

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İLK VE ACİL YARDIM ANABİLİM DALI

DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN
ORGANİK FOSFAT ZEHİRLENMESİNDE
İTERLÖKİN-10' UN ORGAN HASARLARININ
ENGELLENMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

738485

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER

138485

Dr. Yusuf YÜRÜMEZ

UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2003

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	3
TABLO VE ŞEKİLLER	5
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	9
ZEHİRLENMELER.....	9
PESTİSİTLER.....	10
İNSEKTİSİTLER.....	12
ORGANOFOSFATLAR.....	12
Epidemiyoloji.....	12
Organofosfatların kimyasal yapısı.....	14
Farmakokinetik.....	14
Patofizyoloji.....	15
Organofosfatların organ hasarı yapıcı etkileri.....	17
Klinik.....	18
Teşhis	21
Tedavi.....	22
Organofosfat zehirlenmeli hastanın takibi.....	26
DOKU HASARINDA SİTOKİNLERİN ROLÜ.....	26
Tümör Nekrozis Faktör-Alfa.....	27
İNTERLÖKİN-10.....	28
Yapı.....	28
Üretim.....	29
İnflamasyondaki rolü.....	29

Klinikte kullanımı.....	30
GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	59
ÖZET.....	61
SUMMARY.....	63
KAYNAKLAR.....	65



KISALTMALAR

AC	: Akciğer
Ach	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz Enzimi
ALT	: Alanin Amino Transferaz
Amyl	: Amilaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
BUN	: Kan Üre Azotu
Cl⁻	: Klor
Cr	: Kreatinin
DEKAM	: Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
CKMB	: Kreatinfosfokinaz Myokardial Binding
CPK	: Kreatinfosfokinaz
CVS	: Kardiyovasküler Sistem
GGT	: Gama Glutamik Transferaz
GIS	: Gastrointestinal Sistem
Grup I	: Sham Grubu
Grup II	: Kontrol Grubu
Grup III	: Deney Grubu

IFN-γ	: İnterferon Gama
IL	: İnterlökin
IM	: İntramusküler
IMS	: İntermediate Sendrom
IP	: İnterperitoneal
IV	: İntravenöz
K+	: Potasyum
KC	: Karaciğer
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MEq	: Miliekivalan
MS	: Muskuloskeletal Sistem
Na+	: Sodyum
OP	: Organofosfat
PAM	: Pralidoksim
RS	: Respiratuar Sistem
SC	: Subkutan
sChE	: Serum Kolinesteraz (psödokolinesteraz)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Th	: T helper
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
U	: Ünite
SD	: Standart Sapma

TABLO, ŞEKİL VE RESİMLER

- Tablo I** : Zehirlenme algoritması
- Tablo II** : Akut organofosfat zehirlenmesinde kolinerjik aşırı aktiviteye bağlı olarak farklı sistemlerde ortaya çıkan semptom ve bulgular.
- Tablo III** : Organofosfat zehirlenmeli ratlarda klinik skorlama
- Tablo IV** : Karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesi
- Tablo V** : Bbbreğin histopatolojik değerlendirilmesi
- Tablo VI** : Pankreasın histopatolojik değerlendirilmesi
- Tablo VII** : Akciğerin histopatolojik değerlendirilmesi
- Tablo VIII** : Zamana gbre Grup II ve III arasındaki gbcşüzlüğün karşılaştırılması
- Tablo IX** : Karaciğer fonksiyon testleri değerleri
- Tablo X** : Amilaz değerleri
- Tablo XI** : Bbbrek fonksiyon testleri değerleri
- Tablo XII** : Serum elektrolit değerleri
- Tablo XIII** : Kan Şekeri değerleri
- Tablo XIV** : Kas enzimleri değerleri
- Tablo XV** : Serum kolinesteraz değerleri
- Tablo XVI** : Histopatolojik bulgular
- Şekil I** : Organofosfatların genel formülü
- Resim I** : Grup II'de 10'nolu deneğin karaciğer biyopsilerinde organofosfat zehirlenmesi sonrası gbrülen orta Şiddette santral lobbler hasar.

Resim II : Grup II'de 7'nolu deneğin böbrek biyopsilerinde organofosfat zehirlenmesi sonrası görülen proksimal tübüllerin bitişiğindeki hücrelerde nekroz alanları.

Resim III : Grup II'de 7'nolu deneğin akciğer biyopsilerinde organofosfat zehirlenmesi sonrası görülen damar duvarı veya hava bölgelerine nötrofillerin infiltrasyon veya agregasyonu.

Resim IV : Grup II'de 7'nolu deneğin pankreas biyopsilerinde organofosfat zehirlenmesi sonrası görülen interlobüler septalarda diffüz genişlemeye yol açan ödem.



GİRİŞ VE AMAÇ

Zehirlenmeler acil servise yapılan başvuruların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (1). İlaçlar, endüstri, tarım ve diğer iş kollarında çalışanların maruz kaldığı çeşitli kimyasal bileşikler, evlerde temizlik ve bakım için kullanılan maddeler insanda akut ve bazen de kronik zehirlenmelere neden olabilirler (2).

Akut pestisit zehirlenmeleri çok önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Son zamanlardaki değerlendirmelere göre her yıl dünya genelinde 220.000'i ölümlle sonuçlanan, üç milyon şiddetli akut pestisit zehirlenmesi meydana gelmektedir (3). İnsektisitler arasında insanlarda ciddi toksisiteye en fazla yol açan bileşikler Organofosfat (OP) bileşikleridir. Bunlar pestisit zehirlenmesi nedeniyle hastaneye kabul edilen vakaların %80'inden fazlasını oluştururlar (4).

OP zehirlenmesinin klinik belirtileri, asetilkolinesteraz enziminin (AChE) inhibe olması sonucu, hidrolize olamamış asetilkolin'in (ACh) kolinerjik kavşak ve sinapslarda birikmesiyle ortaya çıkan farmakolojik etkilerden ileri gelmektedir (3,5).

OP zehirlenmesinde tedavi; yoğun solunum desteği, genel destek önlemleri, dekontaminasyon ve absorpsiyonun engellenmesinden oluşmaktadır (6). OP zehirlenmesine bağlı pek çok organda (Pankreas, Kalp, Nöral Sistem, Kas, Solunum Sistemi gibi) hasar oluşmasına rağmen tedavide organ hasarlarının önlenmesine yönelik bir uygulama mevcut değildir (3,7-13).

Biz bu çalışmamızda deneysel olarak ratlarda oluşturulan OP zehirlenmesinde; antiinflamatuvar özelliği kanıtlanmış olan İnterlökin-10 (İL-10)'un sitoprotektif etkisinden yararlanarak, organ hasarlarını azaltıp azaltmadığını, dolayısı ile de mortalite ve morbidite üzerine etkisinin olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ZEHİRLENMELER

Bir zehirlenmenin başarı ile tedavi edilebilmesi için, zehirlenme etkeninin belirlenip toksisitesinin tam olarak saptanması gerekir. Özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda açıklanamayan semptom ve belirtilerin bulunması durumunda zehirlenmenin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Aynı şekilde genç bir erişkinde öykü ve fizik muayene bulguları arasında uyumsuzluk olduğunda zehirlenme akla gelmelidir (14).

Tedaviye başlamadan önce zehirlenme etkeninin tespiti, tedaviyi yönetme bakımından yararlıdır. Ancak zehirlenme yapan etkenlerin oldukça az bir kısmına karşı spesifik antidot bulunduğundan, zehirlenme olgularının bir çoğunda genel tedavi yöntemlerinin uygulanması ve semptomatik tedavi yapılması zorunluluğu

vardır (15). Spesifik antidotlar bazı ilaçların toksik etkilerini nötralize etmede veya önlemede kullanılabilirler. Örneğin, nalokson opioidlerin etkilerini önler (2).

Zehirlenmiş hastada yapılması gerekenler hızla gözden geçirilmeli ve yaşam kurtarıcı tedaviye başlanmalıdır. Konu ile ilgili algoritmik yaklaşım Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Hastalar en az dört saat gözlenmeli veya ilacın etkisi kayboluncaya kadar hospitalize edilmelidirler. Toksik bulguları devam eden hastalar bu bulgular kayboluncaya kadar serviste gözlenmelidirler. Kardiyak monitörizasyon, yoğun hemşire bakımı, kardiyovasküler (CVS) veya solunum desteği gerektiren hastalar yoğun bakım ünitesine alınmalıdır. Kendisine veya yakınlarına zarar verebilecek hastalar için psikiyatri bölümünden konsültasyon istenmeli ve hastaneye yatırılmalıdır (2).

PESTİSİTLER

Pestisitler zararlı böcekleri öldürmekte kullanılırlar. Fakat insanlara da zararlı olabilirler veya öldürebilirler (6).

Pestisitler kullanım ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılır. Bunlar: İnsektisit, Herbisit, Fungisit, Rodentisit ve Fumigantlardır (16).

İnsektisitler: Böcekleri öldürmekte kullanılan bileşiklerdir (Organofosfatlar, Organoklorinler, Karbamatlar).

Rodentisitler: Rat, fare, köstebek ve diğer kemirgenleri öldürmekte kullanılan bileşiklerdir (Antikoagulanlar, Talyum, Vakor vs).

Herbisitler: Yabani otları öldürmekte kullanılan bileşiklerdir (Paraquat, Diquat, [2,4 dichlorophenoxy] Asetik asit [2,4- D]).

Tablo I: Zehirlenme algoritması (1)

HAVAYOLU	⇒	Endotrakeal Entübasyon ?
<ul style="list-style-type: none">• Öğürme refleksini kontrol et• Hava yolunu temizle• Boyun pozisyonunu düzenle		
SOLUNUM	⇒	- Solunum yetmezliği ?
<ul style="list-style-type: none">• Kan gazı analizi yap• Oksijen ver		- Hipoksi ? - Bronkospazm
DOLAŞIM	⇒	- Bradikardi / AV blok ?
<ul style="list-style-type: none">• Kan basıncı / Nabız ölç• EKG izle• IV yol aç• Rutin kan testlerini iste		- QRS uzaması ? - Taşikardi ? - Ventriküler aritmi ? - Hipotansiyon ?
BİLİNÇ DEĞİŞİKLİĞİ	⇒	
<ul style="list-style-type: none">• Hipoglisemi varsa tedavi et• Vücut sıcaklığını kontrol et• Organik nedenleri düşün• Konvülsiyonları tedavi et• Ajitasyonu kontrol altına al		- Koma ve ya stupor ? - Hipotermi ? - Hipertermi ? - Konvülsiyon ? - Ajitasyon ?
DİĞER KOMPLİKASYONLAR	⇒	
<ul style="list-style-type: none">• İdrarda Miyoglobine bak• Alerji öyküsü ara		- Distoni ve rijidite ? - Rabdomyoliz ? - Alerji ve anafilaksi ?
KLİNİK TANI	⇒	
<ul style="list-style-type: none">• Öykü• FM• Laboratuvar		- Osmolar açık ? - Anyon açıklı asidoz ? - Hiper / hipoglisemi ? - Hiper / hipokalemi ? - Böbrek yetmezliği ? - Karaciğer yetmezliği ?
DEKONTAMİNASYON	⇒	- Tehlikeli kimyasal madde ve gazlar
<ul style="list-style-type: none">• Cilt ve gözün yıkanması• Kusturma ve mide yıkaması• Aktif kömür ve katartik		
ATILIMIN ARTIRILMASI		
<ul style="list-style-type: none">• Hemodializ• Hemoperfüzyon• Tekrarlanan dozda aktif kömür		
SONUÇ	⇒	- İlaç ve Zehir Danışma Merkezi konsültasyonu
<ul style="list-style-type: none">• Toksikoloji konsültasyonu• Potansiyel değerlendirme		

Fungisitler: Mantar ve küfleri öldürmekte kullanılan bileşiklerdir (Dikarbamatlar, Captan vs).

Fumigantlar: Ürünleri sterilize etmekte kullanılan gazlardır (Etilen dibromit, Metil bromit vs) (17).

İNSEKTİSİTLER

Kimyasal insektisitler toksik etkilerini sinir sistemini etkileyerek oluştururlar. Günümüzde kullanılan insektisitlerin 4 majör grubu vardır; Organofosfatlar, Karbamatlar, Organoklorinler ve Piteroidler (6).

ORGANOFOSFATLAR

Epidemiyoloji

Insektisitler arasında insanlarda ciddi toksisiteye en fazla yol açan bileşikler OP bileşikleridir. Bunlar pestisit zehirlenmesi nedeniyle hastaneye kabul edilen vakaların %80'inden fazlasını oluştururlar (4).

OP bileşikleri ikinci dünya savaşında Alman bilim adamlarının nikotin insektisitinin subüniti olan Tetraetil pirofosfatı geliştirmelerine kadar herhangi bir gelişme göstermemiştir. Bunu takiben aynı grup Dimefox, Sarin, Tabun ve Paration'u da geliştirmişlerdir. OP insektisitler orijinlerini buradan almaktadırlar (17,18).

Gelişmekte olan ülkelerde OP'ların yaygın kullanımı, bu ajanlar ile olan zehirlenmelerin insidansını belirgin bir şekilde artırmıştır. Bu artış, OP'ların kolay elde edilebilmesi, depolama ve kullanım arasında fark gözetilmemesi ve zehirlenme sonuçlarını bilmemenin bir neticesidir (19).

