



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**METAMİZOL, DİKLOFENAK SODYUM VE
PARASETAMOL'ÜN RATLARDA DENEYSEL
OLARAK OLUŞTURULAN ORGANOFOSFAT
ZEHİRLENMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. İsmail ADADIOĞLU

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2010

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

METAMİZOL, DİKLOFENAK SODYUM VE
PARASETAMOL'ÜN RATLARDA DENEYSEL OLARAK
OLUŞTURULAN ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör.Dr. İsmail ADADIOĞLU

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ

AFYONKARAHİSAR-2010

Tez Başlığı : Metamizol, Diklofenak Sodyum ve Parasetamol'un
Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Organofosfat
Zehirlenmesi Üzerine Etkileri

Tezi Hazırlayan : Arş.Gör.Dr. İsmail ADADIOĞLU

Tez Savunma Tarihi : 07.01.2010

Tez Kabul Tarihi : 07.01.2010

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ

İř bu çalışma jürimiz tarafından ACİL TIP ANABİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŐKAN

Doç. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ

ÜYE

Doç. Dr. Mehmet Emin
BÜYÜKOKUROĞLU

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Neşe Nur USER

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐtirilmesinde, baŐlangıcından sonuna kadar, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danıŐmanım ve Anabilim Dalı BaŐkanımız Sayın Doç. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ'e, eğitimim boyunca olumlu katkı ve eleŐtirilerinden her zaman faydalandığım Sayın Doç. Dr. Yücel YAVUZ'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. NeŐe Nur USER'e, diğer branŐ rotasyon eğitimimde bana yardımcı olan değerli hocalarıma ve tüm mesai arkadaŐlarıma teşekkür ederim.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Mehmet Emin BüYüKOKUROğLU'na ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Mustafa CEMEK'e destek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanması sırasında her aşamada desteğini ve yardımını esirgemeyen, tüm yaŐamım boyunca hep desteklerini gördüğüm, beni yetiŐtiren değerli anne ve babama, kardeŐlerime ve dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. İsmail ADADIOğLU

Afyonkarahisar - 2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR VE SİMGELER	IV
TABLO VE ŞEKİLLER	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PESTİSİTLER	3
2.2. İNSEKTİSİTLER	3
2.3. ORGANOFOSFATLAR (OF)	3
2.3.1. Epidemiyoloji	3
2.3.2. Mortalite	4
2.3.3. Yaş-Cinsiyet	4
2.3.4. Irk	5
2.3.5. OF Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı	5
2.3.6. Farmakokinetik	5
2.3.7. Patofizyoloji	7
2.3.8. OF Bileşiklerinin Organlar Üzerine Etkisi	10
2.3.9. Klinik	11
2.3.10. Tanı	18
2.3.11. Tedavi	21
2.3.12. OF Zehirlenmesi Olan Hastanın Takibi	29
2.4. OKSİDAN-ANTİOKSİDAN SİSTEM	30
2.4.1. OF Bileşiklerinin Neden Olduğu Oksidatif Stres	32
2.4.2. Doku Hasarında Sitokinlerin Rolü	33
2.4.2.a. TNF- α	33
2.4.2.b. İL-10	34
2.5. NON-STEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR	35
2.5.1. Parasetamol	36
2.5.1.a. Farmakolojik Özellikler	36
2.5.1.b. Farmakokinetik ve Metabolizma	37
2.5.2. Metamizol Sodyum (Dipiron)	38
2.5.2.a. Farmakolojik Özellikler	38
2.5.2.b. Farmakokinetik ve Metabolizma	39
2.5.3. Diklofenak Sodyum	40
2.5.3.a. Farmakolojik Özellikler	40
2.5.3.b. Farmakokinetik ve Metabolizma	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. KİMYASALLAR	42
3.2. HAYVANLAR	42
3.3. DENEY PLANI	43
3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ	43
3.4.1. Kanda Yapılan Biyokimyasal Analizler	44
3.4.2. Dokuda Yapılan Biyokimyasal Analizler	45
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
4. BULGULAR	47
4.1. KANDA BİYOKİMYASAL DEĞERLER	47

4.1.1. Tam Kanda MDA ve GSH, Serumda Askorbik Asit, Karoten, Retinol, Seruloplazmin, Eritrosit Düzeyinde SOD, GPX ve CAT Değerleri	47
4.1.2. Serum İL-10 ve TNF- α Değerleri	50
4.2. DOKU DÜZEYİNDE BİYOKİMYASAL DEĞERLER	51
4.2.1. Doku Düzeyinde MDA Değerleri	51
4.2.2. Doku Düzeyinde GSH Değerleri	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	71
7. ÖZET	75
8. SUMMARY	77
9. KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR ve SİMGELER

4-MAA	: 4-metilaminoantipirin
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz Enzimi
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASA	: Asetil Salisilik Asit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CAT	: Katalaz
DNA	: Deoksi Ribo Nükleik Asit
EDTA	: Etilen Diamino Tetraasetik Asit
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GABA	: Gamma Amino Butirik Asit
GGT	: Gama Glutamik Transferaz
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
Grup I	: Sham Grubu
Grup II	: Serum fizyolojik + Organofosfat
Grup III	: Organofosfat + Metamizol
Grup IV	: Organofosfat + Parasetamol
Grup V	: Organofosfat + Diklofenak Na
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
GÜS	: Genitoüriner Sistem
İFN-γ	: İnterferon Gama
İL	: İnterlökin
İM	: İntramusküler
İP	: İnterperitoneal
İV	: İntravenöz
KÜHAM	: Kocatepe Üniversitesi Hayvancılık Araştırma Merkezi
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

MDA	: Malondialdehid
NAC	: N-Asetil Sistein
NSAİİ	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç
OF	: Organofosfat
PAM	: Pralidoksim
PChE	: Psödokolinesteraz
PON	: Paraoksonaz
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
sChE	: Serum Kolinesteraz (psödokolinesteraz)
SD	: Standart Sapma
SF	: Serum Fizyolojik
SOD	: Süperoksid Dismutaz
SS	: Solunum Sistemi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Th	: T helper
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

SİMGELER

°C	: Santigrat Derece
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HO⁻	: Hidroksil Radikali
K⁺	: Potasyum
kD	: Kilo Dalton
MEq	: Miliekivalan
Mg⁺	: Magnezyum
MgSO₄	: Magnezyum Sülfat
Na⁺	: Sodyum
NO	: Nitrik Oksit
O₂	: Serbest Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit Anyonu
U	: Ünite

TABLO ve ŞEKİLLER

- Tablo I** : Türkiye’de tarımsal alanda kullanılan organofosfat bileşikleri
- Tablo II** : Organofosfatlar ile asetilkolinesteraz enzimi arasında anahtar reaksiyonlar
- Tablo III** : Akut Organofosfat zehirlenmesinde kolinerjik aşırı aktiviteye bağılı olarak farklı sistemlerde ortaya çıkan semptom ve bulgular
- Tablo IV** : Tam Kanda MDA ve GSH, Serumda Askorbik Asit, Karoten, Retinol, Seruloplazmin, Eritrosit Düzeyinde SOD, GPX, Katalaz Değerleri
- Tablo V** : Serumda İL-10 ve TNF- α Değerleri
- Tablo VI** : Doku Düzeyinde MDA (nmol/ml) Değerleri
- Tablo VII** : Doku Düzeyinde GSH (mg/dl) Değerleri
-
- Şekil I** : Organofosfatların genel formülü
- Şekil II** : Reaktif Oksijen Türlerinin antioksidan enzimlerle detoksifikasyonu
- Şekil III** : Parasetamolün kimyasal yapısı
- Şekil IV** : Metamizol sodyumun kimyasal yapısı
- Şekil V** : Diklofenak Na’un kimyasal yapısı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pestisit zehirlenmesine en sık neden olan ajanlar Organofosfat (OF) bileşikleridir ve dünya genelinde kullanılan 100'ün üzerinde OF bileşiği vardır (1). Yaygın bir şekilde kullanılmaları ve kolay ulaşılabilmeleri nedeni ile sıkça zehirlenmelere neden olmaktadır. Dünyada yılda yaklaşık olarak 750.000-3.000.000 zehirlenme olgusu bildirilmekte ve bunların binlercesi ölümlle sonuçlanmaktadır (1,2). Hafif zehirlenmeler genellikle kaza sonucu meydana gelirken, ölümlle sonuçlananlar genellikle suisid amaçlıdır (2,3).

Organofosfat bileşikleri yüksek oranda yağda çözünen bileşiklerdir ve cilt, oral müköz membranlar, konjunktiva, gastrointestinal ve solunum yolundan absorbe olabirler. Zehirlenme oluşması, şiddeti ve süresi doza, zehirlenme yoluna, OF'ın kimyasal yapısına ve metabolizma hızına bağlıdır (4).

Organofosfat bileşikleri ile meydana gelen zehirlenmeden primer olarak Asetilkolinesteraz Enzim (AChE) inhibisyonu sorumlu tutulur. Bununla birlikte son yapılan çalışmalar, OF zehirlenmesine bağlı toksisitesinin mekanizmasında oksidatif stres ve inflamatuvar kaskadın da önemli parametreler olduğunu ortaya koymuştur. Bu yüzden de OF zehirlenmesinde antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösteren ajanların toksisiteyi azaltacağı iddia edilmiştir (5,6).

Parasetamol yaygın bir şekilde kullanılan analjezik ve antipiretik bir ajandır. Fenasetin ve Fenazopiridin'in (Phenacetin ve Phenazopyridine) aktif bir metabolitidir. Belirgin antipiretik ve analjezik, ancak Asetil Salisilik Asit (ASA) ya da Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) ile karşılaştırıldığında minimal antiinflamatuvar etkisi mevcuttur (7-9). Metamizol, pirazolon türevi bir ilaç olup analjezik ve antipiretik ancak Asetil Salisilik Asit (ASA) ya da NSAİİ ile karşılaştırıldığında minimal antiinflamatuvar etkisi olan bir ilaçtır. Metamizol'ün aynı zamanda antioksidan özelliğinin de olduğu ortaya konmuştur (10). Benzer şekilde yapılan bir çalışmada da Parasetamol'ün de doza bağımlı olarak tedavi edici dozlarda antioksidan etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (11). Diklofenak Na

ise antiinflamatuvar özelliği yanı sıra antioksidan aktivitesi de olan bir ajandır (12,13). Parasetamol, Metamizol ve Diklofenak Na'un OF zehirlenmesinde kullanımı ile ilgili bir çalışma ise yoktur (Bakılan yerler: www.sciencedirect.com, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/).

Bu alışmada Parasetamol, Metamizol ve Diklofenak Na'un OF zehirlenmesinde inflamatuvar sistem ve oksidatif stres üzerine olan etkilerinin oksidan ve antioksidanlar ve biyokimyasal parametreler ile ortaya konması amaçlanmıştır. Bu sayede hem OF zehirlenmesine bağlı inflamatuvar sistem ve oksidatif stres üzerinden gelişebilecek olan organ hasarlarını azaltıp azaltmadıkları hem de OF zehirlenmesinde klinik pratikte kullanım endikasyonları ortaya çıktığında deney kapsamında yer alan hangi analjeziğin güvenli bir şekilde tercih edilebileceği konusu değerlendirilmiş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PESTİSİTLER

Pestisitler zararlı böcekleri öldürmekte kullanılırlar. Fakat insanlara da zararlı olabilirler veya öldürebilirler (14). Pestisitler kullanım ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılır. Bunlar: İnsektisit, Herbisit, Fungisit, Rodentisit ve Fumigantlardır (15).

İnsektisitler: İnsektlerin öldürülmesinde kullanılan bileşikler ve ilişkili türlerdir (Örn. Organofosfat, Organoklorin, Karbamatlar) (16).

Herbisitler: Yabani otları öldürmekte kullanılan bileşiklerdir (Paraquat, Diquat, [2,4 dichlorophenoxy] Asetik asit [2,4- D]) (16).

Fungisitler: Mantar ve küfleri öldürmekte kullanılan bileşiklerdir (Dikarbamatlar, Captan vs.) (16).

Rodentisitler: Fare, köstebek ve diğer kemiricilerin öldürülmesinde kullanılan bileşiklerdir (Örn. Talyum, Vacur, Antikoagülatlar) (16).

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

2.2. İNSEKTİSİTLER

Günümüzde kullanılan insektisitlerin dört majör grubu vardır; Organofosfatlar, Karbamatlar, Organoklorinler ve Piteroidler (14).

2.3. ORGANOFOSFATLAR

2.3.1. Epidemiyoloji

Organofosfat bileşikleri insektisit grup ilaçlardan olup, zirai alanda insektlerin öldürülmesinde kullanılır. OF zehirlenmesi, tüm dünyada pestisitlere bağlı en sık görülen zehirlenme nedenlerinin başında gelir (14).

Organofosfat zehirlenmesinin epidemiyolojik etkilenme alanları;

En sık olarak zirai mücadelede çalışan kişiler etkilenirler. Ancak endüstri işçileri de etkilenebilirler. 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 (14,18).

Ayrıca tarlaya ilaç püskürtülmesi sırasında rüzgarın yön değiştirmesi sonucu yakındakilerin zehirlenmesinde olduğu gibi, toplumda tahmin edilemeyen zehirlenmeler de meydana gelebilir. Tarım, hem ülkemiz hem de bulunduğumuz bölge için önemli bir geçim kaynağı olduğundan, OF bileşikleri ile zehirlenmeler halen ciddi bir sağlık problemidir. Ev halkının bu bileşikleri yanlışlıkla içmeleri sonucu özellikle çocuk ve ev hayvanlarında zehirlenme meydana gelebilir. İntihar amaçlı kasıtlı alım da nadir değildir. Yiyecek maddelerine kontaminasyon Amerika hariç birçok 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 (14,18).

2.3.2. Mortalite

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, her yıl bir milyon insan yanlışlıkla ve iki milyon insan intihar amaçlı olarak insektisidlerle zehirlenmektedir. Büyük çoğunluğu tarımın ağırlıklı olduğu, kolayca ulaşılabilen, satışın denetlenmediği, gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşen bu zehirlenmelerin, 200.000'i ölümlle sonuçlanmaktadır (19, 20).

2.3.3. Yaş-Cinsiyet

Mesleğe bağlı temasın yüksek insidansına bağlı olarak önemli zehirlenmeler 15-45 yaş arası erkeklerde daha sıktır. Aynı dozdaki temasta mortalite ve morbiditede cinsiyet farkı gözlenmemektedir (18,21).

Evlerde kazayla maruziyet nedeniyle çocuklarda da insidans yüksektir. Bir retrospektif çalışmada yetişkinler ile karşılaştırıldığında OF bileşikleri ve Karbamate zehirlenmesi olan çocuklarda kliniğin farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Pedyatrik hastalarda SSS (Santral Sinir Sistemi) depresyonu ve

şiddetli hipotansiyon predominant iken, muskorinik semptomlar daha seyrek olarak görülür (22).

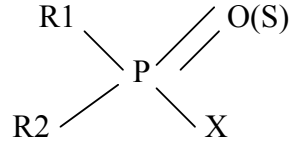
2.3.4. Irk

Irklar arası mortalite ve morbidite farkı bilinmemektedir (18, 22).

2.3.5. Organofosfat Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Organofosfat bileşikleri genellikle fosforik asit ve fosfotiotik asid esterleri olup, genel kimyasal yapıları Şekil 1'de görülmektedir. Taşıdıkları yan gruplara göre sınıflandırılan OF bileşiklerinin bu yan grupları, toksisitelerinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir (1).

Yapılarına göre OF'lar başlıca 3 gruba ayrılırlar: Alkil-pirofosfatlar, Alkiltiyofosfatlar ve Fosforamidler. Bunlar içinde en yaygın olarak bulunanı Alkiltiyofosfatlardır (12).



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 (12,23).

2.3.6. Farmakokinetik

Organofosfat 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 periyod ilacın alınış yolu, şiddet derecesi, yağ çözünürlüğü, maddenin endojen olarak

hidrolize olabilme kabiliyeti, AChE'nin aktif kısmına olan afinite, partiküler OF bileşiklerinin var olan toksisitesi ve toksinin direkt olarak etki eden bir ajan olması ya da öncelikle aktif bir metabolite dönüşme gerekliliğine göre değişir (24). OF bileşikleri deri, konjuktiva, Solunum Sistemi (SS), Gastrointestinal Sistem (GİS) ve Genito Üriner Sistem (GÜS) mukozası yoluyla ve direkt injeksiyon yolu ile her türlü şekilde absorbe olabilirler (4,17,24,25).

