlemlerden geçirildiler.

A. Dehidratasyon

<i>Alkol derecesi</i>	<i>Süre</i>
% 70	1 gece
% 80	1 saat
% 90	1 saat
% 96	1 saat
% 100	1 saat
% 100	1 saat

B. Şeffaştırma

Ksilol I	15 dk
Ksilol II	15 dk

C. İnfiltrasyon

Parafin + ksilol	10 dk
Yumuşak parafin (60 °C etüvde)	2 saat

D. Gömme

Parafin bloklama

Hazırlanan parafin bloklardan Lipshaw tipi kızaklı mikrotom ile 6 µm'lik kesitler alındı. Bu kesitler Hemotoksilen-Eozin ile boyandı. Daha sonra preperatlarda oluşan histopatolojik değişiklikler ışık mikroskopunda (Nicon Microscobe Eclipse E600W, Tokyo, Japan) değerlendirildi ve dijital kamera (Microscope Digitale Camera DP70, Tokyo, Japan) ile fotoğrafları çekildi. Daha sonra her preperat daha önceki literatürlerde yayınlanan skorlama metoduna göre bu değişikliklerin preperattaki dağılımının derecesine göre 0-3 arasında ve yoğunluğunun derecesine göre ise 0-3 arasında (0=

Değişiklik Yok, 1= Minimum Derecede, 2= Orta Derecede, 3= Yüksek Derecede) skorlandı (74,75). Sonra bu 2 değer toplanarak bir preperatta oluşan patolojilerin seviyesi 0-6 arasında belirlendi. Buna göre:

- 0- Değişiklik yok
- 1- Minimum seviyede değişiklik
- 2- Düşük seviyede değişiklik
- 3- Orta seviyede değişiklik
- 4- Şiddetli seviyede değişiklik
- 5- Yoğun seviyede değişiklik
- 6- Çok yoğun seviyede değişiklik olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Deney hayvanlarından alınan akciğer dokularına ait patolojilerin istatistiksel değerlendirmeleri için 'SPSS 6.0 For Windows' paket programı kullanıldı. Genel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için Kruskal-Wallis varyans analiz testi ve grupların ikişerli karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama±SS olarak verildi. İstatistiksel olarak $p < 0.001$ anlamlı kabul edildi. Grupların karşılaştırılmasında, bazı gruplardaki vaka sayısının azlığı nedeni ile nonparametrik testler kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan rat sayıları ve ortalama ağırlıklarının gruplara göre dağılımı Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Gruplara göre rat ağırlık ortalamaları (Gr+SS).

Rat Ağırlıkları	
Grup 1 (n: 10)	262.55±13.02
Grup 2 (n: 15)	268.35±10.76
Grup 3 (n: 15)	265.76±12.03

Her 3 grup arasında rat ağırlıklarının ortalamaları arasında fark yoktu ($p=0.000$). Ratlarda uygulamayı takiben 12. dk’dan itibaren yaygın titreme, gözlerde kızarıklık, batında distansiyon ve hareketsizlik gözlemlendi. Grup 2’de 1 adet rat uygulamayı takiben 2. saatte ve Grup 3’de 1 adet rat uygulamayı takiben 1. saatte kaybedildi.

Diğer ratlar kurban edildi ve alınan akciğer dokuları histopatolojik olarak incelenerek ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Her üç grup intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Grup 2’deki ratlarda histopatolojik bakıda intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon açısından Grup 1’deki ratlara göre skorlamada çok anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.000$).

Grup 3’deki ratlarda histopatolojik bakıda intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon açısından Grup 1’deki ratlara göre skorlamada çok anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.000$).

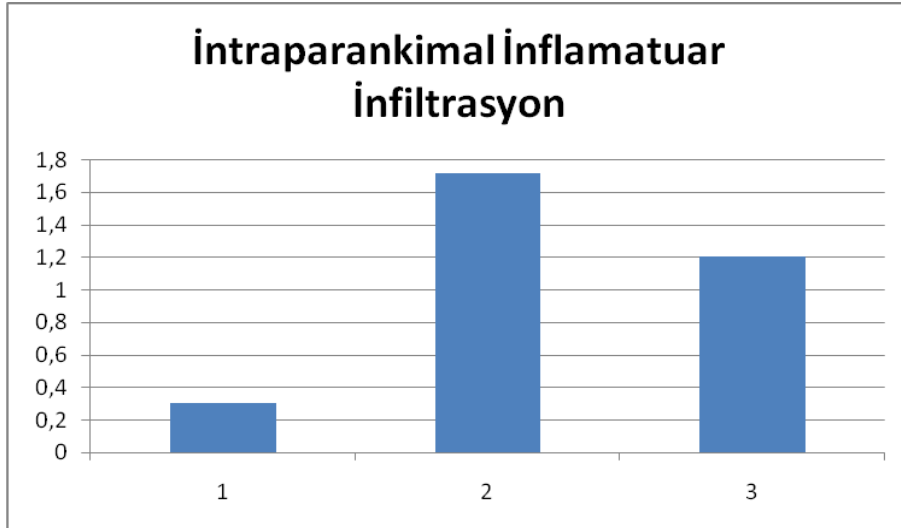
Grup 2 ve 3 arasında istatistiksel anlamda fark yoktu ($p=0.026$). Grupların intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon seviye skorları Tablo 4’de belirtilmiştir.

Tablo 4. Grupların intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon seviye skorları

Rat No	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	0	2	2
2	0	2	1
3	1	2	2
4	1	1	1
5	0	2	1
6	0	1	1
7	0	2	1
8	0	2	1
9	1	2	2
10	0	2	1
11		1	1
12		1	1
13		2	2
14		2	1

0- Değişiklik yok, 1- Minimum seviyede değişiklik, 2- Düşük seviyede değişiklik, 3- Orta seviyede değişiklik, 4- Şiddetli seviyede değişiklik

Her üç grubun intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon skor ortalamalarının karşılaştırması Şekil 3'te gösterildi.

**Şekil 3.** İntraparakimal inflamatuvar infiltrasyon skor ortalamaları

Her üç grup alveolar ve bronşial hemoraji açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Grup 2'deki ratlarda histopatolojik bakıda alveolar ve bronş hemoraji açısından Grup 1'deki ratlara göre skorlamada çok anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.000$).

Grup 3'deki ratlarda histopatolojik bakıda alveolar ve bronşial hemoraji açısından Grup 1'deki ratlara göre skorlamada çok anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.000$).

Grup 2 ve 3 arasında histopatolojik bakıda alveolar ve bronş hemoraji skorlamada anlamlı azalma gözlemlendi ($p=0.003$).

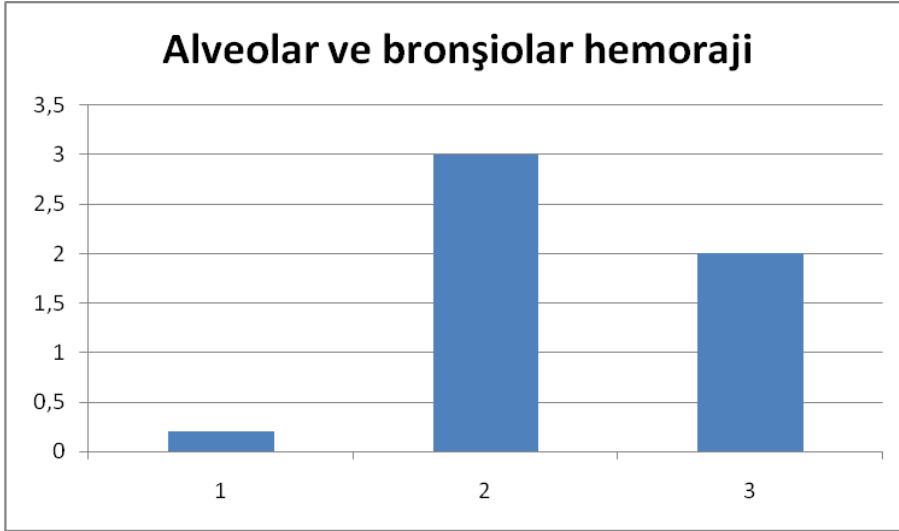
Grupların alveolar ve bronşial hemoraji seviye skorları Tablo 5'de belirtilmiştir.

Tablo 5. Grupların alveolar ve bronşial hemoraji seviye skorları

Rat No	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	0	3	3
2	0	4	3
3	0	3	2
4	0	2	1
5	1	3	1
6	0	3	2
7	0	3	2
8	0	3	2
9	0	4	3
10	1	2	3
11		3	1
12		3	1
13		4	2
14		3	3

0- Değişiklik yok, 1- Minimum seviyede değişiklik, 2- Düşük seviyede değişiklik, 3- Orta seviyede değişiklik, 4- Şiddetli seviyede değişiklik

Her üç grubun alveolar ve bronşial hemoraji skor ortalamalarının karşılaştırması Şekil 4'de gösterildi.