OP zehirlenmesinin epidemiyolojik etkilenme alanları;

En sık olarak zirai mücadelede çalışan işçiler etkilenirler. Ancak endüstri işçileri de etkilenebilir. Pestisit fabrikalarındaki pestisit üretenler, taşıyanlar ve toz haline getirenler bu grup içerisinde yer alırlar. Risk altındaki diğer kişiler; zararlı böcek kontrol işçileri, veterinerler ve ev hayvanları ile uğraşan kişilerdir.

Ayrıca tarlaya ilaç püskürtülmesi sırasında rüzgarın yön değiştirmesi sonucu yakındakilerin zehirlenmesinde olduğu gibi, toplumda tahmin edilemeyen zehirlenmeler de meydana gelebilir. Ev halkının pestisitleri yanlışlıkla içmeleri sonucu özellikle çocuk ve ev hayvanlarında zehirlenme meydana gelebilir. İntihar amaçlı kasıtlı alım da nadir değildir. Yiyecek maddelerine kontaminasyon Amerika hariç bir çok ülkeden rapor edilmiştir. Askerler sinir gazı (Sarin ve Tabun gibi) olarak kullandıklarında bir çok insanın ölümüne yol açarlar ve kaza ile askeri personel de zehirlenebilir (6,20).

Mortalite:

OP'lara bağlı mortalite %10-86 arasında değişmekte iken, son 10 yıl içerisinde yoğun bakımlardaki yüksek doz atropin ve pralidoksim (2-PAM) gibi tedaviler ve solunum yetmezliği için ventilatör desteği gibi yaklaşımlara bağlı olarak mortalite oranı %10-20'lere inmiştir (7,21).

Yaş-Cinsiyet:

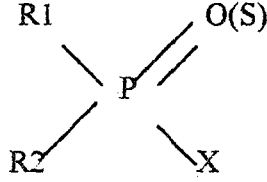
Mesleğe bağlı temasın yüksek insidansı nedeni ile önemli zehirlenmeler 15-45 yaş arası erkeklerde daha siktir. Aynı dozdaki temasta mortalite ve morbiditede cinsiyet farkı gözlenmemektedir (7,20).

İrk:

İrklar arası mortalite ve morbidite farkı bilinmemektedir (20).

Organofosfatların Kimyasal Yapısı

Yapılarına göre OP başlıca 3 gruba ayrılırlar: Alkil-profosfatlar, Alkiltiyofosfatlar ve Fosforamidler. Bunlar içinde en yaygın olarak bulunanı Alkiltiyofosfatlardır (5).



Şekil I : Organofosfatların genel formülü

R1 ve R2 kökleri alkil, aryloksi, amido veya merkaptan içerebilir. X ise halojen, siyanür, tiyosiyamat, fenoksi, tiyofenoksi, fosfat veya karboksilat gruplarından biri olabilir (5,22).

Farmakokinetik

OP insektisitleri birbirleriyle yapı olarak ilişkili bir kimyasal ailesidir. Fosfor veya sülfür parçacıklarının değişik kısımlarına bağlanmış çeşitli gruplar AChE'a bağlanmanın rölatif olarak sıklığını, semptomların başlangıcındaki latent zamanı, potensi ve hidroliz zamanını etkiler. Latent periyot ilacın alınış yolu, şiddet derecesi, yağ çözünürlüğü, maddenin endojen olarak hidrolize olabilme kabiliyeti, AChE'ın aktif kısmına olan afinite, partiküler OP'ın var olan toksisitesi ve toksinin direkt olarak etki eden bir ajan olması ya da öncelikle aktif bir metabolite dönüşme gerekliliğine göre değişir (23). OP bileşikleri deri, konjktiva, solunum sistemi, gastrointestinal sistem (GİS) ve genito üriner sistem mukozası yoluyla ve direkt enjeksiyon yolu ile her türlü şekilde absorbe olabilirler (4,17,23).

Bu kimyasal maddeler karaciğerde (KC) sitokrom P-450 monooksijenaz tarafından detoksifiye edilirler. Fakat bazı metabolitler ana bileşikten daha fazla toksiktirler (örn, parathion, diazinon, malathion vs) (17). OP'lar genel olarak yağ dokusunda birikmez. Ancak fenthion ve klorfenthion gibi yeni bileşiklerin yağ dokusunda birikmeleri söz konusudur. Yağda erir bileşiklerin dışındaki OP'ların %80-90'ı 48 saat içerisinde üriner ve fekal yolla atılırlar. Çok az bir OP idrarla değişmeden atılır (24).

Patofizyoloji

Kolinesteraz inhibitörleri toksisitelerini otonom ve santral sinir sisteminde (SSS) esansiyel bir nörotransmitter olan Ach'in normal fonksiyonunu engelleyerek gösterirler. Ach, pre ve postganliyonik parasempatik sinapslar, sempatik preganglionik sinapslar ve nöromusküler kavşaktaki bir nörotransmitterdir (6,23).

Ach'in eliminasyonu, sinaps veya kavşak aralığında bol miktarda bulunan AChE'i tarafından hidroliz edilerek kolin ve asetik aside dönüştürülmek sureti ile olur (6,23,25). Enzim kolinerjik sinaps veya kavşaklarda, hem sinir uçlarında ve hem de kavşak sonrası veya postsinaptik membran üzerinde yerleşmiştir. Gerçek kolinesteraz adıyla da anılan bu enzim, kolin esterleri içerisinde en hızlı olarak Ach'i hidroliz eder. Metakolini de hidrolize edebilir, fakat benzilkolin'e etkisi yoktur. Psedökolinesteraz (sChE) diye adlandırılan ikinci bir kolinesteraz türü Ach'i daha yavaş parçalar, bu enzimin en hızlı parçaladığı kolin esterleri butirilkolindir. Bu nedenle psödökolinesteraz'a butirilkolinesteraz adı da verilir (25). AChE başlıca eritrositlerde ve sinir dokusunda bulunur. sChE serum,

karaciğer, kalp, pankreas ve beyinde bulunur. sChE sinapslarda bulunmaz ve bu yerlerdeki Ach hidrolizine katkısı yoktur. sChE kolinerjik sinirlerde ve glia hücrelerinde önemsiz derecede bulunur (6,25).

OP'lar kolinesteraza irreverzibil olarak bağlanarak enzimin deaktivasyon ve fosforilasyonuna neden olurlar. OP insektisitler her iki tür kolinesterazı da inhibe ederler (4,5,17,20,26,27). Bu maddeler enziminin aktif merkezi ile esteratik noktada etkileşirler. Çok yavaş ilerleyen bu kimyasal olay pratikte geri dönüşümsüz kabul edilir (6). Fizyolojik enzim aktivitesinin geri dönmesi için ya yeni enzim oluşmalı ya da antidotu verilmelidir (23).

OP'ın kolinesteraza irreverzibil bağlanmasının sürekliliğini anlatmak için genel olarak "aging" tabiri kullanılır. Bu yaklaşık olarak 24-48 saat içerisinde gerçekleşir. OP'ları atan ve kolinesterazı reaktif eden terapötik ajanlar "aging" sonrası tam olarak etkisizdirler (6,27).

Enzim inhibisyonu nedeni ile Ach nöral sinapslarda ve nöromüsküler bileşelerde birikir ve bu şekilde Ach reseptörlerinin aşırı stimülasyonuna neden olur. Bu ilk aşırı stimülasyondan sonra SSS, otonomik ganglion, parasempatik ve bazı sempatik sinir sonlanmalarında (örn; ter bezleri) ve somatik sinirlerde kolinerjik sinaptik iletim felç olur. Kolinerjik kriz, santral ve periferik klinik toksidrom ile sonuçlanır (6,23).

Organofosfatların Organ Hasarı Yapıcı Etkileri

Kalp: İntoksikasyonun klinik şiddeti ile kardiyak lezyonlar arasında kuvvetli bir bağlantı vardır. Yine elektrokardiyografik değişiklikler ile

zehirlenmenin şiddeti bağlantılıdır. Yapılan deneysel çalışmalarda en fazla hasarın sol ventrikülde ve özellikle de subendokardiyal alanda olduğu gözlenmiştir (12).

Kas: Esas olarak son-plak bölgesindeki kas liflerini etkileyerek nekrotizan miyopati meydana getirirler. OP olarak, ajan ne olursa olsun liflerdeki dejenerasyon 24-48 içerisinde çok fazladır (9,11).

Pankreas: Akut pankreatit OP zehirlenmesini takiben genel sanıldığından çok daha sık meydana gelir (8). Hipersekresyon ve farmakolojik duktal obstrüksiyon akut pankreatit gelişmesine zemin oluşturur (10,13).

Nöral doku: Hasar öncelikle büyük miyelin liflerinde fokal lezyon şeklinde başlar ve lezyonun distalindeki aksonun ölümüne yol açar (17). Nöromusküler bileşkedeki defekt nöral ve santral komponentlerin değişik derecelerde eşlik ettiği parolitik semptomlara neden olur (11).

Solunum sistemi: Solunum yetmezliği komplikasyonu akut OP zehirlenmesinden sonraki ilk 96 saat içerisinde meydana gelir. Solunum yetmezliği kötü prognoz göstergesidir (7).

Zehirlenme sonucu oluşan postmortem bulgular: OP'ın alınmasından birkaç saat sonra oluşan ölümlerde akciğer ödemi, kalpte konjesyon, siyanoz, agonal hemoraji, iskelet kaslarında hemoraji, beyin ve değişik organlarda ödem ve konjesyon, lümen gaz birikimi ve kaslarda nekroz görülebilir. Ayrıca GIS'de subserozal kanamalar, dalak, böbrek ve idrar kesesinde konjesyon ve kanamalar gözlenebilir. Geciken nörotoksisite durumunda periferik ve spinal motor sinir aksonlarında dejenerasyon ve demiyelinizasyon, ayrıca myelin kaybı da meydana gelmektedir (28).

Klinik

Absorbsiyon yolu, alınan OP'ın metabolizma miktarı, lokal kan akımı ve konsantrasyonun aktif kısmı yanı sıra, afinite derecesi de hangi işaret ve semptomların ağır basacağını gösterir (6,20,23).

Sistemik semptomların başlangıcı en hızlı olarak inhalasyonu takiben, en yavaş olarak da perkütanöz absorbsiyonu takiben gelişir (23). Bununla birlikte dermatitis veya ciltteki ekskoriasyon bunu hızlandırabilir (6). Semptomlar, masif yutmanın ardından veya inhalasyonun ardından beş dakikadan az bir sürede gelişebildiği gibi, daha geç bir sürede de ortaya çıkabilir. Fentiyon veya klorfentiyon gibi yağda çözünen OP'lar ve aktivite için ciddi metabolik bir aktivasyonun gerektiği (paratiyon gibi) durumlar hariç, pek çok hasta ilacın alımından itibaren 12 saatte semptomatik hale gelirler (23).

Eğer zehirlenmenin üzerinden 12 saat geçmesine rağmen semptomlar ortaya çıkmamışsa başka etyolojiler düşünülmeli ve 24 saat geçmesine rağmen semptomlar başlamamışsa da akut OP zehirlenmesi tanısından şüphelenilmelidir. Burada lipitlerde yüksek çözünürlüğü olan OP'ları hariç tutmak gerekir. Bunlar hafif başlangıç semptomlarını takip eden 24-48 saat içerisinde şiddetli kolinerjik krize neden olabilirler (7). Toksik etkilerin ortaya çıkması için, eritrosit AChE etkinliğinin %50'nin altına düşmesi gerektiği saptanmıştır (4,22).

Akut etkiler: Akut sistemik OP zehirlenmesinin kliniği muskarinik, nikotinik, somatik motor ve SSS semptomlarına bağlıdır. Genel olarak en erken muskarinik, ardından nikotinik ve daha sonra da SSS bulguları ortaya çıkar (6,27-29). Ancak muskarinik veya nikotinik etkilerden hangisinin baskın olacağı alınan spesifik zehire bağlıdır (17,20).

Kolinerjik Özellikler:

Akut OP zehirlenmesinde kolinerjik aşırı aktiviteye bağlı olarak farklı organlarda ortaya çıkan semptom ve bulgular Tablo II'de gösterilmiştir (30).

Kolinerjik aktiviteye bağlı semptomların hafızada kolay kalması için DUMBELS kısaltması geliştirilmiştir; Diare, Urinasyon, Myozis, Bronkospazm, Emesis, Lakrimasyon ve Salivasyon (20).

Subakut Etkiler: Akut intermediate sendrom (IMS), akut OP zehirlenmesini izleyen 1-4. günlerde ortaya çıkar. Hasta akut zehirlenmeden düzelmeye başlamışken bu belirtiler gözlenir. Klinikte boyun fleksör kaslarında, kranial sinirlerin innerve ettiği kaslarda ve proksimal ekstremitelerde ve bazı hastalarda solunum desteğini gerektirecek ölçüde solunum kaslarında paralizisi gözlenir. Agressif erken antidot tedavisi ve desteğin ölçüsü bu sendromu önleyebilir. Genellikle semptomlar 4-18 gün içinde geriler (3,6,17,31).

