

**T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı**

**SIÇANLARDA SUBLETAL DOZ İLE OLUŞTURULAN
AKUT DİAZİNON TOKSİSİTESİNDE
PANKREAS HASARININ ZAMANA GÖRE GELİŞİMİ**

DR. UĞUR ALTINIŞIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Sadık ÖZMEN

**Bu Tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimince 1463-TU-06 No'lu Proje Numarası İle Desteklenmiştir.**

2007-İSPARTA

KABUL VE ONAY

Tıp Faültesi Dekanlığına,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı
tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tezi Savunma Tarihi: 23/10/2007

Tez Danışmanı:

Doç.Dr. Sadık ÖZMEN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç.Dr. Sadık ÖZMEN
S.D.Ü.Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Dip.No:12-784

Üye:

Prof.Dr. Mahmut BÜLBÜL
Süleyman Demirel Üniversitesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof.Dr. Mahmut BÜLBÜL
S. D. Ü. Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi A.B.D. Öğretim Üyesi
Dip. No: 4429

Üye:

Doç.Dr. Füsun EROĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Füsun EROĞLU
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D.
Dip. No: 20177/1966

Üye:

Yrd.Doç.Dr. Lütfi YAVUZ
Süleyman Demirel Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yrd.Doç.Dr. Lütfi YAVUZ
S. D. Ü. Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A. B. D.
Dip. No: 378 / İht. No: 36331 - 57021

Üye:

Yrd.Doç.Dr. Dilek KARAASLAN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Dilek KARAASLAN
Anest. ve Rean. A.D.
Dip. No: 95 011 128

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Yıldırım SONGÜR
Dekan

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	ii
Teşekkür	vi
Kısaltmalar	vii
1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	2
2.1- Tarım ve Böcek İlaçları	2
2.2. Türkiyede Organofosfat Zehirlenmesi ve Önemi	3
2.3. Farmakoloji ve Farmakokinetik	3
2.4. Patofizyoloji	6
2.5. Diazinonun Organlar ve Sistemler Üzerine Etkileri	7
2.6. Organofosfat Zehirlenmelerinde Klinik	7
2.7. Akut Pankreatit	9
2.7.1.a Akut Pankreatit Oluşmasının Genel Mekanizması	10
2.7.1.b Organofosfat Zehirlenmelerinde Pankreatit Oluşum Mekanizması	10
2.7.2 Akut Pankreatitte Klinik	12
2.7.3.a Akut Pankreatit Tanısında Laboratuar Bulguları	12
2.7.3.b Organofosfat Zehirlenmesine Eşlik Eden Akut Pankreatit Tanısında Laboratuar Bulguları	15

2.8. Organofosfat Zehirlenmelerinde Tedavi	16
3- MATERYAL VE METOD	22
3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Gruplandırılması	22
3.2. İlacın Hazırlanışı ve Uygulanması	22
3.3. Hayvanların Takibi	23
3.4. Doku ve Kan Örneklerin Alınması	23
3.5. Biyokimyasal Tetkiklerin Uygulanışı	23
3.5.1 Amilaz, Lipaz, ALP, GGT'nin Değerlendirilmesi	23
3.5.2 Pankreas Dokusunda MDA ölçümü	23
3.6. Histopatolojik İnceleme	24
3.6.1. Tespit	24
3.6.2. Suyunu Alma (Dehidratasyon)	25
3.6.3. Saydamlaştırma	25
3.6.4. Parafinizasyon	25
3.6.5. Blok hazırlama	25
3.6.6. Kesit hazırlama	26
3.6.7. Boyama	26
3.6.8. Histolojik Çalışmaların Özeti	27
3.7. Sonuçların Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi	28

3.7.1. Verilerin Kaydedilmesi	28
3.7.2. İstatistiksel Değerlendirme	28
4- BULGULAR	29
4.1. Ratların Demografik Verileri	29
4.1. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları	30
4.1.1. Serum Amilaz Değerleri	30
4.1.2. Serum Lipaz Değerleri	31
4.1.3. Serum ALP Değerleri	32
4.1.4. Serum GGT Değerleri	33
4.1.5. Pankreas Dokusunda MDA Değerleri	34
4.1.6. Biyokimyasal Sonuçların Toplu Olarak Gösterilmesi	35
4.2. Histopatolojik İnceleme Bulguları	36
4.2.1. Kontrol Grubu	36
4.2.2. Grup 1	37
4.2.3. Grup 2	38
4.2.4. Grup 3	39
4.2.5. Grup 4	40
4.2.6. Grup 5	41
4.2.7. Grup 6	42

4.2.8. Grup 7	43
4.2.9. Patolojik İnceleme Bulgularının Özeti	44
5- TARTIŞMA VE SONUÇ	45
ÖZET	51
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	53

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bana desteklerini esirgemeyen başta danışmanım Doç.Dr. Sadık ÖZMEN olmak üzere anabilim dalı başkanımız Doç.Dr. Füsun EROĞLU, öğretim görevlileri Yrd.Doç.Dr. Lütfi YAVUZ, Yrd.Doç.Dr. Tülay Tunçer PEKER, Yrd.Doç.Dr. Dilek KARAASLAN, Yrd.Doç.Dr. Berit Gökçe CEYLAN, Yrd.Doç.Dr. Pakize KIRDEMİR hocalarıma; ayrıca tezimin hazırlanmasında büyük yardımları olan Doç.Dr. Osman GÖKALP, Doç.Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN, Prof.Dr. Hüseyin VURAL'a sonsuz minnet ve saygılarımı sunarım.

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, aynı zamanda meslektaşım, sevgili eşim Dr. Hatice Betül Altınışık'a şükranlarımı sunarım.

KISALTMALAR

AC: Akciğer

Ach: Asetilkolin

AchE: Asetilkolinesteraz

ALP: Alkalen fosfataz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ch: Kolin

Dk: Dakika

DNPH: Dinitrofenil hidrazon

ERCP: Endoskopik retrograd koledokopankreatografi

GGT: γ -glutamil transferaz

gr: Gram

g/kg: gram/kilogram

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi

İM: İntramuskuler

İV: İntravenöz

KC: Karaciğer

MDA: Malonildialdehit

μ gr/mL: mikrogram/mililitre

μ L: mikrolitre

mg/kg: miligram/kilogram

mg/mL: miligram/mililitre

mL: mililitre

mL/dk: mililitre/dakika

MNHİ: Mononükleer hücre infiltrasyonu

MR: Manyetik Rezonans

MSS: Merkezi sinir sistemi

PAM: Pralidoksim

PchE: Psödokolinesteraz (Bütirikolinesteraz)

ppm: milyonda parça

USG: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Organofosfatlar; ucuz ve kolay elde edilebilir olması nedeniyle tarımda sıklıkla ve kontrolsüz şekilde kullanılmaktadır. Ülkemizde suicid amaçlı veya kazayla organofosfat zehirlenmeleri sık görülmektedir. Transdermal, transkonjuktival, pulmoner, gastrointestinal yoldan kolay absorbe edildiğinden ilaçla temas halinde hızlı etki göstermektedir. Mortalite ve morbiditesi ise oldukça yüksektir.

Organofosfatlar etkilerini kolinesteraz enzimini inhibe ederek gösterirler. En sık ölüm sebebi solunum kasları tutulumu ile gelişen solunum yetmezliği olduğundan, bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde yakın takibi gerekmektedir. Bununla birlikte organofosfatlar ölümcül olmayan dozlarda alındığında bile; MSS hasarı, hepatotoksisite ve pankreatit'e yol açabilir. Organofosfatlardan özellikle diazinonun pankreatit yaptığını gösteren birçok çalışma mevcuttur (1,2).

Organofosfatlar; aşırı kolinerjik uyarı ile pankreas kanallarında basınç artışı ve oksidatif stres sonucunda pankreatite neden olduğu düşünülmektedir (3,4,5). Akut pankreatit; subklinik dozda organofosfat alanlarda diğer intoksikasyon bulguları olmaksızın görülebileceği gibi, mekanik ventilatör desteği gerektiren hastalarda gelişen ani ölümlerin sebebi olarak da ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (6,7,8). Bu nedenle klinisyenlerin; ölümle sonuçlanabilen bu hastalıkta gelişebilecek pankreatiti zamanında tanması önemlidir.

Bu çalışmada; organofosfat zehirlenmelerinde görülebilen pankreatite erken tanı konulması ve zamanında tedavi başlanmasına katkı sağlamak amacıyla, ratlarda subletal doz ile oluşturulan diazinon zehirlenmesi modelinde gelişen pankreatitin ne zaman ortaya çıktığı ve zamanla gösterdiği değişimi incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. Tarım ve Böcek İlaçları

Tarımda üretim esnasında, mikroorganizma ve zararlıları yok etmek amacıyla kullanılan kimyasal yada biyolojik ürünlerin tümüne tarım ve böcek ilaçları (pestisid) denir. Tarım ve böcek ilaçları böcek öldürücüler (insektisidler), yabancı ot öldürücüler (herbisidler), kemirgen öldürücüler (rodentisidler) ile mantar ve sporlarını öldürücüler (fungusidler, fumigantlar) olarak sınıflandırılır (9) (Tablo 1).

Tablo 1. Türkiye’de zehirlenmeye neden olan böcek öldürücüler

1. Asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri		
Organofosfatlı böcek öldürücüler	Metil parathion	Folidol®
	Diazinon	Bazinon®, Basudin®
	Dichlorvos	DDVP®, Didifos®, Nogos®
	Chlorpyrifos	Dursban®, Agrosban®, Megaban®, Korban®
	Malathion	Hektion®, Malaton®, Malathion®
	Bromophos	Bromo®
Karbamatlı böcek öldürücüler	Aldicarb	Temik®
	Carbofuran	Furadan®
	Carbosulfan	Marshal®, Agrostar®, General®
	Methomyl	Lannate®
	Dioxicarb	Hexacarb®
	Carbaryl	Agrovin®, Hektavin®
2. Organoklorlu böcek öldürücüler	Endosulfan	Thiodan®, Korsulfan®, Hektionex®, Endol®
3. Piretrin ve piretroidler	Cypermethrin	İmperator®, Arrivo®, Matador®, Siperkor®
	Cyhalothrin	Karate®, Kung-fu®, Tekvando®,
	Deltamethrin	K-othrin®, Decis®
	Permethrin	Helisin®, Primethrin®

2.2. Türkiyede 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 suisid amaçlı olarak kullanıldığı bilinmektedir.

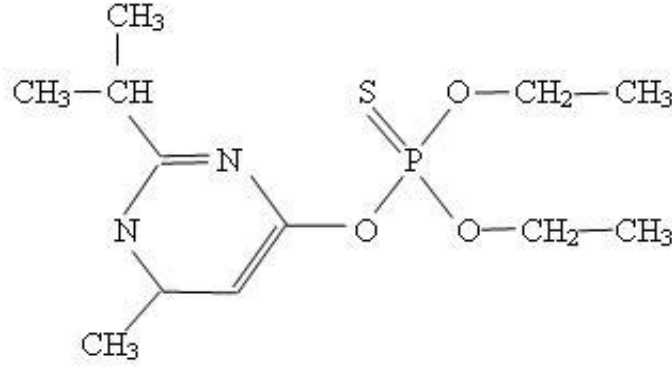
Ülkemizde acil servise başvuran zehirlenme olgularında organofosfat zehirlenmeleri önemli bir yer tutmaktadır. Behçet ve ark.nın (1) çalışmalarında; acil servise zehirlenme ile başvuran 986 olgunun 165'inin (%16.7) organofosfat zehirlenmesi olduğu bildirilmiştir. Şahin ve ark. (2) 16 ay süren izlemde 584 olguda bu oranı %15.1 olarak tespit etmişlerdir. Çetin ve ark. (10) acil servise başvuran 100 zehirlenme olgusundan 14 olgunun organofosfat zehirlenmesi olduğu 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. Behçet ve ark. 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 (1).

2.3. Farmakoloji ve Farmakokinetik

Organofosfatların değişik bölgelerine bağlanan sülfür ve fosfor grupları; asetilkolinesteraz (AChE)'a bağlanma derecesini, hidrolizin 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.

“O, O - diethyl - O - (2 - isopropyl - 6 - methylpyrimidin - 4 - yl) - phosphorothioate” bileşiğinin genel adı diazinondur. Kimyasal formülü $C_{12}H_{21}N_2O_3PS$ 'dir (Şekil 1).



Şekil 1. Diazinonun kimyasal yapısı

Diazinon renksiz ve kokusuz bir madde olup; tarımda koyu kahverengi / yeşil sıvı formda kullanılmaktadır. Sudaki çözünürlüğü zayıftır. Kaynama noktası 83-84°C olup, 120°C’de bozular. Diazinon nötr ortamda stabil, alkali ortamda ise yavaş hidrolize olur. Diazinon mikrozomal enzim sistemi ile okside olarak diazoxon, hidroksidiazoxon, hidroksidiazinona dönüşür.

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 (11) (Tablo 2).

LD₅₀’nin belirlenmesinde hayvanların sadece türlerinin ayrılması belirleyici olmayabilir. Ratların tür içi bazı genetik özellikleri, saflık düzeyi, laboratuvar şartları, ilacın uygulanışı için kullanılan çözücüler, diazinonun toksik düzeylerini değiştirebilmektedir. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesindeki deney hayvanları laboratuvarında yapılan bir çalışmada, mısır yağı içerisinde 300 mg/kg dozda diazinon uygulanan ratların hepsinin öldüğü, 200 mg/kg ve daha düşük dozlarda ise ölüm olmadığı bildirilmiştir (12).

Tablo 2: Diazinon için yapılan medyan letal doz (LD₅₀) çalışmaları

Tür	Cinsiyet	Uygulama aracı	LD ₅₀ (mg/kg)	Referans
Mouse (Ø)	E	Mısır yağı	82	Bruce et al (1955)
Rat (Ø)			100-150	
Rat (Sherman)	E/D	Fıstık yağı	108 (E), 76 (D)	Gaines (1960)
			250 (E), 285 (D)	Gaines (1969)
Rat (Wistar)	E	Mısır yağı	271 (stabil olmayan diyet)	Boyd & Carsky (1969)
			466 (normal diyet)	
			215 (Düşük proteinli diyet)	
Rat (STD-Wistar)	E/D	Mısır yağı	521 (E)	Yoshida et al (1978)
Rat (SD)	E/D	Mısır yağı	300 (E/D)	Piccirillo (1978)
Rat (SD)	E/D	Mısır yağı	775 (E), 499 (D)	Nissimov & Nyska (1984)
Rat (Tif:RAIf)	E/D	Su	731 (E),614 (D)	Schoch (1985a)
Rat (Tif:RAIf)	E/D	Su	1031 (E),870 (D)	Schoch (1985b)

Ø : Belirtilmemiş E:Erkek D:Dişi

Organofosfatlar; kolay absorbe edildiğinden ilaçla temas halinde hızlı etki gösterir. Yüksek doz diazinon alımlarında 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 konsantrasyonun ise böbrekte olduğu tespit edilmiştir. 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 (13,14,15).

2.4. Patofizyoloji

Organofosfatlar etkilerini otonom ve santral sinir sisteminde bulunan esansiyel nörotransmitter olan Ach üzerinden gösterir. Ach pre-postgangliyonik parasempatik sinapslarda, sempatik pregangliyonik sinapsta ve nöromüsküler kavşakta nörotransmitter olarak görev alır. Bir aksiyon potansiyeli sinir son ucuna ulaştığında presinaptik membrandan Ach salınır ve postsinaptik reseptörlere bağlanır. Böylece postsinaptik membran potansiyelini değiştirerek aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olur. Salınan Ach ise AchE enzimi tarafından kolin ve asetik asite parçalanır. Bu parçalanma (β -hidroksilasyon) reseptörlerin tekrar uyarılmasını engeller. Bu olaylar mikrosaniyeler içerisinde gerçekleşir.

Kolinesterazların AchE ve psödokolinesteraz (PchE) olmak üzere iki tipi vardır. AchE akciğer (AC), dalak, sinir sistemi, iskelet kasları ve eritrosit membranında bulunur. Eritrosit AchE aktivitesi; sinir sistemindeki AchE seviyesi ile paralellik gösterdiğinden, organofosfat intoksikasyonlarının klinik takibi eritrosit AchE düzeyi ölçülerek yapılır.

PchE; karaciğer (KC)'de sentezlenip plazmaya salınır ve aktivitesini burada gösterir. Bununla birlikte beyin, kalp ve pankreasta da bulunduğu bilinmektedir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, plazmaya çıkan serbest Ach'nin parçalanmasında rol oynadığı düşünülmektedir (16). Organofosfatlar; AchE ve PchE dışında; kimotripsin, plazma hepatik karboksiesteraz ve diğer nonspesifik proteazlar gibi karboksilik ester hidrolazlarını güçlü bir şekilde inhibe ettiği bilinmektedir.