Şekil 4. Alveolar ve bronşolar hemoraji skor ortalamalarının grafiği

Her üç grup amfizematöz değişiklik açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Grup 2'deki ratlarda histopatolojik bakıda amfizematöz değişiklik açısından Grup 1'deki ratlara göre skorlamada çok anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.000$).

Grup 3'deki ratlarda histopatolojik bakıda amfizematöz değişiklik açısından Grup 1'deki ratlara skorlamada çok anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.000$).

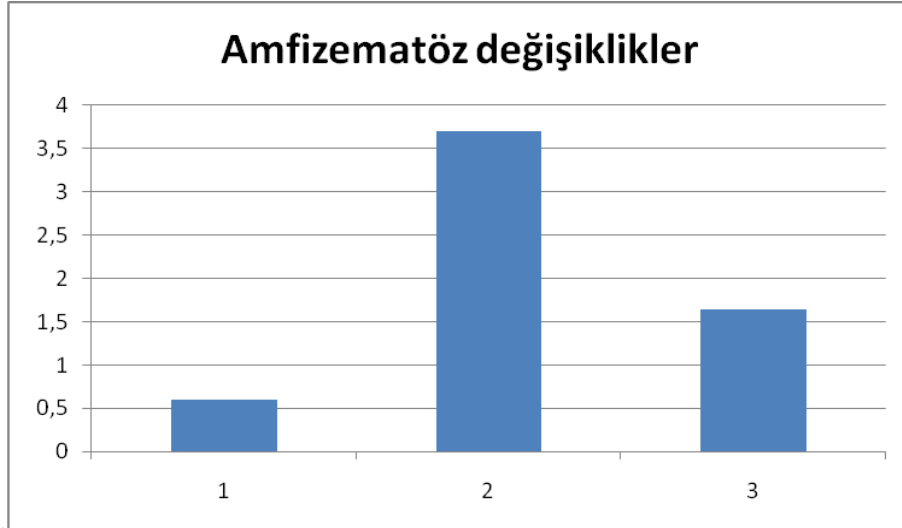
Grup 2 ve 3'deki ratlarda histopatolojik bakıda amfizematöz değişiklik açısından Grup 1'e göre çok anlamlı artış gözlemlendi ($p=0.000$).

Tablo 6. Tüm gruplardaki ratların amfizematöz seviye skorları

Rat No	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	4	2
2	1	3	1
3	1	4	2
4	0	3	2
5	0	4	1
6	1	4	2
7	1	4	2
8	1	4	2
9	0	3	1
10	0	3	1
11		4	2
12		4	2
13		4	2
14		4	1

0- Değişiklik yok, 1- Minimum seviyede değişiklik, 2- Düşük seviyede değişiklik, 3- Orta seviyede değişiklik, 4- Şiddetli seviyede değişiklik

Her üç grubun amfizematöz skor ortalamalarının karşılaştırması Şekil 5’de gösterildi.

**Şekil 5.** Amfizematöz değişiklik skor ortalamalarının grafiği

Her üç grup intraparakimal vasküler konjesyon (İVK) ve trombozis değişikliği açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Grup 2'deki ratlarda histopatolojik bakıda İVK ve trombozis skorlaması Grup 1'deki ratlara göre anlamlı artış gösterdi ($p=0.000$).

Grup 3'deki ratlarda histopatolojik bakıda İVK ve trombozis değişikliği açısından Grup 1'deki ratlara göre skorlamada artma anlamında fark vardı ($p=0.000$).

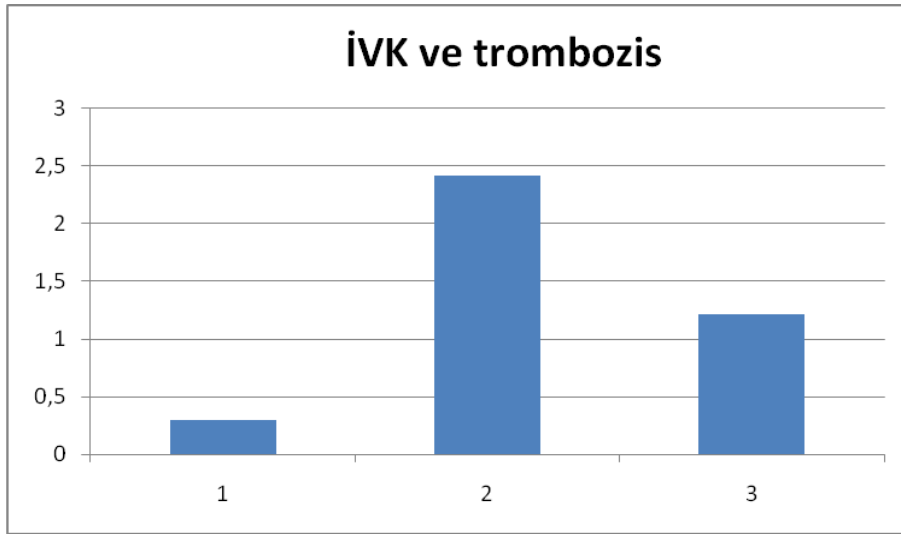
Grup 2 ve 3 arasında İVK ve trombozis değişikliği açısından anlamlı azalma vardı ($p=0.000$).

Tablo 7. Tüm gruplardaki ratların intravasküler konjesyon ve trombozis seviye skorları.

Rat No	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	0	2	1
2	1	3	1
3	0	2	1
4	1	2	1
5	0	3	1
6	0	3	2
7	0	3	1
8	0	3	1
9	0	2	2
10	1	2	1
11		3	1
12		2	1
13		2	2
14		2	1

0- Değişiklik yok, 1- Minimum seviyede değişiklik, 2- Düşük seviyede değişiklik, 3- Orta seviyede değişiklik, 4- Şiddetli seviyede değişiklik

Her üç grubun İVK ve trombozis skor karşılaştırması Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. İntravasküler konjesyon ve trombozis skor ortalamalarının grafiği

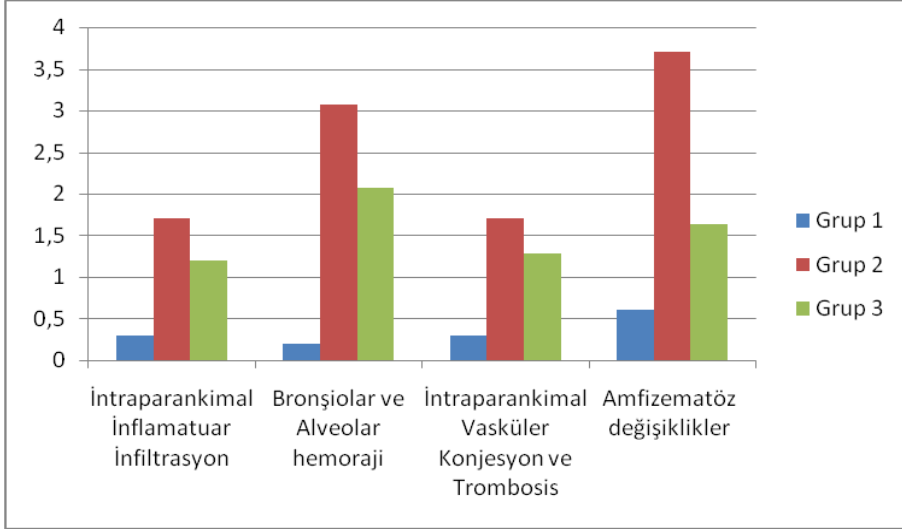
Gruplardaki tüm histopatolojik değişiklik skorlarının ortalama değerleri ve standart sapmaları aşağıda tabloda gösterilmiştir.

Tablo 8. Gruplardaki histopatolojik değişikliklerin ortalama değerleri ve standart sapmaları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
İntraparankimal İnflamatuar İnfiltrasyon	0,3±0,48	1,7±0,46 ^{a,b}	1,2±0,46 ^a
Bronşiyolar ve Alveolar hemoraji	0,2±0,42	3,07±0,61 ^{a,b}	2,07±0,82 ^a
Amfizematöz değişiklikler	0,3±0,48	1,71±0,51 ^{a,b}	1,28±0,42 ^a
İVK ve Trombozis	0,6±0,51	3,71±0,46 ^{a,b}	1,64±0,49 ^a