Kronik Etkiler:

Polinöropati: Tipik olarak semptomlar akut OP zehirlenmesinden 8-14 gün sonra ortaya çıkar ve akut kolinerjik etkilere neden olmayabilir. Paresteziler, güçsüzlük, erken yorulma, alt ekstremitelerde simetrik kas krampları ve yürümede ilerleyici bozulmalar görülebilir. Aylar veya yıllar içerisinde bir gelişme meydana gelebilir, fakat bazı rezidü bozukluklar genellikle kalıcı olmaktadır (17,31).

Nörobehavioral: OP'lara aşırı derecede maruz kalan bireylerde nöral etkilenmeye bağlı olarak inatçı semptomlar meydana gelebilir. Bunlar uyku sersemliği, mental konfüzyon, anksiyete, emosyonel labilite, depresyon, aşırı yorgunluk ve irritabiledir. Bu inatçı semptomların çoğunda OP zehirlenmesinden sonraki ilk bir yıl içerisinde gerileme meydana gelmektedir (17,31).

Tablo II: Akut OP zehirlenmesinde kolinerjik aşırı aktiviteye bağlı olarak farklı sistemlerde ortaya çıkan semptom ve bulgular.

Muskarinik reseptörler	Nikotinik reseptörler	Santral reseptörler
CVS	MS	Şuur değişiklikleri*
Bradikardi	Fasikülasyon	Nöbetler
Hipotansiyon	Güçsüzlük	Solunum depresyonu
GİS	Paralizi	Cheyne-Stokes
Salivasyon	Kramplar	solunumu
Bulanrı	CVS	Ataksi
Kusma	Taşikardi	Dizartri
Karın ağrısı	Hipertansiyon	Tremor
Diyare		
Tenesmus		
Fekal inkontinans		
RS		
Bronkokore		
Wheezing		
Öksürük		
GÖZ		
Miyozis (eşit olmayabilir)		
Lakrimasyon		

* Hafif konfüzyondan stupor ve komaya kadar uzanan geniş bir spektrumu

içine alır (4,17,30).

Teshis Kriterleri (7)

- 1- Kısa süre öncesine ait bulaşma veya temas öyküsü
- 2- Karakteristik klinik bulgu ve semptomlar
- 3- Atropin ve pralidoksim tedavisi ile bulgu ve semptomların düzelmesi
- 4- Kolinesteraz enzim seviyesinin azalması

Klinikte karakteristik olarak petrol veya sarımsak benzeri bir kokunun alınması tanıda yardımcıdır.

Kolinesteraz inhibisyonunun derecesi semptomatik hastaların ortaya konması için gereklidir. Saptanan bazal değerin %50'den fazlası inhibe olduğunda semptomlar genel olarak ortaya çıkar. Buna rağmen hastalar oldukça değişkendir, yüksek-normal kolinesteraz düzeylerinde dahi akut sistemik zehirlenme dışlanamaz. Kronik zehirlenmelerde olduğu gibi kolinesteraz oranının yavaş yavaş düşmesi halinde klinik semptomlar minimaldir. sChE düzeyi genetik farklılık, kronik hastalık, KC disfonksiyonu, siroz, malnütrisyon ve düşük albümin düzeyi, neoplazi, enfeksiyon ve gebelik gibi hallerde baskılanmış olabilir. Eritrosit AChE, hemoglobinopatilerde olduğu gibi eritrositin sirkülasyon ömrünü azaltan faktörlerden etkilenir.

Rutin laboratuvar testlerindeki bozuklukların tanısal değeri yoktur. Fakat bunlar pankreatit, hipo-hiperglisemi ve KC fonksiyon bozukluklarına kanıt teşkil eder. Akciğer grafisi şiddetli vakalarda pulmoner ödem gösterilebilir.

EKG anormal olabilir ve zehirlenme derecesi ile de bağlantılıdır. Sık görülen anormallikler ventriküler disritmi, torsades de pointes ve idioventriküler ritmi kapsar. Kalp bloğu ve QT intervalindeki uzama da sık görülen bulgulardandır (6).

Tedavi

Tedavi yoğun solunum desteği, genel destek önlemleri, dekontaminasyon ve absorpsiyonun engellenmesinden oluşmaktadır. Antidotların uygulanmasını kapsayan tedavi, zehirlenmenin derecesine bağlıdır (1,6).

Hastanın resüsitasyonu esnasında sağlık çalışanlarına ikincil bulaşın önlenmesi gerekir. Koruyucu eldiven ve önlükler sağlam olmalıdır. Zehirlenme şüphesi olan hastalar kontamine olan çevreden uzaklaştırılmalıdır. Tüm elbise ve takılar tamamen çıkartılmalı ve tek kullanımlık plastik torbalara konmalıdır. Hasta derhal bol miktarda sabunlu su ve mümkünse ikinci kez etanol ile yıkanarak haricen dekontamine edilmelidir. Dekontaminasyon skalp, sa, deri ve konjunktivaları kapsamalıdır. Dekontaminasyon esnasında ciltte abrazyon ve irritasyon oluşturılmaktan sakınılmalıdır. Kontamine sıvılar akabilmelidir ve güvenli başka bir yere atılmalıdır.

Hastaya %100 oksijen verilmelidir ve kardiyak monitör ve pulse oksimetre bağlanmalıdır. Nazike aspire edilerek hipersalivasyon, bronkokore ve kusmaya bağlı oluşan havayolu sekresyonlarının temizlenmesine yardımcı olunmalıdır. Koma, nöbet, solunum yetmezliği, artmış solunum sekresyonları ve şiddetli bronkospazm varlığında endotrakeal entübasyon gerekli olabilir. Eğer nöromüsküler blokaj gerekiyorsa nondepolarizan ajanlar kullanılmalıdır. İntravenöz (IV) damar yolu açılmalıdır. Buradan temel kan örnekleri ve kolinesteraz düzeyinin saptanması yapılabilir. Hipotansiyonda serum fizyolojik IV olarak bolus gerekebilir. Dekstroz ve naloksan gibi maddeler göz önünde hazır bulundurulmalıdır.

Yakında veya çok miktardaki alımlarda gastrik lavaj önemli olabilir. Aktif kömür tavsiye edilmektedir. Hava yolu güvenliği sağlanmadan verilmesi durumunda hidrokarbon kazasına yol açılabilir. Kolinerjik etkilere bağlı belirgin diyare varsa katartikler verilmemelidirler. Hemodializ ve hemoperfüzyonun önemi kanıtlanmamıştır (6).

Oküler zehirlenmesi olan hastalar normal serum fizyolojik veya ringer laktat solusyonu ile iyice irriye edilmelidir. Bunlar yoksa çeşme suyu da kullanılabilir (23).

Nöbetler; havayolu manipülasyonları, oksijen, benzodiazepinler ve antidotlar ile tedavi edilir. Pulmoner ödem veya bronkospazm var ise oksijen, entübasyon, pozitif basınçlı ventilasyon, atropin ve 2-PAM ile tedavi edilmelidir. Disritmilerin varlığında ileri kardiyak yaşam desteği uygulanır. Süksinilkolin, ester anestetikler veya beta blokerler kullanımından zehirlenmenin etkisini artıracaklarından kaçınılmalıdır (6).

Farmakolojik müdahale:

Kolinesteraz inhibisyonunun tedavisi direkt sinaptik biyokimyasal anormallikleri ve kolinesteraz bloğunu geri döndürmeye yöneliktir. Bu, farmakolojik olarak iki birbirini tamamlayıcı ilaç tedavisinin verilmesi ile sağlanır. Muskarinik postsinaptik membranda ve SSS' de Ach'in antagonisti olan atropin, zehirlenmenin muskarinik etkilerini bloke eder. Nükleofilik bir oksim olan 2-PAM; SSS, muskarinik ve nikotinik kısımlarda AChE'ni rejenere eder. İki ilaç da etkileri bakımından sinerjistikdir. Atropin; sadece postsinaptik muskarinik reseptörleri etkileyeceği için, kas zayıflığı veya paralizi üzerine hiçbir etkisi olmaz ve inhibe olmuş olan AChE'nin rejenerasyon hızını etkilemez (23).

Atropin: Zehirlenmiş semptomatik erişkinlerde atropin, eğer IV sıvı yolu yoksa intramusküler (IM) verilebileceği gibi, tercihen IV 1-2 mg (çocuklarda 0.05 mg/kg) başlangıç test dozunda verilir. Etkisi olmazsa, muskarinik semptomlar hafifleyene kadar her 5-10 dakikada bir doz iki katına çıkarılır (6,23). Antikolinergik tedaviye trakeabronşial ağaçtaki sekresyonların temizlemesinden ve bütün sekresyonların kurutulmasından sonra son verilir. Pupillerin dilatasyonu atropine erken bir cevaptır fakat terapötik son nokta değildir. Taşikardinin olması atropin tedavisi için bir kontrendikasyon değildir ve hipoksiye bağlı gelişen otonomik stimülasyonu gösterebilir. Hastanın kalp hızında dakikada 10-20 atımlık bir artış nadir olmasa da, oksijenizasyonun artırılması ile yavaşlayabilir. Bir kez yeterli oksijenizasyonun işaretleri ortaya çıkınca, oksijen bu dozda en azından 24 saat için etkileri sürdürmek açısından verilmeye devam edilmelidir (23).

Masif zehirlenmelerde yüzlerce miligram atropin gerekebilir. Bir kez hasta yeteri kadar stabilize edilince atropin yakın takip altında dikkatli bir şekilde yavaş yavaş kesilebilir. Fakat antikolinergik terapiye kolinerjik belirtilerin ilk işaretlerinde yeniden başlanmalıdır. Bir kez atropin verilmişse hasta en azından 24 saat hospitalize edilmelidir. Yetersiz tedavinin en sık nedeni yetersiz atropinizasyondur (6,23).

Pralidoksim: Oksimler olarak adlandırılan bileşikler OP₁ kolinesteraz'dan ayırmak için kullanılır. 2-PAM spesifik bir antidottur. Bu antidot AChE'ni fosforilleyerek rejenere eder. Bu sayede AChE aktivitesini yeniden kazanır ve arta kalan OP bileşiklerinin detoksifikasyonu ile de toksisitenin önlendiği görülür (6).

2-PAM, kolinesteraz düzeyini saptamak için kan örnekleri alındıktan sonra kalıcı ve irreverzibil bağlar oluşmadan önce kullanılmalıdır. Eğer OP zehirlenmesinden ciddi şekilde şüpheleniliyorsa 2-PAM kullanılması geciktirilmemelidir. İdeal olan akut zehirlenmenin ilk 24-36 saati içerisinde verilmesidir. Tavsiye edilen doz yetişkinler için 1 gr ve çocuklar için 1 gr'a kadar 20-40 mg/kg'dır. Bu serum fizyolojik içerisinde 30 dakikanın üzerindeki bir sürede infüze edilebilir. Birinci saatte tekrar edilebilir ve multipl dozlar gerekebilir. 2-PAM uygulaması bulgu ve semptomlar gerileyinceye kadar 24-48 saat boyunca her 6-8 saatte bir olmalıdır (6).

2-PAM hızlı IV bolus olarak verilirse respiratuar ve kardiyak arrest meydana gelebilir. Bolusun diğer yan etkileri diastolik hipertansiyon, baş dönmesi, bulanık görmedir. 2-PAM IM olarak da etkili olduğu halde IV infüzyon aktiviteyi daha hızlı şekilde başlatması ve daha güvenli kinetiğe sahip olması açısından tercih edilir. Kas zayıflığının ve fasikülasyonların iyileşmesi 10-40 dakikada meydana gelir (23).

Diazepam: Diazepam'ın atropin ve 2-PAM'a eklenmesi sağ kalımı artırır. Diazepam OP nöbetlerinden kaynaklanan kalp ve beyin morfolojik hasarını azaltır (23).

Diğer ilaçlar: Sedasyon ve pulmoner ödem için opioidler gibi diğer ilaçların kullanımı SSS etkilerini ve respiratuar depresyonun derecesini kötüleştirebilir. Bununla birlikte eğer hasta bakımında bir sıkıntı yaşıyorsa oksijenizasyon sağlandıktan sonra sedasyon için bir sedatif ajan kullanılabilir. Süksinilkolin, mivakuryum, ester tipi lokal anestezipler ve esmolol gibi sChE

yoluyla metabolize olan ilaçların etki süreleri uzayacağı için OP zehirlenmesi olan hastalarda mümkünse kullanılmamalıdır (23).

Organofosfat Zehirlenmeli Hastanın Takibi

Hafif zehirlenmeler dekontaminasyon ve 6-8 saatlik bir acil servis takibini gerektirir. Kolinesteraz aktivitesi normal değerine dönünceye kadar tekrar temastan kaçınılmalıdır. Hastalar eğer tekrar zehirlenme riski yoksa işlerine dönebilirler.