AchE iki bağlayıcı bölgeye sahiptir. Bir bölge anyonik olup Ach'nin katyonik kuaterner azotunu bağlamakta, diğer bölge bir serin ve bir histidin imidazolü ile oluşmakta ve enzim reaksiyonu sırasında salınan protonu bağlamaktadır. Bu reaksiyon çok yavaş olarak reversibl durumdadır (17).

Organofosfatlar yapı olarak Ach'den farklı olmasına rağmen AchE'a aktif bölgeden bağlanırlar. Enzim serin bölgesinden fosforillenmiş olur. Endojen hidroliz devam etmekle beraber oluşan yapı oldukça stabil olduğundan hidroliz süresi uzamıştır. Fosforile olmuş enzim günlerce ve haftalarca geri dönemez ve Ach inaktif

durumda kalır. Ach fosforillenince 24-48 saat içinde alkil grubu konjugatlarını kaybeder. Bu durum aging olarak adlandırılır ve artık enzim spontan hidrolize olamaz (17).

2.5. Diazinonun Organlar ve Sistemler Üzerine Etkileri

Diazinon, etkilerini tüm organofosfatlarda olduğu gibi plazmada, eritrositlerde ve beyinde AchE aktivitesinin azaltarak göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda düşük doz diazinon uygulamasına bağlı nörotoksik semptomlar ve nöronlarda histopatolojik değişiklikler gözlenmediği, hiç sinir dejenerasyonu ile karşılaşmadığı, ancak yüksek dozlarda MSS'nin etkilendiği bildirilmiştir (18).

Diazinonun KC üzerinde oksidatif stres oluşturduğu ve KC hasarına yol açtığı bilinmektedir (12).

Diazinon insanlar için karsinojenik olmayan ilaçlar sınıfındadır (19).

Diazinonun dermal duyarlılığının olmadığı, ancak tavşan derisine az miktarda toksik olduğu bilinmektedir (20).

Yapılan reproduktif çalışmalarda embriyotoksik ve teratojenik potansiyeli gösterilememiştir (20).

Hayvanlarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda mutajenik etki gösterilmemiştir (21).

2.6. Organofosfat Zehirlenmelerinde Klinik

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, parasempatomimetikler ve fensiklidin zehirlenmeleri akılda tutulmalıdır. Kas

fasikülasyonları önemli bir bulgudur. Sekresyonların (lakrimal, salivasyon, bronşial ve ter) artışı tanının doğrulanmasında yardımcıdır (22). Kolinerjik artışın bulguları Diare, Urinasyon, Miyozis, Bronkospazm, Emezis, Lakrimasyon, Salivasyon (DUMBELS) şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Organofosfat zehirlenmelerinde görülen belirti ve bulgular

Muskarinik etkiler	Nikotinik etkiler	Merkezi Sinir Sistemi (MSS) etkileri
Miyozis	Midriyazis	MSS baskılanması
Bradikardi	Taşikardi	Ajitasyon
Bronkospazm	Hipertansiyon	Dalgınlık
Bronş salgısında artış	Seyirmeler	Deliryum
Tükrükte artma	Kas krampları	Konvülsiyon
Göz yaşarması	Kas zayıflığı	Koma
Burun akıntısı	Solunum felci	
Terleme		
Kusma		
İshal		
İdrar kaçırma		

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, proteinde hafif derecede yükselme dışında BOS genellikle normaldir. Lenfositik nörotoksik esterazın erken inhibisyonu,

organofosfatca oluşturulan gecikmiş nöropatinin teşhis edilmesinde faydalı bir ön bulgudur (22).

Organofosfat zehirlenmesi sonrasında görülen nörotoksisite tek olarak ele alındığında akut, ara ve uzun dönem olmak üzere 3 dönem tanımlanır (22) (Tablo 4).

Tablo 4. Organofosfat nörotoksisitesi

Tip	Nöropati	Tedavi
Akut kolinerjik kriz	Muskarinik, nikotink, MSS etkileri. Asetilkolinesteraz inhibisyonu	Atropin, Oksim
İntermediat (akut zehirlenmeden 1-4 gün sonra başlar)	Gecikmiş nöropati ile akut kolinerjik arasında yer alır. Fasikülasyon olmaz. Akut respiratuar paralizi, motor kranial sinirlerde zayıflık, boyun fleksör ve proksimal ekstremite kaslarında zayıflık. Tendon reflekslerinde depresyon. Respiratuar yetmezlikte dolayı ölüm gözlenebilir. Nöromusküler iletimin pre ve post-sinaptik iletiminde bozulma. Asetilkolinesteraz inhibisyonu	
Gecikmiş sensörimotor polinöropati (sinir demiyelinizasyonu)	Asetilkolinesteraz inhibisyonu ile ilgisi yoktur. Nöropatide hedef esteraz inhibisyonudur. Distal ekstremite kaslarında atrofi ve flax paralizi spastisite, ataksi, serpiratuar kaslarda zayıflama	Antikolinerjik ve oksime yanıt

2.7. Akut Pankreatit

Organofosfat zehirlenmelerine bağlı gelişen akut pankreatit vakaları hayvan ve insan çalışmalarında bildirilmiştir. Organofosfatlardan özellikle diphonate, coumaphos, diazinon, mevinphos ve dimethoate'ın pankreatit yaptığı bilinmektedir (3). Organofosfat zehirlenmelerine pankreatit sıklıkla eşlik etmesine karşın klinikte rutin takibe alınmamaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde genel durumu kötü hastaların bakım önceliğinin pulmoner ve kardiyovasküler sisteme verilmesi, bazı durumlarda ise pankreatitin sessiz seyretmesi; pankreatit tanısının gözden kaçmasına neden olmaktadır. Organofosfat zehirlenmelerinde pankreatit gelişme sıklığı %12 olarak tespit edilmiştir (23).

2.7.1.a Akut Pankreatit Oluşmasının Genel Mekanizması

Akut pankreatitin gelişiminde; organ içinde aktive olan proteolitik ve lipolitik enzimlerce pankreasın kendine hasar verdiği (otodigesyon) düşünülmektedir.

Normal pankreas dokusunda:

1. Proteolitik enzimler inaktif olarak salgılanır.
2. Prematür aktivasyonu önlemek için proenzimler ayrı organellerde veya hücre membranları ile ayrılmış kompartımanlarda sentez ve depo edilir.
3. Prematür aktivasyona uğramış enzimleri nötralize etmek için aynı zamanda proteaz inhibitörleri salgılanır.

Akut pankreatitte olayların başlamasında çeşitli proteolitik enzimleri aktive eden tripsinin aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. Tripsin tarafından aktive edilen Kallikrein-Kinin sistemi; vazodilatasyona, vasküler permeabilite artışına ve lökosit aktivasyonuna neden olur. Tripsin tarafından aktive edilen elastaz, kan damarlarının elastik fibrillerini çözer, vasküler hasar ve hemorajiye yol açar. Lipolitik enzim fosfolipaz A safra asitlerinin varlığında pankreatik parankimal nekroza yol açarak hücre membranlarını tahrip eder. Fosfolipaz A ve çeşitli toksik hücre membran fosfolipitleri kan dolaşımına karışarak akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) gibi bazı sistemik olaylara; safra asitlerinin varlığında aktive olan lipaz ise otodigesyon sürecinde rol alarak yağ nekrozuna neden olur.

Tripsinin pankreas içinde aktivasyonu tam olarak açıklanamamıştır. Bu konuda dört teori ortaya atılmıştır. Bunlar:

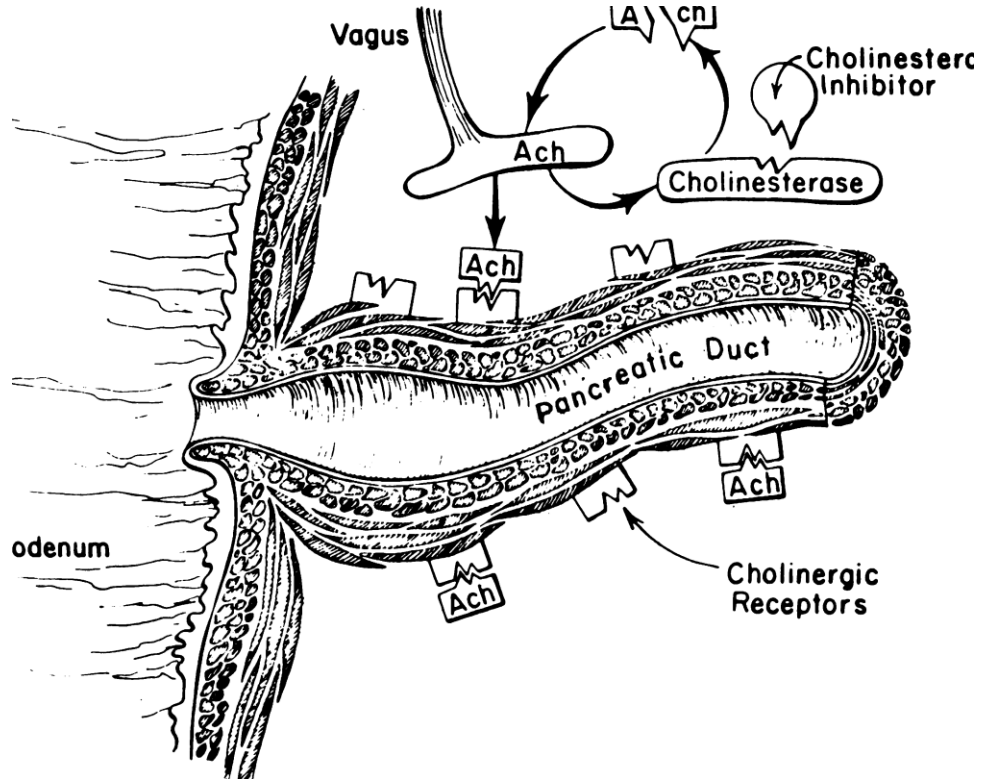
1. Obstrüksiyon-sekresyon teorisi
2. Safranin pankreas kanalına reflüsü veya ortak kanal teorisi
3. Duedonum içeriğinin pankreas kanalına reflüsü teorisi
4. Proteolitik enzimlerin intrasellüler aktivasyonu teorisi (24,25,26,27,28)

2.7.1.b Organofosfat Zehirlenmesinde Pankreatit Oluşum Mekanizması

Pankreatik doku PchE aktivitesine sahiptir. Organofosfat zehirlenmelerinde PchE enzimin azalması sonucunda ekzokrin salgılarda ve pankreas intraduktal basıncında artma olur (4,5,29).

Ekzokrin pankreas salgısı gastrointestinal hormonlardan ve nöral sistemden etkilenir. Yapılan in vitro bir çalışmada; domuz pankreatik asiner hücrelerinde muskarinik reseptörlerin varlığı gösterilmiştir (29). Başka çalışmalarda ise diazinonun ekzokrin pankreatik akım stimülasyonu yaptığı bildirilmiştir. Sindirim enzimlerinin interstisyel alana salınmasıyla ilgili farklı iki görüşe göre: İntraduktal basıncın artışı sonucu fonksiyonel yada asiner hücrelerdeki sıkı bağlanma alanlarında ortaya çıkan anatomik ayrılmalara bağlı sindirim enzimlerinin kanal lümeninden interstisyel alana sızması ve sindirim enzimlerini asiner hücrelerden interstisyel alana taşıyan vakuoler transport mekanizmaları öne sürülmüştür (4,5).

Dressel ve ark. (4) diazinon zehirlenmesinde intraduktal basıncın, 25 mg/kg dozda başlayıp doz bağımlı olarak arttığını göstermişlerdir. Ayrıca intraduktal basıncın artışı, serum PchE aktivitesindeki azalmayla paralellik gösterir (Resim 1).



Resim 1. Köpek pankreas–duedonal bileşkesinin görünümü (major ampulla). Post ganglionik vagal liflerden asetilkolin salınır (ACh) ve düz kaslarda kasılmaya yol açar. AchE enziminin inhibisyonu sonucu Ach parçalanamaz ve düz kas tonusu artar (4).

Dressel ve ark. (5) yaptıkları başka bir çalışmada ise; diazinon zehirlenmesine bağlı akut pankreatitte kanal dekompresyonu ile kanal basıncının belirgin azaltılmasına rağmen intertisyel alana kaçışta değişiklik olmamasını, vakuoler transport mekanizmasına bağlamışlardır.

Sonuçta aktif pankreas enzimleri hücre membranlarına hasar vererek proteolizis, ödem, intertisyel hemoraji, vasküler hasar, koagülasyon nekrozu ve yağ nekrozuna yol açar. Parankimal hücre hasarına yanıt olarak aktive olan bradikin peptidleri ve histamin gibi vazoaaktif maddeler vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı ve ödeme neden olur. Tüm bunların sonucunda akut nekrotizan pankreatit gelişebilir.

2.7.2 Akut Pankreatitte Klinik

Akut pankreatitte tanı; hikaye ve özgün klinik bulguların birlikteliği ile konur. Tanıda en önemli belirtilerden biri karın ağrısı olmakla birlikte her zaman yardımcı olmamaktadır. Bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde takibi sırasında sedasyon, endotrakeal entübasyon uygulaması ve organofosfatların MSS etkileri nedeniyle klinik maskelenebilir. Bir çalışmada organofosfat zehirlenmesine bağlı sistemik etkileriyle maskelenmiş ağrısız pankreatit olguları bildirilirken, başka bir çalışmada tüm olgularda organofosfat zehirlenmesine bağlı karın ağrısı olmasına rağmen sadece bir kısmında akut pankreatit geliştiği bildirilmektedir (7,8).

Pankreatitli olgular; subfebril ateş, bulantı, kusma, ishal, intermittan abdominal distansiyon, asit ve peritonit bulgularından biri yada birkaçı ile birlikte karşımıza çıkabilir. Tedavide kullanılan atropine bağlı ateş, karın ağrısı, distansiyon ve ileus gelişebileceğinden pankreatit tanısının atlanması muhtemeldir. Organofosfat zehirlenmelerinde hafif formdan hemorajik pankreatite kadar değişik şiddette pankreatit olguları bildirilmiştir (6,7,8). Paineri ve ark. mekanik ventilatöre bağlı olarak takip ettikleri 2 olgunun birinde 13. günde, diğerinde 34. günde nekrotizan pankreatit gelişmiştir. Bunlardan biri insüline bağımlı diyabetik hale gelirken, diğeri letal seyretmiştir (6).

2.7.3.a. Akut Pankreatit Tanısında Laboratuvar Bulguları

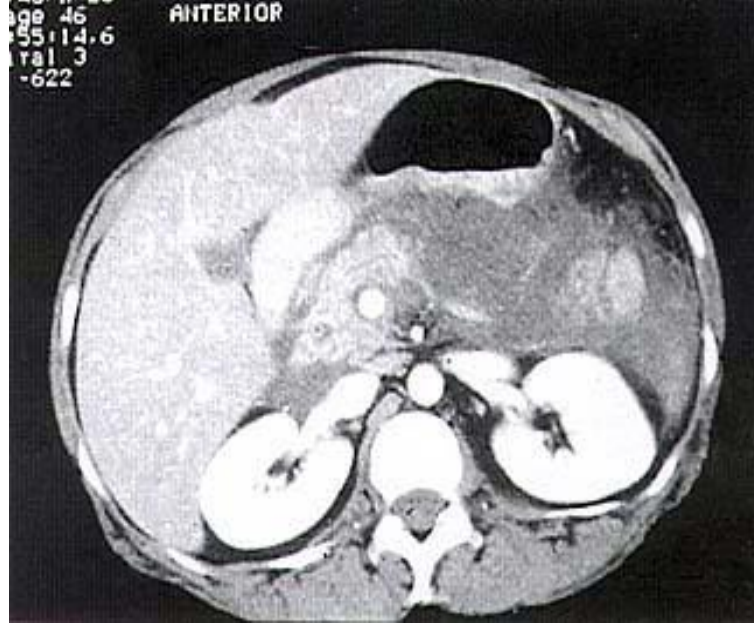
Pankreatit semptomlarının ifade edilmesindeki güçlükler ve özgüllüğünün düşük olması nedeni ile pankreatit tanısı konulmasında laboratuvar parametreleri önem kazanmaktadır.

Akut pankreatitte tanı; sıklıkla serum amilaz değerlerinin üç kat veya üzerinde yükselmesi ile konur. Ancak mide ve barsak perforasyonu veya enfarktüsü ekarte edilmeli, pankreas kaynaklı olmayan hiperamilazeminin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bununla birlikte serum amilaz düzeyi ile pankreatitin şiddeti arasında ilişki yoktur. Peritoneal veya plevral mayide amilaz düzeyinin 500 U/dL üzerinde olması da tanıda yardımcıdır.

Pankreatit tanısında serum lipaz değerlerindeki amilaza paralel yükselme daha spesifik ve tanı için oldukça değerlidir. Serum tripsin düzeyleri lipaz ile benzerlik gösterir.