Nörotransmitter olan Asetilkolin (ACh), sempatik ve parasempatik ganglionlar, iskelet kası nöromusküler bileşkeleri, parasempatik sinirlerin postganglionik uçları, ter bezlerine giden postganglionik sempatik lifler ve SSS'deki birçok sinir ucunda bulunur. AChE ise ACh'i inaktif metabolitleri olan asetik asit ile koline yıkan ve aktif enzimi rejenere ederek tekrar kullanımını sağlayan bir enzim olup, sinir sistemi, iskelet kası ve eritrosit membranında bulunur (1). Söz konusu enzimin substratı için bağlayıcı iki bölgesi vardır. AChE'nin geri dönüşümsüz inhibitörü olan OF bileşikleri, AChE dışında kimotripsin, plazma psödokolinesteraz (PChE), plazma ve hepatik karboksiesteraz ve diğer nonspesifik proteazlar gibi karboksilik ester hidrolazlarının tümünü güçlü şekilde inhibe ederler. PChE, aynı zamanda Serum Kolinesteraz'ı (sChE) olarak da bilinir (26). OF bileşiklerinin zehirlenmesinde, AChE'nin aktif ucundaki serin aminoasitine fosfat radikallerinin kovalent bağ ile bağlanması sonucu inhibisyon gerçekleşir. Bu bileşikler enzimin aktif merkezi ile sadece esteratik noktada etkileşirler ve enzimin esteratik noktasına, doğal olan ACh yerine dialkilfosfat grubunu transfer ederler. Fosfor ile hidroksil arasında oluşan kovalent bağ, su ile çok yavaş bir şekilde koparılır. Diğer bir ifade ile hidrolizi yavaştır. Aynı bağ hidroksilaminlerle (Pralidoksim (PAM) gibi) çok daha çabuk kırılır ve enzim aktif hale geçer. Müdahale edilmeyen durumlarda sinaps ve kavşaklarda OF ile baskılanmış enzimin etkinliğinin yeniden başlaması, yeni sentez yolu ile olup, haftalar hatta aylarca süren zaman gerektirir. Transfer edilen dialkilfosfat grubundan bir alkil grubu ayrılarak geride monoalkilfosfat grubu bırakır ki; eskime olarak adlandırılan bu durumda, kovalent bağ güçlenir, hidroksilamin bileşikleri ile dahi kopması zor hale gelir ve "aging" olarak da adlandırılır (1).

Bir kısmı uçucu olan OF bileşiklerinin, fazla uçucu olmayan ve çabuk parçalanmayanları tarımda kullanılmaktadır. Tarım alanında kullanılan bazı bileşikler Tablo I’de görülmektedir (23).

Asefat (Orthene)	Klorfeninfos (Birlane)
Azinfos-etil (Gusathion A)	Klorpirinfos-etil (Kobran)
Azinfos-metil (Gusathion)	Klorpirinfos-etil+sipermetrin (Nurelle D)
Bromofos (Bromo)	Klorpirinfos-metil (Reldan)
Demeton-S-metil (Metacystox)	Kuinalfos (Ekalux)
Demeton-merkaptofos (Cystox)	Malation (Hekthion, Cythion)
Dialifos (Torak)	Metamidofos (Tamaron)
Diazinon (Basudin, Bazinon)	Metidation (Supracide)
Diklorvos (DDVP, Didifos)	Mevinfos (Phosdrin)
Dikrotofos (Bicron)	Mipafoks (Pestox)
Dimetoat (Poligor)	Monokrotofos (Nuvacron)
Dioksation (Delnav)	Naled (Naled)
Disulfoton (Disyston)	Ometoat (Folimat)
Etion (Rhodocide)	Oksdemeton-metil (Metasystox R)
Etoat-metil (Fltios)	Paration-metil (Folidol M)
Fenitrothion (Folithion, Komityon)	Piridafention (Ofunack)
Fention (Lebaycid)	Primifos-metil (Actellic)
Fentoat (Kordial)	Profenofos (Curacron)
Foksim (Valation)	Protiofos (Tokuthion)
Forat (Thimet)	Protoat (Tanazone)
Formotion (Anthio)	Tetraklorvinfos (Gardona)
Fosalon (Zolone)	Tiometon (Ekatin)
Fosfamidon (Fomidon)	Triklorfon (Dipterex)
Fosfolan (Cyolane)	Triazofos (Hostathion)
Fosmet (Imidan)	Vamidation (Kilval)
Heptenofos (Hostaquick)	

Bu kimyasal maddeler karaciğerde Sitokrom p-450 monooksijenaz tarafından metabolize edilirler. Fakat bazı metabolitler ana bileşikten daha fazla toksiktirler (örn, parathion, diazinon, malathion vs) (17). OF’lar genel olarak yağ dokusunda birikmez. Ancak Fenthion ve Klorfenthion (OF) gibi yeni bileşiklerin yağ dokusunda birikmeleri söz konusudur. Yağda erir bileşiklerin dışındaki OF’ların %80-90’ı 48 saat içerisinde üriner ve fekal yolla atılırlar. Çok az bir OF idrarla değişmeden atılır (27).

2.3.7. Patofizyoloji

Kolinesteraz inhibitörleri toksisitelerini otonom sinir sistemi ve SSS’de esansiyel bir nörotransmitter olan ACh’in normal fonksiyonunu engelleyerek gösterirler. ACh, pre ve postganliyonik parasempatik sinapslar, sempatik

preganglionik sinapslar ve nöromusküler kavşaktaki bir nörotransmitterdir (14,24).

Asetilkolin'in eliminasyonu, sinaps veya kavşak aralığında bol miktarda bulunan AChE tarafından hidroliz edilerek kolin ve asetik aside dönüştürülmek suretiyle olur (14,23,24). 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. Metakolin'i de hidrolize edebilir, fakat benzilkolin'e etkisi yoktur. PChE diye adlandırılan ikinci bir kolinesteraz türü ACh'i daha yavaş parçalar, bu enzimin en hızlı parçaladığı kolin esteri butirilkolindir. Bu nedenle PChE'a butirilkolinesteraz adı da verilir (23). AChE başlıca eritrositlerde ve sinir dokusunda bulunur. PChE serum, karaciğer, kalp, pankreas ve beyinde bulunur. PChE sinapslarda bulunmaz ve bu yerlerdeki ACh hidrolizine katkısı yoktur. PChE kolinerjik sinirlerde ve glia hücrelerinde önemsiz derecede bulunur (14,23).

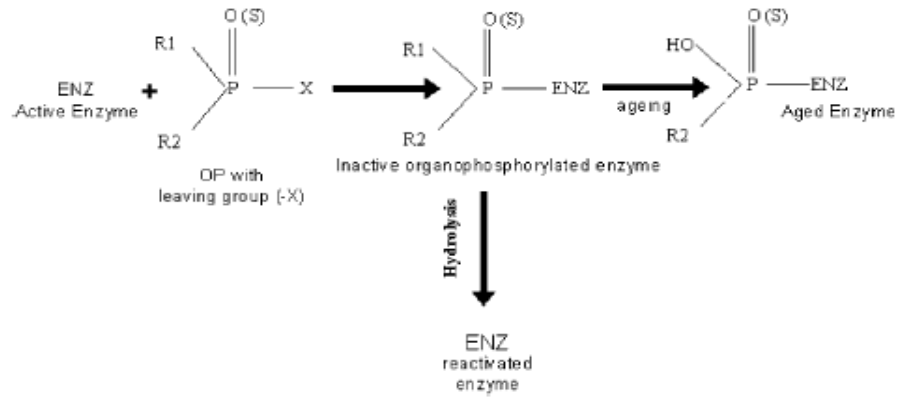
Organofosfatlar kolinesteraza geri dönüşümsüz olarak bağlanarak enzimin deaktivasyon ve fosforilasyonuna neden olurlar. OF insektisitler her iki tür kolinesterazı da inhibe ederler (12,17,18,25,28,29). Bu maddeler enziminin aktif merkezi ile esteratik noktada etkileşirler. Çok yavaş ilerleyen bu kimyasal olay pratikte geri dönüşümsüz kabul edilir (14). Fizyolojik enzim aktivitesinin geri dönmesi için ya yeni enzim oluşmalı ya da antidotu verilmelidir (24).

Organofosfat bileşiklerinin kolinesteraza geri dönüşümsüz bağlanmasının sürekliliğini anlatmak için genel olarak "aging" (eskime) tabiri kullanılır. Bu yaklaşık olarak 24-48 saat içerisinde gerçekleşir. OF'ları atan ve kolinesterazı reaktif eden terapötik ajanlar "aging" sonrası tam olarak etkisizdirler (14,29).

Enzim inhibisyonu nedeni ile ACh nöral sinapslarda ve nöromusküler 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 (14,24).

Organofosfat bileşikleri ile AChE arasında anahtar reaksiyonlar oluşur (Tablo II) (30).



Organofosfat bileşikleri tarafından diğer enzim sistemlerinin inhibisyonu henüz kesin değildir. Ancak çeşitli dokularda (serum, karaciğer, barsaklar ve diğer dokular) karboksilazın varlığı bilinmektedir. Bununla birlikte spesifik bir karboksilaz (neuropathy target esterase) inhibisyonu ile toksik sekeller oluşurken, doğrudan olmayan zararlı etkiler spesifik olmayan diğer karboksilazların inhibisyonu ile olduğu ispatlanmıştır. Bununla birlikte karboksilazlar, OF bileşiklerinin metabolik yıkımına da önemli derecede katkıda bulunur. Hayvan çalışmalarında ispatlanmış olan ve insanlarda da teorik olarak olması beklenen OF'ların etkilerini bu şekilde sıralamak mümkündür;

1. Diğer beta esterazların fosforilasyonlarının inaktivasyonu
2. Nörotransmitterlerin salınımını değiştirmek, γ -aminobütirik asit (GABA) ve glutamat gibi
3. GABA ve dopamin reseptörlerinin sayısını artırmak
4. M_2/M_4 muskarinik reseptör agonisti etki
5. Mitekondriyal enzim inhibisyonu ile solunum ve ATP üretiminin engellenmesi

6. Mast hücre degranülasyonu ile histamin ve histamin benzeri bileşiklerin salınımına neden olma
7. Nitrik oksid inhibisyonu
8. Akciğerlerdeki sürfaktanla etkileşim
9. Fosfolipaz A₂ inhibisyonu
10. Humoral ve selüler immünite ile etkileşim (30).

2.3.8. Organofosfat Bileşiklerinin Organlar Üzerine 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 (31). Kardiyak komplikasyonlar, taşikardi veya bradikardi (nikotinic ve muskarinic etkiler predominanttır), uzamış düzeltilmiş QT intervali (QTc), uzamış PR intervali ve disritmilerdir. Kardiyak komplikasyonlar genellikle fataldir (32). OF bileşikleri maruziyetine bağlı kalpte meydana gelen bu etkilerde oksidatif stres temel etkenler arasındadır (33).

Kas: Esas olarak son-plak bölgesindeki kas liflerini etkileyerek nekrotizan miyopati meydana getirirler. OF olarak, ajan ne olursa olsun liflerdeki dejenerasyon 24-48 içerisinde çok fazladır (34,35). OF zehirlenmesi sonrası kaslarda histopatolojik olarak ödem, inflamasyon ve orta derecede nekroz meydana gelmektedir (36).

Pankreas: Organofosfat maruziyetine bağlı hiperamilazemi, pankreatit ve karaciğer enzim yükseklikleri bildirilmiştir (4). OF alımı ile kan glukoz düzeyleri etkilenir ve genellikle de hiperglisemi görülür. Hiperglisemi ise, oluşan pankreas hücre hasarı sonrasında meydana gelen hipoglisemiye sekonder olarak gelişir (37). OF zehirlenmesini takiben gelişen akut pankreatitin gerçek insidansı bilinmemekle beraber, sanıldığından çok daha fazla görülmektedir (33,37). Hipersekresyon ve farmakolojik duktal obstrüksiyon akut pankreatit gelişmesine

zemin oluşturur (37-39). Akut pankreatit gelişiminde proinflamatuvar sitokinler de (özellikle TNF- α) etkili olmaktadır (6).

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 paralitik semptomlara neden olur (35).

Solunum Sistemi: Solunum yetmezliği komplikasyonu akut OF zehirlenmesinden sonraki ilk 96 saat içerisinde meydana gelir. Solunum yetmezliği kötü prognoz göstergesidir (21). Akciğer dokusunda alveolar konjesyon, hemoraji, hava yolu ve vasküler duvarda nötrofilik infiltrasyon ve agregasyon meydana gelir (6).

Zehirlenme Sonucu Oluşan Postmortem Bulgular: OF'ın alınmasından birkaç saat sonra oluşan ölümlerde akciğer ödemi, kalpte konjesyon, siyanoz, agonal hemoraji, iskelet kaslarında hemoraji, beyin ve değişik organlarda ödem ve konjesyon, lümeninde gaz birikimi ve kaslarda nekroz görülebilir. Ayrıca GİS'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 miyelin kaybı da meydana gelmektedir (40).

2.3.9. Klinik

Vücuda giriş alım yoluna bağlı olarak, ağızdan, inhalasyon, cilt, göz, saçlı deri, mukoza ve injeksiyon yolu ile olabilmektedir (24). Absorbsiyon yolu, alınan OF'ın metabolizma miktarı, lokal kan akımı ve konsantrasyonun aktif kısmı yanı sıra, afinite derecesi de hangi işaret ve semptomların ağır basacağını gösterir (14,18,24).

Sistemik semptomların başlangıcı en hızlı olarak inhalasyonu takiben, en yavaş olarak da perkütanöz absorbsiyonu takiben gelişir (24). Bununla birlikte

dermatitis veya ciltteki ekskoriasyon bunu hızlandırabilir (14). OF bileşikleri alındıktan sonra vücutta hızla dağılıp yağ, karaciğer ve böbrek dokusunda birikir. İnsanlarda ağız yolu ile alındıktan altı saat sonra, serumda zirve değere ulaşabildikleri gösterilmiştir. Ancak semptomlar, masif yutmanın ardından veya inhalasyonun ardından beş dakikadan az bir sürede gelişebildiği gibi, daha geç bir sürede de ortaya çıkabilir. Fenthion veya klorfenthion gibi yağda çözünen OF'lar ve aktivite için ciddi metabolik bir aktivasyonun gerektiği (paratyon gibi) durumlar hariç, pek çok hasta ilacın alımından itibaren 12 saatte semptomatik hale gelirler (24). Yarı ömürleri dakikalar ile saatler arasında değişmekle birlikte, dokulardaki yeniden dağılıma bağlı olarak 48 saate kadar uzayabilir (4).

Başlıca plazma ve karaciğer endoplazmik retikulumunda bulunan A-esterazlar veya paraoksonazlar tarafından hidroliz yolu ile etkisizleştirilen OF bileşikleri, bazı Sitokrom p-450 enzimlerince de hidrolize uğrarlar. Ayrıca bu enzimler bileşikteki P-F ve P-CN bağlarını da kırabilirler (27). Paraoksonaz (PON) enzimi, insan serumunda ilk kez 1961'de Uriel tarafından yüksek dansite lipoprotein immünpresipitatlarının elektroferezini takiben saptanmıştır. İnsanda antioksidan sistemde rol oynayan ve yüksek dansite lipoprotein partikülü içinde bulunan enzim, aynı zamanda OF bileşikleri, aromatik karboksilik asit esterleri ve insektisitleri hidroliz etme yeteneğine de sahiptir. OF bileşikleri, etki alanına ulaşmadan önce PON enzimi ile hidrolize edilebilir. Bu etki dikkate alınırken PON genotipi polimorfizmi de göz önünde bulundurulmalıdır (41).

Eğer zehirlenmenin üzerinden 12 saat geçmesine rağmen semptomlar ortaya çıkmamışsa başka etyolojiler düşünülmeli ve 24 saat geçmesine rağmen semptomlar başlamamışsa da akut OF zehirlenmesi tanısından şüphelenilmelidir. Burada lipitlerde yüksek çözünürlüğü olan OF'ları hariç tutmak gerekir. Bunlar hafif başlangıç semptomlarını takip eden 24-48 saat içerisinde şiddetli kolinerjik krize neden olabilirler (21). Toksik etkilerin ortaya çıkması için AChE etkinliğinin %50'nin altına düşmesi gerektiği saptanmıştır (23,25).

Klinik belirtilere bakarak zehirlenme derecesi konusunda fikir yürütmek, her zaman doğru sonuç vermeyebilir. Bununla beraber belirti ve bulgulara göre hafif, orta ve ağır olgular şeklinde sınıflama yapılabilir. Zehirlenmede görülen akut belirtiler; muskarinik, nikotinik ve SSS reseptörlerinin artmış uyarılmalarına bağlı olup “Akut Kolinergik Faz” olarak adlandırılır (24). Etkisizleştirilemeyen ACh’in merkezi ve otonom sinir sistemindeki muskarinik ve nikotinik reseptörlerle iskelet kası nöromusküler bileşkesindeki nikotinik reseptörleri sürekli uyarmasına bağlı olarak zehirlenme belirtileri ortaya çıkar (42).