Tüm ciddi zehirlenme bulguları gösteren hastaların yoğun bakım ünitesine alınmaları gereklidir. Pek çok hasta 48 saat içerisindeki 2-PAM tedavisine yanıt verirler. Eğer toksinler yağda eriyebilen nitelikte ise zaman ve 2-PAM'a bağlı olarak semptomatik süreç uzayabilir. Yeni enzim sentezinin beklendiği bu periyotta destek tedavisi ve solunum desteği gerekebilir. Tedavinin sonlandırılması için 2-PAM verilmediğinde bulgu ve semptomların olmadığına saptanması gerekir. Hastada akut zehirlenmeyi izleyen dönemde farklı nörolojik sekeller ve nonspesifik semptomlar gün-aylar boyunca sürebilir. Kronik zehirlenmede tedavinin gidişatını değerlendirmek için seri enzim takipleri gereklidir. Genellikle tedavi edilmeyen OP zehirlenmelerinde 24 saat içinde ölüm meydana gelir. Hastada hipoksiye bağlı beyin hasarı yoksa ve erken tedavi uygulanmışsa, 10 gün içerisinde semptomlar geriler. Solunum kaslarının paralizisine sekonder solunum yetmezliği veya SSS depresyonu ve bronkokore en sık ölüm nedenleridir (6).

Tedavideki son nokta kas gücünün kazanılması ve bronkokorenin bertaraf edilmesi olmalıdır. Uygun şekilde tedavi edilen hastalar taburcu edildikten sonra ek bir tedaviye gerek göstermezler (20).

DOKU HASARINDA SİTOKİNLERİN ROLÜ

Sitokinler çok düşük konsantrasyonlarda etki gösterebilen küçük polipeptid veya glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Monomerik formları genellikle 30 kD'dan küçüktür. Şu ana kadar saptanan sitokin sayısı 30'a ulaşmıştır (32). Sitokinler aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücrede sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan maddelerdir. Kendi üretildikleri hücreleri (otokrin etki) ve yakın çevredeki diğer hücreleri (parakrin etki) etkileyebilecekleri gibi, sistemik etkileri de (endokrin etki) vardır. Hücresel immün cevap üzerine etkilerinin yanı sıra, interleukin-1 (IL-1), interferon gama (IFN- γ) ve kemokinler başta olmak üzere bazı sitokinlerin inflamatuvar yanıtın oluşumunda ilave önemli rolleri de vardır. Sistemik akut-faz reaksiyonlarını stimüle eden bu sitokinlerin, endotel, lökosit ve fibroblastlar üzerine etkileri bulunmaktadır (33).

Sitokinlerin hormonlardan farklı yönleri, şekillenmiş moleküller olarak depolanmayıp, doku hasarından sonra hızla ortaya çıkarak organizmada hemodinamik, metabolik ve immünolojik değişiklikler meydana getirmeleridir (32).

Sitokinlerin sekresyonu endotoksinler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel travma ve bazı inflamasyon mediatörleri tarafından stimüle edilir (33).

Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α)

Inflamatuvar cevabı düzenleyen pek çok mekanizma olmasına rağmen TNF- α bu sürecin düzenlenmesinde major rol oynar. TNF- α 'nın hücresel etkileri fizyolojik, sitotoksik ve inflamatuvar süreçleri kapsar (34).

Patolojik süreç içerisinde TNF- α 'nın major kaynağı langerhans hücreleri, kuppfer hücreleri ve astroglia gibi dokuda fikse olmuş makrofajlardır. Bununla birlikte endotelial hücreler, epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi diğer hücreler de uygun bir uyarı olduğunda belirgin şekilde TNF- α salgırlar. TNF- α 'nın major stimulanı endotoksinlerdir. Ayrıca bazı toksik ajanlar da ultraviyole ajanlar gibi, direkt olarak TNF- α 'yı stimüle eder (35).

Yapılan çalışmalar TNF- α 'nın 90 dakikada zirve yaptığını ve 18 saat kadar sonra da bazal değere gerilediğini göstermiştir (36).

TNF- α , inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rolünü, hücre uyarımı ve İL-1, İL-6, İL-8, makrofaj inflamatuvar protein-2, granülosit-makrofaj koloni-stimülatör faktör, intraselüler adezyon molekülü-1, endotelial lökosit adezyon molekülü-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin gen regülasyonu ile yapar (35).

İL-1 ve TNF- α , endotelde "endotelial aktivasyon" olarak isimlendirilen bir grup değışikliğı stimüle eder. Bu değışiklikler, adezyon moleküllerinin artmış dışı vurumu, bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sekresyonu, eikazanoidlerin ve nitrik oksitin sentezlenmesi ve endotel trombojenitesinin artmasıdır. TNF- α ayrıca nötrofillerin agregasyonu ve aktivasyonunu stimüle eder; mezenkimal hücrelerden proteolitik enzimlerin salınımını uyararak doku hasarına neden olur (33).

İNERLÖKİN 10 (İL-10)

Yapı: İnsan İL-10'u, 160 amino asit içeren bir protein olup, moleküler ağırlığı 18.5 kD'dur ve iki disülfid bağı içerir. İL-10'u kodlayan gen 1. kromozom üzerinde, reseptör geni ise 11. kromozomun q23.3 bölgesinde lokalizedir (37,38).

Üretim: Başlangıçta İL-10, tip2 T helper (Th) hücrelerin bir ürünü olarak tanımlanmıştır. İL-10 ayrıca, CD4-Th0 ve Th1 hücreler B lenfositler, mast hücreler, monositler, makrofajlar, keratonositler ve tüylü hücreli lösemi, Hodgkin Lenfoma, Sezary Sendromu, Multipl Myelom hücreleri gibi birçok tümör hücreleri tarafından üretilmektedir. İL-10 üretimini kontrol eden ve düzenleyen mekanizmalar araştırma halindedir. İL-4, İL-13 ve IFN, aktive olmuş monositlerde İL-10 üretimini azaltmaktadır (38).

İnflamasyondaki rolü: Aktive olmuş monositler proinflamatuvar sitokinler olan İL-1 alfa ve beta, İL-6, TNF- α ve İL-8 ve makrofaj inflamatuvar protein gibi kemokinleri salgılar. Bu sitokinler, lökosit aktivasyonuna ve lökositlerin inflamasyon bölgesinde birikmesine neden olur. İL-10, monosit-makrofaj, nötrofil ve eozinofiller tarafından bu sitokinlerin üretimini önler ve ayrıca nötrofil ve monosit-makrofaj aktivasyonuna neden olan granülosit-makrofaj koloni-stimülator faktör ve G-CSF üretimini de inhibe eder. İL-10, makrofajlarda nitrik oksit sentazın uyarımını ve dolayısı ile inflamasyonda rol oynayan nitrik oksit salınımını azaltarak inflamasyonun şiddetini azaltabilmektedir. Benzer şekilde, İL-10 toksik oksijen radikallerinin makrofajlar tarafından üretimini önleyerek inflamasyonun şiddetini azaltmaktadır. Diğer taraftan İL-10'un, monositlerde Prostoglandin-H sentazı inhibe ettiği veya azalttığı gösterilmiş olup, bu durum İL-10'un kronik inflamasyonun azaltılmasında da etkili olduğunu gösterir (38).

Sonuç olarak, zedelenmeyi başlatan antijen uzaklaştırılana veya bazı düzenleyici olaylar oluşana kadar, makrofaj ve T hücrelerinin devamlı olarak birbirlerini uyardığı inflamatuvar bir odak oluşur (33).

Klinikte kullanımı: İL-10 sistemik lupus eritematozis, myastenia gravis, sjögren sendromu ve progressif sistemik sklerozun patogeneğinde etkili olurken; romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, eritem ve egzema gibi aşırı inflamasyonla seyreden hastalıklarda ise akut inflamatuvar cevabın azaltılmasından sorumludur.

İL-10'un tedavide kullanımı ile ilgili veriler cesaretlendirici olsa da yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Yeni çalışmalarla İL-10'un optimum verilme zamanının değerlendirilmesi gerekir. Çünkü, hayvan modellerinde İL-10 profilaktik olarak verildiği zaman veya bir proinflamatuvar uyarı ile birlikte verildiğinde etkili olmaktadır (37).



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonunun desteği ile (Proje no: 01.02.86) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM), Biyokimya ve Patoloji laboratuvarlarında Etik Kurul izni ile yapıldı. Araştırmanın deneysel bölümü aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 160-280 gr arasında değişen 30 adet dişi Wistar Albino tipi rat kullanıldı.

Ratlar randomize olarak onar rattan oluşan üç gruba ayrıldı.

Sham grubu (Grup I, n=10): Bu gruptaki ratlarda OP zehirlenmesi oluşturulmadı ve İL-10 verilmedi.

Kontrol grubu (Grup II, n=10): Ratlara intraperitoneal (IP) yoldan Fenthion (Lebaycid®) verilerek OP zehirlenmesi oluşturulduktan sonraki 30.

dakikada ve 3. saatte IP olarak serum fizyolojik verildi. Bu gruptaki ratlara İL-10 tedavisi uygulanmadı.

İL-10 tedavi grubu (Grup III, n=10): IP yoldan Lebaycid verilerek OP zehirlenmesi oluşturulduktan sonraki 30. dakikada ve 3. saatte IP olarak İL-10 (Interleukin-10 Rat, Recombinant Expressed in E.Coli, Chemicon International) verildi.

DENEY PLANI

Ratlar DEKAM'da bir hafta standart laboratuvar yiyeceği ile beslenerek gözlem altında tutuldular. Sham grubundaki ratlar hiçbir madde verilmeden deneye dahil edildi. Kontrol grubundaki ratlara IP yoldan Lebaycid (0.8 gr/kg) verilerek OP zehirlenmesi oluşturuldu ve deneyin 30. dakikasında ve 3. saatinde IP olarak serum fizyolojik (6 cc/kg) uygulandı. Tedavi grubundaki ratlara da IP yoldan Lebaycid (0.8 gr/kg) verilerek OP zehirlenmesi oluşturuldu (13). Bu gruptaki ratlara OP zehirlenmesi oluşturulduktan sonraki 30. dakikasında ve 3. saatinde IP olarak 2 µgr/kg dozunda İL-10 uygulandı (39,40).

Sham, kontrol ve tedavi grubundaki ratlar çalışmanın 6. saatinde IM Ketamin hidroklorid (30 mg/kg) ve IP Sodyum Pentobarbütal (40 mg/kg) olarak verilerek anestezi sağlandı (40). Daha sonra tüm ratlara orta hat insizyon ile steril şartlarda laparotomi yapıldı. Ratlardan histopatolojik inceleme için karaciğer, böbrek, pankreas ve akciğer biyopsileri ve biyokimyasal incelemeler için toraks kavitesi açılarak doğrudan kalpten kan örneği alındı. Kan örneği alınması sonrası ratlardan kan almaya devam edilerek ratlar sakrafiye edildi.

Klinik gözlem:

Deney süresince ratlar Lebaycid uygulanmasından sonraki 15, 30 ve 45 dakikalarda ve 1, 2, 3, 4, 5 ve 6. saatlerde semikantitatif skorlama (0-3) ile kolinerjik belirtilerden biri olan güçsüzlük açısından takip edildi. Skorlama sistemi olarak De Bleecker ve arkadaşları tarafından tanımlanan yöntem kullanıldı (8).

Tablo III: Organofosfat zehirlenmeli ratlarda klinik skorlama**Güçsüzlük**

0	Normal hareket
1	Spontan ama ataksik yürüyüş
2	Sadece kuyruğa verilen ağırlı uyararla istemli hareket mevcut
3	Ağırlı uyarana rağmen istemli hareket yok

Biyokimyasal analiz:

Deneklerden alınan kan örneklerinden aynı gün biyokimya laboratuvarında bulunan otoanalizörde (Konelab 60 i) sChE düzeyi ve biyokimyasal parametreler (Glukoz, BUN, Kreatinin, Ca⁺, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Amilaz , GGT, LDH, CK, CK-MB, AST, ALT) çalışıldı.

Histopatolojik analiz:

Histopatolojik inceleme için alınan karaciğer, böbrek, pankreas ve akciğer biyopsileri %10'luk formalin ile tespit edildi. Rutin doku takip işlemlerinden sonra bütün dokular parafin ile bloklandı ve 5-8 mikronluk parafin kesitler hazırlandı. Boyama işlemi Hemotoksilen-Eozin ile yapıldı ve boyanan preparatlar ışık mikroskobun altında değerlendirildi.

OP zehirlenmesi ve tedavi sonrası karaciğerde oluşan histopatolojik değişikliklerin değerlendirilmesinde Tsimoyiannis ve arkadaşlarının tanımladığı histopatolojik değerlendirme kullanıldı (41).

Tablo IV: Karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesi

Grade	Bulgular
0	Hepatosellüler hasar yok
1	Minimal hücresel değişiklik var
2	Sadece orta şiddette santral lobüler hasar var
3	Ciddi santral lobüler hasar var
4	Orta derecede santral lobüler hasar var
5	Ciddi derecede santral lobüler ve midzonal hasar var
6	Hepatositler total destrüksiyona uğramış

Böbrek biyopsilerinin incelenmesinde Baker ve arkadaşlarının tanımladığı histopatolojik değerlendirme kullanıldı (42).

Tablo V: Böbreğin histopatolojik değerlendirilmesi

Grade	Bulgular
0	Normal
1	Tek tek hücrelerde mitoz ve nekroz var
2	Proksimal tübülilerin bitişiğindeki hücrelerde nekroz, çevresinde canlı hücreler mevcut
3	Proksimal tübülilerin 1/3 distalinde sınırlı nekroz ve bant şeklinde nekroz iç kortekse doğru ilerliyor
4	Nekrozun proksimal tübülilerin her üç segmentini de etkilemiş

Pankreas dokusu için Rongione ve arkadaşlarının tanımladığı histopatolojik değerlendirme kullanıldı (40).