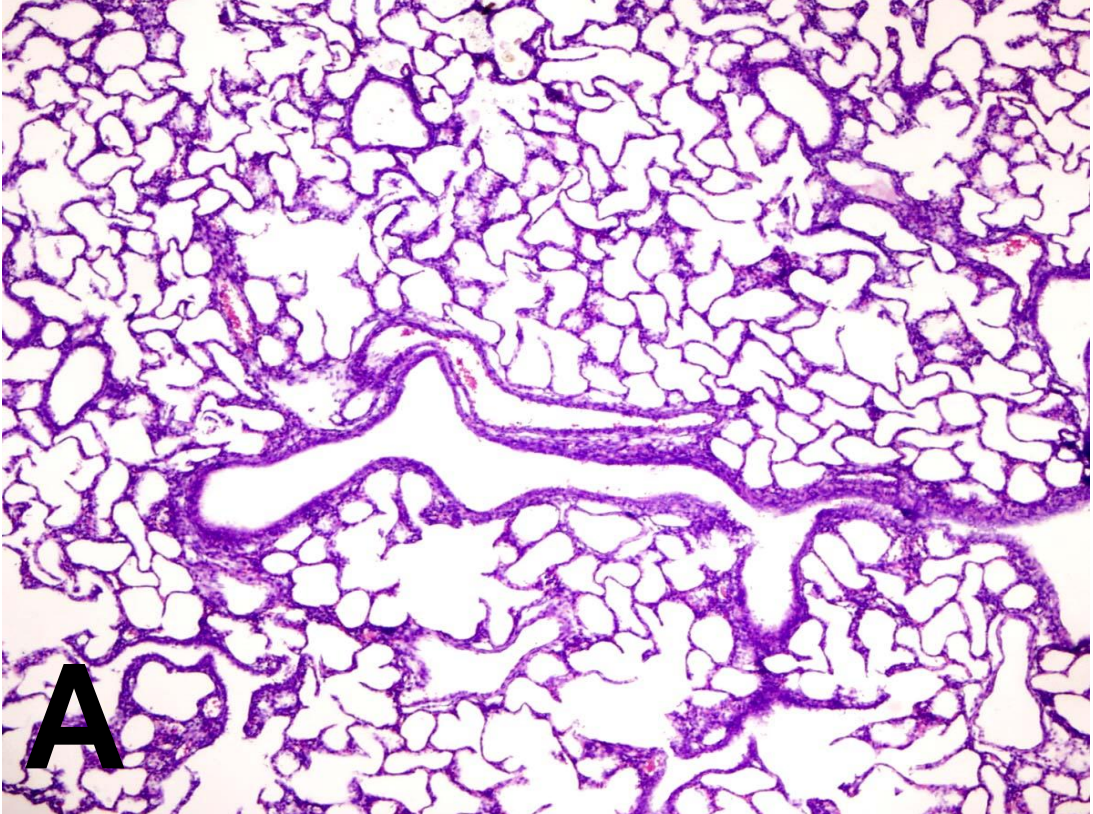
^a Grup 2 ve Grup 3’ün Grup 1 ile karşılaştırıldığında p=0.000 olarak anlamlılık düzeyleri

^b Grup 3’ün Grup 2 ile karşılaştırıldığında p=0.000 olarak anlamlılık düzeyleri

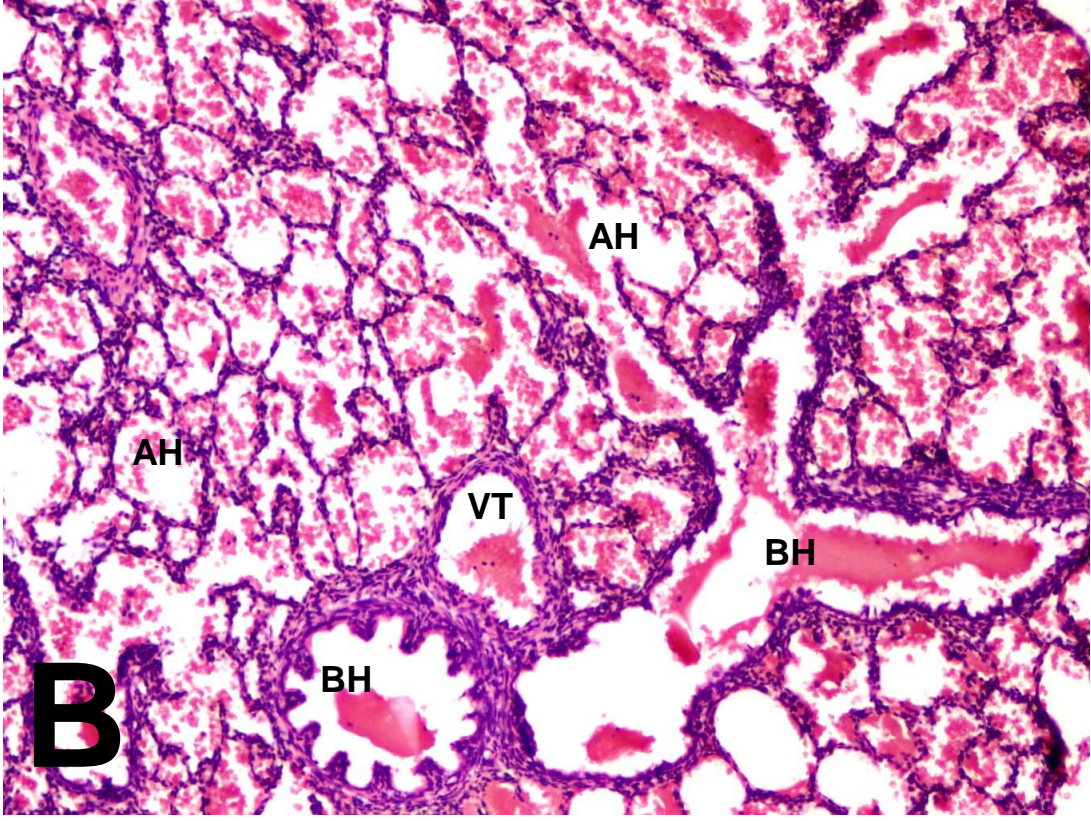


Şekil 7. Gruplardaki histopatolojik değişikliklerin gruplar arası karşılaştırılması

Histopatolojik kesitlerde akciğer dokusuna ait kesitlerde gözlenen resimler aşağıda örneklenmiştir.

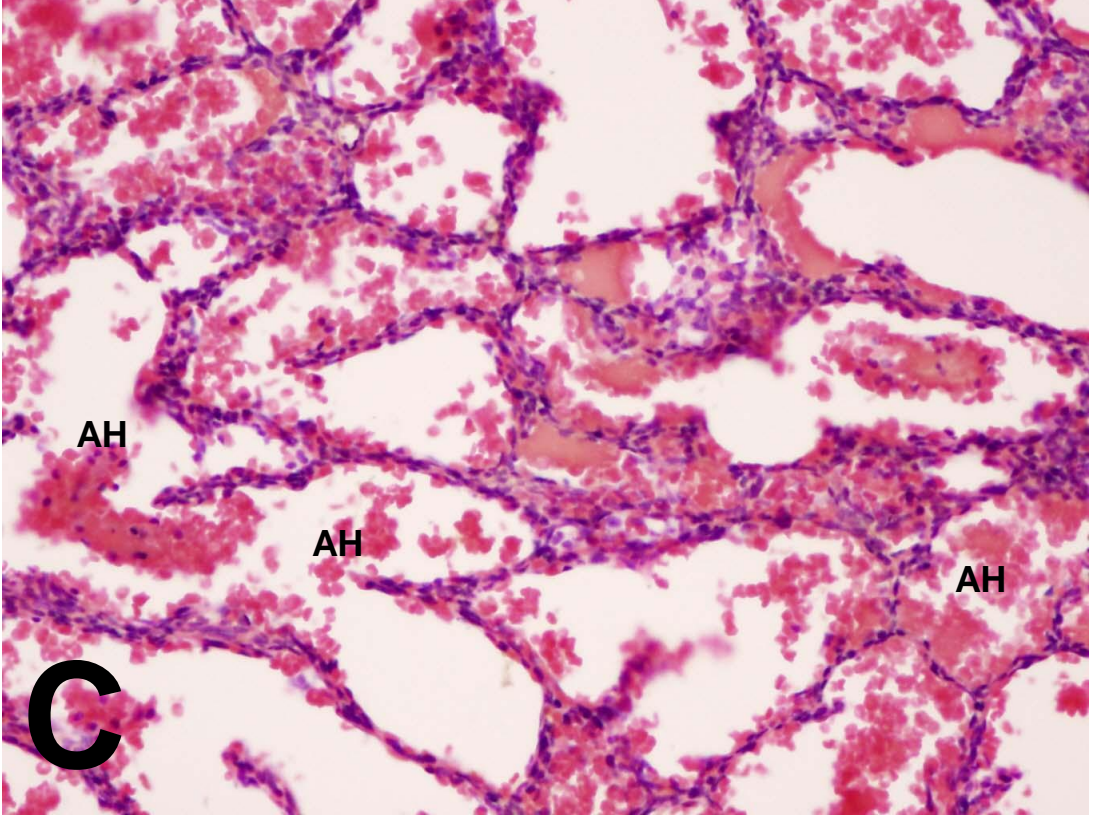


Resim 1 (A). Kontrol grubu normal akciğer dokusu histopatolojik görüntülemesi, (H&E, x40)