Pankreatit devam etmesine rağmen serum total amilaz düzeyleri 48-72 saat sonra azalırken, lipaz düzeyleri 7-14 gün yüksek seyreder (30).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri, akut interstisyel pankreatiti nekrotizan pankreatitten ayırt etmek ve akut pankreatitin komplikasyonlarını saptamak için yapılmalıdır. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR), endoskopik retrograd koledokopankreatografi (ERCP) ve Anjiyografi kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Organ perfüzyonunu göstermek için ise dinamik kontrastlı BT veya MR kullanılmalıdır (Resim 2,3,4).



Resim 2. Akut interstisyel pankreatit. Pankreas baş korpus bileşkesinde, ventral yüzeyde komşu yağlı dokuya uzanan yumuşak doku dansitesi.



Resim 3. Peripancreatik yaygın sıvı koleksiyonu.



Resim 4. Pankreatik nekroz. Dinamik BT incelemesinde pankreas baş, korpus ve kuyrukta nekroz ile uyumlu kontrast tutmayan alanlar izlenmekte (31).

Gereğinde dokudan biopsi alınarak histolojik inceleme yapılmalıdır. Akut pankreatit patolojik olarak interstisyel (ödematöz) pankreatit ve ciddi akut pankreatit olarak ikiye ayrılır. İnterstisyel pankreatit kısa bir hastalık sonrası tam iyileşme ile sonuçlanırken, ciddi akut pankreatit letal olarak seyreder. Sitolojik olarak ödem, inflamatuvar hücre infiltrasyonundan daha bariz iken, erken dönemde nekrotik dokularla sağlam dokular arasında akut inflamasyon mevcuttur. Yüksek miktardaki sindirim enzimleri nedeniyle sağlam olmayan asiner dokuda hızlı likefaksiyon nekrozu gelişir. Ancak bu olaylar birkaç saat gibi hızlı bir süreçte gelişirse asiner doku ayırt edilemeyebilir.

2.7.3.b Organofosfat Zehirlenmesine Eşlik Eden Akut Pankreatit Tanısında Laboratuvar Bulguları

Lee ve ark. (32) organofosfat zehirlenmesi olan 159 hastada retrospektif olarak pankreatiti değerlendirdikleri çalışmada, serum amilaz, pankreatik amilaz, tükrük amilazı, lipaz ve kolinesteraz seviyeleri ile klinik belirtileri kaydetmişlerdir. Olguların 44'ünde (%36) hiperamilazemi (amilaz>360 U/L) izlenirken, hiperamilazemi olan 28 olgunun 9'una (%32) lipaz yüksekliği (lipaz>380 U/L) eşlik

etmiştir. Hiperamilazeminin ciddi pankreatitte sıklıkla tespit edilmesine karşın, akut pankreatitin mutlak göstergesi olmadığını bildirmişlerdir. Hiperamilazemi olan hastalarda lipaz düzeylerinin pankreatitin erken tanısı için gerekli olduğu düşünülmüştür. Pankreatitin ölümcül bir komplikasyon olması ve kesin tanı koydurucu biyokimyasal bulgularının olmaması nedeni ile dikkatli görüntüleme yöntemleri ve pankreatik dokunun histolojik incelenmesinin gerektiğini düşünmüşlerdir.

Diazinon ile spesifik olarak pankreatitin 24 köpek üzerinde incelendiği bir çalışmada; serum amilaz değeri özellikle 2. ve 3. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı olarak yükselmiştir. Serum lipaz seviyelerinde özellikle 2. saatte belirgin artış olmuştur. Pankreatik kanalın kanüle edilerek intraduktal basıncın düşürüldüğü grupta ise amilaz ve lipaz daha az yükselmiştir. Böylece kanal dekompresyonu uygulanan grupta hiperamilazemi ve hiperlipazemi dekompresyon yapılmayan gruba göre daha düşük bulunmuştur (5). Yapılan çalışmalarda organofosfat zehirlenmelerinde gelişen pankreatitte görülen enzim yüksekliğinin duktal hipertansiyona, asiner hücre patolojisinin primer olarak kolinerjik stimülasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (33).

Diazinonun farklı dozları ile yapılan bir çalışmada serum amilaz düzeyleri 25mg/kg ile kıyaslandığında 50, 100 ve 200mg/kg dozlarda doza bağımlı bir şekilde anlamlı artış göstermiştir. Serum lipaz değerleri ise yalnızca 200 mg/kg dozda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda pankreasta histolojik değişiklikler 200 mg/kg dozda izlenirken, 100 mg/kg ve altındaki dozlarda görülmemiştir (12).

Aynı çalışmada, diazinonun pankreas üzerine etkileri histolojik olarak incelenildiğinde 200 mg/kg dozda organofosfat verilen ratlarda yağ nekrozu, selüler ve glandüler dejenerasyon ve konjesyon pankreatit bulguları olarak tespit edilmiştir (12).

2.8. 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 (34). Organofosfat alımının ilk 30 dakikası (dk) içinde midenin yıkanması çok etkilidir. Aktif kömürün ağızdan veya nazogastrik tüpten verilmesi organofosfat emilimini azaltır. İpeka şurubu gibi kusturuculardan hava güvenliği olmayan olgularda kaçınılmalıdır. Mannitol gibi katartikler emilmemiş organofosfatların bağırsaklardan atılımını artırır (35) Ayrıca unutulmaması gereken diğer bir önemli nokta; sağlık çalışanı kendi güvenliğini sağlamalı, hastaya maskesiz ve eldivensiz yaklaşmamalıdır.

Hastanın temel yaşam desteği ihtiyacı olabileceği göz önüne bulundurulmalı, gerekli ekipman hazırlanmalıdır. Organofosfat zehirlenmelerinde solunum yetmezliği ve hipoksemi, beraberinde koma, nöbet, iskelet kasında nikotinic etki sonucu güçsüzlük ve paraliziler; kalp-damar ve solunum sisteminde artmış muskarinic etki sonucu bronkospazm, bronkore, aspirasyon, bradikardi ve hipotansiyon sebebiyle erken ölüm görülebilir. Başlangıç tedavisi; yeterli solunum yolu ile havalanmanın sağlanması ve artmış muskarinic etkiyi geri çevirmektir. Hastanın güvenli hava yolunun sürdürülmesi için erken 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 uzayarak farmakolojik paralizisi 24 saat ya da daha fazla sürebileceğinden, non depolarizan nöromusküler blokörler kullanılmalıdır. Hipoksiye bağlı olmayan nöbet, benzodiazepin ve barbitürat ile tedavi edilmelidir. (36).

Atropin ve oksimler, tedavide temel iki ilaçtır. Atropin; salgıların artışı, sindirim sistemi belirtileri, bradikardi gibi muskarinic etkilerin tedavisinde kullanılır. İskelet kas güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliği gibi nikotinic 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 oluşursa 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 dozlarla

tekrarlanabilir. Atropinizasyon belirtilerine ulaşılınca hasta 15 dk süreyle yakından izlenir. Bronkospazm ve salgılarda tekrar artış olursa atropin idamesine geçilir. Atropin tedavisinde belirlenmiş bir üst sınır ve süre yoktur (9).

alışmalar atropinin insanlarda besinlerin intraduedonal perfüzyonu sırasında pankreatik sekresyonu inhibe ettiğini göstermektedir (37,38). Atropin intestinal triptofana pankreatik protein sekresyonu cevabını deprese eder (39). Atropinin sekretine bağlı salgılanan bikarbonat sekresyonu üzerinde inhibitör etkili olduğunu (39), tam olarak inhibe etmese de deprese ettiğini (37) veya deprese etmediğini (40) bildiren çalışmalar vardır. Atropinin santral stimölasyona bağlı pankreatik sekresyonu tamamiyle elimine etmemesi, Ach'den başka mediatörlerin de vagal uyarıya belli bir ölçüde katkıda bulunduğunu düşündürmüştür (37). Tartışmalı olan diğer bir konu ise atropinin pankreastan kolesistokinin salınımına etkisidir. Rosenberg ve ark. (41) mide antrumunun parasempatik innervasyon ve pankreatik sekresyonlar üzerine etkisini incelemek amacıyla antrektomi ve antronöroliz uygulayarak sekretin ve kolesistokinin değerleri yanında insülin ve atropine hipoglisemi cevabını değerlendirdikleri hayvan çalışmasında; atropinin kolesistokinin salınımını yada kolesistokininin etkisini değiştirmedeğini bildirmişlerdir. Atropinin yüksek doz uygulandığı çalışmalarda protein sekresyonunun deprese olduğunu ancak bu durumun yüksek doz atropinin nonspesifik etkilerinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (42,43). Singer ve ark. (37) atropinin eksojen seruleine olan pankreatik cevabı inhibe ettiğini, bunun da atropinin kolesistokinin gibi hormonların etkisini bloke ederek pankreas cevabını azalttığı düşüncesine uymadığını bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalar atropinin pankreas sekresyonlarına kolinerjik refleks üzerinden inhibitör etkisi olduğunu, hormonlar üzerinden ise etkisi olmadığını göstermektedir.

Atropin uygulaması ile kolinerjik reseptörlerin bloke edilmesi sonucu serum enzimlerinin artışının ve asiner hücre vakuolizasyonunun azaldığı bildirilmiştir (5). Atropin pupil dilatasyonu, taşikardi, sekresyonlarda azalma (cilt kuruluğu, trakea ve bronşlarda salgı azalması), atropin ateşi ve MSS etkileri (halusinasyon, deliryum ve koma) gibi bazı istenmeyen klinik bulgulara yol açar (44,45).

Organofosfatlar AchE'nin aktif bölgesindeki serin aminoasidinin hidroksil grubuna kovalent bağ ile bağlanarak enzimi inhibe eder. Oluşan bu bağ çok güçlüdür ve enzimin fosfat molekülünden ayrılarak kendiliğinden tekrar etkin hale gelmesi oldukça yavaştır. Fosfat molekülüne bağlı alkil grubunun biri ayrıldığında AchE - organofosfat arasında geri dönüşümsüz bağ oluşur. Bu olay "aging" olarak adlandırılır (46). Bazı güçlü nükleofilik ilaçlar AchE'nin defosforilasyonu ile tekrar etkin hale gelmesini hızlandırır. Oksimler organofosfat ile baskılanmış AchE'nin yenileyicileri olarak bilinir, ancak AchE - organofosfat kompleks haline geldiğinde etkisizdirler. Bu nedenle aging oluşmadan zehirlenmenin ilk 24-36 saati içinde verilmelidir (35).

En sık kullanılan oksim pralidoksim (PAM)'dir (35). PAM; aktif alandan fosforil grubunu ayırıp AchE'yi tekrar etkin hale getirerek, serbest organofosfat moleküllerini bağlayarak ve antikolinergik olarak etki göstermektedir.

PAM; etkisini nöromuskuler kavşakta gösterir, muskarinik belirtiler üzerine etkisi yoktur. Kan-beyin bariyerini geçemediğinden MSS üzerine etkisi görülmez (47).

PAM'a bağlı yan etkiler düşük dozlarda klinik olarak önemsizdir. PAM verilmesi sırasında hipertansiyon, baş ağrısı, görme bozuklukları (bulanık görme, çift görme, akomodasyonda bozulma), mide-barsak rahatsızlığı ve kas içi enjeksiyonu ile ağrı olabilir. Geçici lenfositoz ve aminotransferazlarda yükselme bildirilmiştir. EKG'de P-R aralığında uzama, T dalga sivriliği görülebilir. PAM'ın teratojenik ve mutajenik olmadığı hayvan ve laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir (35). Hızlı verilmesi halinde ise AchE'yi baskılayarak kolinerjik belirtiler hatta solunum depresyonuna yol açabilir (48). Ayrıca PAM kullanımına bağlı nöbet ve bilinç bulanıklığı da bildirilmiştir (36).

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 (36)

PAM intravenöz (İV), intramuskuler (İM), subkutan (sc), oral ve dil altından 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 (35).

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 (48). Sürekli infüzyon ile tedavi daha çok kabul görmektedir. Bu yolun çocuklarda ve erişkinlerde güvenli ve etkili oluşu bildirilmiştir (47). Erişkin dozu 250-500 mg/saattir. Hastanın klinik bulgularına göre doz ayarlanır (36). Çocuklarda ise PAM 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 (49).

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 (50).

Atropin ve PAM tedavisi AchE inhibisyonuna bağlı belirti ve bulgularda sinerjistik olarak 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 (51).

PAM tedavisinin etkisiz olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Chung ve ark. (52) 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 (53). Solunum yetmezliği, pulmoner ödem, hepatit ve pankreatit gibi durumlarda da oluşan hastalığa yönelik tedavi uygulanır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınarak; Süleyman Demirel Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapılmıştır.

3.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Gruplandırılması

Çalışmamızda 12 haftalık, 200-300 gr wistar-albino türü 56 adet erkek rat kullanıldı. Ratlar tartılarak rastgele 8 gruba ayrıldı. Birinci grup (Grup 1): 1. gün, ikinci grup (Grup 2): 2. gün, üçüncü grup (Grup 3): 3. gün, dördüncü grup (Grup 4): 4. gün, beşinci grup (Grup 5): 5. gün, altıncı grup (Grup 6): 7. gün, yedinci grup (Grup 7): 15. gün, sekizinci grup (Grup K): kontrol grubu olarak belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Deney hayvanlarının gruplara göre tanımlanması

Grup	Tanım	n
Grup 1	Diazinon verildikten <u>1 gün</u> sonra incelenecek ratlar	7
Grup 2	Diazinon verildikten <u>2 gün</u> sonra incelenecek ratlar	7
Grup 3	Diazinon verildikten <u>3 gün</u> sonra incelenecek ratlar	7
Grup 4	Diazinon verildikten <u>4 gün</u> sonra incelenecek ratlar	7
Grup 5	Diazinon verildikten <u>5 gün</u> sonra incelenecek ratlar	7
Grup 6	Diazinon verildikten <u>7 gün</u> sonra incelenecek ratlar	7
Grup 7	Diazinon verildikten <u>15 gün</u> sonra incelenecek ratlar	7
Grup K	<u>Serum Fizyolojik</u> verildikten <u>3 gün</u> sonra incelenecek	7

3.2. İlacın Hazırlanışı ve Uygulanması

Diazinon (Basudin®) 60 mg/mL konsantrasyonda, homojen bir çözelti sağlanacak şekilde iyice karıştırılarak mısır yağı içerisinde çözdürüldü. 1-7. gruptaki ratlara gavaj iğnesi (orogastrik sonda) ile 200 mg/kg dozda diazinon çözeltisi verildi.

Kontrol grubuna ise gavaj iğnesi ile eş volümde serum fizyolojik uygulandı. Tüm gruplara ilaç uygulaması, aynı gün ve tek doz olarak yapıldı.

3.3. Hayvanların Takibi

Ratlar uygun laboratuvar koşullarında, Euro type 3 (polikarbon paslanmaz çelik kafes, 150 mm yükseklik, taban kenarı 375x215 mm, tavan kenarı 425x265 mm) rat kafeslerinde, 2 veya 3 rat aynı kafeste olacak şekilde takip edildi. Beslenmede herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın standart rat yemi ve su kullanıldı. Ratlara tekrar ilaç uygulaması veya herhangi bir girişim yapılmadı.

3.4. Doku ve Kan Örneklerin Alınması

Ratlara ketamin 80 mg/kg, ksilazin 5 g/kg dozda intraperitoneal verilerek anestezi uygulandı. Amilaz ve lipaz tayini için vena cava inferiordan 4 mL kan alınarak biyokimya tüplerine konuldu. Hemen ardından pankreas çıkarılarak 2 parçaya ayrıldı. Parçalardan biri pankreas için özel olarak hazırlanan fiksator solüsyona, diğer parça dokudan MDA incelemesi için uygun kapaklı tüplere (Eppendorf - Almanya) alındı. MDA için alınan tüpler daha sonra çalışılmak üzere hızla - 80°C'de donduruldu.

3.5. Biyokimyasal Tetkiklerin Uygulanışı

Biyokimyasal incelemeler Süleyman Demirel Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Biyokimyasal olarak serumda amilaz, lipaz, alkalin fosfataz (ALP), γ -glutamil transferaz (GGT) değerleri ile pankreas dokusunda Malondialdehit (MDA) düzeyi incelendi.

3.5.1 Amilaz, Lipaz, ALP, GGT'nin Değerlendirilmesi

Kan örnekleri alındığı gün bekletilmeden incelendi. Önce tüpler 4000 rpm'de 4 dk santrifüj edilerek Abbott Aeroset cihazında hazır kitler ile otomatik olarak analiz edildi.