Muskarinik (Parasempatomimetik) kolinoseptörler aracılığı ile görülen etkiler; özellikle KVS (Kardiyovasküler Sistem), gastrointestinal düz kaslar, göz kasları, dış salgı bezleri ve mesane üzerindedir. Farklı bileşiklerin, etki dereceleri ve etkiledikleri yerler değişebilir. KVS’ye etkilerine baktığımızda, sempatik ganglionların ve adrenal medullanın uyarılmasından dolayı doza bağlı olarak kan basıncını yükseltirler. Ciddi alımlardaki terminal dönem hariç kan basıncını belirgin olarak düşürmezler. İndirekt muskarinik etki ve parasempatik ganglionları uyarma sonucu bradikardi oluştururlar (23). GİS üzerinde, mide ve barsakların düz kaslarını kasarak etki gösterirler. Barsakta pasaj süresini kısaltırlar, yüksek dozlarda barsak seslerinde artma, kusma, yellenme ve defekasyon gibi motor etkilere neden olurlar. Düşük dozlardaki sistemik alımlarda, göz üzerinde bariz etkileri görülmeyebilirken, yüksek doz ve göze lokal uygulamalarda göz etkileri ortaya çıkar. İrisin sirküler kasını kasarak miyozise neden olurlar (akomodasyon spazmı). Lokal uygulamalar konjonktiva kanallarında vazodilatasyon ile göz kızarmasına neden olur (41). Tükrük bezleri ve diğer gastrointestinal bezler üzerinde salgı artışına yol açarlar (hipersalivasyon). Burun ve solunum yolları mukozası üzerindeki etkileri sonucu rinore, bronkospazm ve hatta akciğer ödemeine neden olabilirler. Burun mukozası bezleri OF bileşiklerine oldukça duyarlı olup, ayrıca ter bezleri ve gözyaşı bezleri salgılarını da artırır (lakrimasyon). Mesanenin çeper kasını kasarken, trigon kası ve sfinkter tonusunu düşürürler. İstek dışı miksiyona neden olabilirler (43). Cilt damarlarında vazodilatasyon yapmaları nedeniyle cilt ısısını artırarak sıcaklık hissine yol açarlar. Parasempatomimetik ajanların vazodilatatör etkileri; direkt

damar düz kasına etkiden ziyade, damar endotel hücrelerinin membranındaki muskarinik reseptörlerin uyarılması sonucu olup, bu etkide Nitrik Oksit (NO) rol almaktadır. Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da adlandırılan NO, düz kaslarda guanilat siklazı aktive ederek düz kasta gevşemeye neden olur (23,41).

Özetle; **SLUDGE** (salivasyon, lakrimasyon, üriner inkontinans, diyare, gastrointestinal distres, emezis) veya **DUMBBELS** (defekasyon, ürinasyon, miyozis, bradikardi, bronkospazm, emezis, lakrimasyon, salivasyon) bu belirtileri hatırlatıcı kısaltmalardır (23).

Nikotinik reseptörler aracılığı ile görülen etkiler fasikülasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve paralizisi olup, bazen solunum kasları ve diyafragma paralizisi de gelişebilir. Sempatik ganglion etkilenmesi sonucu görülen solgunluk, taşikardi ve kan basıncı artışı da nikotinik etki sonucudur. Taşikardi ve bradikardi etkilerinin ayrı ayrı görülebilir olması, genellikle gözden kaçabilmektedir. OF bileşikleri ile oluşan zehirlenmelerde sadece bradikardik etki ön plana çıkarılmakta ve taşikardik etki gözardı edilebilmektedir. Nikotinik reseptörler aracılığı ile oluşan etkiler ise **MATCH** olarak kısaltılabilir (43,44).

- Kas güçsüzlüğü ve fasikülasyon (**M**uscle weakness and fasciculation)
- Artmış adrenal medullar aktivite (**A**drenal medulla activity increase)
- Taşikardi (**T**achycardia)
- İskelet kasında kramp (**C**ramping of skeletal muscles)
- Hipertansiyon (**H**ypertension)

Organofosfat bileşiklerinin santral etkilerinin çoğu beyindeki muskarinik sinapsların uyarılması sonucudur. Kan beyin bariyerini aşabilen bu bileşikler, beyin sapını aktive ederek solunumu uyarırlar. Vazomotor merkezi uyarmaları sonucu da kan basıncının artmasına katkı sağlarlar (23).

Deney hayvanlarında korteksin elektrik etkinliğini artırırken, insanda baş dönmesi, gerginlik, anksiyete, huzursuzluk, emosyonel labilite, hayal kurma, uykusuzluk, kabus, baş ağrısı, tremor, psikoz, dizartri, apati, depresyon,

yoğunlaşma güçlüğü, konfüzyon, ataksi, genel güçsüzlük, reflekslerin kaybolduğu koma, Cheyne-Stokes Solunumu ve konvülsiyon gibi birçok belirtiyeye yol açabilirler (20).

Organofosfat Zehirlenmesinde Ortaya Çıkan Klinik Fazlar ve Sistem Bulguları

Organofosfat bileşikleri ile zehirlenme sonrası, tanımlanmış üç klinik faz (akut kolinerjik faz, intermediate sendrom ve gecikmiş polinöropati) olup, ayrıca SSS, metabolik-endokrin, GİS, KVS, GÜS ve nöromuskuler sistem üzerinde de tanımlanmış etkiler bulunmaktadır (4).

Akut Etkiler: Akut sistemik OF 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 (14,29,40,45). Ancak muskarinik veya nikotinik etkilerden hangisinin baskın olacağı alınan spesifik zehire bağlıdır (17,18).

Kolinerjik Özellikler:

Akut OF zehirlenmesinde kolinerjik aşırı aktiviteye bağlı olarak farklı organlarda ortaya çıkan semptom ve bulgular Tablo III'de gösterilmiştir (46).

Tablo III: Akut OF zehirlenmesinde kolinerjik aşırı aktiviteye bağlı olarak farklı sistemlerde ortaya çıkan semptom ve bulgular

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

* Hafif konfüzyondan stupor ve komaya kadar uzanan geniş bir spektrumu içine alır (17,25,46).

Subakut Etkiler: İntermediate Sendrom, OF bileşikleri ile zehirlenmenin ardından (12-96 saat) ortaya çıkabilir. Erken kolinerjik sendromla geç periferik nöropati arasındaki evrede görülen bu tabloya, vakaların %20-68'inde rastlanmaktadır. Diazinon, monokromotofos, metilparation, metamidafos, dimetoat, fention ve etilparation gibi bileşiklerle zehirlenme ile ilişkilendirilen bu durum, yağda çözünen bileşiklerin yeniden dağılımına bağlı nikotinik reseptörlerde ACh'in uzamış etkisi ile açıklandığı gibi yetersiz oksime tedavisine de bağlanmaktadır. Duyusal fonksiyonlarda bozulma olmadan, bilincin nadiren etkilendiği, reflekslerde azalma, proksimal ekstremitelerde, oküler, bulber, boyun ve solunum kaslarının güçsüzlüğü ile kendini gösteren bu tablo, eğer anoksik beyin hasarıyla komplike olmazsa 4-18 gün içinde düzelebilir. İntermediate Sendrom'un yönetimini öncelikle destek tedavi (havayolu açıklığı ve ventilatör) oluşturmaktadır (36,20).

Kronik Etkiler:

Polinöropati: Tipik olarak semptomlar akut OF 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 (17,47,48).

Nörobehavioral: Organofosfatlara aşırı derecede maruz kalan bireylerde nöral etkilenmeye bağlı olarak inatçı semptomlar meydana gelebilir. Bunlar uykuya eğilim, mental konfüzyon, anksiyete, emosyonel labilite, depresyon, aşırı yorgunluk ve irritabilitedir. Bu inatçı semptomların çoğunda OF zehirlenmesinden sonraki ilk bir yıl içerisinde gerileme meydana gelmektedir (17,47).

Gecikmiş Polinöropati (OPIDN-Organophosphate Induced Delayed Polyneuropathy), triortocresilfosfat gibi zayıf etkili bileşiklerle olan zehirlenmeleri takiben, myelin kılıfta bulunan neuropathy target esterase (NTE) olarak isimlendirilen bir enzimin fosforilasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Semptomlar (parestezi, baldır ağrısı, kas güçsüzlüğü, düşük ayak) maruziyetten 7-21 gün sonra ortaya çıkarak ciddi morbiditeye sebep olabilirler. Atropin ve PAM uygulanmasının bu sendromun ortaya çıkmasını engellemediği düşünülmektedir. Hafif vakaların prognozu iyiysen, ağır vakalarda pençe el, düşük ayak, kalıcı atrofi, spastisite ve ataksi sekel olarak kalabilir (20,48,49).

Kronik Nöropsikiyatrik Bozukluk: Kronik yorgunluk sendromu ile karıştırılabilen bir zehirlenme komplikasyonudur. Anksiyete, uyuşukluk, depresyon, bitkinlik, irritabilite, duygusal labilite, hafıza problemleri, konfüzyon, letarji ve psikoz görülebilir. Semptomların çoğu bir yıl içinde geriler (14,20).

Parkinsonizm: Ekstrapramidal etkiler, koreoatetoz, opistotonus, tortikollis, dişli çark rijiditesi, maske yüz ve bradikinezi gibi semptomları içeren tipik bir parkinsonizm tablosunu içermektedir. Fention gibi bazal gangliyonlara etkili seçici bileşiklerle ortaya çıkabilen bu etkilerin, bazal gangliyonlar ve

substantia nigra'da ACh ile dopamin arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (50).

Diğer Kronik Etkiler: Rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Akut dönemde ACTH, kortizol ve prolaktin seviyelerinin arttığı, Folikül Stimulan Hormon (FSH) seviyesinin ise azaldığı rapor edilmiştir. Adrenal medullanın uyarılmasına bağlı olarak glikojenoliz, hiperglisemi ve ketozis oluşabilir (4).

2.3.10. Tanı

Anamnez ile zehirlenmeden şüphelenmek ilk adım olmalıdır. Mesleki ve çevresel risk faktörlerinin varlığını içeren bölgesel özellik öncelikle dikkate alınmalıdır. Ancak intihar amaçlı alımlarda bölgesel özelliğin öneminin azalabileceği de unutulmamalıdır. Yukarıda bahsedilen OF bileşiklerinin ortaya çıkardığı klinik bulgu ve semptomların başlıcalarını içeren kısaltmaların akılda bulundurulması bu aşamada kolaylık sağlayacaktır. Santral etki yelpazesinin genişliği ise yanıltıcı olabilecektir (44).

Laboratuvar testi olarak kullanılacak en güvenilir test dokularda OF bileşikleri ve metabolitlerinin ölçülmesi olmakla birlikte, erken sonuç alınabilecek bir test özelliği taşımamaktadır. Ayrıca her laboratuvarda yapılamaması ve OF bileşiklerinin birçoğunun toksik düzeylerinin bilinmemesi bu testin dezavantajlarıdır. Sinir dokusunda AChE enzim seviyesinin ölçümü diğer bir test olup, SSS veya sinir doku biyopsisi gerektiren oldukça invazif ve pratik olmayan bir yöntemdir. Ayrıca kişinin bazal AChE seviyesinin bilinmesini de gerektirir (1).

Günlük pratikte ise, plazma ve eritrositlerdeki kolinesteraz enzim aktivitesinin ölçülmesi uygulanan tanı yöntemidir. Eritrosit kolinesterazı, gerçek kolinesteraz yani AChE olup, sinir dokusu ve iskelet kasında da bulunduğu için, periferik dokular, kas ve beyindeki AChE enzim aktivitesini de gösterir. Dolayısıyla AChE seviyesi, bir plazma kolinesterazı olan PChE serum düzeyinden

daha geçerli bir parametredir. PChE'ı karaciğer tarafından sentezlenen, plazma, kalp ve beyinde bulunan ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir kolinesterazdır (1). Ciddi alımlardan sonra, PChE aktivitesi hızla düşer ve ilk semptomların ortaya çıkması ile enzim seviyesinde ortalama %40-50'lik bir azalma olur. Belirgin nöromusküler etkilerin varlığında, enzimde %80'lik bir azalma söz konusu olabilmektedir (19). Bazı OF bileşikleri (diazinon), PChE'i, AChE'ından daha fazla inhibe ederken, parathion ve sinir gazları gibi OF bileşikleri ise AChE'ı daha fazla inhibe ederler (26). Enzim aktivitelerinin değerlendirilmesinde, tek bir değer ile karar verilmemelidir. Diğer bir ifade ile tanı, tedavi planı ve prognoz açısından seri AChE ölçümleri yapılmalıdır. Tekrarlayan maruziyet ya da yeniden dağılımın varlığı bu şekilde anlaşılabilir (51). PChE enzimi karaciğerde sentezlenen bir protein olduğundan malnütrüsyon, ciddi yanık, miksödem, kollajen doku hastalıkları, hepatit, siroz, karaciğerin tümoral hadiseleri, hemodiyaliz ve gebelik gibi durumlarda aktivitesi azalabilecektir. Süksinilkolin, siklofosfamid, monoamin oksidaz inhibitörleri, lidokain, prostigmin, fizostigmin gibi alkaloidler (yapılarında kuarternar azot ve kolin içerirler), morfin, kinin, kinidin, tersiyer aminler, fenotiazin, pirofosfat, safra tuzları, sitrat, florid ve borat gibi ilaçlar da benzer etki gösterebilirler. AChE düzeyi OF bileşiklerinin etkisi ile baskılanırken, diğer taraftan dolaşımdaki eritrosit ömrünün kısaldığı, pernisiyöz anemi, orak hücre hastalığı ve talasemi gibi hemoglobinoopatilerde de beklenenden daha düşük bir seviyede olabilir. Yine antimalaryal tedavide bir miktar enzim inhibisyonu gelişebilmektedir (24,44).

Asetilkolinesteraz Enzim aktivitesinin azaldığını görmek klinik olarak iki yönden önemli olup, birincisi alınan toksik maddenin antikolinesteraz etkili OF bileşikleri olduğunu doğrular, diğeri ise inhibisyonun derecesi hakkında fikir verir (41). Ancak vakaların neredeyse tamamında kişinin bazal AChE düzeyini bilmek imkansız olduğundan, sadece referans kabul edilen değerden ne oranda saptığı bize fikir verecektir. İnhibisyondan sonra PChE seviyesinin 4-6 hafta içerisinde normal seviyesine çıkması beklenirken, AChE ise 5-7 haftada normal düzeyine döner. PChE enziminin yeniden aktivitesini kazanması en erken 7-10 gün içinde

gelişebilir (%25-30) ve tedavi verilmeyen etkilenmelerde AChE aktivitesi yaklaşık olarak günlük %1 artış gösterir (1).

Klinik olarak OF bileşikleri ile olan bir zehirlenmeden şüphelenilirse, tedaviden tanıya gitmek de mümkün olabilir. Verilen atropin ve/veya PAM yanıtın izlenmesinde, (eğer OF bileşikleri ile oluşmuş bir zehirlenme ise) dramatik bir cevap olabileceği gibi, kısmi bir semptomatik iyileşme de görülebilir. Yetişkin bir hastada test dozu olarak verilen 1-5 mg İntravenöz (İV) atropinin (çocuklarda 0.05 mg/kg atropinin) sistemik antikolinergik etki yapmaması (midriazis, taşikardi, kserostomi gibi), OF bileşikleri ile oluşmuş bir zehirlenmeyi düşündürürken, bu yanıtın düşük atropin dozlarında ortaya çıkması durumunda ise OF bileşikleri ile zehirlenme ihtimali azalmış demektir (24).

Zehirlenmenin OF bileşikleri ile oluştuğuna dair anamnez kesin olarak alınamıyorsa, klinik bulguların tek başına değerlendirilmesi ile tanı koymak güçleşecektir ve zehirlenmeler içerisinde ayırıcı tanı yapılması önem kazanacaktır. Örnek olarak myozisin eşlik ettiği koma tablosunda gelmiş bir hasta için hipoglisemi veya opiat zehirlenmesi (dekstroz ve naloksana cevabın olmamasıyla dışlanabilir) yanında meprobamat, fenotiyazinler ve klonidinin aşırı dozda alımı da düşünülmelidir. Muskarinik belirtiler içeren mantar zehirlenmeleri, nikotinik semptomların (özellikle kas fasikülasyonlarının) olmamasıyla ayrılabilir. Yine nikotin zehirlenmesi de (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, tükürük artışı, fasikülasyon vb.) kolinerjik krize neden olabilir, ancak bu zehirlenmeye hemen daima midriyazis eşlik edecektir. Diğer bir ifade ile, SSS semptomları (karbonmonoksit zehirlenmesi, miksödem koması, diabetik ketoasidoz, sepsis, menenjit, ensefalit, postiktal dönem, Reye Sendromu, travma, inme, vs.), muskarinik semptomlar (Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı alevlenmesi, akciğer ödemi, kardiyak bradikardiler vs.) ve nikotinik semptomların (çizgili kas hastalıkları, respiratuar yetmezlik, semptomimetik etkili ajan alımı vs.) sadece OF bileşikleri ile zehirlenmede görülmeyebileceği akılda tutulmalıdır (14).

Teşhis Kriterleri

- Kısa süre öncesine ait bulaşma veya temas öyküsü
- Karakteristik klinik bulgu ve semptomlar
- Atropin ve pralidoksim tedavisi ile bulgu ve semptomların düzelmesi
- Kolinesteraz enzim seviyesinin azalması
- Klinikte karakteristik olarak petrol veya sarımsak benzeri bir kokunun alınması tanıda yardımcıdır (14).

Kolinesteraz inhibisyonunun derecesi semptomatik hastaların ortaya konması için gereklidir. Saptanan bazal değerlerin %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 (14,32).

Rutin laboratuvar testlerindeki bozuklukların tanısız değeri yoktur. Fakat bunlar pankreatit, hipo-hiperglisemi ve karaciğer fonksiyon bozukluklarına kanıt teşkil eder. Akciğer grafisi şiddetli vakalarda pulmoner ödemi gösterebilir (14,32).

Elektrokardiyografi anormal olabilir ve zehirlenme derecesi ile de bağlantılıdır. Sık görülen anormallikler; taşikardi veya bradikardi (nikotinik ve muskarinik etkiler predominanttır), uzamış düzeltilmiş QT intervali (QTc), uzamış PR intervali ve disritmilerdir. Kalp bloğu ve QT intervalindeki uzama da sık görülen bulgulardandır (14, 32).