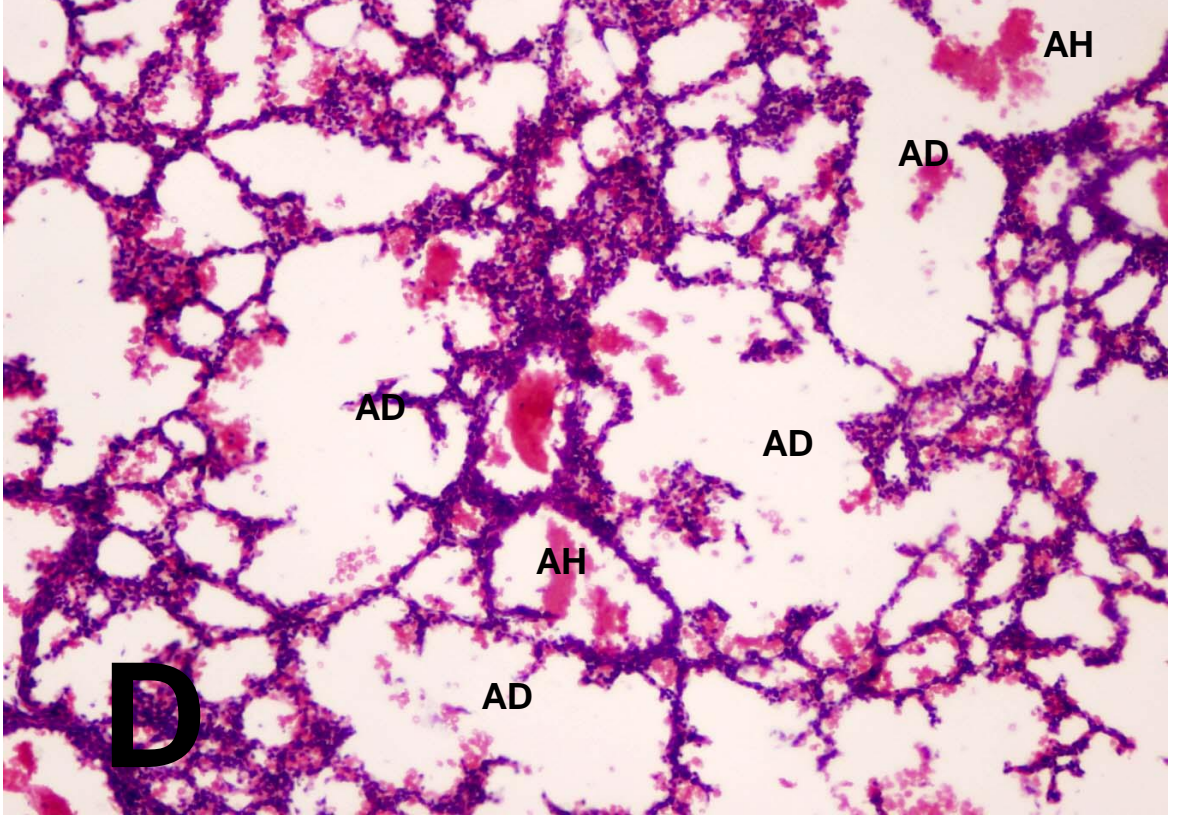
Resim 2 (B). Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu histopatolojik görüntülemesi (H&E, x40).

BH; Bronşiyolar Hemoraji
AH; Alveolar Hemoraji
VT; Vasküler Trombosis



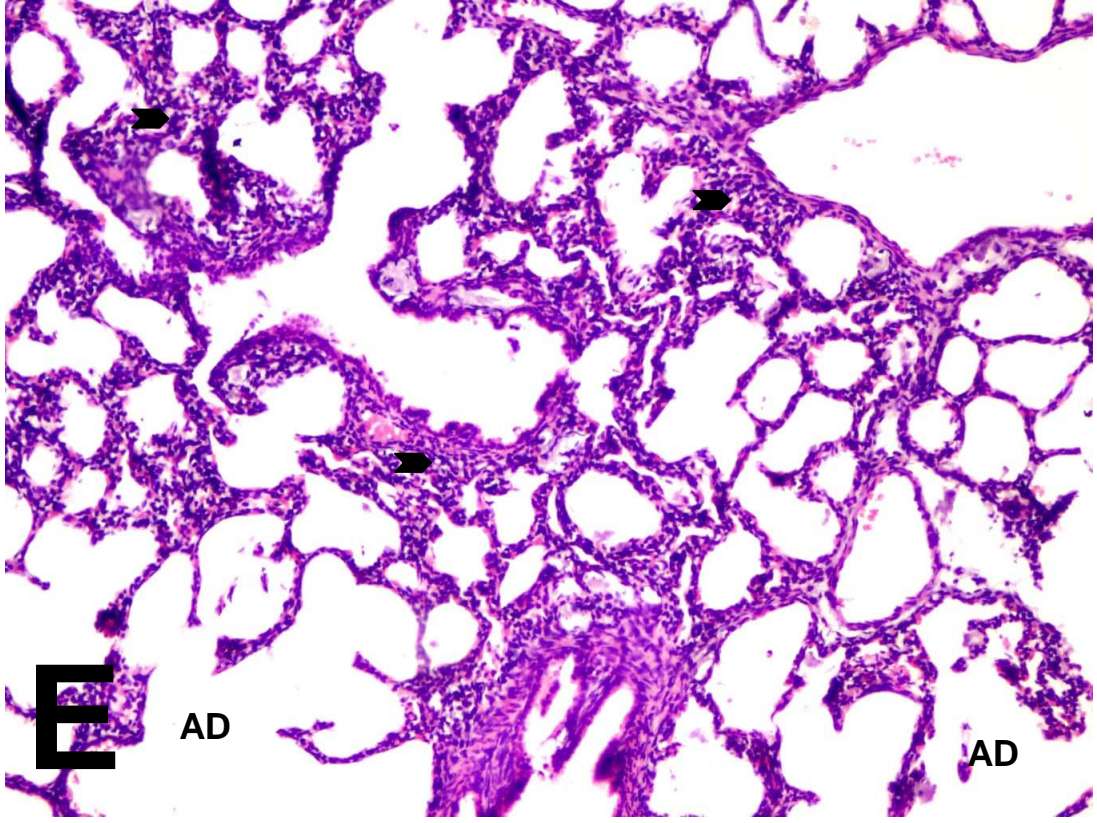
Resim 3 (C). Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu histopatolojik görüntülemesi (H&E, x200).

AH; Alveolar Hemoraji



Resim 4 (D). Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu histopatolojik görüntülemesi (H&E, x40).

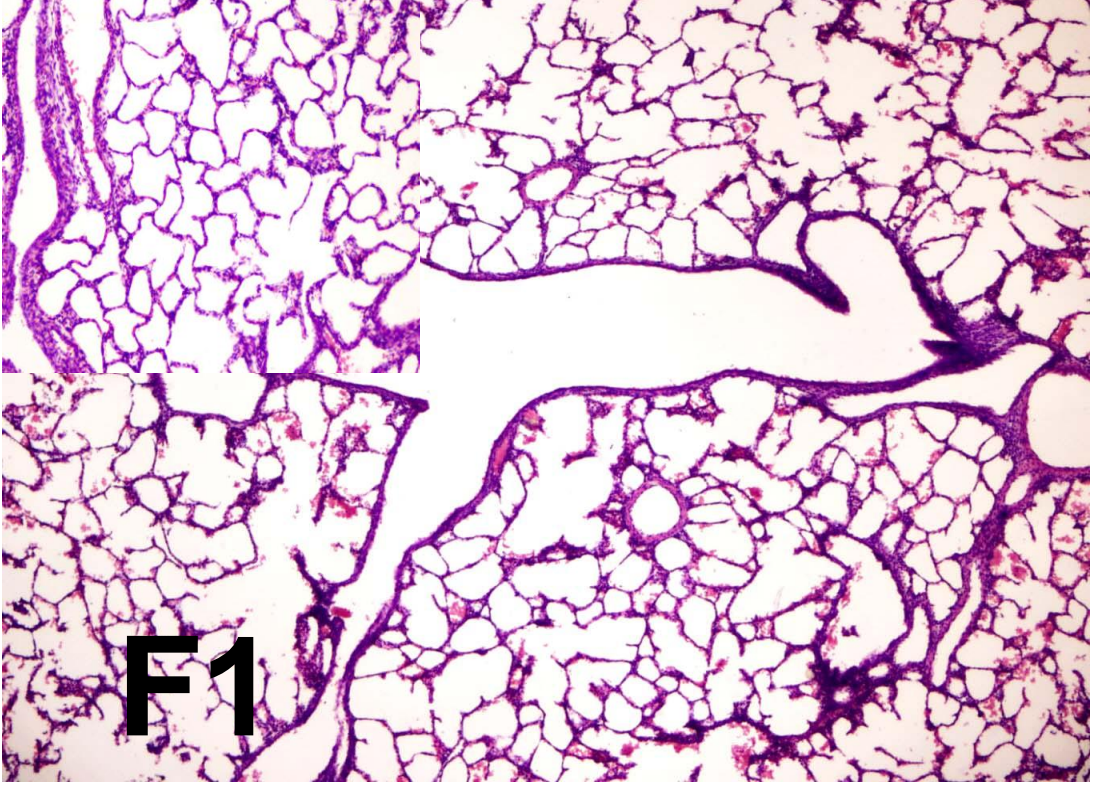
AD; Amfizematöz değişiklikler
AH; Alveolar Hemoraji



Resim 5 (E). Diazinon verilen gruba ait akciğer dokusu histopatolojik görüntülemesi (H&E, x40).