3.5.2 Pankreas Dokusunda MDA ölçümü

-80°C’de saklanan dokulardan 0.5 g alındı. Buna 250 µL 500 ppm BHT eklendikten sonra uygun oranda 7.4 pH Fosfat Tamponu ilave edilerek solüsyon Ultra-Turrax T25 (IKA-Labortechnik, Staufen, Almanya) homojenizöründe 10,000 rpm’de buzlu ortamda homojenize edildi. Homojenatlar 10,000 x g’de 30 dk boyunca +4°C’de santrifüj edilerek süpernatları ayrıldı. MDA bağlı proteinin alkalen hidrolizi için 250 µL süpernatan 50 µL 6M NaOH ile vortekslendikten sonra 60°C’de 30 dakika süreyle su banyosunda inkübe edildi. İnkübasyondan hemen sonra +4°C’ye soğutulan numuneler protein presipitasyonu amacıyla 125 µL %35 (v/v) perklorik asit ile muamele edildi. 2800 x g’de 10 dakika santrifüj edilerek 250 µL süpernatanlar alındı ve 25 µL 5 mM dinitrofenil hidrazon (DNPH) ile vortekslenerek 30 dakika süreyle türevlenmek üzere inkübasyona bırakıldı. Türevlenme sonunda 50 µL numune Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) sistemine enjekte edildi. Sistem DA Dedektörlü bir Thermo Spectra (San Jose, California, ABD) idi. 5 µm 125x4 mm 100 C18 ters faz Phenomenex kolon, asetonitril/bidistile su/asetikasit (ACN/H₂O/AcOH:38/62/0.2:v/v/v) izokratik mobil faz sistemi, 0.6 mL/dk akış, oda sıcaklığı ve 310 nm λ ile çalışıldı.

3.6. Histopatolojik İnceleme

Süleyman Demirel Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

3.6.1. Tespit

Histolojik preperasyon için özellikle dikkat edilmesi gereken faktörlerden birisi, örneğin alınıp fiksasyona konma sürecidir. Tespit işleminde öncelikli hedef, dokuyu olabildiğince hızlı ve bozmadan stabil hale getirmektir. Tespit işleminde çeşitli amaçlara göre farklı solüsyonlar kullanılır. Rutin olarak en çok kullanılan solüsyon formalin solüsyonudur. Ancak çalışmamızda kullanılan pankreas dokusu zor fikse olan bir doku olduğundan “Bouin” solüsyonu tercih edildi.

Bouin Solüsyonu: Doymuş pikrik asit 15 mL, formol 5 mL, asetik asit 1 mL

Dokunun hacminin 10 katı miktarda tespit solüsyonu ve buna uygun kaplar kullanıldı. Ayrıca, tespit olan dokular sertleşeceklerinden, bunların konulduğu kapların ağız kısımlarının materyalin sertleştikten sonra, parçalanmadan, kolaylıkla çıkarılmasına olanak verecek genişlikte olmasına dikkat edildi. Pankreas dokuları bouin solüsyonunda 1 gece bekletildi. Ardından 1 gece akan suda yıkama işlemine tabi tutuldu.

3.6.2. Suyunu Alma (Dehidratasyon)

Dokuların mikrotom yardımıyla birkaç mikron kalınlığında kesilebilmesi, dokunun sert olması halinde mümkün olur. Bunun için öncelikle doku içindeki suyun alınıp su yerine alkolün geçmesi sağlanmalıdır. Bu amaçla dokular %70 alkolde 1 gece bekletildikten sonra sırasıyla %80, %90, %96, %100 ve tekrar %100'lük alkolde 1'er saat bekletildi.

3.6.3. Saydamlaştırma

Kesit alma öncesi uygulanan ikinci aşama dokudaki alkolü alıp yerine ksilol geçirme işlemidir. Ksilol yağları eritir ve dokuyu saydamlaştırır. Bu aşamada dokular ardarda iki kez ½ saat ksilolde bekletildi.

3.6.4. Parafinizasyon

Dokulardaki ksilol yerine parafin geçirilmesi amacıyla yapılan işlemdir. Kullanılan parafinin özelliğine bağlı olarak 60 °C sıcaklıktaki etüvde örnekler ksilol + parafin içinde 15 dk bekletildi. Ardından 60 °C sıcaklıktaki etüvde yumuşak parafin içinde 1 saat bekletildikten sonra yine 60 °C sıcaklıktaki etüvde sert parafinde 4 saat bekletildi.

3.6.5. Blok hazırlama

Sertleştirilen dokuların kesilecek yüzleri alt tarafa gelecek şekilde parafin içine gömülerek bloklar hazırlandı. Bloklar soğuduktan sonra kesilmeye hazır hale geldi.

3.6.6. Kesit hazırlama

İçerisinde doku bulunan parafin blok, mikrotom olarak adlandırılan dilimleyici alete monte edilerek kesildi. Leica tipi kızaklı mikrotom kullanılarak 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bloktan elde edilen kesitler 35–40°C sıcaklıktaki su banyosuna (benmari) atıldı ve kesilme esnasında kıvrılan dokunun düzgün bir şekilde yayılması sağlandı. Düzgün doku lam yardımıyla sudan alındı. Doku içindeki parafinin eriyerek akması ve lam üzerinde sadece doku kesiti kalması için lamlar etüvde bekletildi.

3.6.7. Boyama

Lam üzerine alınan doku kesitinin boyanabilmesi için öncelikle parafinden kurtarılması gerekmektedir. Bu amaçla preparatlar tüm parafini temizlemek ve dokuyu saydamlaştırmak üzere iki kez 20'şer dakika süreyle ksilolde tutuldu. Daha sonra %90'lik alkolden başlamak suretiyle alkol serilerinden geçirilerek ksilol uzaklaştırıldı. Distile suda bekletilen lamlar hematoksilen ile 3 dk boyandı. Çeşme suyundan ve asit-alkol karışımından (%70'lik alkol + 5 damla HCl) geçirilerek hematoksilenin fazlası atıldı. Ardından Eozin ile 1 dk süreyle boyandı. Yeniden çeşme suyunda yıkanan lamlar yükselen alkol serilerinden geçirilerek şeffaflaşması için ksilolde bekletildi. Lamlar şeffaflaştıktan sonra üzerlerine entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı. Boyanan örnekler Olympus BX50 tipi binoküler mikroskopta incelendi ve fotoğraflar çekilerek değerlendirildi.

3.6.8. Histolojik Çalışmaların Özeti

Tespit: Bouin solüsyonunda 1 gece fiksasyon
1 gece akan suda yıkama

Dehidratasyon:	<u>Alkol derecesi</u>	<u>Süre</u>
	%70'lik alkol	1 gece
	%80'lik alkol	1 saat
	%90'lık alkol	1 saat
	%96'lık alkol	1 saat
	%100'lük alkol	1 saat
	%100'lük alkol	1 saat

Saydamlaştırma:	Ksilol	2 dk
	Ksilol	2 dk

Parafinizasyon:	Ksilol+parafin (60 °C)	2 dakika
	Parafin (60 °C)	3 saat

Blok Hazırlama: Dokuların parafine gömülmesi

Kesit Hazırlama:Mikrotom bıçağıyla 4 mikron kalınlığında kesitler alınması

Boyama:	<u>Alkol derecesi</u>	<u>Süre</u>
	Ksilol	20dk
	Ksilol	20dk
	%90'lık alkol	10 dk
	%80'lik alkol	10 dk
	%70'lik alkol	10 dk
	Distile su	5 dk
	Hematoksilen	3 dk
	Çeşme suyunda yıkama	
	Asit-alkol	3 sn
	Çeşme suyunda yıkama	
	Eozin	1 dk
	%70'lik alkol	10 dk
	%80'lik alkol	10 dk
	%90'lık alkol	10 dk
	Ksilol	1 saat
	Ksilol	3 saat

Kapatma: Entellan

3.7. Sonuçların Kaydedilmesi ve Değerlendirilmesi

3.7.1. Verilerin Kaydedilmesi

Çalışmada elde edilen amilaz, lipaz, ALP, GGT ve MDA değerleri Microsoft Office XP Excel programında bilgisayar ortamına aktarıldı. Grupların ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Veriler tablo ve grafiklere aktarıldı.

3.7.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için alınan sonuçlar INSTAT 2 programı ile değerlendirildi. İki grup arası ağırlık, amilaz, lipaz, ALP, GGT ve MDA değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İlaç verilen her grup kontrol grubu ile karşılaştırılarak p değerleri hesaplandı. Elde edilen değerlerde $p < 0,05$ anlamlı, $p < 0,001$ çok anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Ratların Demografik Verileri

Çalışmamız 12 haftalık, 200-300 gr wistar-albino türü 56 adet erkek rat 8 gruba (n=7) ayrılarak yapıldı. Grupların demografik verileri ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Gruplara göre ratların ağırlıkları ve kontrol grubuna göre değerlerin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar	Ratların ortalama ağırlıkları ve SS	p değeri
Grup 1 (n=7)	235 \pm 10	0.38
Grup 2 (n=7)	236 \pm 16	0.38
Grup 3 (n=7)	260 \pm 23	0.456
Grup 4 (n=7)	246 \pm 17	0.318
Grup 5 (n=7)	242 \pm 22	0.383
Grup 6 (n=7)	247 \pm 13	0.902
Grup 7 (n=7)	257 \pm 21	0.62
Grup K (n=7)	251 \pm 13	

SS: Standart sapma

4.1. Biyokimyasal Değerlendirme Sonuçları

4.1.1. Serum Amilaz Değerleri

Ratların serum amilaz değerlerinin ortalama, standart sapması ve istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları tablo 7 ve şekil 1’de gösterildi.

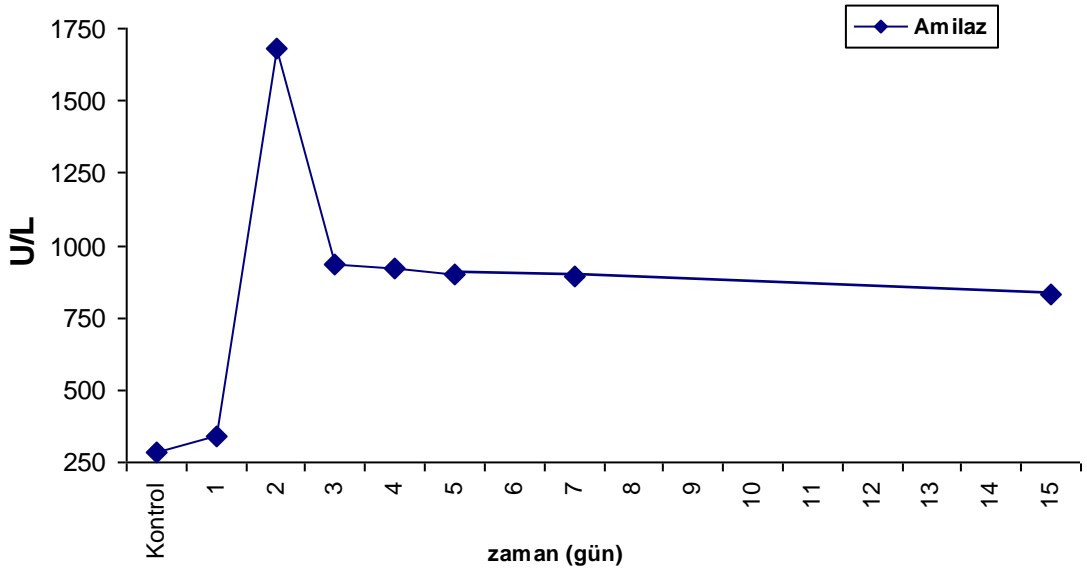
Tablo 7. Gruplara göre ratların serum amilaz değerleri ve kontrol grubuna göre değerlerin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar	Ortalama ve SS	p değeri
Grup 1	339 \pm 309	0.073
Grup 2	1682 \pm 309	>0.001**
Grup 3	932 \pm 169	0.001*
Grup 4	923 \pm 162	0.001*
Grup 5	900 \pm 99	0.001*
Grup 6	891 \pm 53	0.001*
Grup 7	834 \pm 128	0.001*
Grup K	285 \pm 59	

*: $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

** : $p < 0,001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

SS: Standart sapma



Şekil 1: Serum amilaz değerlerinin gruplara göre değişimi

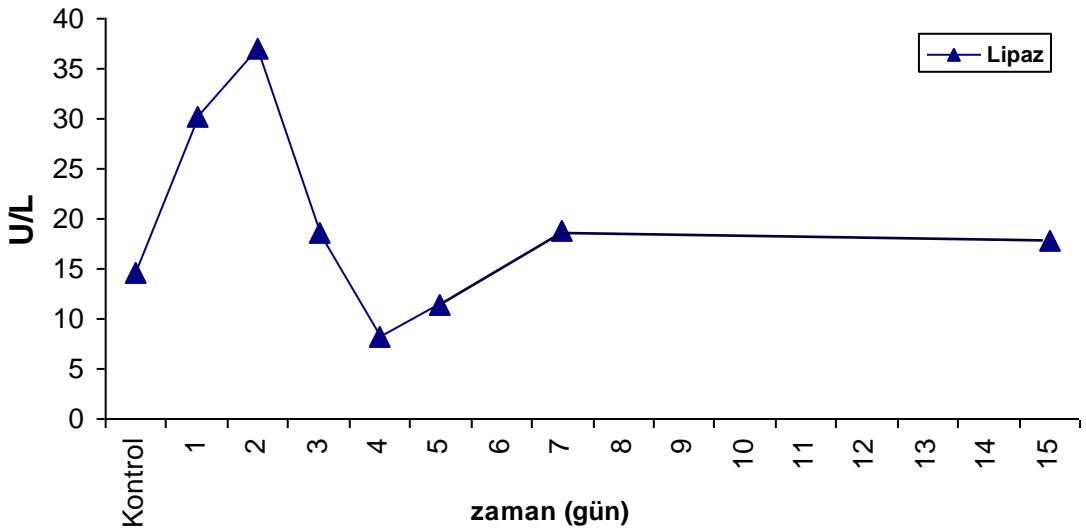
4.1.2. Serum Lipaz Değerleri

Ratların serum lipaz değerlerinin ortalama, standart sapması ve istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları tablo 8 ve şekil 2’de gösterildi.

Tablo 8. Gruplara göre ratların serum lipaz değerleri ve kontrol grubuna göre değerlerin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar	Ortalama ve SS	p değeri
Grup 1	30,14 \pm 25,36	0,535
Grup 2	37,00 \pm 14,24	0,001*
Grup 3	18,57 \pm 7,44	0,209
Grup 4	8,29 \pm 2,75	0,002*
Grup 5	11,43 \pm 4,93	0,097
Grup 6	18,86 \pm 7,27	0,383
Grup 7	17,71 \pm 4,27	0,128
Grup K	14,57 \pm 1,90	

*: $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında
SS: Standart sapma



Şekil 2: Serum lipaz değerlerinin gruplara göre değişimi

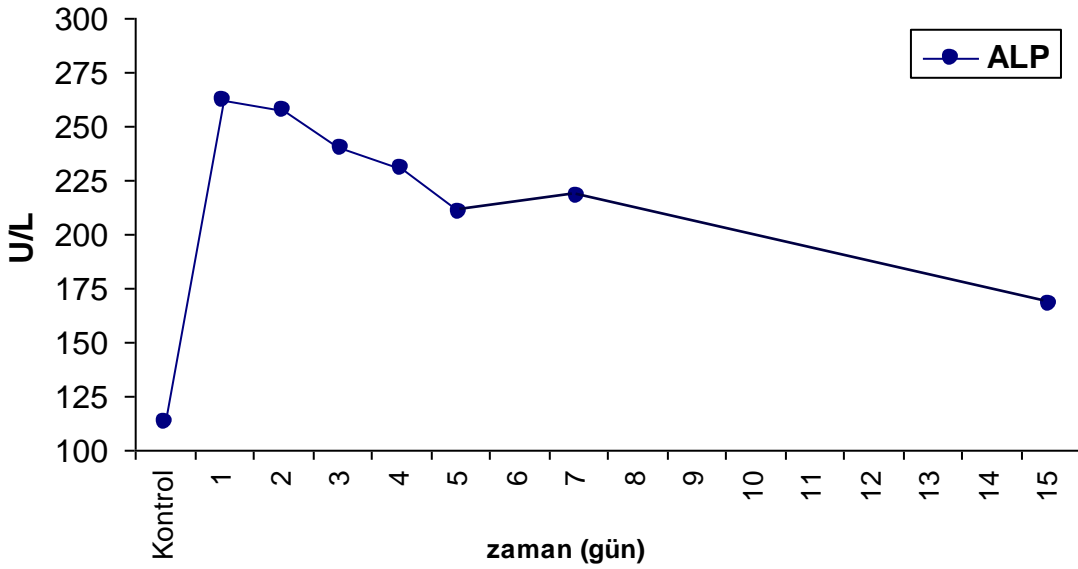
4.1.3. Serum ALP Değerleri

Ratların serum ALP değerlerinin ortalama, standart sapması ve istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları tablo 9 ve şekil 3’de gösterildi.