Tablo VI: Pankreasın histopatolojik değerlendirilmesi

Ödem	0	Yok
	1	İnterlobler septalarda diffüz genişleme
	2	1+ İnterlobuler septalarda diffüz genişleme
	3	2+ İnterasiner septalarda diffüz genişleme
	4	3+ İntersellüler septalarda diffüz genişleme
İnflamasyon	0	Yok
	1	Duktuslar etrafında
	2	Parankim içinde (< %50 lobülde)
	3	Parankim içinde (< %51-75 lobülde)
	4	Parankim içinde (> %75 lobülde)
Vakuolizasyon	0	Yok
	1	Periduktal (< %5)
	2	Fokal (%5-20)
	3	Diffüz (%21-50)
	4	Şiddetli (> %50)
Nekroz	0	Yok
	1	1-4 nekrotik hücre
	2	5-11 nekrotik hücre
	3	11-16 nekrotik hücre
	4	> 16 nekrotik hücre

Akciğer dokusu için Kahoru ve arkadaşlarının tanımladığı histopatolojik değerlendirme kullanıldı (43).

Tablo VII: Akciğerin histopatolojik değerlendirilmesi

- 1- Alveoler konjesyon
- 2- Hemoraji
- 3- Damar duvarı veya hava bölgelerine nötrofillerin infiltrasyon veya agregasyonu
- 4- Alveoler duvar kalınlaşması/hyalin membran formasyonu

İstatistiksel analiz:

Gruplar arası kan glukoz değeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, pankreas enzimi, kas enzimleri ve serum kolinesteraz enzim değerlerinin karşılaştırılmasında tek yönlü ANNOVA TESTİ kullanıldı. Post Hock değerlendirilmesinde Scheffe prosedürü tercih edildi. Gruplar arası histopatolojik sonuçların karşılaştırılmasında da Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Farklı grupların tespitinde ise Mann Whitney U rank testi kullanıldı.

BULGULAR

Bu deneysel çalışmada Sham (Grup I), Kontrol (Grup II) ve IL-10 tedavi gruplarında (Grup III) elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

Klinik değerlendirme (Güçsüzlük)

Zehirlenme oluşturulan Grup II ve III'teki ratlarda deneyin başlangıcından yaklaşık 15 dakika sonra güçsüzlüğün başladığı görüldü. Güçsüzlük en belirgin olarak arka uzuvlarda idi. Zehirlenme oluşturulan Grup II ve III arasında güçsüzlük bakımından ilk 180 dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). 180. dakikadan sonra ise Grup II'deki güçsüzlüğün Grup III'e göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo VII).

Tablo VIII: Zamana göre grup II ve III arasındaki güçsüzlüğün karşılaştırılması

Süre (dk)	Grup II (Median)	Grup III (Median)	Z	p
15	0.5 (0-1)	0.5 (0-1)	0.00	>0.05
30	1 (0-2)	1 (1-2)	-1.16	>0.05
45	1 (0-2)	1 (1-2)	-0.99	>0.05
60	2 (0-2)	1 (1-2)	-1.85	>0.05
120	2 (0-3)	2 (1-2)	-0.52	>0.05
180	2 (1-3)	1 (1-2)	-2.67	<0.01
240	2 (1-2)	1 (1-1)	-2.85	<0.01
300	2 (1-2)	1 (1-1)	-2.85	<0.01
360	2 (1-3)	1 (1-1)	-2.33	<0.01

* $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

Karaciğer Fonksiyon testleri (GGT, LDH, AST, ALT)

GGT'ye bakıldığında Grup I, II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo IX)

LDH, AST ve ALT'nin Grup I'e göre Grup II ve III'te istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edildi ($p < 0.01$). Grup II ve III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo IX).

Tablo IX: Karaciğer Fonksiyon Testleri Değerleri

	Grup I X ± SD (U/L)	Grup II X ± SD (U/L)	Grup III X ± SD (U/L)	F	p
GGT	9.5 ± 11.5	39.0 ± 71.8	25.8 ± 23.5	1.160	>0.05
LDH	2613 ± 549 ^{bc}	13789 ± 9028 ^a	12875 ± 7168 ^a	8.874	<0.01
AST	195 ± 56 ^{bc}	1773 ± 1009 ^a	1308 ± 491 ^a	16.278	<0.01
ALT	54 ± 19 ^{bc}	251 ± 89 ^a	183 ± 63 ^a	24.292	<0.01

*p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a: Grup I'e olan farkı gösterir. b: Grup II'e olan farkı gösterir. c: Grup III'e olan farkı gösterir.

Amilaz değeri

Amilaz'ın Grup I'e göre Grup II ve III'te istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edildi (p<0.01). Grup II ve III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05) (Tablo X).

Tablo X: Amilaz Değerleri

	Grup I X ± SD (U/L)	Grup II X ± SD (U/L)	Grup III X ± SD (U/L)	F	p
Amilaz	998 ± 307 ^{bc}	2348 ± 599 ^a	1980 ± 671 ^a	15.241	<0.01

*p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a: Grup I'e olan farkı gösterir. b: Grup II'e olan farkı gösterir. c: Grup III'e olan farkı gösterir.

Böbrek Fonksiyon testleri (BUN, Kreatinin)

BUN'nin Grup I'e göre Grup II ve III'te istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselmiş olduğu saptandı (p>0.05). Grup II ile III karşılaştırıldığında ise

Grup III'te istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo XI).

Cr'nin Grup I'e göre Grup II ve III'te istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edildi ($p<0.05$). Grup II ve III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo XI).

Tablo XI: Böbrek Fonksiyon testleri Değerleri

	Grup I X ± SD mg/dl	Grup II X ± SD mg/dl	Grup III X ± SD mg/dl	F	p
BUN	19.6 ± 2.2 ^{bc}	65.8 ± 6.3 ^{ab}	41.1 ± 16.2 ^{ac}	59.293	<0.01
Cr	0,6 ± 0.06 ^{bc}	1 ± 1.2 ^a	0.9 ± 0.2 ^a	15.804	<0.01

* $p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a: Grup I' e olan farkı gösterir. b: Grup II' e olan farkı gösterir. c: Grup III' e olan farkı gösterir.

Serum elektrolit değerleri (Na^{++} , K^{+} , Cl^{-} , Ca^{++})

Na^{++} ve K^{+} değerinde Grup I, II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo XII).

Cl^{-} 'un Grup I'de en yüksek ve Grup III'te de en düşük değerde olduğu tespit edildi. Grup I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup I ve II'deki değerlerin Grup III'te istatistiksel olarak anlamlı bir oranda düştüğü tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo XII).

Ca^{++} bakımından Grup I ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup II'deki değerlerin Grup I ve III'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII: Serum Elektrolit Değerleri

	Grup I X ± SD mEq/L	Grup II X ± SD mEq/L	Grup III X ± SD mEq/L	F	p
Na	143 ± 1.2	139 ± 3.4	160 ± 33.3	3.036	>0.05
K	4.6 ± 0.3	6.5 ± 1.5	6.6 ± 3.0	3.233	>0.05
Cl	101 ± 2.1 ^c	100 ± 2.2 ^c	93 ± 5.4 ^{ab}	12.717	<0.01
Ca	10.9 ± 0.4 ^b	12.2 ± 0.8 ^{ac}	11.2 ± 1.0 ^b	6.380	<0.01

*p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a: Grup I'e olan farkı gösterir. b: Grup II'e olan farkı gösterir. c: Grup III'e olan farkı gösterir.

Kan şekeri (Glukoz değeri)

Kan şekerinin en düşük Grup I'de en yüksek ise Grup III'te olduğu tespit edildi. Kan şekerinde Grup II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05). Grup I'e göre Grup II ve III'te göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselme tespit edildi (p<0.05) (Tablo XIII).

Tablo XIII: Kan Şekeri Değerleri

	Grup I X ± SD mg/dl	Grup II X ± SD mg/dl	Grup III X ± SD mg/dl	F	p
Glukoz	89 ± 20 ^{bc}	218 ± 90 ^a	297 ± 109 ^a	16.379	<0.01

*p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a: Grup I'e olan farkı gösterir. b: Grup II'e olan farkı gösterir. c: Grup III'e olan farkı gösterir.

Kas enzimleri (CK, CK-MB)

CK ve CK-MB için Grup II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup I'e göre Grup II ve III'te istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselme tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV: Kas Enzimleri Değerleri

	Grup I X ± SD mg/dl	Grup II X ± SD mg/dl	Grup III X ± SD mg/dl	F	p
CK	1828 ± 711 ^{bc}	41010 ± 36273 ^a	36409 ± 24223 ^a	7.518	<0.01
CKMB	2790 ± 815 ^{bc}	56025 ± 46239 ^a	59296 ± 52101 ^a	6.196	<0.01

* $p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a: Grup I'e olan farkı gösterir. b: Grup II'e olan farkı gösterir. c: Grup III'e olan farkı gösterir.

Serum Kolinesteraz Değeri (sChE)

sChE için Grup II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup I'e göre Grup II ve III'te istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşme tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo XV).

Tablo XV: Serum Kolinesteraz Değerleri

Ü/L	Grup I X ± SD	Grup II X ± SD	Grup III X ± SD	F	p
sChE	508 ± 174 ^{bc}	135 ± 25 ^a	284 ± 156 ^a	16.064	<0.01

* $p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a: Grup I'e olan farkı gösterir. b: Grup II'e olan farkı gösterir. c: Grup III'e olan farkı gösterir.

Histopatolojik bulgular (Karaciğer, Böbrek, Akciğer, Pankreas)

Karaciğer biyopsilerinin incelenmesinde Grup II'de belirgin olmak üzere Grup II ve III'te minimal hücrel hasar ve bazen orta derecede hasar tespit edildi. Grup I'e göre Grup II' deki hasarın istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Grup I ve III arasında hasar bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup II ile III karşılaştırıldığında ise hasarın Grup III'te istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo XVI, Resim I).

Böbrek biyopsilerinin incelenmesinde Grup II' de belirgin olmak üzere Grup II ve III'te minimal hücrel değişiklikler ve bazen proksimal tübüllerin bitişiğinde nekroz tespit edildi. Grup I'e göre Grup II' deki hasarın istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Grup I ve III arasında hasar bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup II ile Grup III karşılaştırıldığında ise hasarın Grup III'te istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo XVI, Resim I).

Tablo XVI: Histopatolojik Bulgular

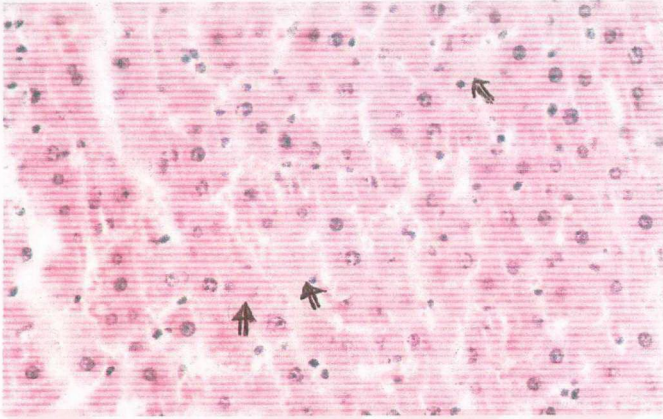
	Grup I Median (min-max)	Grup II Median (min-max)	Grup III Median (min-max)	X ²	p
Karaciğer	0 (0-1) ^b	1 (1-2) ^{ac}	0 (0-1) ^b	14.94	<0.01
Böbrek	0 (0-1) ^b	1 (1-2) ^{ac}	0 (0-1) ^b	14.06	<0.01
Akciğer	0 (0-0) ^{bc}	2.5 (2-3) ^{ac}	1 (0-2) ^{ab}	24.20	<0.01
Pankreas	0 (0-1) ^{bc}	1.5 (1-2) ^{ac}	1 (0-1) ^{ab}	15.05	<0.01

* $p<0.05$ olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a: Grup I'e olan farkı gösterir. b: Grup II'e olan farkı gösterir. c: Grup III'e olan farkı gösterir.

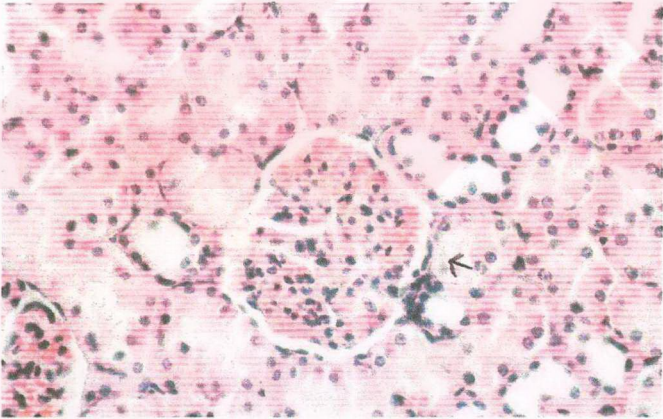
Akciğer biyopsilerinin incelenmesinde Grup II'de belirgin olmak üzere Grup II ve III'te alveolar konjesyon, hemoraji ve damar duvarı veya hava bölgelerine nötrofillerin infiltrasyon veya agregasyonu tespit edildi. Grup I'e göre Grup II'deki hasarın istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Grup I ve III arasında da hasar bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Grup II ile Grup III karşılaştırıldığında ise hasarın Grup III'te istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo XVI, Resim III).