AD; Amfizematöz değişiklikler

➤ : İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon



Resim 6 (F1). Diazinon + CAPE verilen gruba ait akciğer dokusu (F1;H&E, x40)

İntraparankimal inflamatuvar infiltrasyon, bronşiyolar ve alveolar hemoraji, intraparenkimal vasküler konjesyon ve trombozis, amfizematöz değişikliklerde azalmalar gözlenmektedir

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Pestisitler amaçlanan hedefleri dışında çevreye yayılarak, çevre kirliliğine sebep olmaktadır. İçilen suda, yenilen meyve ve sebzelerde kalıntılar oluşturarak, insan sağlığına toksik yönde zararlı etkiler göstermektedir. Diazinon özellikle Isparta bölgesinde elma ağaçlarının zararlı böceklerine karşı en çok kullanılan organofosfatlardan birisidir (12). Dolayısıyla bu bölgede yaşayan ya da elma tarımı ile uğraşan kişilerin Diazinona maruz kalmaları ve bu vesile ile sağlık kurumlarına başvurmaları da muhtemeldir.

Organofosfatlar, asetilkolinesterazların irreversibl inhibitörlerindedir ve kolinerjik reseptörlerde asetilkolin birikimine neden olur. Santral solunum depresyonu, solunum kaslarında zayıflık, bronkospazm ve bronşiyal sekresyon kombinasyonu ile oluşan solunum yetmezliği yaygın ölüm nedenidir. Olguların çoğunluğu uygun ilk yardım veya yoğun bakım tedavisinden sonra yaşama dönmektedir (12-15). Merkezi sinir sistemi, karaciğer, pankreas, testis, tiroid gibi birçok doku ve organ sistemi üzerinde olumsuz etkileri vardır (1,4,6,8,35,38).

Çalışmamızda diazinona maruz kalan ratlardaki akciğer dokusunda oluşan histopatolojik bulgular ve bu değişikliklere CAPE'nin olası etkileri araştırıldı.

Pestisit zehirlenmelerinde kolinerjik etkilere bağlı olarak bulantı kusma gibi gastrointestinal sistem bulguları yanında anksiyete, tremor, başağrısı, deliryum, nöbet gibi nörolojik bulgular da görülmektedir (12). Breslin ve ark. (76) yaptıkları bir çalışmada bir organofosfat olan klorprifosa maruz kalan ratlarda titreme ve tükürük salgısında artma gözlemişlerdir. Farag ve ark. (77), hamile 344 ratta 7, 15, ve 28 mg/kg/gün dimethoate gebeliğin 6-15. günleri arasında oral gavajla verilmiş; maruz kalan ratlarda titreme, zayıflık, tükürük salgısında artış ve iştah azalması ve kilo kaybı gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da diazinon verilen ratlarda oral gavajdan 12 dk sonra titreme, tükürük salgısında artış, istahsızlık gözlemlendi.

Srivastava ve ark. (78) yaptıkları bir çalışmada organofosfatlı insektisitlerden dimethoate gebe ratlara gebeliğin 6-20. günleri arasında oral olarak 3.75, 7.5, 15 ve 30 mg/kg/gün verilmiş ve yüksek doza maruz kalan ratlarda ölüm tespit etmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde diazinon verilen Grup 2 de 1 rat uygulamayı takiben 2. saatte ve Grup 3’de 1 rat uygulamayı takiben 1. saatte öldü.

Organofosfatların olası histopatolojik etkileri çok çeşitli organ ve sistemler üzerinde araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Yaptığımız literatür taramasında pankreas, karaciğer, tiroid dokusu ve testis üzerinde oluşan değişiklikler ile ilgili deneysel çalışmalara rastladık. Çalışmamızda diazinona maruz kalan ratların akciğer dokusunda oluşan histopatolojik değişiklikler değerlendirilmiştir.

Öncü ve ark. (79) 40 adet Wistar albino rat üzerinde yaptıkları çalışmada deney grubuna bir organofosfat olan klorprifos-etil (41 mg/kg) iki eşit dozda iki gün intragastrik uygulamışlar ve ratların karaciğerlerinde histopatolojik olarak perivasküler alanlarda artmış mononükleer ve polimorfonükleer hücre artışı, portal alanlarda safra kanalı proliferasyonu, mast hücre hiperplazisi ve kollajen artışı gözlemişlerdir. Yine bazı santral venlerin çevresinde karışık hücre infiltrasyonları, sinüzoidal dilatasyon ve bağ dokusunda kalınlaşma tespit edilmiştir.

Panieri ve ark. (5) yaptığı çalışmada organofosfatların pankreas dokusu üzerine toksik etki yaptığı histolojik olarak gösterilmiştir. Ural ve ark. (8) yaptığı çalışmada diazinon verilen ratların testis dokusunda patolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Whitney ve ark. (37) yaptığı retrospektif çalışmada ise 16529 hasta incelenmiş ve organofosfat alımı ile hipotiroidi geliştiği gösterilmiştir.

Organofosfatların toksik etkileri klinikte de çok yer bulan ve bizim çalışmamıza da konu olan akciğer dokusu üzerinde de araştırmacıların deneysel çalışmalarına konu olmuştur. Klinik anlamda yoğun bakım ünitelerinde organofosfat zehirlenmeleri sonucunda en sık morbidite ve mortalite oranı solunum sistemi komplikasyonları dolayısı ile olmaktadır (26). Biz de bu anlamda planladığımız deneysel çalışmada akciğer dokusu üzerindeki toksik etkiler üzerinde yoğunlaşmayı tercih ettik. Yaptığımız literatür taramasında akciğer dokusu üzerine odaklanmış deneysel çalışma sayısının kısıtlı olduğunu gözlemledik.

Karaöz ve ark.’nın (80) yaptıkları bir çalışmada 6 gün boyunca ratlara klorprifos verilmiş ratların akciğerlerinde 6. günün sonunda histopatolojik olarak; peribronşial ve perivasküler alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonları ve bağ dokusunda kalınlaşma tespit edilmiştir.

Xiuli C. ve ark. (83) bir herbisit olan paraquatla yaptığı çalışmada 24 rat 4 gruba ayrılmış grup 1'e serum fizyolojik, grup 2'ye 3 gün, grup 3'e 7 gün, grup 4'e 21 gün 40 mg/kg paraquat verilmiş ve akciğer histolojisine bakılmış alveolar kollaps, selüler infiltrasyon ve kollajen birikimi görülmüştür.

Lainee P. ve ark. (44) anestezi altında entübe edilen köpeklere intravenöz verilen organofosfat ajanların akciğerde inflamatuvar/eksüdatif infiltrasyon ve alveolar epitelyal/endotelyal bariyeri hasarlandırğını gösterilmiş, kapiller permeabilite artışı ve pulmoner ödeme sebep olan değişiklikler gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da diazinon verilen ratların akciğer dokularında ödem ve intravasküler konjesyona ait bulgular gözlendi. Bizde çalışmamızda buna benzer intraparakimal infiltrasyon tesbit ettik.

Literatür taramamızda organofosfatların klinik düzeyde solunum sistemi üzerindeki etkileri ile ilgili çok çeşitli vaka sunumu ve retrospektif taramanın mevcut olduğunu gözlemledik.

Chakraborty ve ark. (82) Hindistan'da 724 kişi üzerinde yaptığı çalışmada kronik organofosfata maruz kalan kişilerde öksürük, bronşit, nefes darlığı, sinüzit, soğuk algınlığı, astım oranlarında artmalar olduğu gösterilmiştir. Heel ve ark. (83) vaka sunumunda akut organofosfat zehirlenmesi sonrası bilateral weezing, bronşiyal sekresyonda artma, solunumun yüzeyleşmesi ve solunum yetmezliğinin nikotinik reseptörlerin uyarılması sonucu oluşabileceği ve respiratuvar kasların paralizisi sonucu hastaların mekanik ventilatöre ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir.

Fidan ve ark. (84) organofosfat intoksikasyonu sonrası pulmoner ödem gelişen olgu kan gazı kötüleşmesi üzerine entübe edilmiş ve 4 gün mekanik ventilatöre bağlı kalan hasta atropin ve PAM tedavisi sonrası düzelererek ekstübe edilmiştir.

CAPE, propolis ekstresinin aktif bir bileşenidir. 10 µmol konsantrasyonda invitro koşullarda nötrofiller veya ksantin/ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerini tamamen bloke eder. CAPE, bal arısı tarafından yapılan balda bulunan ve antiinflamatuvar, antioksidan, antiviral, antikanser, antiapoptotik, immunmodülatuar ve thimus aktivitesi ile bağışıklık sistemini harekete geçiren özellikleri daha önceki çalışmalarda ispatlanmış, flavonoid benzeri yapıda bir bileşiktir (73).