2.3.11. Tedavi

Tedavi yoğun solunum desteği, genel destek önlemleri, dekontaminasyon ve absorpsiyonun engellenmesinden oluşmaktadır. Antidotların uygulanmasını kapsayan tedavi, zehirlenmenin derecesine bağlıdır (14,52).

Acil servise başvuran her hastaya yapılması gerektiği gibi öncelikle Temel Yaşam Desteği ile birlikte hastanın stabilizasyonu (destekleyici ve semptomatik

yaklaşım) sağlanmalıdır. Hastanın stabilize edilmesinde, ABC olarak bildiğimiz havayolu açılması, solunumun sağlanması ve dolaşımın idamesi öncelik taşınmalıdır. Monitörizasyon, acil serviste mümkün olan tüm parametreleri ile sağlanmalıdır. Klinik değerlendirme, toksik madde absorpsiyonunun engellenmesi, eliminasyonun artırılması ve spesifik antidot tedavisi hemen sonrasında uygulanmalıdır (43).

Tüm bu işlemler yapılırken unutulmaması gereken, hastayı tedavi eden sağlık personelinin de OF bileşikleri ile zehirlenebileceğidir. Literatürde çok sayıda (özellikle acil serviste) sağlık personelinin sekonder kontaminasyona maruz kaldığı, bu kişilerde ciddi OF bileşikleri ile zehirlenme belirtilerinin oluştuğu ve uzun süre yatarak tedavi gördükleri bildirilmektedir. 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. Bu genel yaklaşımlardan sonra etken madde ile hasta birbirinden uzaklaştırılmalıdır. Maruziyet şekline göre bu işlem gerçekleştirilmelidir. Kontamine kıyafetlerin çıkarılarak, vücudun (bol sabunlu su ve daha sonra dilue etanol ile) yıkanması, gerekiyorsa saç, sakal gibi vücut kıllarının ve tırnakların kesilmesi uzaklaştırma yöntemlerine örnek uygulamalardır. Dekontaminasyon skalp, saç, deri ve konjunktivaları kapsamalıdır. Dekontaminasyon esnasında ciltte abrazyon ve irritasyon oluşturmaktan sakınılmalıdır. Kontamine sıvılar akabilmelidir ve güvenli başka bir yere atılmalıdır. OF bileşikleri vücuda girdikten sonra, tekrar cilt yolu ile dışarı salınarak tekrar tekrar emilebilirler. Bu nedenle ciddi zehirlenmelerde yıkama işlemi, cilt yolu ile temas olmasa dahi yapılmalıdır (53).

Hastaya %100 oksijen verilmelidir ve kardiyak monitör ve pulse oksimetre bağlanmalıdır. Nazikçe 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

nöromusküler blokaj gerekiyorsa nondepolarizan ajanlar kullanılmalıdır. İV damar yolu açılmalıdır. Buradan temel kan örnekleri ve kolinesteraz düzeyinin saptanması yapılabilir. Hipotansiyonda serum fizyolojik İV olarak bolus gerekebilir. Dekstroz ve naloksan gibi maddeler kullanıma hazır bulundurulmalıdır. Gastrik lavaj yapılarak aktif kömür (1 g/kg) verilmesi de uzaklaştırma işlemi gibi OF bileşiklerinin absorpsiyonunu önlemeye yönelik tedavi yaklaşımlarıdır. Yakında veya çok miktardaki alımlarda gastrik lavaj önemli olabilir. Aktif kömür tavsiye edilmektedir. Kolinerjik etkilere bağlı belirgin diyare varsa katartikler verilmemelidirler (14). Eliminasyonun artırılması, diürezin artırılması, diyaliz yöntemleri (hemodiyaliz, periton diyalizi) hemoperfüzyon ve plazmaferez ile sağlanabilirken, hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun önerildiği az sayıda rapor bulunmaktadır (54). Hemodializ ve hemoperfüzyonun önemi kanıtlanmamıştır (14).

Oküler zehirlenmesi olan hastalar normal serum fizyolojik veya ringer laktat solusyonu ile iyice irrije edilmelidir. Bunlar yoksa çeşme suyu da kullanılabilir (24).

Acil tedavi uygulanırken, paralizi oluşturmak gerekiyorsa, nondepolarizan ajanlar (panküronyum, veküronyum gibi) tercih edilmeli, kas-sinir kavşağında etkili depolarizan ajanlardan (süksinilkolin) kaçınılmalıdır. Yine antibiyoterapi uygulanmasında aminoglikozidler kullanılmamalıdır (14). Nöbetler; havayolu manipülasyonları, oksijen, benzodiazepinler ve antidotlar ile tedavi edilir. Pulmoner ödem veya bronkospazm var ise oksijen, entübasyon, pozitif basınçlı ventilasyon, atropin ve PAM ile tedavi edilmelidir. SSS belirti ve bulgularını derinleştirerek solunumu baskılayacakları için, gelişen bir akciğer ödemi tedavisinde opioidlerden kaçınılması gerekir. Ayrıca fenotiazinler, antihistaminikler ve fizostigmin gibi parasempatomimetik ajanlar da antikolinesteraz aktiviteyi artırabilirken, kokain, tetrakain ve esmolol gibi bazı ilaçlar da OF bileşikleri ile oluşan zehirlenmelerde daha uzun süre etki gösterirler (55). Disritmilerin varlığında ileri kardiyak yaşam desteği uygulanır (14).

Farmakolojik Müdahale: Kolinesteraz inhibisyonunun tedavisi direkt sinaptik biyokimyasal anormallikleri ve kolinesteraz bloğunu geri döndürmeye yöneliktir. Bu, farmakolojik olarak birbirini tamamlayıcı ilaç tedavisinin verilmesi ile sağlanır. OF bileşikleri ile zehirlenmelerde spesifik tedavide, ACh'in muskarinik reseptörlerdeki kompetitif antagonisti olan atropin akla gelen ilk ilaç olmalıdır ve muskarinik sinapslarda artmış ACh'e bağlı olarak ortaya çıkan kolinerjik semptomların geri çevrilmesinde oldukça etkilidir (19). Muskarinik postsinaptik membranda ve SSS' de ACh'in antagonisti olan atropin, zehirlenmenin muskarinik etkilerini bloke eder. Nikotinik reseptörler ve SSS kaynaklı semptomlar (kas zayıflığı, fasikülasyon, solunumun baskılanması, nöbet vs.) üzerinde ise etkisizdir (44). Nükleofilik bir oksim olan PAM; SSS, muskarinik ve nikotinik kısımlarda AChE'i 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 (24).

Atropin: Zehirlenmiş semptomatik erişkinlerde atropin, eğer İV sıvı yolu yoksa İM verilebileceği gibi, tercihen İV 1-2 mg (çocuklarda 0.05 mg/kg) başlangıç test dozunda verilir. Etkisi olmazsa, muskarinik semptomlar azalana kadar her 5-10 dakikada bir doz iki katına çıkarılır (14,24). Bu hastalara atropin verilirken cimri ve korkak davranılmamalıdır. “Kemik kadar kuru, yarasa kadar kör, pancar kadar kırmızı ve zır zır deli” şeklindeki benzetmede olduğu gibi, ACh'in muskarinik etkileri geri dönünceye kadar atropin verilmelidir. Diğer bir ifade ile hasta atropin zehirlenmesine dahi sokulabilir. OF bileşikleri ile zehirlenmede taşikardi, atropin verilmesi için bir engel olmamalıdır. Semptomların geri çevrilmesi bazen binlerce miligram atropin gerektirebilir ve AChE seviyesi ile gerekli atropin miktarı veya mekanik ventilasyon ihtiyacı uyum göstermeyebilir. Lokal atropin tedavisi, izole inhaler zehirlenmelerde nebülize atropin veya ipratropiyum, oküler temas durumunda da topikal oftalmik olarak, İV atropin tedavisine eklenebilir (56). Bu hastalarda atropinizasyonun infüzyon şeklinde sağlanması tavsiye edilir. Yetişkinlerde 0.5-1 mg/saat dozunda başlanan infüzyon dozu arttırılabilir. Çocuklarda ise infüzyon dozu 0.025 mg/kg/saat olarak

başlanabilir. Atropin tedavisi kesilirken dozu azaltılarak kesilmelidir. Mesane ve mide kateterizasyonu atropin tedavisi alan hastada mutlaka yapılmalıdır. Antimuskarinik SSS toksisitesi görülen durumlarda SSS'ne geçişi daha iyi olan, glikopirolat (yetişkinde 1-2 mg tekrarlayan dozlarda, çocuklarda 0.025 mg/kg'dan yetişkin dozuna dek) ve skopolamin önerilmektedir (24).

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 (24).

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 (14,24).

Pralidoksim: Oksimler, tedavide kullanılan diğer önemli bir ilaç grubudur. AChE'i inaktif hale getiren fosfat grubunu, enzimin yapısından uzaklaştırarak etki gösterirler. Enzim reaktivasyonu denen bu olay, OF bileşikleri yaşlanma (aging) sürecine girmeden ilk 24-48 saat içerisinde yapılmalıdır. Erken dönem uygulama çok etkin olmasına rağmen, yağda çözünürlüğü yüksek olan OF bileşikleri ile zehirlenmeler (fention ve klorfention) için, geç uygulamalarda da etkili olduğu bilinmektedir (49). Oksimler olarak adlandırılan bileşikler OF'ı kolinesteraz'dan ayırmak için kullanılır. PAM spesifik bir antidottur. Bu antidot AChE'ni fosforilleyerek rejenere eder. Bu sayede AChE aktivitesini yeniden

kazanır ve arta kalan OF bileşiklerinin detoksifikasyonu ile de toksisitenin önlenildiği görülür (14).

Pralidoksim, kolinesteraz düzeyini saptamak için kan örnekleri alındıktan sonra kalıcı ve geri dönüşümsüz bağlar oluşmadan önce kullanılmalıdır. Eğer OF zehirlenmesinden ciddi şekilde şüpheleniliyorsa PAM kullanılması geciktirilmemelidir. İdeal olan akut zehirlenmenin ilk 24-36 saati içerisinde verilmesidir. Oksimler atropinden farklı (üstün) olarak nikotinik, muskarinik ve SSS üzerinde de etkili ilaçlardır. En sık kullanılan formları PAM (yetişkin ve çocukta başlangıç dozu 30-50 mg/kg, 10-15 dakikada serum fizyolojik içinde bolus olarak) ve mesilat'dır. Hedeflenen etkiyi oluşturacak minimal plazma konsantrasyonu 4 mcg/ml'dir. Doz bulgu ve semptomlar gerileyinceye kadar 24-48 saat boyunca her 4-8 saatte bir tekrarlanabileceği gibi, 250-500 mg/saat ya da 8 mg/kg/saat infüzyon şeklinde de verilebilir (14). Hızlı PAM infüzyonu hafif kolinerjik etkilerden, nöromusküler blokaj ve santral nedenli solunum baskılanmasına dek değişen etkilere sebep olabilir. PAM hızlı İV bolus olarak verilirse respiratuar ve kardiyak arrest meydana gelebilir. Bolusun diğer yan etkileri diastolik hipertansiyon, baş dönmesi ve bulanık görmedir. PAM İM olarak da etkili olduğu halde İV 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 (24).

Pralidoksim paration, diazinon, metil paration, dimetoat ve Dichlorvos (Diklorvos) (OF) zehirlenmelerinde oldukça etkili iken, malation ve metil demeton gibi dimetoksi bileşiklerine bağlı zehirlenmelerde etki daha azdır (24). Oksimlerin kalsiyum bağlayıcı etkisi göz önüne alınarak kas spazmlarına hazırlıklı olunmalı ve kalsiyum solüsyonları gerektiğinde kullanılmalıdır. Hipertansiyon, kardiyak disritmiler, hepatotoksite, baş ağrısı, görme bozukluğu ve baş dönmesi diğer yan etkilerdir (57).

Diazepam: Diazepam'ın atropin ve PAM'a eklenmesi sağ kalımı artırır. Diazepam OF nöbetlerinden kaynaklanan kalp ve beyin morfolojik hasarını azaltır (24).

Diğer Tedaviler: Günlük rutin uygulamada yer almasa da, Magnezyum Sülfat (MgSO₄), klonidin, sodyum bikarbonat, sodyum florid ve taze donmuş plazma, OF bileşikleri ile zehirlenmelerde, rapor edilmiş diğer tedavi uygulamalarıdır (58,59).

Organofosfat bileşikleri ile zehirlenmelerde; prospektif çalışmalar, MgSO₄ ve Taze Donmuş Plazma'nın mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Nebulize ipratropium bromid'in de bir ek madde olarak tedavi edici etkileri olabilir (22).

Magnezyum (Mg⁺) kardiak hücrelerin elektriksel aktivitesinin transmembranöz ve interselüler temel modülatörü olup, Na-K ATP'az pompasını direkt olarak etkileyerek iskelet ve düz kas kontraktilesini, vazomotor tonusu ve nöronal transmisyonu artırır. İndirek olarak da kalsiyum kanalını bloke eder. Membran potansiyelini artırır, atrioventriküler iletimi ve mutlak refrakter periyodu uzatır. Ayrıca hipomagnezeminin hayati tehlike yaratan disritmiler oluşturduğu bilinmekte olup, Mg⁺un İV verilmesi ile disritmilerin engellendiği ve akut myokard infarktüsü sonrası hayatta kalma üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (60). İV uygulamadan sonra, 30 dakika içerisinde etkisini gösterir. Dirençli ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsade De Pointes durumlarında Mg⁺ düzeylerine bakılmaksızın kullanım endikasyonları vardır. OF bileşikleri ile oluşan zehirlenmelerde prematür ventriküler kontraksiyonları kontrol ettiği rapor edilen Mg⁺un, intravenöz yükleme dozu 1-4 g (50 ml %5 dekstroz ile 20-60 dakika)'dır. Ayrıca Mg⁺un, Na-K ATP'az üzerinden OF bileşiklerinin direkt toksik inhibitör etkisini önlediği de ileri sürülmüştür. ACh salınımını baskılayan Mg⁺un, OF bileşiklerinin nöroelektrofizyolojik etkilerini geri çevirdiği iddia edilmiştir. Mg⁺ başlıca etkisinin nöromusküler kavşakta (end-plate potansiyelinin amplitüdünü azaltarak) olduğu ve bu etkinin, Mg⁺ ile motor

sinir terminalinden ACh salınımının inhibisyonundan kaynaklandığı düşünölmektedir (58,61).

Sodyum Bikarbonat ile tedavi, alkalizasyon sonucu OF bileşiklerinin esteratik kısmının hidrolizinin artması mantığına dayanır. Bikarbonat'ın yararlı olabileceği ileri sürölmüştür ve randomize olmayan kontrolsüz çalışmalar vardır. Deneysel çalışmalarda ise bikarbonatın pH artırıcı etkisi ile mortalitenin azaldığı iddia edilmiştir (57). Ayrıca bikarbonatın, standart olarak uygulanan tedavilerin (atropin, oksim) etkisini arttırdığı rapor edilmiştir. Dichlorvos'a bağı gelişen respiratuvar asidozisi düzeltmede sadece atropin verilmesi yetersiz bulunmuşken, atropin ile birlikte verilen bikarbonatın asidozu düzelttiğı bildirilmiştir (62).

Sodyum Florid'in antidotal etkisini, sempatik gangliyonlar ve nöromusköler kavşaktaki nikotink reseptörlere karşı duyarlılığı artırarak oluşturduğu ileri sürölmüştür (63). Sarin ve Soman ile oluşturulmuş deneysel zehirlenme modellerinde sadece atropinin, atropin ve Sodyum Florid kombinasyonundan daha az etkili olduğu rapor edilmiştir (58). Ayrıca, florin bileşiklerinin paketlemesini yapan işçilerde, artmış AChE aktivitesi de bildirilmiştir (64).

Klonidin, kolinerjik nöronlardan ACh'in salınımını inhibe eder ve koruyucu etkileri muhtemelen bu inhibisyona bağıdır (58). Klinik çalışma bulunmamakla birlikte, deneysel çalışmalarda klonidinin tedavi öncesinde kullanımı ile hayatta kalmanın arttığı bildirilmiştir (57).

Taze Donmuş Plazma'nın kolinesteraz enzim aktivitesini artırdığı ve özellikle oksim tedavisinin uygulanamadığı durumlarda verilebileceğı iddia edilmiştir (59).

Sedasyon ve pulmoner ödem için opioidler gibi diğeri ilaçların kullanımı SSS etkilerini ve respiratuvar 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 anestetikler ve esmolol gibi PChE yoluyla metabolize olan ilaçların etki süreleri uzayacağı için OF zehirlenmesi olan hastalarda mümkünse kullanılmamalıdır (24).

2.3.12. Organofosfat Zehirlenmesi Olan Hastanın Takibi

Hafif zehirlenmeler dekontaminasyon ve 6-8 saatlik bir acil servis takibini gerektirir. Kolinesteraz aktivitesi normal değerine dönüncüye kadar tekrar temastan kaçınılmalıdır. Hastalar eğer tekrar zehirlenme riski yoksa işlerine dönebilirler (14,18).