Pankreas biyopsilerinin incelenmesinde Grup II'de belirgin olmak üzere Grup II ve III'te interlober septalarda diffüz genişleme ve interlobüler septalarda diffüz genişleme şeklinde ödem tespit edildi. Fakat grupların hiçbirinde inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroza rastlanmadı. Grup I'e göre Grup II'deki hasarın istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Grup I ve III arasında da hasar bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.05$). Grup II ile Grup III karşılaştırıldığında ise hasarın Grup III'te istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo XVI, Resim IV).



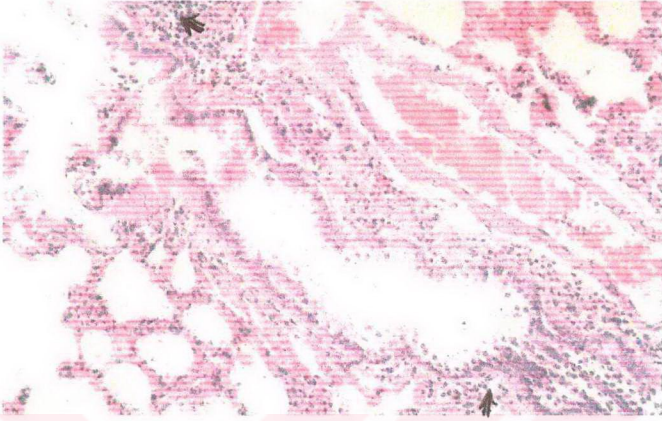
Resim I: Grup II' de 10' nolu deneğin Karaciğer biyopsilerinde

Organofosfat zehirlenmesi sonrası orta şiddette santral lobüler hasar (Grade II, HE, x 200)

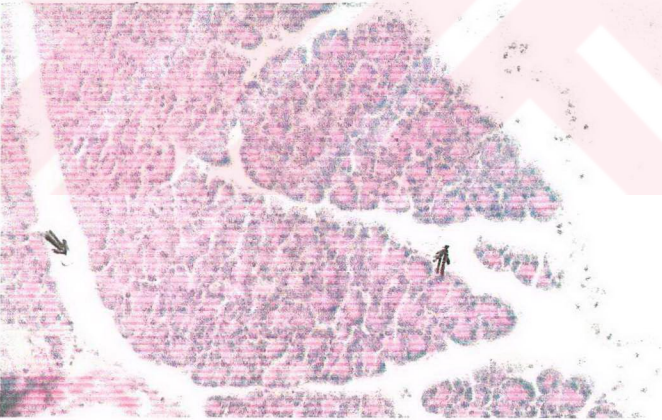


Resim II: Grup II' de 7. nolu deneğin Böbrek biyopsilerinde Organofosfat

zehirlenmesi sonrası görülen proksimal tübüllerin bitişiğindeki hücrelerde nekroz alanları (Grade II, HE, x 200)



Resim III: Grup II' de 7. nolu deneğin Akciğer biyopsilerinde Organofosfat zehirlenmesi sonrası görülen damar duvarı veya hava bölgelerine nötrofillerin infiltrasyon veya agregasyonu (Grade III, HE, x 100)



Resim IV: Grup II' de 7. nolu deneğin Pankreas biyopsilerinde Organofosfat zehirlenmesi sonrası görülen İnterlobuler septalarda diffüz genişlemeye yol açan ödem (Grade II, HE, x 40)

TARTIŖMA

OP zehirlenmesinde klinik göstergeler spesifik ajanın içeriğine, absorpsiyon miktarına ve zehirin tipine bağlıdır (6,20). Sistemik semptomları en hızlı inhalasyon yoluyla alımdan sonra, en yavaş olarak da perkütanöz absorpsiyonu takiben gelişir. Semptomların başlangıcı masif yutmanın ardından veya inhalasyonun ardından beş dakikadan az bir sürede gelişebilir veya gecikebilir (23).

Jan De Bleecker ve arkadaşları, ratlara IP Lebaycid vererek oluşturdukları OP zehirlenmesinde, deneyin 15. dakikasında güçsüzlüğün başladığını ve 1.5-24 saatte maksimuma ulaştığını tespit etmişlerdir (9).

Yves Vanneste ve Dominique Lison, ratlarda sc soman enjeksiyonu ile OP zehirlenmesi oluşturulmasından sonraki 5-15. dakikada kas güçsüzlüğünün ortaya

çıkışını tespit etmişlerdir. Kas güçsüzlüğü en fazla arka uzuvlarda, flask paralizi şeklinde oluşmuştur (44).

Bizim çalışmamızda da zehirlenme sonrası 15. dakikada güçsüzlüğün başladığı ve 60. dakikada maksimuma ulaştığı tespit edilmiştir. Güçsüzlüğün bizim çalışmamızda da en belirgin olarak arka uzuvlarda olması Yves Vanneste ve Dominique Lison'un yaptığı çalışma ile uyumludur. Bizim çalışmamızdaki gruplar kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise zehirlenme oluşturulan Grup II ve III arasında güçsüzlük bakımından ilk 180 dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. 180. dakikadan sonra ise Grup II'deki güçsüzlüğün Grup III'e göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Aradaki farkın 180. dakikadan sonraya ortaya çıkması muhtemelen Fenthion'un yağda çözünen bir OP olmasından kaynaklanmış olabilir. Çünkü zaman geçtikçe yeterli inhibitör yağ depolarının dışına ulaşır ve kolinesteraz depresyonunun etkileri klinik olarak belirgin hale gelir ve semptomları başlatır.

OP zehirlenmesinde destekleyici laboratuvar çalışmaları semptomların varlığına göre düzenlenmelidir. Serum elektrolitleri pankreatit, hipo-hiperglisemi ve karaciğer fonksiyon bozukluklarının tespitinde önemlidir (6,20). OP zehirlenmesinde KC fonksiyon testlerinde bozukluklar olabilir (45).

Sungur ve Güven tarafından yoğun bakım şartlarında OP zehirlenmesi olan toplam 47 hasta takip edilmiş ve hastalarda anormal biyokimyasal parametreler olarak KC fonksiyon testlerinde ve LDH'da yükselme tespit edilmiştir. Hastaların 11'inde AST yükselmesi ve 15'inde de LDH yükselmesi gözlenmiş. AST'deki yükselme OP bileşiklerinin çok sayıdaki solvent içeriğine ve LDH'daki yükselme ise OP insektisitlere bağlı oluşan oksidatif doku hasarına bağlanmıştır (46).

Cheng-Ting Hsaio ve arkadaşları takip ettikleri bir OP zehirlenmesine bağlı gelişen akut pankreatit vakasında AST, ALT ve LDH seviyelerinde yükselme olduğu tespit etmişlerdir (10).

Abdallah M. Saadeh ve arkadaşlarınca yapılan 70 vakalık prospektif klinik bir çalışmada, 3 vakada ölüm gözlenmiştir. Bu vakalardan bir tanesinde ölüm nedeninin KC yetmezliği olduğu saptanmıştır (47).

Bu çalışmaların sonuçları ile bağlantılı olarak yaptığımız çalışmada karaciğer fonksiyon testleri olarak GGT, LDH, AST, ve ALT incelenmiştir. Sonuçlar dikkate alındığında KC fonksiyon testlerinin OP zehirlenmesinin tanısında yararsız, fakat ilave organ hasarlarını göstermesi ve tedaviyi yönlendirmesi açısından faydalı olduğu söylenebilir.

OP zehirlenmesini takiben gelişen akut pankreatitin gerçek insidansı bilinmiyor, fakat klinik şüphelenilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir (8). Akut OP zehirlenmesini takiben gelişen akut pankreatit genellikle ağrısızdır ve ağrısız pankreatit ile OP zehirlenmesine bağlı GIS semptomları benzerlik gösterirler. Akut pankreatitin yanlış veya gecikmiş tanısının morbiditeyi ve hatta mortaliteyi artırdığına dair yayınlar vardır. OP zehirlenmesine bağlı akut pankreatitin erken tanısında pankreatik enzimlerin değerlendirilmesi, abdominal ultrasonografi veya tomografi göz önünde bulundurulmalıdır (10).

Pankreatit bazen sadece ileus gibi belirgin olmayan semptomlar ile ortaya çıkabilir. Pankreatit solunum yetmezliğine katkıda bulunabilir ve ventilatörden ayırmayı daha da uzatabilir. Akut pankreatit, genellikle benign ve kendi kendini sınırlayıcı bir durum olarak karşımıza çıkar. Ancak bu bazen böyle olmayabilir.

Panieri ve arkadaşlarının yayınladıkları iki vakada olduğu gibi şiddetli nekrotizan pankreatit şeklinde de karşımıza çıkabilir (8).

A.J. Daglı ve W. A. Shaikh tarafından oral malathion alımını takiben gelişen hafif dereceli OP zehirlenmesi olan 75 vaka incelenmiş ve vakalardan 47'sinde amilazın yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Bu vakalardaki bu yüksekliğin birkaç gün sonra normale döndüğü tespit edilmiştir. Yazarlar oral alımın hafif-gelip geçici Pankreatit'e yol açabileceği kanısına varmışlardır (10).

İ. Şahin ve arkadaşları takip ettikleri 47 vakadan 6 tanesinde (%12,76) amilaz değerinin yüksek olduğunu ve bu 6 vakanın 4 tanesinde lipazın da yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (48).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında ise amilaz'ın Grup I'e göre Grup II ve III'te istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edildi. Grup II ve III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda pankreatik lipaz çalışılmadı. Bizim kanaatimiz, pankreatit'in mortalite ve morbititeye katkısından dolayı ve OP zehirlenmesindeki yüksek prevalansından dolayı akılda bulundurulması gereken klinik bir antite olduğu şeklindedir. Pankreatitden şüphe edilen vakalarda pankreatik amilaz ve lipaz çalışılmalı ve gerekli görülürse ileri inceleme metodlarından yararlanılmalıdır.

OP zehirlenmesinde arteryel kan gazı, serum glukoz ve elektrolitleri gibi, destekleyici laboratuvar çalışmaları, semptomların varlığına göre düzenlenmelidir (45). OP zehirlenmesinde hidrasyon durumunu belirlemede BUN, kreatin ve idrar dansitesi kullanılabilir (23). Ayrıca BUN ve kreatinin sindirim kanalı ve AC'ler vasıtası ile kaybedilen volümün derecesini göstermesi bakımından da önemlidir (6,20).

A.J. Dağlı ve W. A. Shaikh'nın 75 vakalık OP zehirlenmesinde hastaların tümünde BUN, kreatinin ve kalsiyumun normal olduğu saptanmıştır (13).

Biz çalışmamızda İL-10 tedavisi ile böbrek fonksiyon testlerinde bir miktar düzelme olduğunu tespit ettik. BUN ve Cr değerlerinin yüksek bulunmuş olması ise, muhtemelen bizim ratlara herhangi bir sıvı replasmanı yapmamamızın bir sonucudur. Bu noktada İL-10 tedavisi ve kaybedilen volümün yerine konmasının kombine olarak ele alındığı ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum elektrolitleri, sindirim kanalı ve AC'ler vasıtası ile kaybedilen volümün derecesini gösterir (20). M A Öztürk ve arkadaşları OP zehirlenmesi ile ilgili bir klinik çalışmada elektrolit değişiklikleri olarak hiponatremi, hipo/hiperkalemi ve hipo/hiperkloremi tespit etmişlerdir (45).

Bizim çalışmamızda Cl⁻ nin Grup III'te azalması dışında elektrolitler açısından belirgin bir değişiklik saptanmamıştır. Kanaatimiz OP zehirlenmesinin erken dönemlerinde elektrolitler açısından bir değişiklik beklenmemesi şeklindedir. Ancak bu noktada önemli olan şey kaybedilen volümün yerine konmasıdır.

İlk olarak Leonard ve Salpenter tarafından ortaya atılan hipoteze göre rabdomiyonekrozuna kas fiberlerinden mobilize olan kalsiyum neden olmaktadır. Kalsiyum mobilizasyonunun nedeni ise zehirin sinapslardaki aşırı hiperstimülasyonudur. İnns ve arkadaşları farelerde Sarin ile oluşturdukları zehirlenme modelinde kalsiyum akümüülasyonunun doza bağlı olduğunu gösterdiler. Sonuç olarak miyonekrozun derecesi kalsiyum birikimi ile paraleldir. Son yapılan çalışmaların sonuçları, kalsiyum kanal blokerleri ile miyonekrozun şiddetinin azaltılabildiği yönündedir (44).

Bizim çalışmamızda histopatolojik inceleme yetersiz imkanlardan dolayı yapılamamıştır. Grup II'deki Ca'un yüksek olması deney grubuna herhangi bir tedavinin yapılmaması nedeni ile kas nekrozunun fazla olmasından ve bizim Fentihion dozunu yüksek uygulamamızdan kaynaklanmış olabilir. İL-10'un OP zehirlenmesinde kas nekrozunu azalıp azaltmadığına yönelik histopatoloji ile desteklenen ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

OP zehirlenmesindeki rapor edilen anormal biyokimyasal değerlerden biri de hiperglisemidir (17,23,24,29). OP zehirlenmesinde serum glukoz değişiklikleri genellikle mevcuttur. Geçici hiperglisemi ve glukozüri kolinerjik aşırı stimülasyona bağlı gelişen hipoglisemiden daha sık meydana gelir (45). Hipoglisemi çok nadiren meydana gelen ve prognozun kötü olacağını gösteren bir parametredir (24).