Ögetürk ve ark. (85) karbon tetraklorid verilen ratların böbreklerinde; renal korteks içinde glomerüller ve tubüller dejenerasyon, interstitial mononükleer hücre

infiltrasyon, peritübüler kan damarları içinde vasküler tıkanıklık ve fibrosiz gibi histopatolojik değişiklikler gözlemişler ve bu histopatolojik değişikliklerin karbon tetrakloide + CAPE ile verildiği grupta ise düzeldiğini tespit etmişlerdir.

Yılmaz ve ark. CAPE verilen diyabetik ratların karaciğerinde verilmeyen diyabetik ratlara oranla SOD ve katalaz aktivitelerinde azalma tespit edilmiş ayrıca CAPE'nin LPO'yu azalttığı bildirilmiştir (73).

Yılmaz ve ark. (85) bir başka çalışmalarında sisplatin nefrotoksitesi üzerine CAPE'nin koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada 22 adet rat üç gruba ayrılmış, Grup-I (n=6): sadece intraperitoneal izotonik NaCl; Grup-II (n=9): tek dozda 7 mg/kg sisplatin ve Grup-III (n=7): sisplatin uygulamasından 2 gün önce başlamak üzere CAPE 10 µmol/kg 1x1 intraperitoneal yolla 7 gün verildi. Yedinci gün anestezi altında dekapite edilerek öldürülen ratların böbrek dokuları alındı. Böbrek dokusunda hekzokinaz (HK), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), laktat dehidrogenaz (LDH) ve malat dehidrogenaz (MDH) aktiviteleri spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve CAPE'nin koruyucu rolü gösterilmiştir.

Uz ve ark.'ın (87) yaptığı çalışmada deneysel olarak iskemi-reperfüzyon oluşturulan sıçan karaciğerlerinde karbohidrat metabolizmasının önemli enzimleri olan hekzokinaz (HK), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD), 6-fosfoglukonat dehidrogenaz (6PGD), laktat dehidrogenaz (LDH) ve malat dehidrogenaz (MDH) enzimleri çalışılmış ve bu enzimlerin aktivitelerine E vitamini ve CAPE'in etkileri araştırılmışlar. İskemi reperfüzyon gruplarına izotonik, E vitamini ve CAPE intraperitoneal olarak uygulamış ve CAPE'nin, E vitaminine göre hasarlı dokuda glikoliz ve pentoz fosfat yolunun bütünlüğünü daha iyi koruduğu ve hasarı azalttığını göstermişlerdir.

Erarslan ve ark.'ın (88) yaptığı çalışmada ratlarda asetik asitin neden olduğu kolitte CAPE'nin antioksidan parametrelere ve kolit gelişimi üzerine etkileri değerlendirilmiş. CAPE'nin biyokimyasal olumlu etkileri gözlenmiştir.

Şahin ve ark.'ın (74) yaptığı bir çalışmada lityum verilen ratların akciğerlerinde oluşan peribronşial ve intraparakimal lenfosit ve makrofaj infiltrasyonlarını CAPE'nin azalttığı tespit edilmiştir.

Özyurt ve ark. (89) yaptığı başka bir çalışmada akciğerde bleomycinin oluşturduğu pulmoner fibrosisi CAPE'nin azalttığı tespit ettiler. Çalışmada 14 gün

bleomisin uygulanan ratların akciğerlerinde patolojik değişiklikler olduğu, CAPE verilen grupta ise akciğerlerin kontrol grubuna benzer olduğu gösterilmiştir.

CAPE ile ilgili yapılmış tüm bu organ toksisitesi çalışmalarına rağmen yaptığımız geniş literatür taramalarında diazinon ilişkili doku hasarı üzerinde CAPE'nin etkinliğini araştıran deneysel model çalışmalarına rastlamadık. Biz de klinikte yoğun bakım ünitelerinde son derece sık takip ettiğimiz ve morbiditesi yüksek olan organofosfat zehirlenmelerinde organ hasarının büyük oranını kapsayan akciğer hasarı üzerinde CAPE'nin olası etkinliğini planladığımız deneysel modeli araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda kontrol grubunda normal histolojik akciğer görüntüsü gözlenmiştir. Diazinon alan Grup 2'de ise intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşolar hemoraji, intraparakimal vasküler konjesyon ve trombozis, amfizematöz değişiklikler gözlenmiştir. Diazinon ve CAPE'nin birlikte verildiği Grup 3'te oluşan bütün histopatolojik değişikliklerde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve CAPE'nin diazinon ile birlikte verilmesi lipid peroksidasyonunu azaltarak akciğerde oluşan histopatolojik değişiklikleri düzelttiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak diazinonun ratların akciğer dokularında histopatolojik olarak intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşolar hemoraji, intraparakimal vasküler konjesyon ve trombozis, amfizematöz değişikliklere neden olduğu ve oluşan bu histopatolojik değişiklikleri CAPE'nin azalttığı tespit edilmiştir. Gerek diazinon ilişkili akciğer hasarı gerekse bu hasar üzerine CAPE'nin antioksidan etkinliği ile ilgili yapılmış çalışmaların azlığı dolayısı ile daha geniş serilerde planlanmış deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Kafeik asit fenetil ester (CAPE)'in diazinonun yaptığı akciğer hasarı üzerinde koruyucu etkisinin araştırılması

Diazinon yaygın olarak kullanılan organofosfatlı bir insektisittir. Organofosfatların sinir sistemine, metabolik ve endokrin sisteme, kardiovasküler sisteme ve ürogenital sisteme zararlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Kafeik asit fenetil ester (CAPE) antiinflamatuar, antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri olan bir ajandır. Bu çalışmada Diazinon'a maruz kalan ratların akciğerlerinde oluşan histopatolojik değişiklikler ve bu değişikliklere CAPE'nin etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda Wistar Albino türü 35 rat Grup 1: kontrol grubu, Grup 2: 300 mg/kg diazinon verilen grup, Grup 3: 300 mg/kg diazinon + 10 µmol/kg CAPE verilen grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Akciğer örneklerinde rutin histopatolojik inceleme yapıldı.

Diazinona maruz kalan ratların akciğerlerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde intraparakimal inflamatuvar infiltrasyon, alveolar ve bronşiyolar hemoraji, intraparakimal vasküler konjesyon ve trombozis, amfizematöz değişiklikler gözlemlendi. Diazinon ve CAPE'nin birlikte verildiği ratlarda ise bu patolojilerde anlamlı azalmalar tespit edildi.

Sonuç olarak diazinon ilişkili akciğer hasarında CAPE uygulanmasının etkinliğinin ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diazinon, CAPE, Histopatoloji, Akciğer, Rat.

SUMMARY

Researching the preventative effect of the Cafeic asit fenetil ester on diazinon related lung damage

Diazinon is a wide spread used organophosphate Insecticide It has benn known that Organophosphates have harmful effects on neurologic, metabolic, endocrin, cardiovascular and urogenital systems. Cafeic asit fenetil ester (CAPE) is an agent that has antienflamatuar, antimicrobial and antioxidant properties. In this study histopathologic change in the lung tissue of diazinon exposed rats and the effect of CAPE on these changes were investigated.

Thirty five Wistar Albino rats were divided into 3 groups as Group 1: Control group, Group 2: 300 mg/kg diazinon applied group and Group 3: 300 mg/kg diazinon and 10 μ mol/kg CAPE applied group. Routine histopathologic analysis was made on lung specimens.

Significant intraparankimal enflamatuar infiltration, alveolar and bronchial hemorrhage, intraparankimal vascular congestion and thrombosis and emphysematous changes were observed in diazinon group compared to control group. Significant decreases in these histopathologic changes were observed in Diazinon and CAPE applied group.

As a conclusion we think that the efficiency of CAPE on diazinon related lung damage should be supported with further studies.

Keywords: Diazinon, CAPE, Histopathology, Lung, Rat.