Tablo 9. Gruplara göre ratların serum ALP değerleri ve kontrol grubuna göre değerlerin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar	Ortalama ve SS	p değeri
Grup 1	262 \pm 28	0,001*
Grup 2	257 \pm 28	0,001*
Grup 3	240 \pm 21	0,001*
Grup 4	231 \pm 21	0,001*
Grup 5	210 \pm 27	0,001*
Grup 6	218 \pm 47	0,001*
Grup 7	168 \pm 69	0,097
Grup K	113 \pm 23	

*: p<0,05 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında
SS: Standart sapma



Şekil 3: Serum ALP değerlerinin gruplara göre değişimi

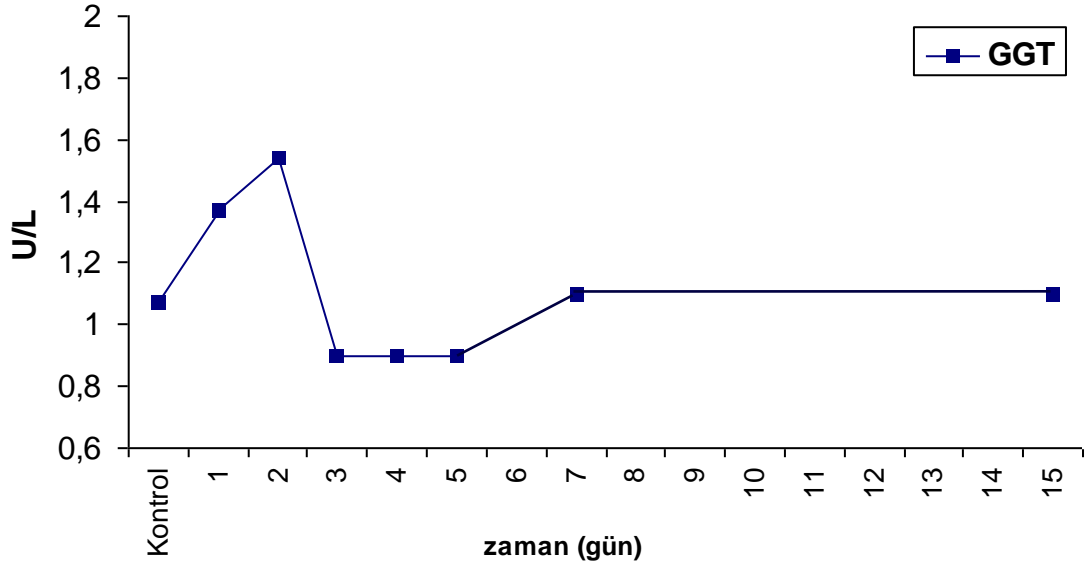
4.1.4. Serum GGT Değerleri

Ratların serum GGT değerlerinin ortalama, standart sapması ve istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları tablo 10 ve şekil 4’de gösterildi.

Tablo 10. Gruplara göre ratların serum GGT değerleri ve kontrol grubuna göre değerlerin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar	Ortalama ve SS	p değeri
Grup 1	1,37 \pm 0,59	0,535
Grup 2	1,54 \pm 0,81	0,165
Grup 3	0,9 \pm 0	0,383
Grup 4	0,9 \pm 0	0,383
Grup 5	0,9 \pm 0	0,383
Grup 6	1,1 \pm 0,4	0,456
Grup 7	1,1 \pm 0,4	0,456
Grup K	1,07 \pm 0,41	

SS: Standart sapma



Şekil 4: Serum GGT değerlerinin gruplara göre değişimi

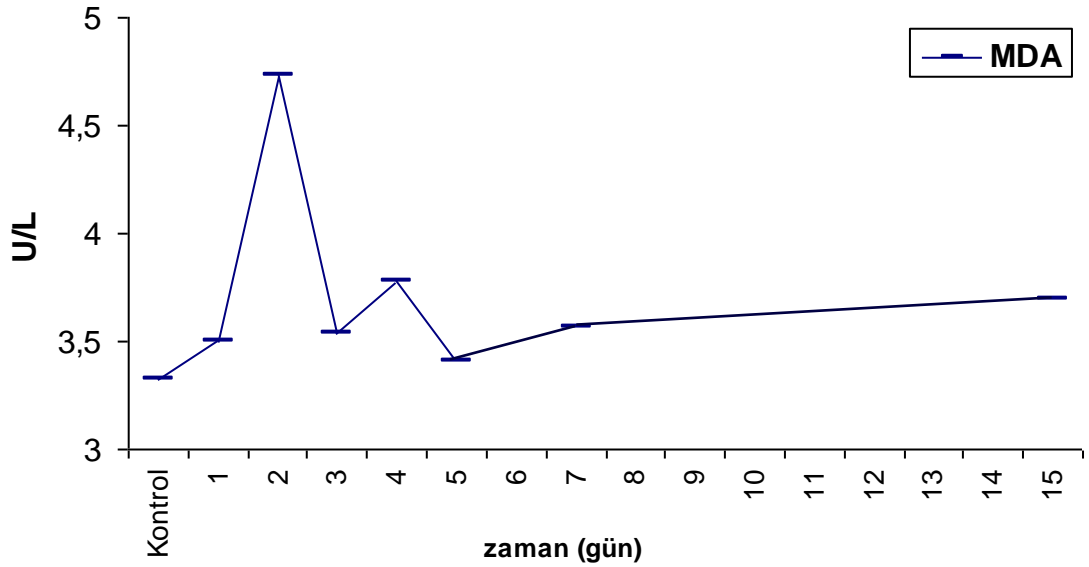
4.1.5. Pankreas Dokusunda MDA Değerleri

Ratların serum MDA değerlerinin ortalama, standart sapması ve istatistiksel olarak karşılaştırma sonuçları tablo 11 ve şekil 5’de gösterildi.

Tablo 11. Gruplara göre ratların serum MDA değerleri ve kontrol grubuna göre değerlerin karşılaştırılması. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar	Ortalama ve SS	p değeri
Grup 1	3,50 \pm 0,44	0,914
Grup 2	4,74 \pm 0,53	0,006*
Grup 3	3,54 \pm 0,44	0,648
Grup 4	3,78 \pm 0,61	0,527
Grup 5	3,41 \pm 0,34	0,927
Grup 6	3,57 \pm 0,34	0,412
Grup 7	3,69 \pm 0,71	0,352
Grup K	3,32 \pm 0,51	

*: $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında
SS: Standart sapma



Şekil 5: Serum MDA değerlerinin gruplara göre değişimi

4.1.6. Biyokimyasal Sonuçların Toplu Olarak Gösterilmesi

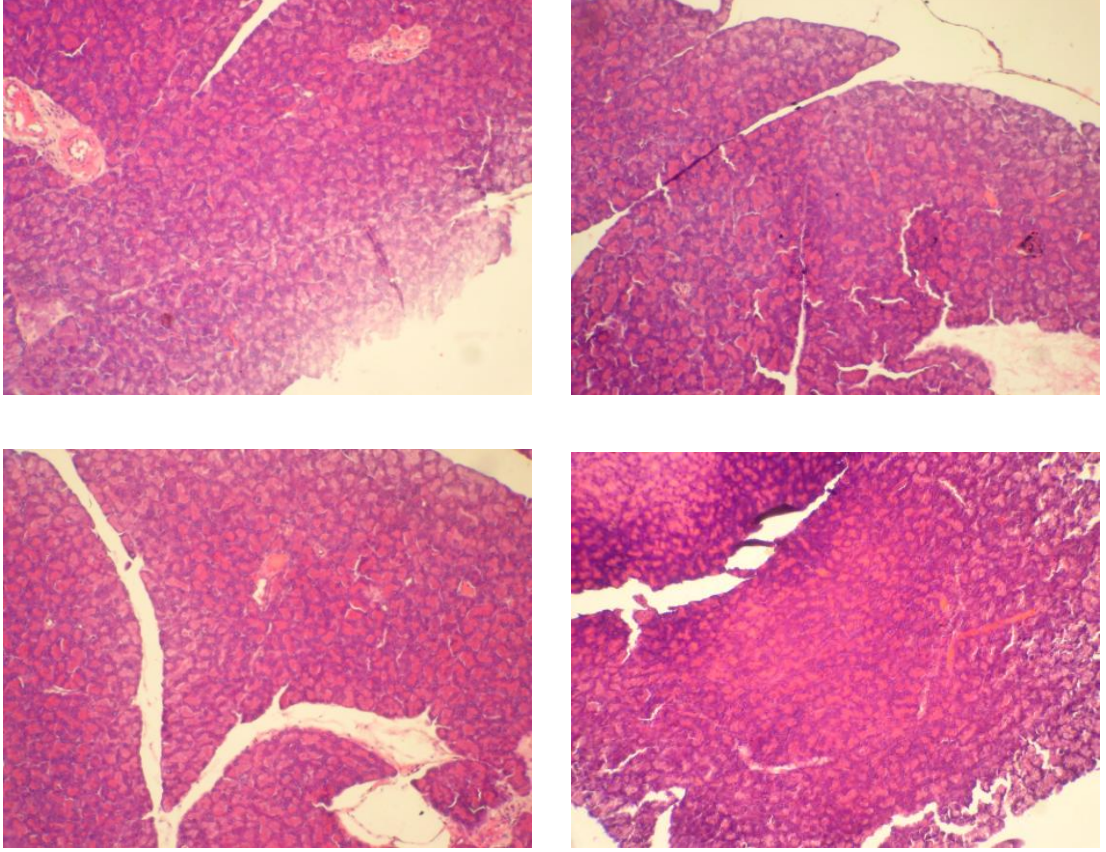
Ratların serum amilaz, lipaz, ALP, GGT, MDA değerlerinin ortalama, standart sapması ve istatistiksel sonuçlarının karşılaştırması tablo 12’de gösterildi.

Tablo 12. Gruplara göre ratların serum amilaz, lipaz, ALP, GGT, MDA değerleri. Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar	Amilaz	Lipaz	ALP	GGT	MDA
Grup 1	339 \pm 309	30,14 \pm 25,36	262 \pm 28	1,37 \pm 0,59	3,50 \pm 0,44
Grup 2	1682 \pm 309	37,00 \pm 14,24	257 \pm 28	1,54 \pm 0,81	4,74 \pm 0,53
Grup 3	932 \pm 169	18,57 \pm 7,44	240 \pm 21	0,9 \pm 0	3,54 \pm 0,44
Grup 4	923 \pm 162	8,29 \pm 2,75	231 \pm 21	0,9 \pm 0	3,78 \pm 0,61
Grup 5	900 \pm 99	11,43 \pm 4,93	210 \pm 27	0,9 \pm 0	3,41 \pm 0,34
Grup 6	891 \pm 53	18,86 \pm 7,27	218 \pm 47	1,1 \pm 0,4	3,57 \pm 0,34
Grup 7	834 \pm 128	17,71 \pm 4,27	168 \pm 69	1,1 \pm 0,4	3,69 \pm 0,71
Grup K	285 \pm 59	14,57 \pm 1,90	113 \pm 23	1,07 \pm 0,41	3,32 \pm 0,51

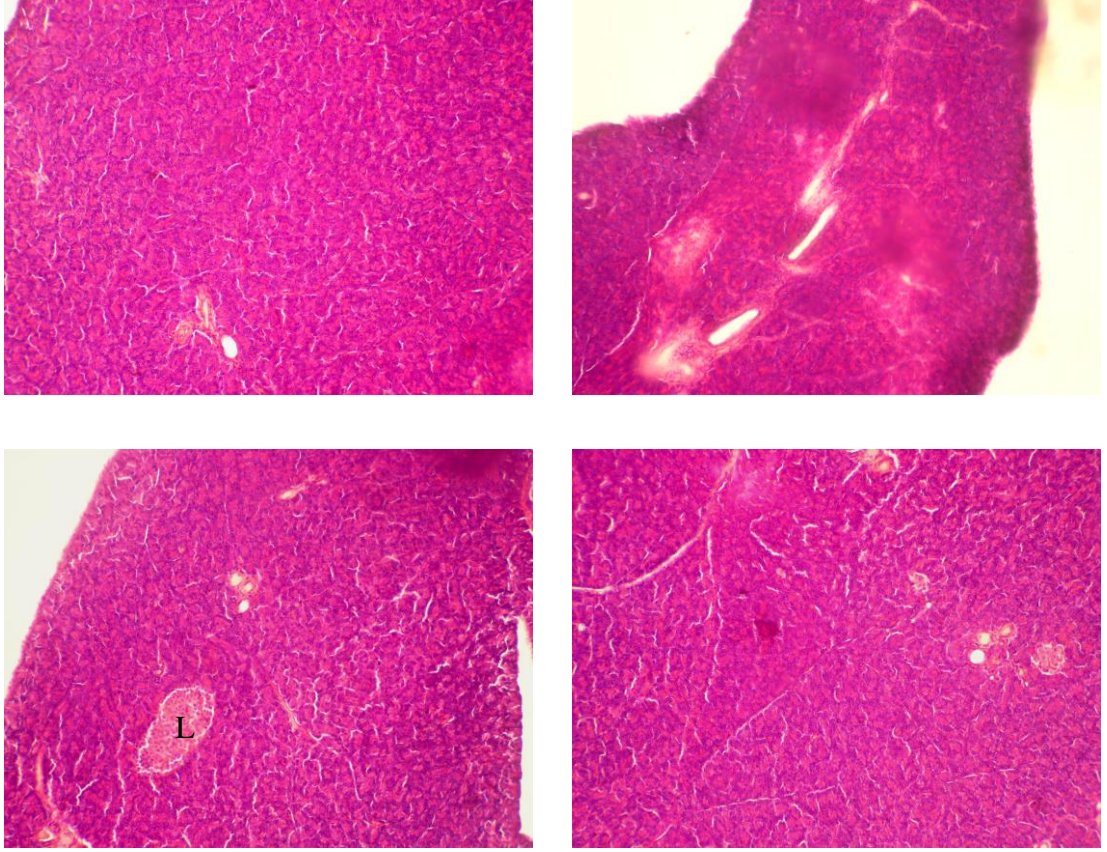
4.2. Histopatolojik İnceleme Bulguları

4.2.1. Kontrol Grubu: Tüm yapılar doğal görünümde. İntertisyel ödem, seröz asinüs ödemi ve asiner hücre dejenerasyonu görülmedi. Damar yapılarında (venüllerde) dolgunluk tespit edilmedi. Yağ nekrozu ve bağ dokusu artışı bulunmadı. Endokrin ve ekzokrin bez yapıları normal olarak değerlendirildi (Resim 5).



Resim 5: Kontrol grubunun pankreas dokusunun mikroskopik görünümü

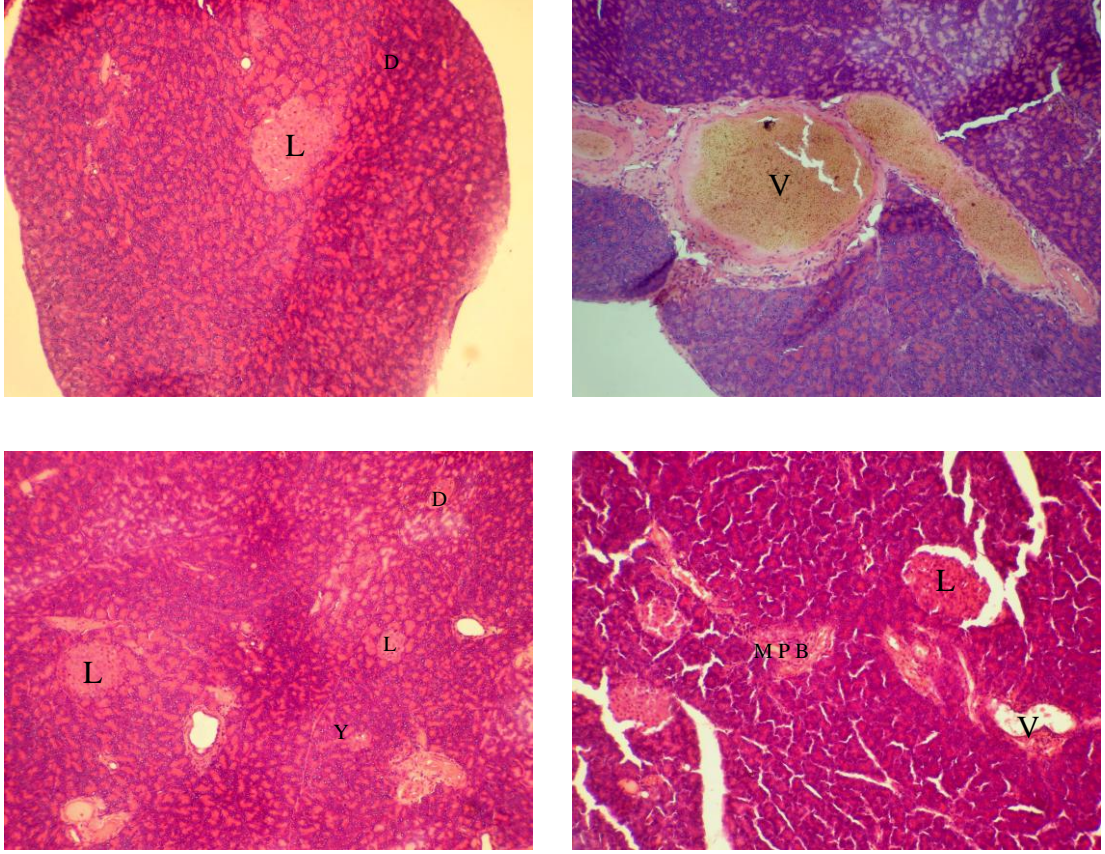
4.2.2. Grup 1: Langerhans adacıkları normal, seröz bezlerde dejenerasyon (+), bağ dokusunda artış (+/-), mononükleer hücre infiltrasyonu (MNHI) yok, vasküler dilatasyon (++), yağ nekrozu (+) (Resim 6).