M. Adnan Öztürk ve arkadaşları yapmış oldukları bir klinik çalışmada takip ettikleri 269 vakanın %48'inde hiperglisemi ve %6,40'ında ise hipoglisemi tespit etmişlerdir (45).

Sungur ve Güven tarafından yoğun bakım şartlarında takip edilen 47 OP zehirlenmesi olan hastanın 15 tanesinde orta dereceli bir hiperglisemi tespit edilmiştir (46).

Bizim çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu olacak şekilde hiperglisemi saptandı. Gruplar incelendiğinde kan şekerinin en düşük Grup I'de, en yüksek ise Grup III'te olduğu belirlendi. Çalışmamızda hipoglisemik vaka tespit edilmedi. OP zehirlenmesi esnasındaki bu yükselmenin adrenal medulladan katekolamin salınımına bağlı olduğuna inanılmaktadır (46).

Yves Vanneste ve Dominique Lison ratlarda SC soman enjeksiyonu ile oluşturdukları OP zehirlenmesinde, üriner kreatinin atılımı ve serum total kreatin fosfokinaz aktivitesi ile kas hasarını tespit etmeye çalışmışlar. Deney süresince ratlara sıvı alımına izin verilirken, herhangi bir gıda verilmemiş. Serum CPK'nın ilk 24 saatte anlamlı derecede artmadığını, fakat 24 saatten sonra anlamlı oranda arttığını tespit etmişler. Çalışma sonucunda; kreatinin atılımı ve serum CPK aktivitesinin artışı ile birlikte, rabdomyonekrozun histolojik bulgularının birlikte olduğunu tespit etmişlerdir (44).

Jan De Bleecker ve arkadaşlarının ratlarda Paraoxon, Mipafox, Fenthion ve Fenthion'un ticari preparatı olan Lebaycid (SC ve IP) kullanarak OP zehirlenmesi oluşturmuşlar ve histopatolojik olarak bunu incelemişlerdir. Bu çalışmada biyokimyasal bir parametre çalışılmamıştır. Deneyde kullanılan tüm ajanlarda kas nekrozunun kolinerjik zehirlenmenin erken safhasında meydana geldiğini tespit edilmiştir. Nekrozun en yaygın olduğu dönem ise zehirlenmeden sonraki 24-48. saatler olmuştur. Lebaycid'in IP kullanıldığı modelde kas nekrozunun ilk 6 saatte ortaya çıkmaya başladığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, insanlarda ortaya çıkan IMS'da kas güçsüzlüğüne neden olan kas nekrozuna karşı bir delil olarak kabul edilmiştir (9).

Bizim çalışmamızda CPK ve CK-MB çalışılmış fakat yeterli teknik donanım olmadığı için kaslarda histopatolojik inceleme yapılamamıştır. Bizim elde ettiğimiz sonuçların histopatoloji ile desteklenmemiş olması bir eksikliktir. Fakat sonuçlar dikkate alındığında CPK ve CK-MB düzeyindeki artışların IMS açısından klinisyeni uyarması gerektiği sonucu ortaya çıkmaktadır.

OP zehirlenmesinden şüphe edilen tüm hastalarda plazma ve eritrosit kolinesteraz seviyelerinin her ikisi de çalışılmalıdır (17). Eritrosit kolinesteraz için hızlı ve usulüne uygun bir ölçüm kolaylıkla yapılamaz. Ölçüm için zaman gereklidir ve OP ve herhangi bir antidot tedavi, soğumak için hasta kanının beklediği zamanda enzim aktivitesini etkiler. Buna karşın sChE acilde hızlı bir şekilde çalışılabilir ve sözü edilen OP ve antidot varlığı önemsizdir (49).

Masatomo Yamashita ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 130 vaka incelenmiş ve sChE'in depresyonu ile ventilatör gereksinimini değerlendirilmiştir. Bu çalışma göstermiştir ki; ventilatör kullanımı bakımından sChE'nin şiddetli deprese olduğu vakalar ile sChE'nin orta derecede deprese olduğu vakalar arasında anlamlı bir farklılık mevcuttur ($p < 0.05$, χ^2 testi ile). Şiddetli deprese olan vakaların %57'inde ventilatör gerekmiştir. Bu da göstermiştir ki; eğer sChE şiddetli bir şekilde deprese ise ventilatör desteği gerekebileceğinden hazır olunmalıdır ve hatta eğer dispne varsa zaman bile yoktur. Ayrıca Masatomo Yamashita ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada sChE aktivitesi ölen grupta (32/130, %25) iyileşen gruba göre daha fazla deprese idi (49).

Semir Nouria ve arkadaşları 30 hastalık bir OP zehirlenmesi olan grupta sChE'in prognostik değerini incelemişlerdir. 12 hasta ventilatör desteğine ihtiyaç duymuş fakat desteğe ihtiyaç duyan grup ile ihtiyaç duymayan grup arasında sChE yönünden anlamlı bir fark tespit edememişlerdir. Ayrıca 3 vakada ölüm meydana gelmiştir. Ölüm ve sChE arasında da bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu çalışma sonucunda yazarlar sChE ile OP zehirlenmesinin şiddeti arasında bir bağlantı olmadığına karar vermişlerdir (21).

Çalışmamızda Masatomo Yamashita ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile uyumlu olarak, sChE seviyesinde %75 oranında depresyon görülen Grup II'de 2 rat ölürken, %45 oranında bir depresyon görülen Grup III'te ölüm gözlenmedi. Yine bizim yaptığımız çalışmada tespit ettiğimiz bir diğer sonuç da 180. dakikadan sonra Grup II'deki güçsüzlüğün Grup III'e göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu şeklindedir. Biz bu sonuçlardan hareketle sChE seviyesinin tanı, tedaviyi yönlendirme ve klinik takip açısından fayda sağlayacağını düşünüyoruz. Fakat belirttiğimiz bu sonuçların desteklenmesi için de daha fazla klinik çalışmanın yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Abdallah M. Saadeh ve arkadaşlarınca yapılan 70 vakalık prospektif klinik bir çalışmada 3 vakada ölüm gözlenmiştir. Bu vakalardan bir tanesinde ölüm nedeninin KC yetmezliği olduğu saptanmıştır (KN 11). Yine Lin JL ve Hsueh S OP alımı sonrası 2 vakada hepatit tespit etmişlerdir (50).

Bizim çalışmamızdaki karaciğer biyopsilerinin incelenmesinde Grup II'de belirgin olmak üzere Grup II ve III'te minimal hücresel hasar ve bazen orta derecede hasar tespit edildi. Bizim çalışmamızda KC hasarının en fazla Grup II'de olduğunu ve bu hasarın da IL-10 ile tedavi edilen Grup III'te azaldığını tespit ettik. Bu sonuca göre IL-10'un, OP'lara bağlı gelişen KC hasarını azaltabileceği söylenebilir.

Shobha TR ve Prakash O takip ettikleri OP zehirlenmesi olan 23 vakanın 16'sında (%69) kısa süreli glikozüri tespit etmişlerdir. Kısa süreli glikozüri OP ve karbamat zehirlenmesinde alınan ürün ile orantılı değildir. Etiyoloji tam olarak belli değildir. Fakat son yapılan çalışmalar, muhtemelen buradaki renal tübüler

hasarın temelinde renal tübüller düzeyindeki oksidatif stresin yattığını telkin etmektedir (51).

Lin JL. ve Hsueh S. OP alımı sonrası akut nefropati gelişen 3 vaka yayınlamışlardır. Vakaların tümünde de proteinüri, azotemi ve piyüri mevcuttu. Şiddetli zehirlenmesi olan bir vakada hematüri ve piyüri vardı. Renal biyopside glomerüler hücrelerde oluşan fokal füzyon ve hücre nekrozlu proksimal tübüler hasar gözlendi. Yazarlar OP zehirlenmesini takiben ortaya çıkan akut nefropatinin benign ve reverzibl klinik seyirli proksimal tübüler hasar ile sonuçlandığını söylemektedirler (50).

Çalışmamızda böbrek biyopsilerinin incelenmesinde Grup II'de belirgin olmak üzere Grup II ve III'te minimal hücresel değişiklikler ve bazen proksimal tübüllerin bitişiğinde nekroz tespit edildi. Bizim çalışmamızda böbrek hasarının en fazla Grup II'de olduğunu ve bu hasarın da IL-10 ile tedavi edilen Grup III'te azaldığını tespit ettik. Sonuç olarak OP zehirlenmesinde proksimal tubullerde hasar oluşmakta ve bu hasarın IL-10 tedavisi ile azaldığı ortaya çıkmaktadır.

OP bileşiğinin alınmasından birkaç saat sonra şekillenen ölümlerde akciğer ödemi gözlenebilir (28). Thomas Chang-Yao Tsao ve arkadaşları OP zehirlenmesi olan 107 vakayı analiz etmişler ve akut OP zehirlenmesinde solunum yetmezliğinin ilk 96 saat içerisinde meydana geldiğini tespit etmişlerdir. OP zehirlenmesinde solunum yetmezliği kötü prognoz göstergesidir (KN 10). OP zehirlenmesinde ölüm nedeni bronşial sekresyonların aşırılığı, pulmoner ödem, bronkospazm, solunum kası paralizisi ve medulla paralizisi kombinasyonuna bağlıdır (7,49).

Bizim yaptığımız çalışmadaki akciğer biyopsilerinin incelenmesinde Grup II'de belirgin olmak üzere Grup II ve III'te alveolar konjesyon, hemoraji ve damar duvarı veya hava bölgelerine nötrofillerin infiltrasyon veya agregasyonu tespit edildi. OP zehirlenmesinde AC'lerin etkilenmesi beklenen ve mortalitede etkili olan bir faktördür. Bizim çalışmamızda da AC'lerde en fazla hasar Grup II'de meydana geldi. Fakat Grup III'te hasarın tedavi ile azaldığı gözlemlendi. Sonuç olarak OP zehirlenmesindeki AC hasarı IL-10 tedavisi ile azaltılabilmektedir.

OP zehirlenmesini takiben gelişen akut pankreatit'in gerçek insidansı bilinmiyor, fakat klinik şüphelenilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir. Akut pankreatit genellikle benign ve kendi kendini sınırlayıcı bir durum olarak karşımıza çıkar. Ancak bu bazen böyle olmayabilir. Panieri ve arkadaşlarının yayınladıkları iki vaka gibi şiddetli nekrotizan pankreatit şeklinde de karşımıza çıkabilir (8,10,13,48).

Bizim yaptığımız çalışmadaki pankreas biyopsilerinin incelenmesinde Grup II'de belirgin olmak üzere Grup II ve III'te interlober septalarda diffüz genişleme ve interlobüler septalarda diffüz genişleme şeklinde ödem tespit edildi. Fakat grupların hiçbirinde inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroza rastlanmadı. En belirgin olarak pankreas hasarı Grup II'de gözlemlendi. Grup III'te ise hasarın IL-10 tedavisi ile azaldığı tespit edildi. Sonuç olarak OP zehirlenmesindeki pankreas hasarı kendi kendini sınırlayıcı da olsa oluşmakta ve IL-10 tedavisi ile de azaltılabilmektedir.

SONUÇLAR

1- KC fonksiyon testleri, OP zehirlenme olgularında ilave organ hasarlarını göstermesi ve tedaviyi yönlendirmesi açısından faydalıdır.

2- Pankreatit akılda bulundurulması gereken klinik bir antitedir. Pankreas enzimleri ve gerekli görülürse ileri inceleme metotlarından yararlanılmalıdır.

3- OP zehirlenmesinde böbrek fonksiyon testleri bozulmaktadır. İL-10 tedavisi ile böbrek fonksiyon testlerinde bir miktar düzelme olmaktadır.

4- OP zehirlenmesinde erken dönemde elektrolitlerde değişiklik olmamaktadır.

5- OP zehirlenmesinde Ca^{++} düzeyi artmaktadır. Bu da kas nekrozu ve ardından gelişebilecek olan IMS'ye işaret edebilir.

6- OP zehirlenmesinde hiperglisemi gelişmektedir.

7- CPK ve CK-MB düzeylerinde artışlar olmaktadır. Bu artışlar rabdomyonekroz ve sonrasında gelişecek IMS'yi işaret edebilir.

8- sChE seviyesi OP zehirlenmesinde tanı, tedaviyi yönlendirme ve takipte yararlı bir testtir.

9- OP zehirlenmesinde KC hasarı meydana gelebilir ve hatta ölüme bile yol açabilir. İL-10 tedavisi OP'lara bağlı gelişen KC hasarını azaltmaktadır.

10- OP zehirlenmesinde proksimal tübüllerde hasar oluşmakta ve bu hasar İL-10 tedavisi ile azalmaktadır.

11- OP zehirlenmesinde AC'lerin etkilenmesi beklenen ve mortalitede etkili olan bir faktördür. Oluşan AC hasarı İL-10 tedavisi ile azaltılabilmektedir.