KAYNAKLAR

- 1- Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM*. 2000;93(11): 715-31.
- 2- Yücel Ü. Pestisitlerin insan ve çevre üzerine etkileri. Ankara Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi, Nükleer Kimya Bölümü. Ankara, 2005. www.cshtr.com/pestisitlerin-insan-ve-cevre-uzerine-etkileri-t11482.html-87k (en son ziyaret edilen tarih: 6/08/2011).
- 3- Sutcu R, Altuntas I, Buyukvanli B, Akturka O, Ozturka O, Koylu H, Delibas N. The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat erythrocytes: role of vitamins E and C. *Toxicol Ind Health*. 2007;23(1):13-7.
- 4- Panieri E, Krige JE, Bornman PC, Linton DM. Severe necrotizing pancreatitis caused by organophosphate poisoning. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25(2):463-5.
- 5- Weizman Z, Sofer S. Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication. *Pediatrics*. 1992;90(2 Pt 1):204-6.
- 6- Wu HX, Evreux-Gros C, Descotes J. Diazinon toxicokinetics, tissue distribution and anticholinesterase activity in the rat. *Biomed Environ Sci*. 1996;9(4):359-69.
- 7- Ural M, Özgüner M, Büyükvanlı B, Kuplay H, Köylü H. Akut diazinon toksisitesinin testis dokusunda oluşturduğu histolojik değişiklikler ve bu değişikliklere C vitamini ve E Vitaminin etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*. 2006;13(2):22-5.
- 8- Ueyama J, Wang D, Kondo T, Saito I, Takagi K, Takagi K, Kamijima M, Nakajima T, Miyamoto K, Wakusawa S, Hasegawa T. Toxicity of diazinon and its metabolites increases in diabetic rats. *Toxicol Lett*. 2007;170(3): 229-37.
- 9- Biray Ç, Gündüz C, Yılmaz B, Şahin F, Topçuoğlu N. Propolis ve etken maddeleri olan Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE) ve Sinamik Asitin, insan T hücreli akut lenfoblastik lösemi hücre dizisi (CCRF-CEM)'de sitotoksik ve apoptotik etkinliğinin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg*. 2006;45(2):83-92.
- 10- Bajgar J, Kuca K, Jun D, Bartosova L, Fusek J. Cholinesterase reactivators: the fate and effects in the organism poisoned with organophosphates/nerve agents. *Curr Drug Metab*. 2007;8(8):803-9.
- 11- Sataloğlu N, Aydın B, Turla A. Pestisit zehirlenmeleri. *TSK Koruyucu Hek imlik Bülteni*. 2007;6(3):169-74.
- 12- Tiryaki O, Canhilal R, Horuz S. Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2010;26(2):154-69.
- 13- Aktar MW, Sengupta D, Chowdhury A. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards. *Interdiscip Toxicol*. 2009;2(1):1-12.
- 14- Özcan N, İkinçioğulları D. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 yılı çalışma raporu özeti. *Türk Hij. Den. Biyol. Derg*. 2009;66(3-Ek 3):29-58.
- 15- Güler Ç, Çobanoğlu Z. Pestisitler. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayınları, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No: 52, Ankara. 1997:9-132.

- 16- Nagami H, Nishigaki Y, Matsushima S, Matsushita T, Asanuma S, Yajima N, Usuda M, Hirose M. Hospital-based survey of pesticide poisoning in Japan, 1998-2002. *Int J Occup Environ Health*. 2005;11(2):180-4.
- 17- Abdollahi M, Jalali N, Sabzevari O, Hoseini R, Ghanea T. A retrospective study of poisoning in Tehran. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997;35(4):387-93.
- 18- Eyer P, Szinicz L, Thiermann H, Worek F, Zilker T. Testing of antidotes for organophosphorus compounds: experimental procedures and clinical reality. *Toxicology*. 2007;233(1-3):108-19.
- 19- Nozaki H, Aikawa N. Sarin poisoning in Tokyo subway. *Lancet*. 1995;345(8962):1446-7.
- 20- Jeyaratnam J, de Alwis Seneviratne RS, Copplestone JF. Survey of pesticide poisoning in Sri Lanka. *Bull World Health Organ*. 1982;60(4):615-9.
- 21- Delen N, Tosun N, Toros S, Öztürk S, Yücel A, Çalı S. Tarım ilaçları kullanımını ve üretimi. Türkiye Ziraat Mühendisliği IV. Teknik Kongresi. T.C. Ziraat Bankası Kültür Yayınları 1995 No: 26, 1015-1028.
- 22- Faiz MS, Mughal S, Memon AQ. Acute and late complications of organophosphate poisoning. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011 May;21(5):288-90.
- 23- Eddleston M, Karalliedde L, Buckley N, Fernando R, Hutchinson G, Isbister G, Konradsen F, Murray D, Piola JC, Senanayake N, Sheriff R, Singh S, Siwach SB, Smit L. Pesticide poisoning in the developing world: a minimum pesticides list. *Lancet*. 2002;360(9340):1163-7.
- 24- Eddleston M. The pathophysiology of organophosphorus pesticide self-poisoning is not so simple. *Neth J Med*. 2008;66(4):146-8.
- 25- Sarıtas A, Çakır Z, Aslan Ş. Organofosfat ve karbamat zehirlenmeleri. *EAJM*. 2007;39:55-9.
- 26- Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 yılı çalışma raporu özeti. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2009; 66 (3) Ek 3
- 27- Al B, Nezir Güllü M, Küçüköner M, Aldemir M, Güloğlu C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine organofosfat zehirlenmeler ile başvuran hastaların demografik özellikleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2006;4(1):5-13.
- 28- Sahin HA, Sahin I, Arabaci F. Sociodemographic factors in organophosphate poisonings: a prospective study. *Hum Exp Toxicol*. 2003;22(7):349-53.
- 29- Çetin NG, Beydilli H, Tomruk Ö. Acil servise başvuran intoksikasyon olgularının geriye dönük analizi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg*. 2004;11(4):7-9.
- 30- Liem FE, Cypher RL, Lehr MJ. EPA's state of affairs for the GLP program fiscal year 1998. *Qual Assur*. 1999;7(2):123-9.
- 31- Calvert GM, Plate DK, Das R, Rosales R, Shafey O, Thomsen C, Male D, Beckman J, Arvizu E, Lackovic M. Acute occupational pesticide-related illness in the US, 1998-1999: surveillance findings from the SENSOR-pesticides program. *Am J Ind Med*. 2004;45(1):14-23.
- 32- Wester RC, Sedik L, Melendres J, Logan F, Maibach HI, Russell I. Percutaneous absorption of diazinon in humans. *Food Chem Toxicol*. 1993;31(8):569-72.

- 33- Çukurova Ü. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Web Sitesi "Reanimasyon Ders Notları" <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/reanimasyonnot/zehirlen.htm> (29.04.2007).
- 34- Johnson FO, Atchison WD. The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*. 2009;30(5):761-5.
- 35- Shahar E, Bentur Y, Bar-Joseph G, Cahana A, Hershman E. Extrapyramidal parkinsonism complicating acute organophosphate insecticide poisoning. *Pediatr Neurol*. 2005;33(5):378-82.
- 36- Koc F, Yerdelen D, Kekec Z. Myeloneuritis due to acute organophosphate (DDVP) intoxication. *Int J Neurosci*. 2009;119(10):1538-47.
- 37- Goldner WS, Sandler DP, Yu F, Hoppin JA, Kamel F, Levan TD. Pesticide use and thyroid disease among women in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol*. 2010;171(4):455-64.
- 38- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008;371(9612):597-607.
- 39- Karcioğlu Ö, Çolak N, Topaçoğlu H, Ünverir P. Akut miyokard infarktüsünün eşlik ettiği organofosfat zehirlenmesi. *Genel Tıp Derg*. 2006;16(1):37-42.
- 40- S.Jorsaraei, A.Firoozjaee, Y.Pasha, E. Marzony, M.Sarab, Histopathological Effects of Single Dose Treatment of Diazinon on Testes Structure in Rat *Yakhteh Medical Journal*, Spring 2010;Vol 12, No 1.
- 41- Agrawal D, Sultana P, Gupta GS. Oxidative damage and changes in the glutathione redox system in erythrocytes from rats treated with hexachlorocyclohexane. *Food Chem Toxicol*. 1991;29(7):459-62.
- 42- Bachowski S, Kolaja KL, Xu Y, Ketcham CA, Stevenson DE, Walborg EF Jr, Klaunig JE. Role of oxidative stress in the mechanism of dieldrin's hepatotoxicity. *Ann Clin Lab Sci*. 1997;27(3):196-209.
- 43- Deschamps D, Soler P, Rosenberg N, Baud F, Gervais P. Persistent asthma after inhalation of a mixture of sodium hypochlorite and hydrochloric acid. DOI 10.1378/chest.105.6.1895 *Chest*. 1994;105(6):1895-6.
- 44- Laine P, Robineau P, Guittin P, Coq H, Benchetrit G. Mechanisms of pulmonary edema induced by an organophosphorus compound in anesthetized dogs. *Fundam Appl Toxicol*. 1991;17(1):177-85.
- 45- Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax*. 2002;57(6):540-6.
- 46- Peiris-John RJ, Ruberu DK, Wickremasinghe AR, van-der-Hoek W. Low-level exposure to organophosphate pesticides leads to restrictive lung dysfunction. *Respir Med*. 2005;99(10):1319-24.
- 47- Tomokuni K, Hasegawa T, Hirai Y, Koga N. The tissue distribution of diazinon and the inhibition of blood cholinesterase activities in rats and mice receiving a single intraperitoneal dose of diazinon. *Toxicology*. 1985;37(1-2):91-8.
- 48- Wu HX, Evreux-Gros C, Descotes J. Diazinon toxicokinetics, tissue distribution and anticholinesterase activity in the rat. *Biomed Environ Sci*. 1996;9(4):359-69.
- 49- National Toxicology Program. Bioassay of diazinon for possible carcinogenicity. *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser*. 1979;137:1-115.