Resim 6: Grup 1 pankreas dokusunun mikroskopik görünümü

L: Langerhans Adacıkları

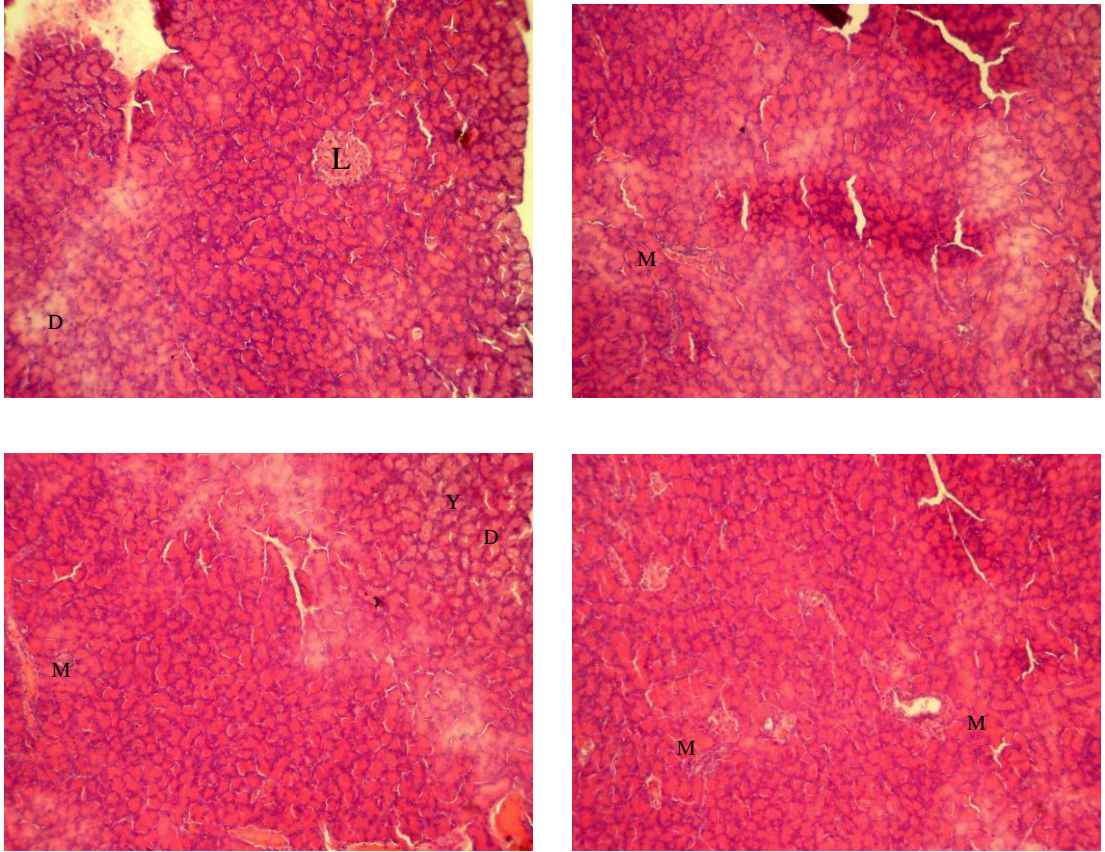
4.2.3. Grup 2: Langerhans adacıkları normal, seröz bezlerde dejenerasyon (+), bağ dokusunda artış (+), mononükleer hücre infiltrasyonu (MNİ) (+), vasküler dilatasyon (++), yağ nekrozu (++), piknotik çekirdeklenme (+) (Resim 7).



Resim 7: Grup 2 pankreas dokusunun mikroskopik görünümü

- L:** Langerhans Adacıkları
- D:** Seröz Bezlerde Dejenerasyon
- B:** Bağ Doku Artışı
- M:** Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu
- V:** Vasküler Dilatasyon
- Y:** Yağ Nekrozu
- P:** Piknotik Çekirdeklenme

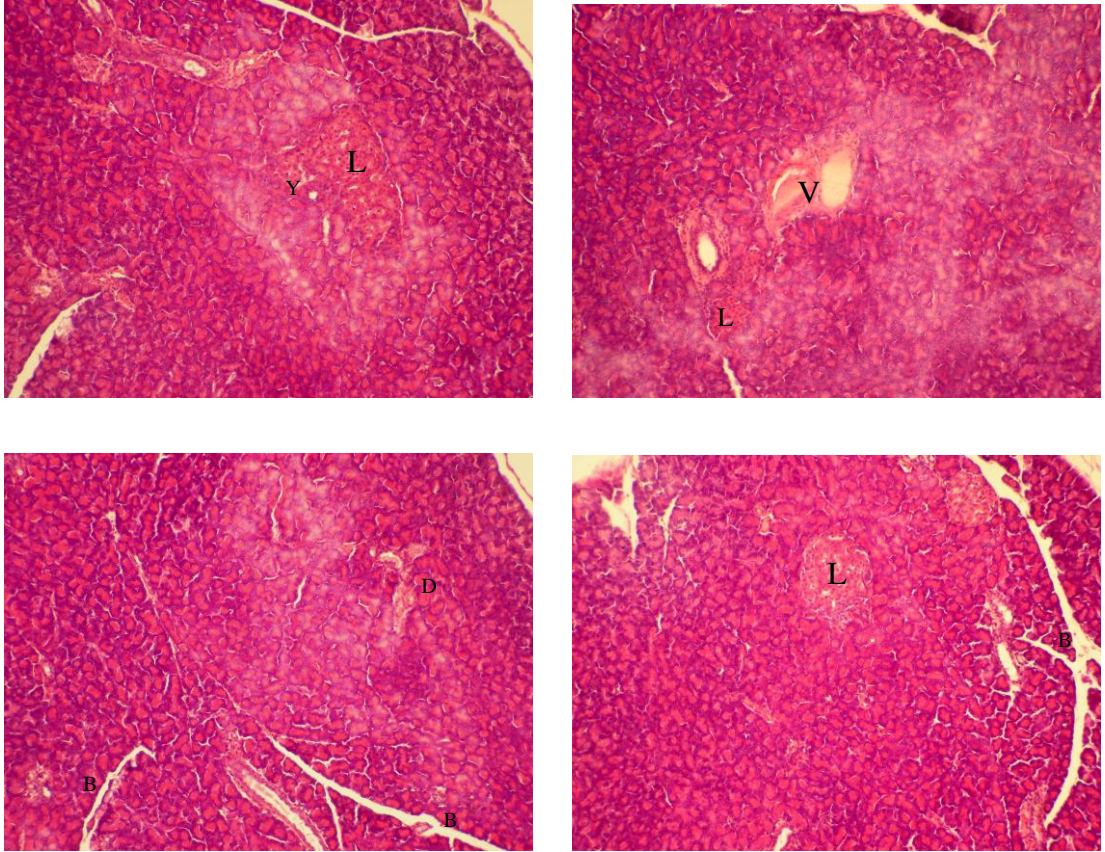
4.2.4. Grup 3: Langerhans adacıkları normal, seröz bezlerde hafif dejenerasyon, bağ dokusunda artış (+), mononükleer hücre infiltrasyonu (MNİ) hafif, vasküler dilatasyon (+), yağ nekrozu (+) (Resim 8).



Resim 8: Grup 3 pankreas dokusunun mikroskopik görünümü

L: Langerhans Adacıkları
D: Seröz Bezlerde Dejenerasyon
M: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu
Y: Yağ Nekrozu

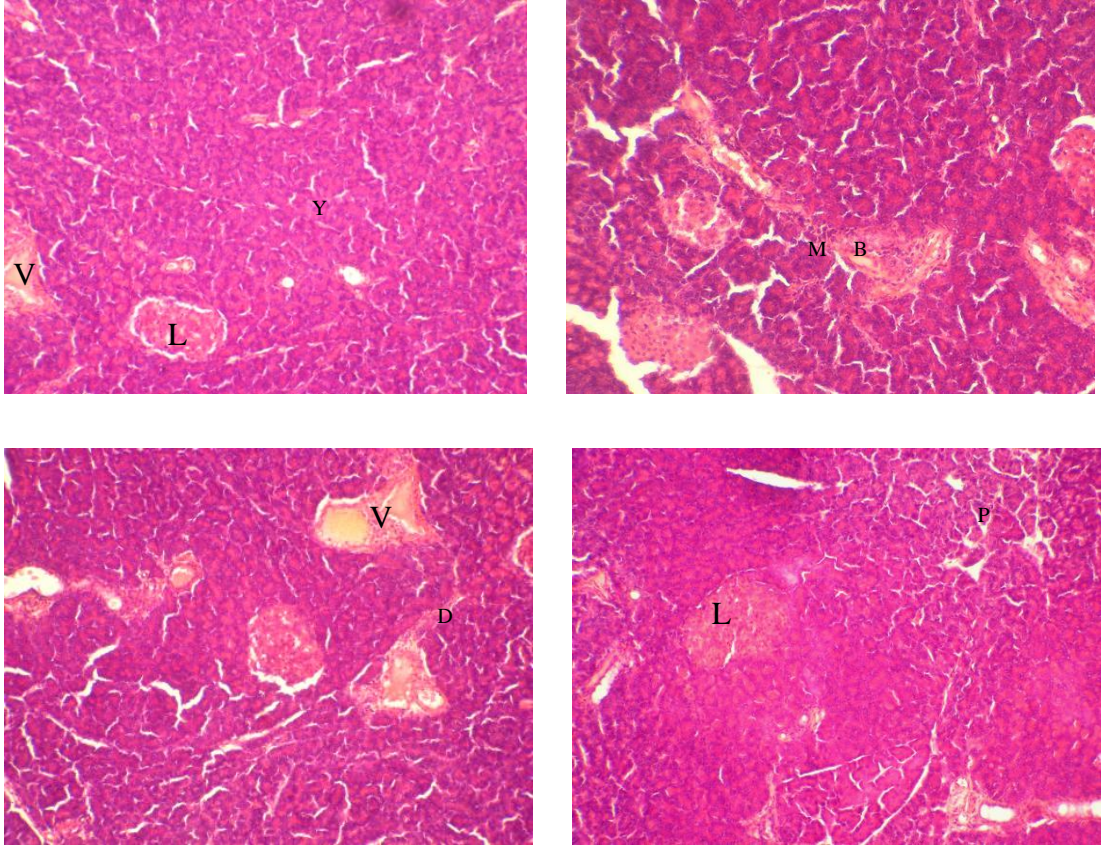
4.2.5. Grup 4: Langerhans adacıkları normal, seröz bezlerde dejenerasyon (+), bağ dokusunda artış (+), mononükleer hücre infiltrasyonu (MNHİ) yok, vasküler dilatasyon (+/++), yağ nekrozu (+) (Resim 9).



Resim 9: Grup 4 pankreas dokusunun mikroskopik görünümü

L: Langerhans Adacıkları
D: Seröz Bezlerde Dejenerasyon
B: Bağ Doku Artışı
V: Vasküler Dilatasyon
Y: Yağ Nekrozu

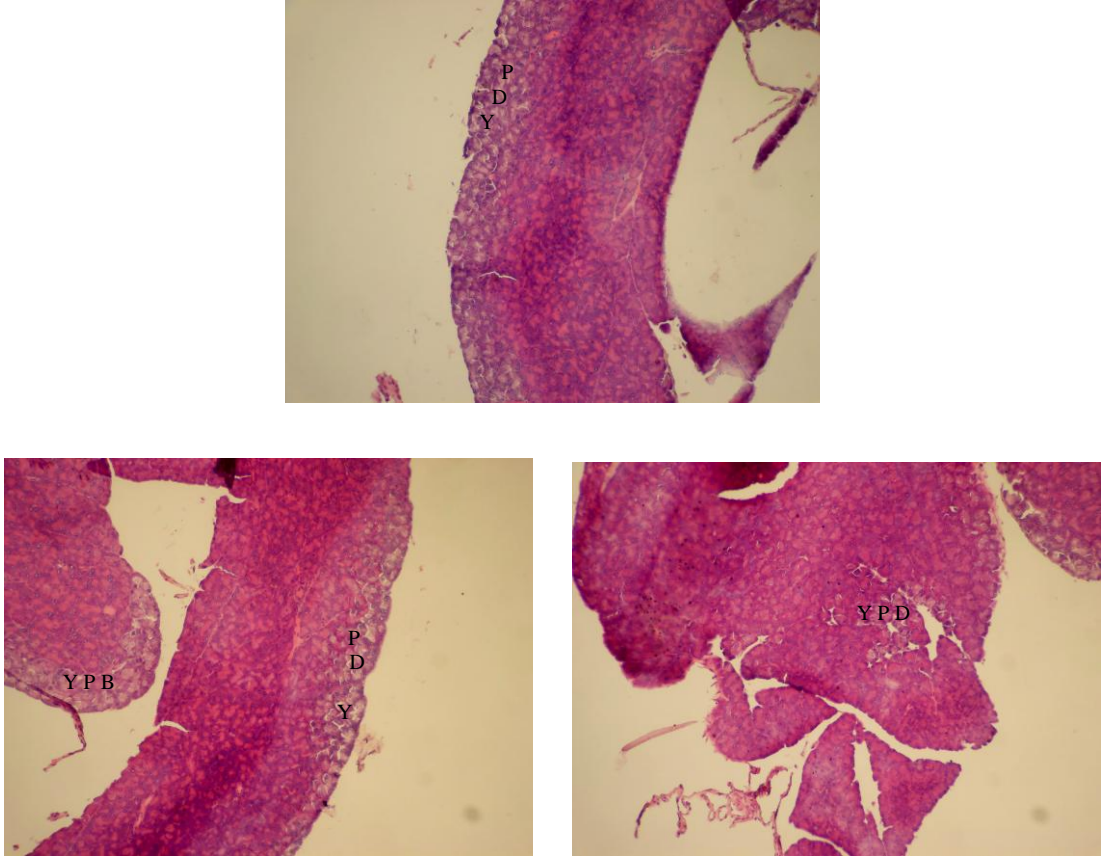
4.2.6. Grup 5: Langerhans adacıkları normal, seröz bezlerde dejenerasyon (+), bağ dokusunda artış (+), mononükleer hücre infiltrasyonu (MNHI) (+), vasküler dilatasyon (+/-), yağ nekrozu (+) (Resim 10).



Resim 10: Grup 5 pankreas dokusunun mikroskopik görünümü

- L: Langerhans Adacıkları*
- D: Seröz Bezlerde Dejenerasyon*
- B: Bağ Doku Artışı*
- M: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu*
- V: Vasküler Dilatasyon*
- Y: Yağ Nekrozu*

4.2.7. Grup 6: Langerhans adacıkları normal, seröz bezlerde dejenerasyon (+), bağ dokusunda artış (+), mononükleer hücre infiltrasyonu (MNHİ) yok, vasküler dilatasyon (+), yağ nekrozu (+), piknotik çekirdeklenme (+) (Resim 11).