Tüm ciddi zehirlenme bulguları gösteren hastaların yoğun bakım ünitesine alınmaları gereklidir. Pek çok hasta 48 saat içerisindeki PAM tedavisine yanıt verirler. Eğer toksinler yağda eriyebilen nitelikte ise zaman ve PAM'a bağlı olarak semptomatik süreç uzayabilir. Yeni enzim sentezinin beklendiği bu periyotta destek tedavisi ve solunum desteği gerekebilir. Tedavinin sonlandırılması için PAM verilmediğinde bulgu ve semptomların olmadığının 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 OF 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 ile bronkokore en sık ölüm nedenleridir (14).

Tedavideki son nokta kas gücünün kazanılması ve bronkokorenin bertaraf edilmesi olmalıdır. Uygun şekilde tedavi edilen hastalar taburcu edildikten sonra ek bir tedaviye gerek göstermezler (18).

Her ne kadar antioksidanlar kullanılmakta ise de, OF-oksidatif stres ile ilgili son zamanlarda yayınlanmış yayınlarda, rutin tedavide antioksidanlar hala

önerilmemektedir. Günümüzdeki yayınlara bakıldığında ise; OF bileşikleri nasıl oksidatif stres, apoptozis ve nekroza sebep olur, hücreler bu sürece nasıl cevap verir ve antioksidanlar OF alımına bağlı hasarı nasıl iyileştirir gibi konularda yoğunlaştığı görülmektedir (65).

2.4. OKSİDAN-ANTIOKSİDAN SİSTEM

Hücre seviyesinde serbest radikallerin oluşum hızı ile bu radikallerin ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde olup, bu dengenin bazı hastalıklarda bozulduğu bilinmektedir (66). Oksidatif dengenin bozulması serbest radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında azalma ile olabilir. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (67). Serbest radikal ise, bir kimyasal maddenin moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olarak tanımlanabilir (68). Kovalent bağ taşıyan bir molekülün homolitik yıkımı, bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya heterolitik olarak bölünmesi ve bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi sonucunda serbest radikal ortaya çıkar (66). Serbest radikaller genellikle negatif yüklü olmalarına rağmen, pozitif yüklü ya da nötral de olabilirler. Süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali ($HO^·$), NO peroksit radikali (ROO) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) oksidatif stresin en önemli parametrelerinden bazılarını oluştururlar (69). Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden hidrojen iyonunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Sağlıklı kişilerde bu radikallerin zararlı etkileri antioksidan ajanlarla sınırlanırken, aksi durumda oksidatif stres düzeyindeki artış ile hücrelerin lipid, protein, DNA (Deoksi Ribo Nükleik Asit) ve karbohidratlar gibi tüm elemanları düzeyinde hasarlanma oluşabilmektedir (70,71).

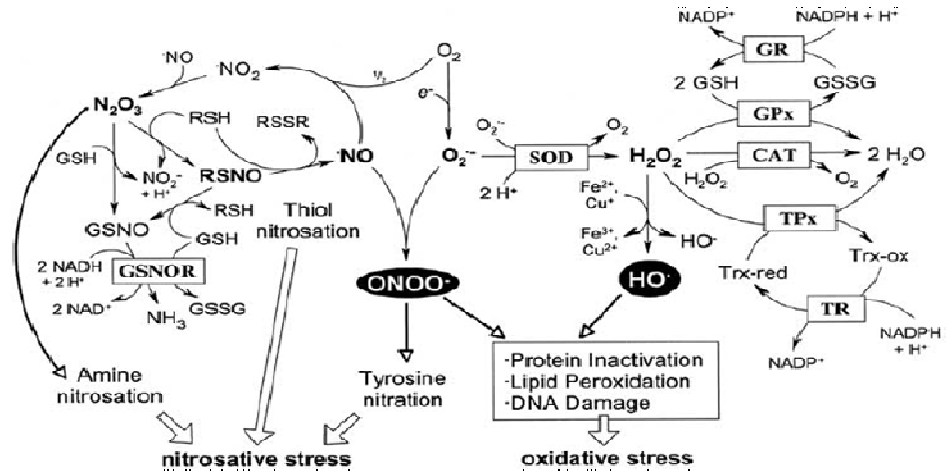
Lipid peroksidasyonu tabiri, serbest radikallerin hücre membranında bulunan yağ asitlerini etkilemesi sonucu meydana gelen zincirleme bir reaksiyon anlamında kullanılmaktadır (68). Bu yağ asitlerinden bazılarının peroksidasyonu ile oluşan Malonildialdehit (MDA), kimyasal olarak aktif bir moleküldür ve çevre hücre ve dokulara kolayca diffüze olarak özellikle proteinler üzerinde zararlı etki

gösterir (72). Oksidatif strese neden olan MDA ile birçok patoloji (Ateroskleroz, İskemi, Kardiomyopati, radyasyon hasarı, sigara kullanımı, Amfizem, Diabetes Mellitus, Romatoid Artrit, Otoimmün Hastalıklar, Alzheimer ve Parkinson, vs.) arasında ilişki kurulmuştur (73,74).

Endojen ve eksojen kaynaklı olabilen antioksidanlar, hücrenin hem sıvı hem de membran kısmında bulunurlar (75). Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu ve verebilecekleri zararı önlemek için varolan moleküllerdir (76). Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GPx), Katalaz (CAT), Glutasyon Transferaz, Mitokondrial Sitokrom Oksidaz Sistemi ve Glutasyon Redüktaz enzimatik antioksidanlardır. E vitamini, β -karoten, askorbik asid, melatonin, ürik asit, bilirubin, glutasyon, seruloplazmin, albumin, transferrin ve ferritin ise diğer bazı antioksidan maddelerdir (68).

Glutasyon, metabolizmada önemli rol oynayan ve glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşan bir tripeptittir. Sentezi ATP kullanılan iki basamaklı bir reaksiyonla gerçekleşir (68). En önemli işlevleri hücre zarlarından aminoasitlerin hücre içine taşınması, koenzim olarak enzim yapısına katılması, proteinlerdeki sülfidril gruplarını koruması, peroksit, serbest radikaller ve reaktif toksik ara maddelerin etkisizleştirilmesidir (77). Ayrıca ksenobiyotik ve karsinojenler gibi birçok endojen ve eksojen zararlı bileşikler de etkisizleştirmede önemli rol oynayan anahtar antioksidanlardandır. Oksidatif hasarı önlemesi, glutasyonun serbest radikallerle direkt reaksiyona girme, disülfidleri direkt olarak indirgeme ve GPx'e kofaktör olabilmesi ile gerçekleşir (78).

Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) antioksidan enzimlerle olan detoksifikasyonu Şekil II'de gösterilmektedir (65).



Şekil II: ROS'un antioksidan enzimlerle detoksifikasyonu (65).

2.4.1. Organofosfat Bileşiklerinin Neden Olduğu Oksidatif Stres

Organofosfat bileşiklerinin toksitesinde serbest radikaller önemli rol oynar ve serbest radikal oluşumunun, antioksidan enzimlerde azalmanın ve serbest radikallerin indüklediği MDA'nın kalpte hasarlanmaya neden olduğu gösterilmiştir (79). OF bileşiklerinin kalpte histopatolojik ve immünohistokimyasal değişikliklere lipid peroksidasyonu artışı ile neden olduğu tespit edilmiştir (80). Ayrıca, akut tübüler nekroz ve nöbet gelişiminde lipid peroksidasyonu ve ROS ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür. Yine bir OF bileşikleri olan metidationun ve diazinonun akut verilmesi ile sıçanların kalp dokusunda, antioksidan enzimlerin aktivitelerinde yaptığı değişiklikler sonucu kalpte hasara neden olduğu ve bu hasarın temelinde MDA artışının önemli rol oynadığı iddia edilmiştir (81).

Organofosfat bileşikleri DNA hasarını da artırabilir. Örneğin OF bileşikleri maruziyeti sonrası insan kromozomlarında boşluk ve kırıklar, ratlarda ise karaciğer ve beyin dokusu kromozomlarının tek ipliklerinde kırıklar görülmüştür. Oksidatif stresteki tüm bu biyomarkerler antioksidanların kullanımı ile potansiyel olarak azaltılabilir (65).

2.4.2. Doku Hasarında Sitokinlerin 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 (82). 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, İnterlökin-1 (İL-1), interferon gama (İFN- 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 (83).

Sitokinlerin hormonlardan farklı yönleri, şekillenmiş moleküller olarak depolanmayıp, doku hasarından sonra hızla ortaya çıkarak organizmada hemodinamik, metabolik ve immünolojik değişiklikler meydana getirmeleridir (82).

Sitokinlerin sekresyonu endotoksinler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel travma ve bazı inflamasyon mediatörleri tarafından stimüle edilir (83).

2.4.2.a. Tümör Nekrozis Faktör-Alfa (TNF- α)

İnflamatuvar 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 (84).

Patolojik süreç içerisinde TNF- α 'nın major kaynağı Langerhans hücreleri, Kupffer 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

stimülanı endotoksinlerdir. Ayrıca ultraviyole ajanlar gibi bazı toksik ajanlar da, direkt olarak TNF- α 'yı stimüle eder (84).

Yapılan çalışmalar TNF- α 'nın 90 dakikada zirve yaptığını ve 18 saat kadar sonra da bazal değere gerilediğini göstermiştir (85).

Tümör Nekrozis Faktör Alfa, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rolünü, hücre uyarımı ve İL-1, İL-6, İL-8, Makrofaj İnflamatuvar Protein-2, Granülosit-Makrofaj Koloni-Stimülatör Faktör, İntraselüler Adezyon Molekülü-1 ve Endotelial Lökosit Adhezyon Molekülü-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin gen regülasyonu ile yapar (84).

İnterlökin-1 ve TNF- α , endotelde “endotelial aktivasyon” olarak isimlendirilen bir grup değişikliği stimüle eder. Bu değişiklikler, adezyon moleküllerinin artmış dışa vurumu, bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sekresyonu, eikazanoidlerin ve NO'nin sentezlenmesi ve endotel trombojenisitesinin artmasıdır. TNF- α ayrıca nötrofillerin agregasyonu ve aktivasyonunu stimüle eder, mezenkimal hücrelerden proteolitik enzimlerin salınımını uyararak doku hasarına neden olur (83).

2.4.2.b. İnterlökin-10 (İL-10)

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 (86,87).

Başlangıçta İL-10, tip 2 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 İFN aktive olmuş monositlerde İL-10 üretimini azaltmaktadır (87).

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 Stimülatör Faktör ve Granülosit-Koloni Stimülatör Faktör üretimini de inhibe eder (87).

İnterlökin-10, makrofajlarda NO sentazın uyarımını ve dolayısı ile inflamasyonda rol oynayan NO 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 Prostaglandin-H Sentaz'ı inhibe ettiği veya azalttığı gösterilmiş olup, bu durum İL-10'un kronik inflamasyonun azaltılmasında da etkili olduğunu gösterir (87).

İnterlökin-10 Sistemik Lupus Eritematozis, Myastenia Gravis, Sjögren Sendromu ve Progressif Sistemik Skleroz'un patogeneğinde etkili olurken; Romatoid Artrit, İnflamatuvar 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 (86,87).

2.5. NON-STEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Narkotik olmayan analjeziklere bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla NSAİİ veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler denilir. Bu grup ilaçların antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukortikoidlerinkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklerinkine göre genellikle zayıftır. Ancak, ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk, bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen

narkoz hali oluşturmamaklarından ağrılı hastalıkların çoğunda tercihen kullanılırlar (23).

Sınıflandırma

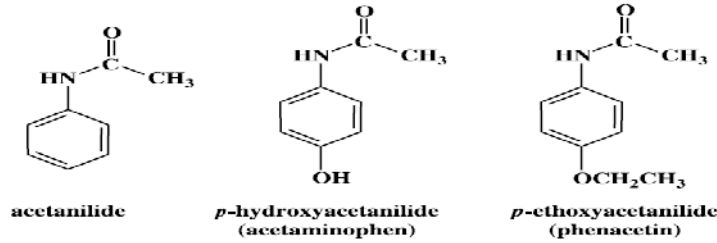
Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar: 1. Salisilatlar, 2. Paraaminofenol türevleri, 3. Pirazolon türevleri, 4. Profenler (fenilpropionik asid türevleri), 5. Fenilasetik asid türevleri, 6. İndolasetik asid türevleri, 7. Fenamik asid türevleri, 8. Oksikamlar ve 9. Diğerleri (23).

2.5.1. PARASETAMOL

Parasetamol yaygın şekilde kullanılan para-aminofenol türevi bir ajandır (7,23,88). Asetaminofen ve N-asetil-P-aminofenol (APAP) olarak da bilinir (89).

2.5.1.a. Farmakolojik Özellikler

Parasetamol bir benzen zincir halkasından oluşur ve bir amid grubunun nitrojen atomu ile bir hidroksil gurubu, para (1,4) paterninde yer değiştirir (7,23,88,90). Parasetamol'ün kimyasal yapısı Şekil III'te gösterilmiştir.



Şekil III: Parasetamol'ün kimyasal yapısı (23).

Parasetamol fenasetin ve fenazopiridin'nin aktif bir metabolitidir. Belirgin antipiretik ve analjezik aktivitenin yanı sıra ASA ya da diğer NSAİİ'lar ile karşılaştırıldığında minimal antiinflamatuvar etkisi de olan bir ilaçtır (7,88).

Parasetamol yaklaşık olarak ASA ile eşit derecede analjezik etki yapar. Antipiretik etkisi de ASA'e yakın güçtedir fakat ASA'ten farklı olarak,

antiinflamatuvar etkinliği oldukça dūřüktür ve bu tür etkinlik gerektiren indikasyonlarda kullanılmaz (23,88,91). Parasetamol ciddi ağruların tedavisinde NSAİİ, opioid analjezikler ya da kombinasyonlarıyla da kullanılabilir. Çok sayıda soğuk algnlığı ve grip tedavilerinde Parasetamol majör bir bileşendir (90).

Antitrombotik etkinliği zayıftır, kanama süresini değiştirmez (23). ASA tromboksanlar gibi pıhtılaşma öncüsü kimyasalların üretimini baskılamak için Parasetamol bunu yapmaz (90).

Parasetamol benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak hipotalamus ve omurilik gibi peroksitlerden fakir ortamda prostoglandin sentezini inhibe edebilir. Analjezik ve antipiretik etkilerinin sırasıyla hipotalamus ve omurilik arka boynuzunda prostoglandin sentez ve saliverilmesini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Periferdeki iltihabi dokular gibi peroksitten zengin ortamda siklooksijenazı inhibe edememesi antiinflamatuvar etkisinin zayıf olmasını açıklayabilir (23,24,88,91).

Parasetamol'un zayıf antiinflamatuvar özelliğinin olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (91,92,93). Bu özelliğine ilave olarak aynı zamanda antioksidan etki de yaptığı ortaya konmuştur (11).

2.5.1.b. Farmakokinetik ve Metabolizma

Oral alımdan sonra Parasetamol gastrointestinal yoldan hızlı ve neredeyse tamamen absorbe edilir ve ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır, erişkinlerde hepatic ekskresyon oranı % 11-37 dir. Olağan oral dozlarını takiben Parasetamol'un yaklaşık olarak % 25'i karaciğerden ilk geçiş yoluyla metabolize edilir. Oral alımı takiben hızlı salınımlı preparatlar da 45 dk içinde zirve kan konsantrasyonlarına ulaşırken, likit preparatlarda bu süre 30 dk'dır. Uzamış salınımlı preparatlarda bu süre 1-2 saate kadar uzar. Uzamış salınımlı formülasyonlar 6 ila 8 saat için 10-20 mcg/ml düzeyinde terapötik düzeylerini devam ettirir ve plazma proteinlerine güçlü şekilde bağlanmazlar (%25). Parasetamol relatif şekilde uniform olarak birçok vücut sıvısında dağılır.

Terapötik dozlardan sonra ilacın %90-100'ü ilk gün içinde idrarda tespit edilebilir. Oral biyoyararlanımı % 60-89'dur. Dağılım volümü erişkinlerde 1-2 L/kg, çocuklarda ise 0.7-1 L/kg'dır (7,24,88,91,94).

Mutad dozda Parasetamol'ün yarılanma ömrü 2.4 saattir, non-linear eliminasyon kinetiği göstermesi nedeniyle aşırı dozda 7.3 saate kadar yarılanma ömrü uzayabilir (23,91). Parasetamol primer olarak karaciğerde metabolize edilerek, idrarda atılabilen inaktif sülfat ve glukoronid metabolitlerine dönüştürülür (90,91).

Parasetamol'ün eliminasyonu neredeyse tamamen böbrekler yoluyla olur. Orta derecede lipit soluble bir zayıf organik asit olarak Parasetamol glomerüler filtrasyon ile bunu takip eden aşırı tübüler reabsorbsiyona maruz kalır. Bununla beraber yüksek derecede polar glukronit ve sülfat konjugatları aktif şekilde tübüllerden sekrete edilir (91).

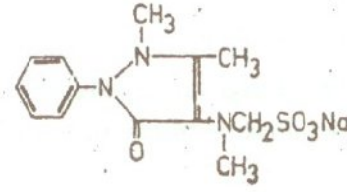
Parasetamol, hafif ve orta şiddetli ağrılar ile ağrının ateşe eşlik ettiği tüm klinik durumlarda kullanılır (23).