- 50- Husain K, Mirza MA, Matin MA. Convulsions as the etiology of lactic acidosis in acute diazinon toxicity in rats. *Toxicol Lett.* 1989;37(3):257-261.
- 51- Robey CW, Meggs WJ, Insecticides, Herbicides, Rodenticides, Tintinalli JE., Kelen GD, Stapczynski JS, *Emergency Medicine 6th* New York: McGraw-Hill CO 2004:1134-1143.
- 52- Choi P T-L, Quinonez LG, Cook DJ. Acute Organophosphate insecticide poisoning. *Clinical Intensive Care* 1995; vol.6 No 5.
- 53- Clark RF. Insecticides: Organic Phosphorus Compounds and Carbamates. Goldfrank LR., Flomenbaum NE. , Lewin NA. Howland MA., Hoffman RS. , Nelson LS., *Goldfrank's Toxicologic Emergencies 7th Edition*, Newyork: McGraw-Hill co, 2002;1346-1360.
- 54- Patocka J, Cabal J, Kuca K, Jun D. Oxime reactivation of acetylcholinesterase inhibited by toxic phosphorus esters: in vitro kinetics and thermodynamics. *J App Biomed.* 2005;3:91-9.
- 55- Choi P T-L, Quinonez LG, Cook DJ. Acute Organophosphate insecticide poisoning. *Clinical Intensive Care* 1995; vol.6 No 5.
- 56- Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia.* 1999; 54(11):1073-88.
- 57- Özhan MÖ, Çekmen N, Eşkin MB, Erten E, Çomak İ, Yanarateş Ö, Coşar A. Pralidoksim tedavisine yanıt veren bir organofosfat intoksikasyonu sonrası gelişen solunum yetmezliği. *Yoğun Bakım Dergisi.* 2010;9(1):51-6.
- 58- Howland M.A. Pralidoxime Goldfrank, Lewis R.; Flomenbaum, Neal E.; Lewin, Neal A.; Howland, Mary Ann; Hoffman, Robert S.; Nelson, Lewis S. *Goldfrank's toxicologic Emergencies 7th Edition*, Newyork: McGraw-Hill co, 2002:1361-1365
- 59- Schexnayder S, James LP, Kearns GL, Farrar HC. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(6):549-55.
- 60- Thompson DF, Thompson GD, Greenwood RB, Trammel HL. Therapeutic dosing of pralidoxime chloride. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987;21(7-8):590-3.
- 61- De Bleecker J, Van den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med.* 1993; 21(11):1706-11.
- 62- Chugh SN, Aggarwal N, Dabla S, Chhabra B. Comparative evaluation of “Atropine Alone” and “Atropine with Pralidoxime (PAM)” in the management of organophosphorus poisoning. *JACIM.* 2005;6(1):33-7.
- 63- Murphy MR, Blick DW, Dunn MA, Fanton JW, Hartgraves SL. Diazepam as a treatment for nerve agent poisoning in primates. *Aviat Space Environ Med.* 1993;64(2):110-5.
- 64- Özgüner F, Oktem F, Ayata A, Koyu A, Yilmaz HR. A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents long-term mobile phone exposure-induced renal impairment in rat. Prognostic value of malondialdehyde, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and nitric oxide determination. *Mol Cell Biochem.* 2005;277(1-2):73-80.
- 65- Song YS, Park EH, Hur MH, Ryu YS, Lee YS, Lee JY, Kim YM, Jin C. Caffeic acid phenethyl ester inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *Cancer Lett.* 2002;175(1):53-61.

- 66- Sud'ina GF, Mirzoeva OK, Puskareva GA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett.* 1993;329(1-2):21-4.
- 67- Hepsen IF, Er H, Cekic O. Topically applied water extract of propolis to suppress corneal neovascularization in rabbits. *Ophthalmic Res.* 1999;31(6):426-31.
- 68- Koksel O, Ozdulger A, Tamer L, Cinel L, Ercil M, Değirmenci U, Unlu S, Kanik A. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(2):90-5.
- 69- Watabe M, Hishikawa K, Takayanagi A, Shimizu N, Nakaki T. Caffeic acid phenethyl ester induces apoptosis by inhibition of NFkappaB and activation of Fas in human breast cancer MCF-7 cells. *J Biol Chem.* 2004;279:6017-26.
- 70- Ozen S, Akyol O, Iraz M, Söğüt S, Ozuğurlu F, Ozyurt H, Odacı E, Yıldırım Z. Role of caffeic acid phenethyl ester, an active component of propolis, against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Appl Toxicol.* 2004;24(1):27-35.
- 71- Mattson MP, Camandola S. NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *J Clin Invest.* 2001;107(3): 247-54.
- 72- Yılmaz HR, Uz E, Yucel N, Altuntas I, Ozcelik N. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J Biochem Mol Toxicol.* 2004;18(4):234-8.
- 73- Yavuz D, Bozkurt S, Aydın H, Ersöz Ö, Demirkesen C, Akalın S. Effects of aminoguanidine on dermal collagen structure and TGF-Beta expression in streptozotocin induced diabetic rats. *Marmara Medical Journal.* 2005;18(2):76-80.
- 74- Sahin O, Sulak O, Yavuz Y, Uz E, Eren I, Yılmaz HR, Malas MA, Altuntas I, Songur A. Lithium-induced lung toxicity in rats: the effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE). *Pathology.* 2006;38(1):58-62.
- 75- Özgüner G., Gebelik Esnasında Methidathion'a (MD) Maruz Kalan Gebe Ratların Yenidoğan Yavrularının Akciğer Dokusunda Oluşan Hasar ve Bu Hasara Kafeik Asit Fenil Ester (CAPE)'in Etkisinin Histopatolojik Olarak Araştırılması. *Anatomi Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.* 2007-ISP.
- 76- Breslin WJ, Liberacki AB, Dittenber DA, Quast JF. Evaluation of the developmental and reproductive toxicity of chlorpyrifos in the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 1996;29(1):119-30.
- 77- Farag AT, Karkour TA, El Okazy A. Developmental toxicity of orally administered technical dimethoate in rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2006;77(1):40-6.
- 78- Srivastava MK, Raizada RB. Development effect of technical dimethoate in rats: maternal and fetal toxicity evaluation. *Indian J Exp Biol.* 1996;34(4):329-33.
- 79- Oncu M, Gultekin F, Karaoz E, Altuntaş I, Delibas N. Nephrotoxicity in rats induced by chlorpyrifos-ethyl and ameliorating effects of antioxidants. *Hum Exp Toxicol.* 2002;21(4):223-30.

- 80- Karaoz E, Gultekin F, Akdogan M, Oncu M, Gokcimen A. Protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on lung toxicity induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. *Urban & Fischer. Exp Toxicol Pathol.* 2002;54(2):97-108.
- 81- Chang X, Shao C, Wu Q, Wu Q, Huang M, Zhou Z. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates paraquat-induced lung injury in rats. *J Biomed Biotechnol.* 2009;2009:619487.
- 82- Chakraborty, et al.: Lung Function Deficits in Pesticide Users *J Occup Health* 2009; 51: 488–497
- 83- Heel V, Idrissi H. *International Journal of Emergency Medicine* 2011, 4:32
<http://www.intjem.com/content/4/1/32>
- 84- Fidan H, Gül Sıvacı R, Ellidokuz E, Erol D, Balcı C Malatyon entoksikasyonunda akut interstisyel pankreatit ve akciğer ödemi. *Türk Anest Rean Der Dergisi.* 2004;32:319-22.
- 85- Ogeturk M, Kus I, Colakoglu N, Zararsiz I, Ilhan N, Sarsilmaz M. Caffeic acid phenethyl ester protects kidneys against carbon tetrachloride toxicity in rats. *J Ethnopharmacol.* 2005;97(2):273-80.
- 86- Yılmaz H, Söğüt S, Özyurt H, Iraz M, Yıldırım Z, Akyol Ö. Sıçanlarda sispilatınle oluşturulan nefrotoksisitede metabolik enzim Aaktivitelerine kafeik asit fenetil Eesterin etkisi. *Van Tıp Dergisi.* 2004;11(1):1-6.
- 87- Uz E, Yılmaz R, Iraz M. Deneysel karaciğer iskemi-reperfüzyon oluşturulan sıçanlarda E vitamini ve kafeik asit fenetil esterinin (Cape) metabolik enzimlere etkileri. *Ege Tıp Dergisi.*2002;41(2):77-82.
- 88- Erarslan E, Türkay C, Uz B, Kaya A, Koca C, Bayrak R, Alıcı Ö. The effects of caffeic acid phenethyl ester (Cape) on acetic acid induced colitis in rats. *The New Journal of Medicine* 2010;27:106-12.
- 89- Özyurt H, Söğüt S, Yıldırım Z, Kart L, Iraz M, Armutcu F, Temel I, Özen S, Uzun A, Akyol O. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on bleomycine-induced lung fibrosis in rats. *Clin Chim Acta.* 2004;339(1-2):65-75.