Resim 11: Grup 6 pankreas dokusunun mikroskopik görünümü

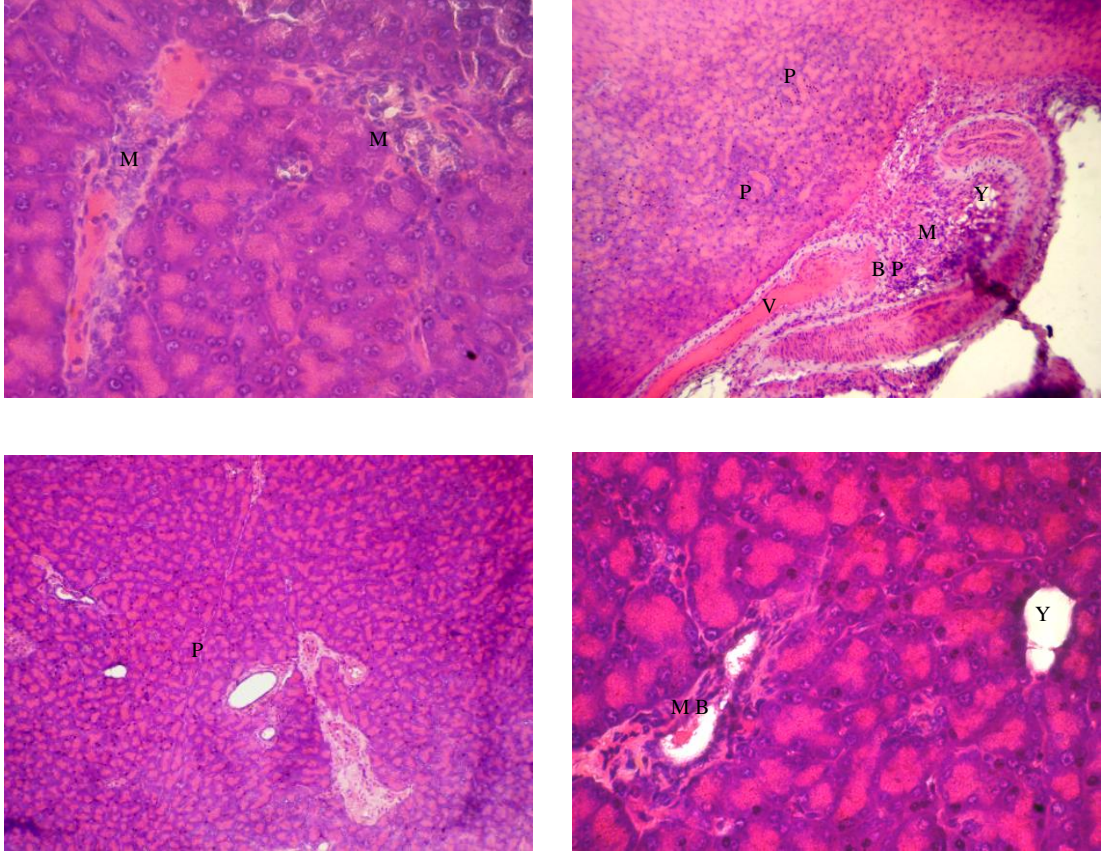
D: Seröz Bezlerde Dejenerasyon

B: Bağ Doku Artışı

Y: Yağ Nekrozu

P: Piknotik Çekirdeklenme

4.2.8. Grup 7: Genel mikroskopik değerlendirme: Langerhans adacıkları normal, seröz bezler normal-hafif vakuoler dejenerasyon, bağ doku artışı (+), mononükleer hücre infiltrasyonu (+), damar yapıları normal olarak değerlendirildi (Resim 12).



Resim 12: Grup 7 pankreas dokusunun mikroskopik görünümü

- D: Seröz Bezlerde Dejenerasyon*
- B: Bağ Doku Artışı*
- M: Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu*
- V: Vasküler Dilatasyon*
- Y: Yağ Nekrozu*
- P: Piknotik Çekirdeklenme*

4.2.9. Patolojik İnceleme Bulgularının Özeti

Tablo 13. Grupların histopatolojik inceleme bulgularının toplu olarak gösterilmesi

	Langerhans adacıkları	Seröz bezlerde dejenerasyon	Bağ dokusu artışı	Mononükleer hücre artışı	Vasküler dilatasyon	Yağ nekrozu
Kontrol	—	—	—	—	—	—
Grup 1	—	+	+ / —	—	++	+
Grup 2	—	++	+	+	++	++
Grup 3	—	+ / —	+	—	+	+
Grup 4	—	+	+	—	+ / ++	+
Grup 5	—	+	+	+	+ / —	+
Grup 6	—	+	+	—	—	+
Grup 7	—	+ / —	+	+	—	—

TARTIŞMA

Tarımda yaygın ve kontrolsüz olarak kullanılan organofosfatlarla; kullanım esnasında maruz kalma, kazayla içme ve suisid amaçlı zehirlenmeler sık görülmektedir. Ülkemizde acil servise başvuran zehirlenme olgularının ortalama %16'sı organofosfat kaynaklıdır (1,2,10).

Organofosfat zehirlenmeleri; ani gelişen solunum yetmezliği gibi oldukça ciddi klinik tablolara yol açtığından, olguların yoğun bakım ünitesinde takibi gerekmektedir (1,2,6,10,24). MSS hasarı, hepatotoksisite, pankreatit, orşit gibi birçok sistem üzerinde olumsuz etkileri vardır (4,12,18,23,54).

Organofosfat zehirlenmelerinde görülebilen pankreatite erken tanı konulması ve zamanında tedaviye başlanması hastaların sağ kalımı açısından oldukça önemlidir. Yoğun bakım ünitelerinde genel durumu kötü hastaların bakım önceliğinin pulmoner ve kardiyovasküler sisteme verilmesi, bazı durumlarda ise pankreatitin sessiz seyretmesi; pankreatit tanısının gözden kaçmasına neden olmaktadır. Organofosfat zehirlenmelerinde pankreatit gelişme sıklığı %12 olarak tespit edilmiştir (23). Yapılan literatür incelemesinde organofosfatlara bağlı gelişen ciddi akut pankreatit vakaları olgu sunumu şeklindedir. Paineri ve ark. (6) organofosfat zehirlenmesi sonucu solunum yetmezliği gelişen ve mekanik ventilatöre bağlı takip ettikleri bir olguda; aralıklı batın distansiyonu olması üzerine çekilen batın BT'de nekrotizan pankreatit ve pankreas absesi tespit ettiklerini ve tüm tedaviye rağmen ölümle sonuçlandığını bildirmişlerdir. Organofosfat zehirlenmesi tanısı ile takip edilirken karın ağrısı gelişen başka bir olguda; yapılan laparotomide nekrotizan pankreatit tespit edilmiş, insüline bağımlı diyabetik olarak taburcu ettiklerini bildirmişlerdir (6).

Harputluoğlu ve ark. (55) suisid amaçlı oral yüksek doz diazinon ile dichlorvos alan iki olgunun takiplerinde karın ağrısı gelişmesi üzerine yapılan USG

ve BT incelemesinde ödematöz pankreatit tespit ettiklerini; tedavi sonrası 16. ve 14. günde tamamen iyileşme ile taburcu ettiklerini bildirmişlerdir.

Hamaguchi ve ark. (56) bilinç bulanıklığı şikayeti sonucunda serebral infarkt ön tanısı ile tedavi altına alınan bir olguda; yapılan tetkiklerde AchE seviyelerinin düşük olduğu tespit edilerek organofosfat zehirlenme tanısı konulmuştur. Olgunun barsak hareketlerinde azalma ve çekilen batın BT'de nekrotizan pankreatit tespit edilmiş ve yapılan tedavi sonrası 42. günde pankreatik psödokist tespit edildiğini bildirmişlerdir. Diazinon içeren organofosfat zehirlenmelerinde pankreatit yaptığını bildiren olgu sunumları (57,58,59) ve hayvan çalışmaları (3,4,5,12,60) mevcuttur.

Çalışmamızda; organofosfat zehirlenmelerinde görülebilen pankreatite erken tanı konulması ve zamanında tedavi başlanmasına katkı sağlamak amacıyla; ratlarda subletal doz ile oluşturulan diazinon zehirlenmesi modelinde gelişen pankreatitin ne zaman ortaya çıktığı ve zamanla gösterdiği değişimin biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelenmesi amaçlandı.

Diazinon zehirlenmesinde ortaya çıkan etkiler doz bağımlı olduğundan pankreatit gibi komplikasyonlar açısından zehirlenme dozunun bilinmesi gerekmektedir. Ancak insanlarda zehirlenme esnasında vücuda alınan dozu tespit etmek oldukça güçtür. Diazinonun farklı dozları ile yapılan bir hayvan çalışmasında 300 mg/kg dozda ratların tamamının öldüğü, 200 mg/kg dozda pankreasta histolojik değişiklikler olduğu, 100 mg/kg ve altında ise pankreasın etkilenmediği bildirilmiştir (12). Bu çalışmada ratlara tedavi uygulanmaması göz önüne alındığında 300 mg/kg dozda ratların solunum yetmezliği sonucu öldüğü, 200 mg/kg dozda ise solunum yetmezliği minimal veya hiç olmazken pankreatit gelişmesi muhtemeldir. 200 mg/kg'ın altında ise pankreatit görülmemesi; düşük dozlarda organofosfatlara maruz kalan zehirlenme olgularında pankreatit gelişmeyen olguların da olabileceğini düşündürmektedir. Köpeklerde diazinon ile yapılan başka bir çalışmada; düşük dozlarda da (5, 15, 25 mg/kg) pankreas kanallarında basınç artışı olduğu gösterilmiştir (4). Çalışmamızda 200 mg/kg dozda diazinon ile tüm ratlarda histolojik ve biyokimyasal olarak pankreatit veya pankreatit başlangıcı bulguları görüldü.

Kullandığımız dozun ratlarda pankreatit modeli oluşturmak için uygun bir doz olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda diazinon verilen tüm gruplarda amilaz düzeylerinin Grup K ile karşılaştırımında; Grup 1’de istatistiksel olarak anlamsız ($p>0,05$) artma, Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5, Grup 6, Grup 7’de çok anlamlı ($p<0,001$) artma gösterdi. Bu artış Grup 2’de pik düzeydeydi. Lipaz düzeylerinin kontrol değeri ile karşılaştırımında Grup 1, Grup 3, Grup 6, Grup 7’de anlamsız ($p>0,05$) artma, Grup 2’de çok anlamlı ($p<0,001$) artma görülürken; Grup 4’de anlamlı ($p<0,05$), Grup 5’de anlamsız ($p>0,05$) düşme gösterdi.

Tüm gruplarda yapılan histopatolojik inceleme sonucunda langerhans adacıkları, seröz bezlerde dejenerasyon, bağ dokusu artışı, mononükleer hücre artışı, vasküler dilatasyon ve yağ nekrozu değerlendirildi. Grup K’da tüm bulgular normal değerlerdeydi (Resim 5). Grup 2’de langerhans adacıkları, seröz bezlerde dejenerasyon, bağ dokusu artışı, mononükleer hücre artışı belirgin, vasküler dilatasyon ve yağ nekrozu çok belirgindi. Değerlendirme sonucunda belirgin pankreatit olarak yorumlandı (Resim 7). Grup 1, Grup 3, Grup 4, Grup 5, Grup 6, Grup 7’de ise minimal pankreatit ile uyumlu histopatolojik değişiklikler gözlemlendi (Resim 6,8,9,10,11,12).

Dressel ve ark. (5) köpeklerde yaptıkları iki aşamalı çalışmada; Grup I (n:8) diazinon+sekretin, Grup II (n:8) sekretin, Grup III (n:8) diazinon+sekretin+atropin uygulayarak yaptıkları birinci aşama çalışmanın ilerleyen saatlerinde Grup I’de serum amilaz ve lipaz seviyelerinde anlamlı artma, Grup III’de serum amilaz seviyesinde anlamsız artma, Grup II’de ise değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Operasyonla intraduktal kanal dekompresyonu oluşturduktan sonra Grup IV (n:5) diazinon+sekretin, Grup V (n:5) sekretin uygulayarak yaptıkları ikinci aşama çalışmanın ilerleyen saatlerinde; Grup IV’de serum amilaz ve lipaz seviyelerinde anlamlı artma, Grup V’de ise değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Grup I ile Grup IV’ü karşılaştırdıklarında, Grup I olgularda serum amilaz ve lipaz seviyelerinin daha anlamlı artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Histopatolojik incelemelerinde ise Grup I’de daha belirgin, Grup IV’de belirgin; biyokimyasal parametrelerle paralel

değişiklikler gözlediklerini bildirmişlerdir. Araştırmacıların Grup I olgulardaki uygulamaları ve sonuçları çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Lee ve ark. (61) organofosfat zehirlenmesi akut pankreatite yönelik radyolojik bir inceleme yapılmamış 159 hastanın retrospektif incelemesinde; serum amilaz düzeyi incelenen hastaların (n:121) %36'sında hiperamilazemi, lipaz düzeyi incelenen hastaların (n:28) %32'sinde hiperlipazemi tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Hiperamilazemi ile organofosfat intoksikasyon belirtilerinin şiddeti ve mortalite arasında paralellik olduğunu, amilazın yanı sıra kan lipaz düzeyinin tespit edilmesi gerektiğini önermişlerdir.

Weizman ve Sofer'in (7) organofosfat zehirlenmesi tanısı alan (n:17) çocuk hastalarda yaptıkları prospektif incelemede kan amilaz düzeyinin tek başına akut pankreatit teşhisinde yeterli olmadığı, kan tripsin seviyesinin daha önemli olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda tüm gruplarda amilaz düzeylerinde yükselme tespit edildi. Amilaz ve lipaz düzeylerinin pik yaptığı Grup 2 olguların histopatolojik incelemesinde belirgin pankreatit görüldü. Tüm gruplardaki serum amilaz, serum lipaz ve histopatolojik inceleme sonuçlarımız; organofosfat zehirlenmesi şüphesi olan hastalarda serum amilaz ve serum lipaz takibinin mutlaka yapılması gerektiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda diazinon verilen tüm gruplarda ALP düzeylerinin Grup K ile karşılaştırımında; Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5, Grup 6'da çok anlamlı ($p<0,001$), Grup 7'de anlamsız ($p>0,05$) artma gösterdi. GGT düzeylerinin Grup K ile karşılaştırımında; Grup 1, Grup 2, Grup 6, Grup 7'de anlamsız artma ($p>0,05$), Grup 3, Grup 4, Grup 5'de anlamsız azalma ($p>0,05$) gösterdi.

ALP yüksekliği safra-pankreas kanallarındaki bir basınç artışının, GGT ise KC'de bir hasarın göstergesidir. ALP düzeylerinde 3 kata yakın artış olması pankreatit ihtimalini akla getirilmelidir (62). Çalışmamızda ALP düzeylerinin Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4, Grup 5, Grup 6'da çok anlamlı artış göstermesi ve GGT düzeylerinin kontrol değerlerine yakın olması pankreas kanal basıncında artışı

desteklemektedir. Çalışmamızdaki serum amilaz, serum lipaz düzeylerinin kontrol değerlerine göre yüksek olması ve tüm gruplardaki pankreatit lehine olan histopatolojik değişiklikler ALP'nin pankreas kanal basıncında artış ile pankreatit oluşumuna zemin hazırladığı kanaatindeyiz.

Yaptığımız literatür taramasında diazinon zehirlenmesi sonrası pankreatitin ne zaman geliştiği ile ilgili paralel bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda; amilaz, lipaz ve MDA düzeyleri 24. saatden itibaren başlayan 48. saatte pik yapan yükselme gösterdi. Histopatolojik bulguların şiddeti biyokimyasal sonuçlarımızla paralellik gösterdi. Histopatolojik bulgularımızda 24. saatte hafif düzeyde hasar (ödematöz pankreatit) görülürken, 48. saatte belirgin hasar (nekrotizan pankreatit) tespit edildi. Frick ve ark. (60) 75 mg/kg diazinon kullanarak hayvanlarda yaptıkları çalışmada; kedilerde PchE düzeyinde ve 2., 3., 6. saatlerde pankreasta histopatolojik değişiklik olmadığını, köpek ve domuzlarda ise 2. saatten itibaren PchE düzeyindeki artma ile birlikte pankreasta interstisyel ödem, asiner hücrelerde vakuolizasyon, vaskülitin indüklediği ödematöz pankreatit gözlediklerini bildirmişlerdir. Gökalp ve ark. (3) ve Gökçimen ve ark. (12) diazinon ile yaptıkları ve pankreatit gelişimini 24. saatte incelediklerini farklı iki toksisite çalışmasında nekrotizan pankreatit gelişmesine zemin hazırlayan histopatolojik bulgular gözlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmamız; diazinon zehirlenmesi sonrası pankreatit gelişmesine zemin hazırlayan histopatolojik bulguların 24. saatte başladığını, 48. saatte ise belirgin nekrotizan pankreatitin geliştiğini açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Organofosfat zehirlenmesi sonucu pankreatitin 3., 4., 24. saat gibi erken zaman diliminde geliştiğini bildiren olgu sunuları yanında 13. gün, 34. gün, 42. gün gibi geç zaman dilimlerinde geliştiğini bildiren olgu sunuları da mevcuttur (6,55,56,63). Bu durum hem zehirlenilen organofosfatın türü ve dozu ile, hem de tedavinin zamanında başlanması ile ilgili olabilir. Dressel ve ark. atropin tedavisinin pankreas kanal basıncını azalttığını ancak amilazda hafif yüksekliğin devam ettiğini (4,5); Frick ve ark. (60) ise atropin tedavisinin pankreatit bulgularını tamamen geriletmediğini bildirmektedirler. Bu çalışmalar organofosfat zehirlenmelerinde erken tanı ve tedavinin pankreatit gelişme oranını azaltmadaki önemini göstermektedir. Çalışmamızda ratlara subletal tek doz diazinon uygulaması sonrası ve sonrasında

tedavi uygulanmadı. Organofosfat zehirlenmelerinde mortalite ve morbiditeyi azaltabilmek için retrospektif, prospektif ve hayvan çalışmalarının yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

SONUÇ

Diazinon zehirlenmesi sonrası pankreatit gelişiminin ilk 24 saatte başladığı ancak belirgin pankreatitin 48. saatte oluştuğu ve sonraki günlerde devam ettiğini; atropin tedavisi uygulanan olgularda pankreatitin başlama süresinin değişebileceği göz önüne alındığında daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu, pankreatit gelişiminin izlenmesi için amilaz takibinin mutlaka yapılması gerektiği, ancak lipaz düzeylerinin pankreatit için daha duyarlı olduğu kanaatindeyiz.