2.5.2. METAMİZOL SODYUM (DİPİRON)

Metamizol pirazolon türevi ilaçlar içerisinde yer alır. Metamizol'ün güçlü analjezik etkiye sahip olmanın yanı sıra antipiretik ve zayıf antiinflamatuvar etkisi de vardır. Metamizol'ün bilinen diğer isimleri dipiron, noramidopirin metansülfonat sodyum ve analgindir (23).

2.5.2.a. Farmakolojik Özellikler

Metamizol, Aminopirin'in 4-metilaminometansülfonat sodyum türevidir (23). Metamizol'ün kimyasal yapısı Şekil IV'te gösterilmiştir.



Şekil IV: Metamizol Sodyum'un kimyasal yapısı (23).

Metamizol, yarım yüzyıldan fazla bir zamandır kullanılan bir ilaç olmasına rağmen farmakolojik özellikleri, güncel kavramlar bağlamında ancak son zamanlarda incelenmeye başlanılmıştır. Siklooksijenaz inhibitörü etkinliği ve antiinflamatuvar etkinliği zayıf, fakat analjezik etkinliği oldukça güçlüdür. Antinösetif etkisi opioid antagonisti nalokson ile kısmen inhibe edilebilir (23,93). Metamizol'un aynı zamanda antioksidan özelliğinin de olduğu ortaya konmuştur (10). Analjezik etkisinin santral bir komponentinin olduğu bulunmuştur. Periakuaduktal gri maddeden omuriliğe inen ağrı inhibitörü yolları aktive eder (23, 93).

2.5.2.b. Farmakokinetik ve Metabolizma

Suda kolay çözünür; bu nedenle injeksiyonluk preparat yapılmaya elverişlidir. Ağızdan alındığında mide suyu içinde nonenzimatik olarak ve hızlı bir şekilde aktif metaboliti olan 4-metilaminoantipirin (4-MAA)'e dönüşür ve o şekilde mide-barsak kanalından absorbe edilir. İntravenöz verildiğinde kanda hemen bu metabolite dönüşür. Mide barsak kanalından absorpsiyon oranı % 85 dolayındadır (23, 95).

4-metilaminoantipirin karaciğerde 4-formilaminoantipirin ve 4-aminoantipirin'e dönüştürülür, son metaboliti N-asetilasyona uğrar. 4-MAA'nın eliminasyon yarılanma ömrü 2.6-3.5 saat kadardır. Metabolitlerin büyük kısmı böbreklerden atılır. Bazen böbrekte rubazon asidi metabolitlerinin oluşmasından dolayı idrarı kırmızıya boyar. Analjezik etkinliği ASA'ten yüksektir. Bazı incelemelerde ise Meperidin'e eşit bulunmuştur. Antispazmodik etki potansiyeli de vardır (23, 95).

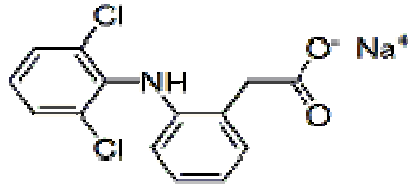
Ağızdan bir kezde 500-1000 mg verilir. Günde beş grama kadar verilebilir. % 50'lik injeksiyonluk solüsyonları 1,2 ve 5 ml'lik ampuller halinde bulunur. 0.5-2.5 gram dozunda intramüsküler injekte edilir. İV yoldan yavaş olarak injekte edilirse de bu yoldan kullanılması seyrek de olsa anafilaktoid şoka neden olduğu için pek tavsiye edilmez. Gerekirse İV yoldan 1 g'ı aşmayan dozda yavaş injekte edilerek verilebilir. Uzun süre kullanılacaksa kan hücrelerinin sayısı periyodik olarak izlenmelidir. Metamizol şiddetli veya dirençli ağrı ve ateşin eşlik ettiği klinik tablolarda kullanılır (23).

2.5.3. DİKLOFENAK SODYUM (Na)

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili bir fenilasetik asid türevidir (23).

2.5.3.a. Farmakolojik Özellikleri:

Diklofenak Na'un (2-[2-(2,6-dichlorophenyl) aminophenyl]ethanoic acid) kimyasal yapısı Şekil V'te gösterilmiştir.



Şekil V: Diklofenak Na'un kimyasal yapısı (23).

Diklofenak Na, siklooksijenaz inhibisyonuyla prostoglandin sentezini azaltır. Romatoid artrite karşı ASA ve İndometazin kadar ve osteoartrite karşı da İndometazin derecesinde etkili bulunmuştur. İbuprofen, Naproksen ve Sulindak gibi hastalar tarafından nisbeten iyi tolere edilen bir ilaçtır (23,96,97).

Diklofenak Na'un antiinflamatuvar etkilerini kısmen, iltihaplı dokuda aktif oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe etmesi ile veya oluşmaları bağlayıp inaktive etmesi ile ilişki gösterdiği saptanmıştır (23,96,97). Diklofenak Na'un antioksidan aktivitesinin de olduğu ortaya konmuştur (98).

2.5.3.b. Farmakokinetik ve Metabolizması:

Mide-barsak kanalından tam olarak ve çabuk absorbe edilir. Maksimum plazma düzeyine 1.5-2 saatte erişir. Plazma proteinlerine fazla bağlanır. Birlikte ASA verilirse Diklofenak Na'un plazma düzeyini belirgin şekilde azaltır. Karaciğerde esas olarak hidrosillenmek ve konjügasyon suretiyle inaktive edilir. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden atılır. Eliminasyon yarılanma ömrü 1.2-1.8 saat kadardır (23,96,97).

Erişkinlere başlangıçta günde üç kez 25-50 mg dozunda ağızdan verilir; sonra azaltılır. Yemeklerde verilebilir. Diklofenak Na İM olarak 75 mg dozunda günde 1-2 kez injekte edilebilir. Çocuklarda günlük dozu 1-3 mg/kg'dır. Rektal yoldan süpozituar şeklinde de uygulanabilir. Yan tesirleri ASA ve İndometazin'e benzer, fakat daha seyrek görülür ve genellikle daha hafif olur. Tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda yan etki oluşturur. Yan etkilerinin çoğu GİS ile ilgilidir. Nadir de olsa Aplastik Anemi yapabilir (23).

Diklofenak Na tüm akut ağrılı ve inflamatuvar durumlarda kullanılabilir. Romatoid Artrit, Osteoartrit, Ankilozan Spondilit ve diğer dejeneratif eklem hastalıklarının şiddetli akut ağrıları veya tedavi başlangıcında; miyalji, lumbalji, siyatalji gibi eklem dışı romatizma ve omurganın ağrılı durumlarında; postoperatif ve postravmatik ağrılı ve inflamatuvar hallerde; ayrıca akut gut ataklarında, böbrek ve safra koliklerinde endikedir (23).

Bu üç ilacın da kullanım endikasyonları dikkate alındığında, OF zehirlenmesi mevcut endikasyonlar içerisinde geçmemektedir. Ancak klinik kullanımda bu ilaçlar OF zehirlenmesi olan hastalarda başka endikasyonlarda (ağrı, ateş gibi) kullanılmaktadır. Ancak klinisyenler için hangi ilacın hangi endikasyonlarda tercih edilmesi gerektiği ile ilgili yönlendirici veriler yoktur. Bu çalışmanın bu konudaki eksikliği gidermeye yönelik değerli katkılarının olacağına inanmaktayız.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Fonunun desteği ile (Proje no: 08 TIP 17) Kocatepe Üniversitesi Hayvancılık Araştırma Merkezinde (KÜHAM) ve Fen-Edebiyat Fakültesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı. Hayvan deneyleri için, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı (İzin No: B.30.2.AKÜ.0.8Z.00.00/188).

3.1. KİMYASALLAR

Fenthion (Lebaycid®, Bayer Crop Science, East Hawthorn, Australia), Metamizol (Novalgin amp® 1 g/2 ml, Aventis Pharma İlaç Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye), Parasetamol (Perfalgan flk.® 1 g/100 ml, Bristol-Myers Squibb İlaç Sanayi A.Ş., New York, USA), Diklofenak Na (Voltaren amp.® 75 mg/3 ml, Novartis İlaç Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye) ticari olarak elde edildi. Glutatyon Peroksidaz (GPx); Glutathione Peroxidase Assay Kit Ransod Ransel 8x20 ml No.RS505, Süperoksit Dismutaz (SOD); Ransod Superoxidase Dismutase Kit 5x20 ml No.SD125 (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, U.S.A) kitleri ile İL-10 ve TNF- α ; ELISA-Bender MedSystems Austria Marka kitler kullanıldı. Hidrojen peroksit, Tiyobarbitürik asit, Fosfat buffer, Buthylated hidroksitoluen, Triklorasetik asit, EDTA, 5,5-ditiyo-bis-2- nitrobenzoik asit (DTNB) solüsyonu, disodyum hidrojen fosfat, parafenilendiamin, sodyum azide, 2,4-dinitrofenilhidrazin, etanol, hegzan, sodyum nitrit, sodyum nitrat, sulfanilamid, tetrazolium klorid, N-(1-naphthyl) etilendiamin dihidroklorid ve vanadium(III) klorid, hematoxylin, entellan (Sigma-Aldrich Chemical Co. St. Louis, Mo USA) ticari olarak elde edildi.

3.2. HAYVANLAR

Çalışmamızda altı aylık ve kiloları 200-260 gr arasında değişen toplam 40 adet dişi, Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edildi ve çalışmadan bir hafta öncesinde rastgele örnekleme metodu ile gruplara ayrılarak özel kafeslerde

tutuldu. KÜHAM'da standart laboratuvar koşullarında ve özel laboratuvar yemi ile beslenerek oda ısısında saklandı. Araştırma, US National Institutes of Health (NIH Publication no.85-23 revised 1996) tarafından yayınlanmış laboratuvar hayvanlarının korunması ve kullanımı kurallarına uygun olarak yürütüldü.

3.3. DENEY PLANI

Araştırmanın deneysel bölümü aynı araştırmacılar tarafından yapıldı. Ratlar randomize olarak sekizer rattan oluşan beş gruba ayrıldı. Sham grubundaki ratlar hiçbir madde verilmeden deneye dahil edildi. Grup II'deki ratlara İP yoldan Fenthion (0.2 gr/kg) verilerek OF zehirlenmesi oluşturulduktan bir saat sonra İP yoldan tek doz serum fizyolojik (ilaçların verildiği hacimde) uygulandı. Bu gruptaki ratlara hiçbir tedavi uygulanmadı. Grup III'deki ratlara İP yoldan Fenthion (0.2 gr/kg) verilerek OF zehirlenmesi oluşturulduktan bir saat sonra İP yoldan tek doz Metamizol (40 mg/kg) verildi. Grup IV'deki ratlara İP yoldan Fenthion (0.2 gr/kg) verilerek OF zehirlenmesi oluşturulduktan bir saat sonra İP yoldan tek doz Parasetamol (10 mg/kg) verildi. Grup V'deki ratlara İP yoldan Fenthion (0.2 gr/kg) verilerek OF zehirlenmesi oluşturulduktan bir saat sonra İP yoldan tek doz Diklofenak Na (5 mg/kg) verildi.

Çalışmanın 24. saatinde ratlara İM yolla 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin ile anestezi uygulandı. Batın orta hattın açıldı. Aortadan serolojik analizler için kan örnekleri alındı. Sonrasında kan çekme metodu ile sakrafiye edilen ratların hemen kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, beyin ve pankreaslarından doku örnekleri alındı.

3.4. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Deneklerden alınan kan örneklerinden aynı gün biyokimya laboratuvarında oksidan (Tam kan ve dokuda; MDA), enzimatik olan antioksidanlar (Eritrosit düzeyinde; SOD, GPx, CAT) ve enzimatik olmayan antioksidanlar (Tam kan ve dokuda; GSH, Serumda; Askorbik Asit, Retinol, Karoten ve Seruloplazmin) Shimadzu UV-1700 marka cihaz ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak çalışıldı. Serum İL-10 ve TNF- α düzeyleri ise ELISA- Bender MedSystems

Austria Marka kit kullanılarak ELİSA yöntemi ile çalışıldı. GPx; Glutathione Peroxidase Assay Kit Randox Ransel 8x20 ml No.RS505, SOD; Ransod Superoxidase Dismutase Kit 5x20 ml No.SD125 (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, U.S.A) kitleri ile ölçüldü.

3.4.1. Kanda Yapılan Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler için kan örnekleri aortadan alınarak heparinize edilmiş ve normal tüplerde toplandı. Heparinize edilmiş tüplerde toplanan tam kan aynı gün içinde tam kan MDA ve GSH düzeylerinin ölçümü için çalışıldı. Heparinize edilmeden polystyrene tüplere alınan kan pıhtılaştıktan sonra +4 °C de 10 dakika 1000 rpm'de santrifüj edildi ve serum EDTA ile yıkanmış pasteur pipetleri kullanılarak alındı. Heparinize eritrositler pH 7.4 de fosfat tamponlu salin ile üç defa yıkandı. Elde edilen bu serum ve eritrosit örnekleri analiz zamanına kadar -70 °C de polystyrene plastik tüplerde saklandı.

Serum vitamin C (askorbik asit), Retinol (vitamin A), β Karoten aktiviteleri ve aynı zamanda GSH konsantrasyonu spektrofotometre (Jenway 6305 UV/Vis) ile çalışıldı. GSH konsantrasyonunun ölçümü için tam kanın çözülmesinden ve presipitatın kaldırılmasından sonra disodyum hidrojen fosfat ve DTNB solüsyonu eklendi ve renk formasyonu 412 nm de okundu ve sonuçlar mg/dl olarak belirtildi (51). Serum vitamin C (askorbik asit) düzeyi 2,4-dinitrophenylhydrazine ile derivatizasyondan sonra değerlendirildi. β Karoten düzeyleri 425 nm de ve Retinol düzeyleri 325 nm de serum:ethanol:hexane'nın sırasıyla 1:1:3 oranında etkileşiminden sonra belirlendi. Oksidatif stresin önemli bir belirleyicisi olarak MDA düzeyleri Jain ve arkadaşlarının metoduna uygun şekilde ölçüldü. Bu metodun prensibi MDA ile thiobarbituric asitin reaksiyonu esnasında meydana gelen rengin spektrofotometrik olarak ölçümüne bağlıdır (99). Thiobarbituric asit reaktif içeriklerinin konsantrasyonları thiobarbituric asit-malondialdehyde kompleksinin beraber absorbansı tarafından hesaplandı ve sonuçlar nmol/ml olarak belirtildi.

Gulutasyon Peroksidaz, SOD ve CAT gibi plazma antioksidan enzim düzeylerinin ölçümü Lee ve arkadaşlarının önceden tanımladığı metotlara göre yapıldı (100). GPx düzeyleri Glutathione Peroxidase Assay Kit Ransel 8x20 ml No.RS505 ticari kiti ile çalışıldı. GPx aktivitesi spektrofotometrik olarak 340 nm de ölçüldü. Burada hidrojen peroksit varlığında GPx in glutasyonu okside etmesinden faydalanıldı. Değerler U/mg protein olarak belirtildi. SOD düzeyleri Ransod Superoxidase dismutase 5x20 ml No.SD125 ticari kiti ile çalışıldı. 505 nm de süperoksit radikallerinin 2-iodophenyl-3-nitrophenol-5-phenyl tetrazolium chloride ile reaksiyonu ölçüldü. Katalaz düzeyleri, Sigma-Aldrich Chemical Co. St. Louis, Mo USA den sağlanan kitler ile ölçüldü. Katalaz aktivitesi bir dakika içinde 1µMol hidrojen peroksiti ayrıştırmak için gerekli enzim miktarı tanımlanarak ölçülmüştür. Hidrojen peroksitin ayrışması bir dakika içinde 240 nm de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Seruloplazmin paraphenylenediamine nin oksidasyonunu katalizler bu reaksiyonun hızı ise spektrofotometrik ölçümlerle ölçüldü. Bu ölçüm için sodyum asetat tamponunun 0.67 mL si ve paraphenylenediamine solüsyonunun 0.33 mL si ile serumun 25 µL si karıştırıldı ve 35 °C de 610 nm dalga boyunda, 5 dakikalık süreyle 30 saniyelik aralarda optik dansiteler ölçüldü. Beş dakika civarında 610 nm deki optik dansitelerdeki değişim hesaplandı (101).