12- OP zehirlenmesindeki Pankreas hasarı kendi kendini sınırlayıcı da olsa oluşmaktadır. Oluşan bu hasar İL-10 tedavisi ile azaltılabilmektedir.

ÖZET

Organofosfat zehirlenmesi, acil servislerde sık karşılaşılan ve tedavisinde semptomatik yaklaşım ve antidotal tedavi dışında, organ hasarını azaltmaya yönelik bir yaklaşımın olmadığı ciddi mortalite ve morbiditeye sahip bir zehirlenme tipidir.

Çalışmamızda ratlarda oluşturulan Organofosfat zehirlenmesi sonrası sitoprotektif özelliği kanıtlanmış olan interlökin-10'un bu özelliğinden faydalanarak organ hasarlarını azaltmayı amaçladık.

Ratlar randomize olarak üç gruba ayrıldı ve her grup 10 rattan oluştu. Grup I'e deney süresince hiçbir şey verilmedi. Grup II'ye Lebaycid verilerek OP zehirlenmesi oluşturuldu ve çalışmanın 30. dakikasında ve 3. saatinde IP yoldan 6 cc/kg serum fizyolojik verildi. Grup III'e Lebaycid verilerek OP zehirlenmesi oluşturulduktan sonraki 30. dakikada ve 3. saatte IP yoldan 2 µgr/kg İL-10 verildi. Deney süresince ratlar güçsüzlük yönünden takip edildi. Tüm gruplara çalışmanın 6. saatinde anestezi altında laparotomi uygulandı ve karaciğer, böbrek, pankreas

ve akciğer biyopsileri ve biyokimyasal incelemeler için toraks kavitesi açılarak doğrudan kalpten kan örneği alındı.

Güçsüzlük ilk 15 dakikada başladı ve en belirgin olarak arka uzuvlarda idi. Gruplar arası ilk 180 dakikada fark yokken, 180. dakikadan sonra grup III'teki güçsüzlüğün anlamlı derecede azaldığı tespit edildi.

OP zehirlenmesinde pankreatit gelişmekte ve pankreas enzimlerinde artış gözlenmektedir. Ca^{++} , CPK ve CK-MB düzeylerindeki artışlar, rabdomyonekroz ve sonrasında gelişecek IMS açısından klinisyeni uyarmalıdır. sChE seviyesinin tanı ve tedavide belirleyici bir faktör olduğu gibi, seviyesi klinik açısından hastayı takipte de fayda sağlar. IL-10, OP zehirlenmesinde ortaya çıkan KC, böbrek, pankreas ve AC hasarını azaltmaktadır.

Sonuç olarak IL-10'un Organofosfat zehirlenmesinde organ hasarlarını azaltmaya yönelik bir ajan olarak akut dönemde kullanılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

SUMMARY

Organophosphate poisoning is a commonly encountered poisoning in emergency rooms, which can cause severe morbidity and mortality. The treatment modalities in use include supportive care and antidote use only but any approach for preventing or diminishing organ damage is not present yet.

The aim of this experimental study is to investigate if interleukin-10, an agent with cytoprotective effects, can prevent or diminish organ damage caused by organophosphate poisoning.

Thirteen rats were divided into 3 groups, each consisting of 10 rats. Lebaycid was used to induce experimental organophosphate poisoning. The rats in group 1 did not receive any agent during the experiment. In the group 2, 6 mL/kg of Lebaycid was given intraperitoneally, followed by 6 mL/kg of normal saline intraperitoneally 30 minutes and 3 hours later. In the group 3, 6 mL/kg of

Lebaycid was given intraperitoneally, followed by 2 mcg/kg IL-10 intraperitoneally 30 minutes and 3 hours later. All of the rats underwent laparotomy and thoracotomy under anesthesia in the 6th hour and tissue samples were obtained from the liver, the kidneys, the pancreas, and the lungs. Blood samples were taken with direct cardiac puncture through thoracotomy.

Fatigue started in the 15th minute and was seen most markedly in the posterior extremities. There were no significant differences among all the groups during the first 180 minutes but fatigue diminished significantly in the group 3 after the 180th minute.

OP poisoning causes pancreatitis and serum level elevation of pancreatic enzymes. Levels in OP poisoning is important because it may indicate muscle necrosis and subsequent IMS. Elevations in serum CPK, CPK-MB and calcium levels are valuable parameters to evaluate rhabdomyonecrosis and subsequent IMS. Monitorization of sChE levels is a useful method in diagnosis and in evaluating treatment and clinical course. It was observed that IL-10 reduced damage significantly in the liver, the kidneys, the pancreas, and the lungs.

It can be concluded that IL-10 may be a useful agent to reduce organ damage in acute phase of organic phosphate poisoning.

KAYNAKLAR

- 1- Tunçok Y. Acil serviste zehirlenmiş hastaya yaklaşım. Acil Tıp Dergisi III. Acil Tıp Sempozyumu Özel Sayısı. Ekim 2000; sayfa 59-72.
- 2- Lippman M, Rumley W. Medical Emergencies. In: Dunagan WC, Rinder ML (eds). Manual of Medical Therapeutics(26 nd ed). Little Brown and Company, Boston 1989, pp 483-514.
- 3- Rosentock L, Keifer M, Daniell WE, et al. Cronic central nervous system effects of acute organophosphate intoxication. Lancet 1991; 338:223-27.
- 4- Kecik Y, Yörükoğlu D, Saygın B, Şekerci S. A case of acute organophosphate insecticide. Anaesthesia 1993; 48:141-143.
- 5- Dökmeci İ. Akut zehirlenmelerde tanı ve tedavi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1988, sayfa 373-403.
- 6- Robey WC, Meggs WJ. İnsecticides, Herbides, Rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stopczynski JS (eds). Emergency Medicine (5 nd ed). Mc Graw Hill Company, New York 2000, pp 1174-1176.
- 7- Tsao TCY, Juang YC, Lan RS, et al. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. Chest 1990; 98:631-636.
- 8- Panieri E, Krige JE, Bornman PC, et al. Severe necrotizing pancreatitis caused by organophosphate poisoning. J Clin Gastroenterol 1997; 25:463-465.
- 9- Bleecker JD, Lison D, Abeele KVD, et al. Acute and subacute organophosphate poisoning in the rat. Neurotoxicology 1994; 15:341-348.
- 10- Hsiao CT, Yang CC, Deng JF, et al. Acute pancreatitis following organophosphate poisoning. Clinical Toxicology 1996; 34:343-347.

- 11- Sananayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides an intermediate sendrome. *New Engl J Med*1987; 316:761-763.
- 12- Roth A, Zellinger I, Arad M, Atsmon J. Organophosphates and the heart. *Chest* 1993; 103:576-582.
- 13- Dağlı AJ, Shaikh WA. Pancreatic involvement in malathion-anticholinesterase insecticide intoxication. A study of 75 cases. *Br J of Clin Pract* 1983; 37:270-272.
- 14- Berkoe R. Zehirlemeler. In: Berkov R, Fletcher AJ (eds). *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* (16 nd ed). Merck Research Lab. USA 1992.
Çeviren: Keklikoğlu M. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul1995, sayfa 2681-2704.
- 15- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (7 nd ed). Feryal Matbaacılık, Ankara 1994, sayfa 408-426.
- 16- Lu FC. *Basic Toxicology* (4 nd ed). Taylor&Francis, Philadelphia 1996, pp 277-291.
- 17- Ellehorn MJ, Barcebux DG. *Medikal Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Elsevier CO, Newyork 1988, pp 1069-1104.
- 18- Micheal VV. Pesticides. In: Rose, Barkın (eds). *Emergency Medicine Consept and Clinici Practise*. Mosby Company 1998, pp 1401-1412.
- 19- Chaudhry R, Lall SB, Mishra B, Dhawan B. A foodborne outbreak of organophosphate poisoning. *BMJ* 1998 ; 317:268-269.
- 20- Slapper D. Toxicity, organophosphate and carbamat. *eMedicine Journal* 2001; 2:2-10.
- 21- Noura S, Abroug F, Elatrous S, et al. Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest* 1994; 106:1811-1814.

- 22- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (5 nd ed). Feryal Matbaacılık, Ankara 1990, sayfa 2193-2232.
- 23- Aaron CK, Howland MA. İnsectisides: Organophosphate and Carbamates. In: Goldfrank's LR, Flamenbaum NE, Lewin NE, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Appleton & Lange, Connecticut 1998, pp 1429-1451.
- 24- Kurtuğlu S. Zehirlenmeler Teşhis ve Tedavi. Erciyes Üniversitesi Basımevi, Kayseri 1992, sayfa 505-520.
- 25- Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (5 nd ed). Feryal Matbaacılık, Ankara 1990, sayfa 2119-2143.
- 26- Olsan KR, Becker CE. Poisoning. In: Ho MT, Saunders CE (eds). Current Emergency Diagnosis & Treatment. Appleton & Lange, San Mateo 1990, pp 447-480.
- 27- Lotti M. Treatment of organophosphate poisoning. Med J Aust 1991; 154:51-55.
- 28- Tıraş B. Organikfosforlu ve karbamat grubu insektisitlerle deneysel zehirlenmelerde kan asetilkolinesteraz seviyeleri, klinik bulgular ve etkili sağaltım yöntemlerinin karşılaştırılması üzerine araştırmalar. Doktora Tezi, Konya 1991.
- 29- Beyazova U, Üstel L ve Üstel İ. Çocukluk çağında zehirlenmeler. Güneş Kitapevi, Ankara 1988, sayfa 144-150.
- 30- Abbuhi SB. Organophosphate and carbamate poisoning. In: Harwood-Nuss, Linden, Luten, Shepherd, and Wolfson (eds). The Clinical Practise on Emergency Medicine (2 nd ed). Lippincott-Raven Publishers, Philedephia 1996, pp 1386-1390.

- 31- Malley MO. Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *Lancet* 1997; 349:1161-1166.
- 32- Lin E, Calvano SE. The systemic response to injury. In: Swartz SI, Shires GT, Spence FC, Husser WC (eds). *Principles of Surgery* (7 nd ed). Mc Graw-Hill, USA 1999, pp 13-21.
- 33- Richard N. Mitchell, Remzi S. Cotran. Akut ve kronik inflamasyon. Çev: Kemal Kutlu. In: Robins SL., Cotran RS., Kumar V. *Basic Pathology* (6 nd ed). Çev: Uğur Çevikbaş. Elma Basım, İstanbul 2000, pp 25-46.
- 34- Luster MI. Inflamasyon, tumor necrosis factor and toxicology. *Envorinmental Healt Perspectives* 1998; 106:1-4.
- 35- Luster MI, Simeonova PP, Gallucci R, Matheson J. Tumor necrosis factor alpha and toxicology. *Critical Reviews in Toxicology* 1999; 29:491-507.
- 36- Hughes CB, Gaber LW, Mohey el-Din AB, et al. Inhibition of TNF alpha improves survavial in an experimental model of acute pancreatitis. *Am Surg* 1996; 62:8-13.
- 37- Baykal Y, Gök F. İnterlökin-10 ve tedavide kullanımı. *Sendrom* 2001; 13:116-122.
- 38- Lalani İ, Bhol K, Ahmed AR. Interleukin 10: biiology, role in inflammation and autoimmunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79:449-484.
- 39- Catherine G, Catherine B, Marchant A, et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177:547-550.

- 40- Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, et al. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112:960-967.
- 41- Tsimoyiannis EC, Moutesidou KJ, Moschos CM, et al. Trimethazidine for prevention of hepatic injury induced by ischaemia and reperfusion in rats. *Eur J Surg* 1993; 159:89-93.
- 42- Baker GL, Corry RJ, Autor AP. Oxygen free radical induced damage in kidneys subjected to warm ischemia and reperfusion. *Ann Surg* 1985; 202:628-641.
- 43- Nishina K, Mikawa K, Takao Y, et al. Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Anesthesiology* 1998; 88:1300-1309.
- 44- Vannedte Y, Lison D. Biochemical changes associated with muscle fibre necrosis after experimental organophosphate poisoning. *Human & Experimental Toxicology* 1993; 12:365-370.
- 45- Öztürk MA, Keleştimur F, Kurtoğlu S, Güven K, Arslan D. Antikolinesterase poisoning in Turkey—clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. *Human & Experimental Toxicology* 1990; 9:273–279.
- 46- Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5:211-215.
- 47- Saadeh AM, Al-Ali MK, Farsakh NA, Ghani M. Clinical and sociodemographic features of acute carbamate and organophosphate poisoning: a study of 70 adult patients in North Jordan. *Clinical Toxicology* 1996; 34:45-51.
- 48- Şahin İ, Onbaşı K, Karakaya C, et al. The prevalence of pancreatitis in organophosphate poisonings. *Human & Experimental Toxicology* 2002; 21:175-177.

49- Yamashita M, Yamashita M, Tanaka J, Ando Y. Human mortality in organophosphate poisonings. *Vet Human Toxicol* 1997; 39:84-85.

50- Lin JL, Hsueh S. Acute nephropathy of organotin compounds. *Am J Nephrol* 1993; 13:124-128.

51- Shobha TR, Prakash O. Glycosuria in organophosphate and carbamate poisoning. *J Assoc Physicians India* 2000; 48:1197-1199.