ÖZET

Sıçanlarda Subletal Doz İle Oluşturulan Akut Diazinon Toksisitesinde Pankreas Hasarının Zamana Göre Gelişimi

Organofosfatlar tarımda yaygın olarak kullanılmaktadır. Organofosfat zehirlenmelerinde pankreatit sık görülmesine karşın, literatürde çok az yer almaktadır. Bildiriler genellikle olgu sunumu şeklindedir. Bu çalışmada; organofosfat insektisitlerinden diazinonun (DI) pankreas üzerindeki hasarının zaman içerisindeki değişiminin incelenmesi amaçlandı. Elli altı adet erkek Wistar-albino türü rat sekiz gruba ayrılarak incelendi. İlk 7 gruba oral yoldan DI (200 mg/kg, tek doz) uygulandı. Kontrol grubuna ise salin verildi. Diazinon verilen ratlar; 1.,2.,3.,4.,5.,7.,15. günlerde ve salin verilen ratlar 3. günde incelendi. Ratlardan biyokimyasal ve histopatolojik analiz için kan ve pankreas dokusu örneği alındı. Alınan serum örneklerinde amilaz, lipaz, alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamilttransferaz (GGT) enzim düzeyleri ile pankreas dokusunda histopatolojik değişiklikler değerlendirildi. Dokular ışık mikroskopunda incelendi. Ek olarak pankreas dokusunda MDA düzeyleri ölçüldü. Elde edilen verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kontrol grubunda biyokimyasal ve histopatolojik değişiklik gözlenmedi. Diazinon verildikten sonra 2. gün değerlendirilen ratlarda pankreas dokusunda belirgin patolojik değişiklikler; amilaz ve lipaz düzeylerinde pik yükselme görüldü ($p<0.001$). Diğer diazinon verilen gruplarda ise orta düzeyde pankreatit ile uyumlu histopatolojik değişiklikler gözlemlendi. Amilaz düzeyleri 1. gün hafif ($p>0.05$); 3.,4.,5.,7., ve 15. günlerde orta seviyede ($p<0.05$) artış gösterdi. Lipaz düzeylerinde 1. ve 2. gün belirgin artış görülürken diğer günlerde düzensiz bir seyir gösterdi. ALP düzeyleri 1-7. günlerde anlamlı yüksek ($p<0.05$) iken 15. günde normal değerlere yaklaştı. GGT düzeylerinde hiçbir grupta anlamlı değişiklik olmadı. MDA düzeyleri sadece 2. günde yükselme gösterdi. Bu sonuçlar; diazinon zehirlenmesinde 1. gün hafif düzeyde oluşan pankreatitin 2. gün belirgin pankreatite dönüştüğünü ve takip eden günlerde orta düzeyde pankreatitin devam ettiğini gösterdi.

Anahtar Sözcükler: diazinon, organofosfat, pankreatit

SUMMARY

Diazinon Induced Sublethal Changes In Rat Pancreas In Time.

Organophosphorus insecticides are widely used in agriculture. Incidence of pancreatitis is high in organophosphorus intoxications, whereas few articles regarding can be seen in literature most of which are limited to case reports in pathophysiological aspect. The aim of this study was to investigate on which day the most seen effects of an organophosphorus insecticide ,diazinon (DI), would arise, and how this would change in time. 56 male Wistar-Albino rats in eight groups were included, and seven were administered oral DI (200 mg/kg, single dose). Control group was given only saline. Rats were sacrificed on 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th, 7th and 15th days in DI administered groups and on 3rd day in control group. Tissue and blood samples were taken for biochemical and histopathological analyses. We examined *in vivo* effects of DI on serum activities of amylase, lipase, alkaline phosphatase (ALP) and γ -glutamyltransferase (GGT) enzymes, and histopathological changes on pancreas tissue. Tissues were examined under light microscope. In addition, we measured malondialdehyde (MDA) levels on pancreas tissue. Mann-Whitney U test was used to compare the groups. Biochemical and histopathological analyses were found normal in control. Excessive histopathological changes was observed in 2nd day in DI group; also amylase, lipase and MDA levels were the highest in this group ($p < 0.001$). Other DI groups showed moderate histopathological changes. Amylase levels showed a mild increase on 1st day ($p > 0.05$); and 4th, 5th, 7th and 15th days were moderate ($p < 0.05$). Lipase levels exposed evident increases on 1st and 2nd days, but were unstable on the other days. Significant increase was determined in ALP levels on 1st-7th days ($p < 0.05$) but 15th day was normal. There was no significant difference in GGT levels in all groups. MDA levels showed an increase only in 2nd day group ($p < 0.05$). This evidence suggests that mild pancreatitis in DI intoxication on first day turns to a manifest form on 2nd day, and to moderate on following days.

Keywords: diazinon, organophosphorus insecticide, pancreatitis

KAYNAKLAR

1. Al B, Güllü MN, Küçüköner M, Yılmaz B, Aldemir M, Kara İH. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne ilaçlara bağlı zehirlenmeler ile başvuran hastaların epidemiyolojik özellikleri. *Türk Toksikoloji Dergisi*, 2006; Cilt.Sayı 4(3-4):11-20
2. Sahin HA, Sahin I, Arabaci F. Sociodemographic factors in organophosphate poisonings: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:349-353
3. O. Gokalp, B. Buyukvanlı, E. Cicek, M. Kaya Ozer, A. Koyu, I. Altuntas, H. Koylu. The effects of diazinon on pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 81 (2005) 123–128
4. Dressel TD, Goodale RL Jr, Hunninghake DB, Borner JW. Sensitivity of the canine pancreatic intraductal pressure to subclinical reduction in cholinesterase activity. *Ann Surg*. 1979 Jul;190(1):6-12.
5. Dressel TD, Goodale RL Jr, Zweber B, Borner JW. The effect of atropine and duct decompression on the evolution of Diazinon-induced acute canine pancreatitis. *Ann Surg*. 1982 Apr;195(4):424-34
6. E Panieri, JE Krige, PC Bornman, DM Linton. Severe Necrotizing Pancreatitis Caused by Organophosphate Poisoning. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 25(2):463-465, September 1997.
7. Weizman Z, Sofer S. Acute pancreatitis in children with anticholinesterase insecticide intoxication. *Pediatrics*. 1992 Aug;90(2 Pt 1):204-6.
8. Lankisch PG, Muller CH, Niederstadt H, Brand A. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication. *Am J Gastroenterol*. 1990 Jul;85(7):872-5.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü. Zehirlenmeler Tanı Ve Tedavi Rehberleri 2006. Sy 88-92
10. NG Çetin, H Beydilli, Ö Tomruk. Acil servise başvuran intoksikasyon olgularının geriye dönük analizi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2004;11(4):7-9

11. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals, Australia. Review of The Mammalian Toxicology and Metabolism/Toxicokinetics of DIAZINON. July 1999 (Revised September 2002)
12. A.Gokcimen, K.Gulle, H.Demirin, D.Bayram, A.Kocak, I.Altuntas. Effects of diazinon at different doses on rat liver and pancreas tissues. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2007 Feb; 87(2):103–108
13. Wu HX, Evreux-Gros C & Descotes J. Diazinon toxicokinetics, tissue distribution and anticholinesterase activity in the rat. *Biomedical Environ Sci*. (1996) 9: 359-369
14. Wester RC, Sedik L, Melendres J, Logan F, Maibach HI, Russell I. Percutaneous absorption of diazinon in humans. *Food Chem Toxicol* (1993) 31: 569-572
15. 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. *Toxicol* (1985) 37: 91-98
16. Kwong Tai C. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit*. 2002 Feb;24(1):144-9.
17. Rotenberg M, Shefi M, Dany S, Dore I, Tirosh M, Almog S. Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. *Clin Chim Acta*. 1995 Jan 31;234(1-2):11-21.
18. Slotkin TA, Levin ED, Seidler FJ. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphate insecticides: effects on brain development are separable from systemic toxicity. *Environ Health Perspect*. 2006 May;114(5):746-51.
19. National Toxicology Program. Bioassay of diazinon for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1979;137:1-115.
20. Husain K, Mirza MA, Matin MA. Convulsions as the etiology of lactic acidosis in acute diazinon toxicity in rats. *Toxicol Lett*. 1987 Aug;37(3):257-61.
21. Marshall TC, Dorrough HW, Swim HE Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants (Department of

- Entomology, University of Kentucky, Kentucky, USA). *J Agr Food Chem* (1976) 24: 560-563
22. Çukurova Ü. Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Web Sitesi “Reanimasyon Ders Notları” <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/reanimasyonnot/zehirlen.htm> (29.04.2007)
 23. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, (Diabetes Care, Volume 26, Supplement 1, January 2003) *Diab. Car.* 22 (1999) 5–19.
 24. Gülşen M. Akut Pankreatitlerde Etiyopatogenez. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 2006 Aralık;10/4: 305-314.
 25. Bhatia M, Wong F. L, Cao Y, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 132-44.
 26. Avunduk C *Manual of Gastroenterology*, 3th ed., Philedelphia, 2002, Lippincott Williams and Wilkins.
 27. Nalbant S. Akut pankreatitde mikrovasküler yapı ve fizyopatolojisi. Pankreatit. Ed: R. Mas, T. Ünal, F. Kocabalkan; GATA Basımevi 2001; 24-33.
 28. Baykal Y. Pankreatik inflamasyonda oksidatif stres. Pankreatit. Ed. Mas R, Ünal T, Kocabalkan F; GATA basımevi 2001; 34-47.
 29. Valenzuela JE, Weiner K, Saad C. Cholinergic stimulation of human pancreatic secretion. *Dig Dis Sci.* 1986 Jun;31(6):615-9.
 30. Greenberger NJ, Toskes PP, Isselbacher KJ. Acute and chronic pancreatitis. In: Wilson JO, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 1991:1372-83.
 31. <http://www.radyoloji.net/cgi-bin/resimler/html/p.htm> (02.06.2007)
 32. Lee WC, Yang CC, Deng JF, Wu ML, Ger J, Lin HC, Chang FY, Lee SD. The clinical significance of hyperamylasemia in organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(7):673-81
 33. Dressel TD, Goodale RL, Borner JW, Etani S. A study of the cholinesterases of the canine pancreatic sphincters and the relationship between reduced butyrylcholinesterase activity and pancreatic ductal hypertension. *Ann Surg.* 1980 Nov;192(5):614-9.

34. Robey CW, Meggs WJ, Insecticides, Herbicides, Rodenticides, Tintinalli JE., Kelen GD, Stapczynski JS, Emergency Medicine 6th New York: McGraw-Hill CO 2004:1134-1143
35. Choi P T-L, Quinonez LG, Cook DJ. Acute Organophosphate insecticide poisoning. *Clinical Intensive Care* 1995; vol.6 No 5
36. 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
37. Singer MV, Solomon TE, Grossman MI. Effect of atropine on secretion from intact and transplanted pancreas in dog. *Am J Physiol*. 1980 Jan;238(1):G18-22.
38. Chen MH, Joffe SN, Magee DF, Murphy RF, Naruse S. Cyclic changes of plasma pancreatic polypeptide and pancreatic secretion in fasting dogs. *J Physiol*. 1983 Aug;341:453-61.
39. deKort WL, Kiestra SH, Sangster B. The use of atropine and oximes in organophosphate intoxications: a modified approach. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1988; 26(3-4): 199-208.
40. Henriksen FW, Worning H. The relation between the concentrations of bicarbonate and protein in the pancreatic juice in the dog. *J Physiol*. 1966 Nov;187(2):285-9.
41. Rosenberg IR, Zambrano VJ, Janowitz HD, Rudick J. Parasympathetic innervation and pancreatic secretion: the role of the gastric antrum. *Ann Surg*. 1976 Mar;183(3):247-51.
42. Konturek SJ, Tasler J, Obtulowicz W. Effect of atropine on pancreatic responses to endogenous and exogenous secretin. *Am J Dig Dis*. 1971 May;16(5):385-94.
43. Konturek SJ, Konturek JW, Lamers CB, Tasler J, Bilski J. Role of secretin and CCK in the stimulation of pancreatic secretion in conscious dogs. Effects of atropine and somatostatin. *Int J Pancreatol*. 1987 Aug;2(4):223-35.

44. Edmiston S, Maddy KT. Summary of illnesses and injuries reported in California by physicians in 1986 as potentially related to pesticides. *Vet Hum Toxicol.* 1987 Oct;29(5):391-7.
45. Kayaalp O. Santral sinir sistemi ilaçları. Tıbbi Farmakoloji 5. Baskı, Hacettepe-TAŞ, Ankara, 1989: 2224-2241
46. Patocha J, Cabal J, Kuca K, Jun D. Oxime reactivation of acetylcholinesterase inhibited by toxic phosphorus esters: in vitro kinetics and thermodynamics. *Journal of applied Biomedicine* 2005; 3:91-99.
47. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia,* 1999; 54:1073-1088.
48. 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
49. 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
50. Thompson DF, Thompson GD, Greenwood RB, Trammel HL. Therapeutic dosing of pralidoxime chloride. *Drug Intell Clin Pharm.* 1987 Jul-Aug;21(7-8):590-3.
51. De Bleecker J, Van den Neucker K, Colardyn F. Intermediate syndrome in organophosphorus poisoning: a prospective study. *Crit Care Med.* 1993 Nov; 21(11):1706-11.
52. SN Chugh, N Aggarwal, S Dabla, B Chhabra. Comparative Evaluation of “Atropine Alone” and “Atropine with Pralidoxime (PAM)” in the Management of Organophosphorus Poisoning. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* 2005;6(1): 33-37.
53. 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 Feb;64(2):110-5.

54. Dutta HM, Meijer HJ. Sublethal effects of diazinon on the structure of the testis of bluegill, *Lepomis macrochirus*: a microscopic analysis. *Environ Pollut.* 2003;125(3):355-60.
55. Harputluoglu MM, Kantarceken B, Karıncaoglu M, Aladag M, Yildiz R, Ates M, Yildirim B, Hilmioglu F. Acute pancreatitis: an obscure complication of organophosphate intoxication. *Hum Exp Toxicol.* 2003 Jun;22(6):341-3.
56. Hamaguchi M, Namera A, Tsuda N, Uejima T, Maruyama K, Kanai T, Sakata I. Severe acute pancreatitis caused by organophosphate poisoning. *Chudoku Kenkyu.* 2006 Oct;19(4):395-9.
57. Kawabe K, Ito T, Arita Y et al. Pancreatic pseudocyst after acute organophosphate poisoning. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 2006 Apr;97(4):123-9.
58. Lee HS. Acute pancreatitis and organophosphate poisoning--a case report and review. *Singapore Med J.* 1989 Dec;30(6):599-601.
59. Dagli AJ, Moos JS, Shaikh WA. Acute pancreatitis as a complication of diazinon poisoning. A case report. *J Assoc Physicians India.* 1981 Sep;29(9):794-5.
60. Frick TW, Dalo S, O'Leary JF, Runge W, Borner JW, Baraniewski H, Dressel T, Shearen JG, Goodale RL. Effects of insecticide, diazinon, on pancreas of dog, cat and guinea pig. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1987 Mar-Apr;7(4):1-11.
61. Lee WC, Yang CC, Deng JF, Wu ML, Ger J, Lin HC, Chang FY, Lee SD. The clinical significance of hyperamylasemia in organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(7):673-81.
62. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 22nd Edition (Türkçe 22. baskı) Cilt:1, S:879-884.
63. Harputluoglu MM, Demirel U, Alan H, Ates F, Aladag M, Karıncaoglu M, Hilmioglu F. Pancreatic pseudocyst development due to organophosphate poisoning. *Turk J Gastroenterol.* 2007 Jun;18(2):122-125.