3.4.2. Dokuda Yapılan Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analiz için -70 °C de saklanan dokular SF ile yıkandı ve tartıldı. 1/10 oranında dilüe edildi. Sonrasında homojenizatörle 9600 devir/dk'da 60 saniye süreyle mekanik olarak homojenize edildi. Burada parçalanmış numuneler 30 saniye süreyle sonifikasyon işlemine tabi tutuldular. Bu süre sonunda elde edilen % 10'luk homojenatlar, +4°C'de 10 dakika süreyle 5000 rpm'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Bu süpernatantlarda, GSH ve MDA aktiviteleri çalışıldı. Doku biyokimyasal değerlendirmelerinde de serumda kullanılan kit ve yöntemler kullanıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen bulguların (İL-10, TNF- α , Askorbik Asit, Karoten, Retinol, Seruloplazmin, CAT, SOD, GPx, MDA ve GSH) istatistik hesaplamaları SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler “ortalama \pm standart sapma” olarak ifade edildi ($X \pm SD$). Gruplarda varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlendi. İstatistik anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu deneysel çalışmada Sham (Grup I), Grup II (SF+OF), Grup III (Metamizol+OF), Grup IV (Parasetamol+OF) ve Grup V (Diklofenak Na+OF) gruplarında elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

4.1. KANDA BİYOKİMYASAL DEĞERLER

4.1.1. Tam Kanda MDA ve GSH, Serumda Askorbik Asit, Karoten, Retinol, Seruloplazmin, Eritrosit Düzeyinde SOD, GPX ve CAT Değerleri

Tablo IV: Tam Kanda MDA ve GSH, Serumda Askorbik Asit, Karoten, Retinol, Seruloplazmin, Eritrosit Düzeyinde SOD, GPX, CAT Değerleri

GRUPLAR	GRUP I (SHAM)	GRUP II (SF+OF)	GRUP III (MTL+OF)	GRUP IV (PRS+OF)	GRUP V (DFK+OF)
MDA (nmol/ml)	2.65 ± 0.4	4.44 ± 0.3 ^c	3.9 ± 0.2 ^{ce}	4.03 ± 0.3 ^{cd}	4.44 ± 0.2 ^c
GSH (mg/dl)	34.13 ± 5.7	49.84 ± 4.2 ^c	51.69 ± 4.4 ^c	53.76 ± 3.2 ^c	49.97 ± 5.6 ^c
Askorbik Asit (mg/dl)	2.75 ± 0.3	2.35 ± 0.1 ^a	2.81 ± 0.3 ^e	2.65 ± 0.2	3.20 ± 0.3 ^{af}
Karoten (µg/dl)	21.47 ± 2.2	14.29 ± 0.6 ^c	14.41 ± 0.6 ^c	14.53 ± 0.8 ^c	14.45 ± 0.9 ^c
Retinol (µg/dl)	60.44 ± 4.4	42.81 ± 4.7 ^c	50.49 ± 4.1 ^{bd}	49.32 ± 3.9 ^{cd}	44.54 ± 4.1 ^c
Seruloplazmin (mg/dl)	46.07 ± 7.4	70.21 ± 7.1 ^c	73.46 ± 6.6 ^c	75.45 ± 8.5 ^c	47.77 ± 7.4 ^f
SOD (U/ml)	192.28 ± 5.8	205.34 ± 9.3 ^a	194.42 ± 4.3 ^d	196.88 ± 7.8	196.79 ± 5.9
GPx (U/L)	4928.00 ± 317.9	6983.43 ± 766.4 ^c	5722.86 ± 785.7 ^c	6194.14 ± 572.1 ^b	6623.50 ± 361.6 ^c
Katalaz (kU/L)	2246.66 ± 309.9	3559.47 ± 456.5 ^c	2837.99 ± 355.6 ^d	3219.9 ± 568.1 ^b	2719.69 ± 444.0 ^d

^a: Sham'den farklıdır (p<0.05)

^b: Sham'den farklıdır (p<0.01)

^c: Sham'den farklıdır (p<0.001)

^d: SF+OF'den farklıdır (p<0.05)

^e: SF+OF'den farklıdır (p<0.01)

^f: SF+OF'den farklıdır (p<0.001)

p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a, b, c: Grup I'e olan farkı gösterir. d, e, f: Grup II'e olan farkı gösterir.

OF: Organofosfat, SF: Serum Fizyolojik, MTL: Metamizol, PRS: Parasetamol, DFK: Diklofenak Na

Malondialdehid'e bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü (p<0.001). Grup II'ye göre Grup III ve IV'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir

şekilde azaldığı tespit edildi (Sırası ile; $p<0.01$, $p<0.05$). Ancak en fazla azalmanın Metamizol ile tedavi edilen Grup III'de olduğu saptandı. Grup II'ye göre Grup V'deki MDA değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo IV).

İndirgenmiş Glutatyon'a bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki GSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü ($p<0.001$). Grup II'ye göre Grup III, IV ve V'de GSH düzeylerinde azda olsa bir artış olmasına karşın bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). En fazla artışın Parasetamol ile tedavi edilen Grup IV'de olduğu tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo IV).

Askorbik Asit'e bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki Askorbik Asit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü ($p<0.05$). Grup II'ye göre Grup III ve Grup V'deki Askorbik Asit düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi (Sırası ile; $p<0.01$, $p<0.001$). Askorbik Asit düzeylerindeki Grup IV'deki artışın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Tedavi gruplarına bakıldığında en fazla artmanın görüldüğü Grup V'de olduğu tespit edildi (Tablo IV).

Karoten'e bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki Karoten değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü ($p<0.001$). Grup II'ye göre Grup III, IV ve V'de Karoten değerlerinde bir artış saptanmasına karşın bu artışın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo IV).

Retinol'e bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki Retinol değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü ($p<0.001$). Grup II'ye göre Grup III ve IV'deki Retinol değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.05$). Grup II'ye göre Grup V'deki Retinol değerlerindeki artmanın ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı ($p>0.05$). Retinol değerlerindeki en fazla artmanın Grup III'de olduğu tespit edildi (Tablo IV).

Seruloplazmin'e bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki Seruloplazmin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($p<0.001$). Grup II'ye göre Grup III ve IV'deki Seruloplazmin değerlerinde istatistiksel olarak anlamsız bir artış saptandı ($p>0.05$). Buna karşın Grup V'deki Seruloplazmin değerlerinin, Grup III ve IV'ün aksine artmayıp, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo IV).

Süperoksid Dismutaz'a bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki SOD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü ($p<0.05$). Grup II'ye göre Grup III'deki SOD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). Grup II'ye göre Grup IV ve V'deki SOD değerlerinin azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo IV).

Glutasyon Peroksidaz'a bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki GPx değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü ($p<0.001$). Grup II'ye göre Grup IV ve V'deki GPx değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Grup II'ye göre Grup III'deki GPx değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo IV).

Katalaz'a bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki CAT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü ($p<0.001$). Grup II'ye göre Grup IV'deki CAT değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Grup II'ye göre Grup III ve Grup V'deki CAT değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo IV).

4.1.2. Serum İL-10 ve TNF- α Değerleri

Tablo V: Serum İL-10 ve TNF- α Değerleri

GRUPLAR	GRUP I (SHAM)	GRUP II (SF+OF)	GRUP III (MTL+OF)	GRUP IV (PRS+OF)	GRUP V (DFK+OF)
İL-10 (pg/ml)	18.88 \pm 3.0	19.45 \pm 2.6	25.94 \pm 2.6 ^{b e}	26.62 \pm 2.6 ^{c f}	28.1 \pm 3.1 ^{c f}
TNF- α (pg/ml)	16.93 \pm 1.5	26.70 \pm 3.6 ^c	21.69 \pm 1.5 ^{a e}	18.66 \pm 2.1 ^f	18.45 \pm 1.3 ^f

^a: Sham'den farklıdır (p<0.05)

^b: Sham'den farklıdır (p<0.01)

^c: Sham'den farklıdır (p<0.001)

^d: SF+OF'den farklıdır (p<0.05)

^e: SF+OF'den farklıdır (p<0.01)

^f: SF+OF'den farklıdır (p<0.001)

p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a, b, c: Grup I'e olan farkı gösterir. d, e, f: Grup II'e olan farkı gösterir.

OF: Organofosfat, SF: Serum Fizyolojik, MTL: Metamizol, PRS: Parasetamol, DFK: Diklofenak Na

İnterlökin-10'a bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki İL-10 değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05). Grup II'ye göre Grup III, IV ve V'deki İL-10 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi (Sırası ile; p<0.01, p<0.001, p<0.001). En fazla artışın ise Grup V'te olduğu saptandı (Tablo V).

Tümör Nekrozis Faktör Alfa'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki TNF- α değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı (p<0.001). Grup II'ye göre Grup III, IV ve V'deki TNF- α değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi (Sırası ile; p<0.01, p<0.001, p<0.001). Tedavi grupları arasında en fazla azalışın Diklofenak Na ile tedavi edilen Grup V'te olduğu saptandı (Tablo V).

4.2. DOKU DÜZEYİNDE BİYOKİMYASAL DEĞERLER

4.2.1. Doku Düzeyinde MDA Değerleri

Tablo VI: Doku Düzeyinde MDA (nmol/ml) Değerleri

GRUPLAR	GRUP I (SHAM)	GRUP II (SF+OF)	GRUP III (MTL+OF)	GRUP IV (PRS+OF)	GRUP V (DFK+OF)
KARACİĞER	11.55 ± 1.2	39.58 ± 4.7 ^c	37.01 ± 8.0 ^c	42.85 ± 8.4 ^c	23.80 ± 5.9 ^{b f}
BÖBREK	41.91 ± 5.9	62.34 ± 7.5 ^c	42.74 ± 6.9 ^f	60.77 ± 10.2 ^b	66.71 ± 7.6 ^c
AKCİĞER	25.64 ± 5.9	43.42 ± 9.1 ^c	20.56 ± 5.1 ^f	22.51 ± 4.6 ^f	25.84 ± 6.0 ^f
BEYİN	52.57 ± 5.9	73.09 ± 10.6 ^b	42.91 ± 9.1 ^f	53.43 ± 8.2 ^e	53.98 ± 7.3 ^e
KALP	15.21 ± 2.8	19.91 ± 4.6 ^a	19.24 ± 2.0	17.76 ± 2.3	16.10 ± 1.5
PANKREAS	6.04 ± 2.1	8.74 ± 1.7 ^a	7.77 ± 1.4	8.42 ± 1.6	8.97 ± 0.9 ^a

^a: Sham'den farklıdır (p<0.05)

^b: Sham'den farklıdır (p<0.01)

^c: Sham'den farklıdır (p<0.001)

^d: SF+OF'den farklıdır (p<0.05)

^e: SF+OF'den farklıdır (p<0.01)

^f: SF+OF'den farklıdır (p<0.001)

p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a, b, c: Grup I'e olan farkı gösterir. **d, e, f:** Grup II'e olan farkı gösterir.

OF: Organofosfat, **SF:** Serum Fizyolojik, **MTL:** Metamizol, **PRS:** Parasetamol, **DFK:** Diklofenak Na

Karaciğer dokusunda MDA'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi (p<0.001). Grup II'ye göre Grup III ve IV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Buna karşın Grup V'teki MDA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalma tespit edildi (p<0.001) (Tablo VI).

Böbrek dokusunda MDA'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi (p<0.001). Grup II'ye göre, Grup III'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi (p<0.001). Grup II'ye göre Grup IV'deki MDA değerlerinin de azaldığı görüldü, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamsız olsa da, Grup II'ye göre Grup V'deki MDA değerlerinin arttığı görüldü (p>0.05) (Tablo VI).

Akciğer dokusunda MDA'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0.001$). Grup II'ye göre Grup III, IV ve V' deki MDA değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). Ancak en fazla azalmanın Metamizol ile tedavi edilen Grup III' te olduğu saptandı (Tablo VI).

Beyin dokusunda MDA'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0.01$). Grup II'ye göre Grup III, IV ve V'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi (Sırası ile; $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.01$). Ancak, en fazla azalmanın Metamizol ile tedavi edilen Grup III'te olduğu saptandı (Tablo VI).

Kalp dokusunda MDA'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0.05$). Grup II' e göre Grup III, IV ve V' de MDA değerlerinde bir azalma olmasına rağmen bu azalmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Ancak; her ne kadar istatistiksel olarak anlamsız tespit edilmiş olsa da en fazla azalmanın Diklofenak Na ile tedavi edilen Grup V'te olduğu saptandı (Tablo VI).

Pankreas dokusunda MDA'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki MDA değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0.05$). Grup II'ye göre Grup III ve IV'deki MDA değerlerinde bir azalma olmasına karşın bu azalmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Grup II'ye göre Grup III ve IV'ün aksine Grup V'deki MDA değerlerinin arttığı ve bu artmanın da istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı ($p>0.05$) (Tablo VI).

4.2.2. Doku Düzeyinde GSH Değerleri

Tablo VII: Doku Düzeyinde GSH (mg/dl) Değerleri

GRUPLAR	GRUP I (SHAM)	GRUP II (SF+OF)	GRUP III (MTL+OF)	GRUP IV (PRS+OF)	GRUP V (DFK+OF)
KARACİĞER	32.85 ± 3.4	53.28 ± 2.6 ^c	54.16 ± 2.6 ^c	52.30 ± 1.9 ^c	53.44 ± 2.3 ^c
BÖBREK	186.43 ± 9.0	200.00 ± 6.8 ^a	200.80 ± 3.7 ^b	202.40 ± 8.8 ^b	211.20 ± 7.6 ^{c,e}
AKCİĞER	159.73 ± 6.8	179.20 ± 4.2 ^c	185.20 ± 6.0 ^c	186.00 ± 5.5 ^c	186.80 ± 3.8 ^{c,d}
BEYİN	200.00 ± 3.4	195.20 ± 4.8	202.00 ± 5.9 ^d	198.00 ± 4.0	198.80 ± 4.3
KALP	180.27 ± 5.6	182.00 ± 3.2	180.00 ± 5.9	182.00 ± 4.7	181.60 ± 5.3
PANKREAS	235.13 ± 13.0	190.80 ± 12.4 ^c	202.80 ± 10.3 ^b	203.20 ± 11.2 ^b	203.20 ± 18.5 ^b

^a: Sham'den farklıdır (p<0.05)

^b: Sham'den farklıdır (p<0.01)

^c: Sham'den farklıdır (p<0.001)

^d: SF+OF'den farklıdır (p<0.05)

^e: SF+OF'den farklıdır (p<0.01)

^f: SF+OF'den farklıdır (p<0.001)

p<0.05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirildi.

a, b, c: Grup I'e olan farkı gösterir. d, e, f: Grup II'e olan farkı gösterir.

OF: Organofosfat, SF: Serum Fizyolojik, MTL: Metamizol, PRS: Parasetamol, DFK: Diklofenak Na

Karaciğer dokusunda GSH'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki GSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi (p<0.001). Grup II'ye göre Grup IV'deki GSH değerlerinde bir azalma olmasına karşın bu azalmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi (p>0.05). Grup II'ye göre Grup IV'ün aksine Grup III ve V'deki GSH değerlerinin arttığı ve bu artmanın da istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı (p>0.05) (Tablo VII).

Böbrek dokusunda GSH'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki GSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi (p<0.05). Grup II'ye göre Grup III ve IV'deki GSH değerlerinin arttığı ve bu artmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi (p>0.05). Grup II'ye göre Grup V'deki GSH değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı (p<0.01) (Tablo VII).

Akciğer dokusunda GSH'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki GSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi (p<0.001).

Grup II'ye göre Grup III ve IV'deki GSH değerlerinin arttığı ve bu artmanın istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Grup II'ye göre Grup V'deki GSH değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$) (Tablo VII).

Beyin dokusunda GSH'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki GSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamsız bir şekilde azaldığı görüldü ($p>0.05$). Grup II'ye göre Grup III'deki GSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Grup II'ye göre Grup IV ve V'deki GSH değerlerinde de bir artış olmasına karşın bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo VII).

Kalp dokusunda GSH'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki GSH değerlerinde bir artış olmasına karşın bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Grup II'ye göre Grup III, IV ve V'deki GSH değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo VII).

Pankreas dokusunda GSH'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki GSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Grup II'ye göre Grup III, IV ve V'de GSH değerlerinde bir artışın olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). GSH değerlerindeki en fazla artışın Grup III'te olduğu gözlemlendi (Tablo VII).

5. TARTIŞMA

Organofosfat bileşiklerinin memelilerdeki ana toksik etkilerinin, iskelet kaslarının nöromusküler bileşke ve kolinerjik sinapslardaki AChE inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; OF toksisitesinin mekanizmasında oksidatif stresin de önemli bir rolü vardır (36, 102).

Dokulardaki serbest oksijen (O_2), H_2O_2 , süperoksid anyonları (O_2^-) ve hidroksil radikalleri (HO^\cdot) gibi ROS düzeyi endojen enzimatik (SOD, GPx, CAT, Glutasyon S-transferaz) ve/veya nonenzimatik (GSH) antioksidan savunma sistemleri ile kontrol edilir. Dokularda, ROS düzeyi endojen antioksidan defans sisteminin kapasitesini aştığında, oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki kritik denge bozulur ve ROS ile ilişkili doku hasarları ortaya çıkar. ROS biyolojik makromoleküller ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonu, enzim inaktivasyonu veya DNA hasarına yol açabilir. (36,102).

Büyükokuroğlu M.E. ve ark.'nın yaptığı çalışma ve yapılan diğer bazı çalışmalarda OF toksisitesinin mekanizmasında oksidatif stresin önemli bir komponent olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, OF intoksikasyonunda bazı antioksidanlar ile yapılan tedaviler ile mortalite oranlarının ve oksidatif stresin azaldığı da gösterilmiştir (36,102).

Lipid peroksitlerinin artmasının; oksidatif stres durumunda hücre fonksiyonlarının azalmasında major etken olduğuna inanılır. Artmış MDA düzeyleri, lipid peroksidasyonunun en önemli ve en sık kullanılan indikatörüdür. Yapılan son çalışmalar ile OF toksisitesini takiben kan ve doku düzeyinde MDA'nın arttığı gösterilmiştir (36).

Altuntaş I. ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; gönüllü erkeklerden venöz kan almışlar ve in vitro olarak değişik konsantrasyonlarda Fosalone (Phosalone) (OF) maruz bırakmışlar. OF maruziyeti sonrası eritrositlerde artmış lipid

peroksidasyonunun bir göstergesi olarak MDA düzeylerinin arttığını bulmuşlardır (103). Büyükokuroğlu M.E. ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda kanda MDA düzeylerinin arttığını ve Dantrolen tedavisi ile de MDA'daki bu artışın engellendiğini ortaya koymuşlardır (36). Yine Büyükokuroğlu M.E. ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada, Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda kanda MDA düzeylerinin arttığını ve profilaktik ve terapötik Melatonin tedavisi ile MDA'daki bu artışın engellendiğini tespit etmişlerdir (33). Benzer şekilde Yürümez Y. ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada da, Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda MDA düzeylerinin arttığı ve bu artışın profilaktik ve terapötik olarak verilen N-asetil sistein (NAC) tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda da litatürle uyumlu olarak, OF ile indüklenmiş oksidatif stresin göstergesi olarak toksikasyon oluşturduğumuz ratlarda MDA düzeyleri artmış olarak bulundu. Bu artışın Metamizol ve Parasetamol tedavisi ile engellendiği gözlemlendi. Etkinlik bakımından ise Metamizol'un Parasetamol'e oranla daha etkin olduğu tespit edildi. Buna karşın Diklofenak Na'un MDA'daki artışı engellemede yetersiz kaldığı saptandı.

İndirgenmiş Glutasyon, thiol içeren bir tripeptiddir ve önemli bir hücrel antioksidandır. Reaktif oksijen ve metabolitlerin temizlenmesinde çeşitli biyolojik fonksiyonları vardır (DNA ve protein sentezi gibi). Aynı zamanda GSH, antioksidan ve detoksifikasyon enzimi olan GPx için substrat gibi de davranır. Aşırı lipid peroksidasyonu GSH tüketimine sebep olabilir veya GSH'daki azalma, artmış lipid peroksidasyonu ile sonuçlanabilir. Bazen de artmış oksidatif strese karşı gelişen adaptif cevap olarak GSH düzeyi dokularda artabilir (36,102).

Yürümez Y. ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda GSH düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Tedavi amacı ile verilen NAC'ın GSH'daki bu azalmayı engellediğini saptamışlardır (102).

Altuntaş I. ve ark. değişik konsantrasyonlarda Fosalone (OF) maruz bıraktıkları eritrositlerde artan ROS'a bağlı olarak, GSH ve GPx aktivitelerinin doza bağımlı olarak arttığını, buna karşın toksik dozun letal doza çıkarılması durumunda ve inkübasyon süresi arttıkça da GSH ve GPx düzeylerinin azaldığını bulmuşlardır (103).

Büyükokuroğlu M.E. ve ark.'nın yaptıkları bir başka çalışmada ise, Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda kanda GSH düzeylerinin arttığını ortaya koymuşlardır. Yazarlarca GSH'daki bu artışın oksidatif strese adaptif bir cevap olarak meydana geldiği ileri sürülmüştür (33).

Bizim çalışmamızda da toksisite oluşturulan ratlarda GSH düzeylerinin artmış olması, oksidatif strese bir yanıt olarak GSH artışının meydana gelmesi iddiasını destekler niteliktedir. OF zehirlenmesi sonrası tedavi amacı ile uygulanan Metamizol, Parasetamol ve Diklofenak Na'un GSH'da az da olsa ek bir artışa neden olmasına karşın bu artışların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptandı. Kullanılan ilaçlar içerisinde en fazla artışa ise Parasetamol'un neden olduğu tespit edildi. Bu sonuçtan hareketle GSH artışı ile toksisiteyi engellemeye yönelik en uygun ilacın Parasetamol olduğu düşünülmüştür.

Non-enzimatik bir antioksidan olan Askorbik Asit (Vitamin C), ROS'u vücuttan atan sistemle ve GSH veya vitamin E ile etkileşime girerek antioksidan etkisini gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda, Vitamin E ve C kombinasyonunun toksik maddeler tarafından oluşturulan lipid peroksidasyonunu azaltabileceği ifade edilmiştir (104).

Gökalp O. ve ark. yaptıkları bir çalışmada; ratlarda Fenthion'un LD₅₀ dozunun %25'i veya daha yüksek dozları akut pankreas hasarına neden olduğunu, OF bileşiklerinin bu hasarı oksidatif stres mekanizmasıyla yaptıklarını ve olasılıkla vitamin E ve C'nin antioksidan etki ile pankreas hasarını önlediğini göstermişlerdir (104).

Büyükokuroğlu M.E. ve ark., Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum askorbik asit düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir. Verilen profilaktik ve terapötik Melatonin tedavisi ile Askorbik Asit düzeylerindeki bu azalmanın engellendiğini tespit etmişlerdir (33). Benzer şekilde Büyükokuroğlu M.E. ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada da, ciddi Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum Askorbik Asit düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir. Dantrolen verilen tedavi gruplarına bakıldığında ise serum Askorbik Asit düzeylerinin arttığını saptamışlardır (36).

Bizim çalışmamızda da litatürle uyumlu olarak, OF zehirlenmesi oluşturduğumuz ratlarda serum Askorbik Asit düzeyleri azalmış olarak bulundu. Metamizol, Parasetamol ve Diklofenak Na ile tedavi edilen ratlarda Askorbik Asitteki azalmanın engellendiği ve hatta Metamizol ve Diklofenak Na tedavisi ile istatistiksel olarak arttığı saptandı. En fazla artışın Diklofenak Na grubunda olduğu tespit edildi. Tedavi gruplarındaki bu artışın ya Askorbik Asit yıkımının inhibisyonu ya da Askorbik Asit sentezinin aktivasyonundan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Beta Karoten, serbest radikallerin nötralize edilmesine yardımcı olan güçlü bir antioksidandır. Beta Karoten, A vitamininin öncül maddesidir. Karaciğerde depolanır ve ihtiyaç duyulduğu zaman A vitaminine dönüşür. Yaklaşık olarak 600'e yakın karotenoid vardır. Bunların hepsi A vitaminine dönüşmez. Dönüşme oranının en fazla olduğu Karoten, Beta Karotendir. Bir antioksidan vitamin olan Karoten, ROS'un özellikle de serbest oksijenin bastırılmasında rol oynar (36,105).

Büyükokuroğlu M.E. ve ark., ciddi Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum Karoten düzeylerinin düştüğünü ve Dantrolen tedavisi verilen ratlarda Karotendeki bu düşüşün engellendiğini göstermişlerdir (36). Benzer şekilde, Büyükokuroğlu M.E. ve ark. yaptıkları diğer bir çalışmada da, Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum Karoten düzeylerinin düştüğünü, buna karşın profilaktik ve terapötik olarak uygulanan Melatonin tedavisinin Karoten'deki bu düşüşü engellendiğini tespit etmişlerdir (33).

Bizim çalışmamızda da, litatürle uyumlu olarak, OF zehirlenmesi oluşturduğumuz ratlarda Karoten düzeyleri azalmış olarak bulundu. Ancak Metamizol, Parasetamol ve Diklofenak Na ile yapılan tedavilerin Karoten'deki düşüş üzerine herhangi bir engelleyici etki yapmadıkları gözlemlendi. Bu sonuç bize bu üç ilacın da etkilerini Karoten üzerinden yapmadıklarını düşündürmüştür.

Retinol, A vitaminin besin olarak alınan haline denir. Karaciğer, böbrek, süt ve yumurta gibi hayvansal gıdalarda daha bol bulunmakla birlikte; buğday, havuç, mantar ve baklagiller de A vitamini açısından zengindir. Retinol'ün, antioksidatif aktivitesi olduğu ve biyolojik sistemlerde önemli antioksidatif rolü olduğu gösterilmiştir (36).

Büyükokuroğlu M.E. ve ark., Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum Retinol düzeylerinin düştüğünü ve Dantrolen tedavisi ile bu düşüşün engellendiğini göstermişlerdir (36). Yine Büyükokuroğlu M.E. ve ark.'nın yaptıkları diğer bir çalışmada da, Fenthion zehirlenmesi sonrası serum Retinol düzeylerinin düştüğünü, profilaktik ve terapötik Melatonin tedavisi ile bu düşüşün engellendiğini göstermişlerdir (33).

Bizim çalışmamızda da; litatürle uyumlu olarak, OF toksikasyonu oluşturduğumuz ratlarda Retinol düzeyleri azalmış olarak bulundu. Ancak bu azalışın Metamizol ve Parasetamol tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak kadar engellendiği gözlemlendi. Diklofenak Na tedavisinin Retinol'deki azalmayı bir miktar engellediği ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Retinol'deki azalmanın engellenmesi ya Retinol yıkımının inhibisyonu ya da Retinol'ün kullanılabilirliğinin düzenlenmesi yolu ile meydana gelmiş olabilir. Bu sonuçlardan hareketle Retinol üzerinde en etkin ilacın Metamizol olduğu söylenebilir.

Seruloplazmin bakır içeren bir proteindir ve karaciğerde sentezlenir. Seruloplazmin akut faz reaktanı olup infeksiyon ve inflamasyonda olduğu gibi, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve gebelik süresince de sentez ve salınımı artar (33).

Büyükokuroğlu M.E. ve ark., Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum seruloplazmin düzeylerinin arttığını, profilaktik ve terapötik Melatonin tedavisi verilen ratlarda Seruloplazmin'deki bu artışın engellendiğini göstermişlerdir (33).

Bizim çalışmamızda da OF toksikasyonu oluşturduğumuz ratlarda Seruloplazmin düzeyleri artmış olarak bulundu. Bu sonuç Büyükokuroğlu ve ark.'nın sonuçlarını destekler niteliktedir. Diklofenak Na ile tedavi edilen ratlarda Seruloplazmin'deki artışın engellendiği, ancak Metamizol ve Parasetamol ile bu etkinin sağlanamadığı görüldü. Diklofenak Na'un etkin çıkması diğer ilaçlara göre antiinflamatuvar etkisinin daha ön planda olmasından kaynaklanmış olabilir. Metamizol ve Parasetamol'un Seruloplazmin üzerinden etki etmedikleri de ortaya çıkan sonuçlardan biridir.

Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, NO ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, süperoksit grubuna bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan SOD aracılığında H_2O_2 ve oksijene çevrilir (106).

Büyükokuroğlu M.E. ve ark. Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum SOD düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (33). Lukaszewicz-Hussain A. tarafından yapılan bir çalışmada da clorfenvinphos zehirlenmesinin beyindeki SOD aktivitesinde artışa neden olduğu ortaya konmuştur (107). Bir başka çalışmada da John S. ve ark. uyguladıkları OF zehirlenmesi modeli ile eritrositlerdeki SOD aktivitesinin arttığını göstermişlerdir. Bu artışın OF

zehirlenmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan ROS'a karşı bir cevap olduğunu ileri sürmüşlerdir (108).

Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumlu olup, OF zehirlenmesi sonrası SOD düzeylerinde artış meydana geldi. SOD düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde engelleyen tek ajanın Metamizol olduğu saptandı. Parasetamol ve Diklofenak Na ile tedavi edilen ratlarda da SOD'daki artışın engellendiği, ancak bu engellemenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Bu sonuç, özellikle SOD üzerinden ortaya çıkan hasarların azaltılmasında ilk akla gelmesi gereken ajanın Metamizol olması gerektiğini düşündürmektedir.

Süperoksit grubundan daha zayıf etkili olan H_2O_2 , dokularda bulunan CAT, peroksidaz ve GPx gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz kılınır. Ayrıca CAT'ın etkinliğini engelleyen maddeler (aminotriazol gibi herbisidler) de etkin oksijen gruplarına veya bu grupları oluşturan maddelere duyarlılığı artırır (106).

Çatalgöz ve ark. yaptıkları bir çalışmada Triklorfon uygulanan ratlarda GPx düzeylerinde azalma ortaya çıktığını saptamışlardır (109). Buna karşın Büyükokuroğlu M.E. ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum GPx düzeylerinin arttığını tespit etmişlerdir (33).

Bizim elde ettiğimiz sonuç, Büyükokuroğlu ve arkadaşlarınca bulunan sonucu destekler niteliktedir. Çalışmamızda OF zehirlenmesi sonrası eritrositlerde GPx düzeylerinin arttığı gözlemlendi. Bu artışın engellenmesine yönelik olarak uygulanan tedavilerden tümünün az da olsa etkin olduğu ortaya çıktı. Ancak istatistiksel olarak anlamlık yalnızca Metamizol grubunda ortaya çıktı. Bu sonuç, OF zehirlenmesi sonrası GPx üzerinden işleyen kaskatta düşünülmesi gereken ilk ilacın Metamizol olması gerektiği fikrini ortaya çıkarması bakımından önemlidir.

Altuntaş I. ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; OF'a maruz bırakılmış eritrositlerde doza bağımlı olarak CAT düzeylerinin arttığını, toksik doz letal doza çıkarıldığında ve inkübasyon süresi arttıkça da CAT düzeylerinin azaldığını bulmuşlardır (103).

Büyükokuroğlu M.E. ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum CAT düzeylerinin arttığını, profilaktik ve terapötik Melatonin tedavisi verilen ratlarda CAT'daki bu artışın engellendiğini göstermişlerdir (33). Benzer şekilde John S. ve arkadaşlarınınca yapılan bir diğer çalışmada da OF zehirlenmesi sonrası eritrositlerdeki CAT aktivitesinin arttığı ortaya konmuştur (108).

Bizim çalışmamızda da, Büyükokuroğlu M.E. ve ark. ile John S. ve ark. tarafından yapılan çalışmalarla uyumlu olacak şekilde OF zehirlenmesi oluşturulan ratlarda CAT düzeylerinin artmış olduğu gözlemlendi. CAT'daki artış Metamizol ve Diklofenak Na tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede engellenebilmektedir. Parasetamol tedavisinin ise CAT'daki artışı bir miktar engellediği ancak bu engellenmenin istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak kadar güçlü olmadığı gözlemlenmiştir.

İnterlökin-10, 1989'da ilk tanımlandığında orijinal adı 'Sitokin Sentez İnhibitör Faktör' olarak tanımlandı. İL-10 Th2 hücreleri, makrofaj/monositler ve B hücreleri tarafından üretilir. İL-10 son zamanlarda sitoprotektif bir madde, potent antiinflamatuvar bir madde ve aktive makrofajlardan diğer sitokinlerin üretim inhibitörü olan bir madde olarak karakterize edilmiştir. Aynı zamanda İL-10, makrofaj aktivasyonunu azaltan ve reaktif oksijen ile pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eden bir maddedir (6).

İkizceli İ. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, OF bileşiklerine bağlı gelişen pankreatik hasarda, ekzojen İL-10 kullanımı ile pankreatik hasarın azaldığını histopatolojik olarak göstermişlerdir (37). Yürümez Y. ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir başka çalışmada, OF zehirlenmesi sonrası meydana

gelen karaciğer, böbrek ve akciğer hasarının ekzojen İL-10 tedavisi ile histopatolojik olarak azaltılabileceği gösterilmiştir (6). Benzer şekilde Yürümez ve ark. yapmış oldukları bir başka çalışmada da OF zehirlenmesi sonrası zehirlenmeye yanıt olarak ratlarda İL-10 düzeylerinin arttığını saptamışlardır. Bu çalışmada ratlara tedavi amacı ile verilen Difenhidramin'in İL-10 düzeylerindeki bu artışa katkı sağladığı ve ratlardaki İL-10 düzeylerini daha da artırdığını tespit etmişlerdir (110). Benzer şekilde Gordon CJ. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, OF zehirlenmesi sonrası zehirlenmeye yanıt olarak ratlarda İL-10 düzeylerinin arttığını saptamışlardır (111).

Bizim çalışmamızda da OF zehirlenmesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmasa da İL-10 düzeylerinin arttığı saptandı. Bu artış antiinflamatuvar sistemin harekete geçmesini göstermesi bakımından önemlidir. Tedavi gruplarına bakıldığında elde edilen verilere göre her üç ilacında İL-10 üzerinden antiinflamatuvar sistemi desteklediği tespit edilmiştir. Bu konudaki en etkin ilacın ise Diklofenak Na olduğu saptanmıştır. Antiinflamatuvar özelliği bilinen bir ilacın bu konuda ön planda olması şaşırtıcı değildir. Ancak bu sonuç Parasetamol ve Metamizol'ün az da olsa varlığından bahsedilen antiinflamatuvar özelliklerini desteklemesi bakımından önemlidir.

Organofosfat bileşiklerine bağlı toksisitede akut pankreatit geliştiğine dair birçok yayın vardır. Gelişen inflamasyon ve nekrozun patogenezi kısmen anlaşılabilmiştir (110). Çeşitli çalışmalar, proinflamatuvar sitokinlerden özellikle de TNF- α 'nın rolü üzerinde durmuştur. Norman ve ark. OF bileşiklerine maruziyet ile oluşturdukları deneysel pankreatitin ilk saatlerinde serumda İL- 1, İL-6 ve TNF- α düzeylerinin arttığını bulmuşlardır (112). Artan sitokin düzeylerinin de oluşan hasar ile korole olduğu bilinmektedir. Yine Yürümez Y. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, OF bileşikleri toksisitesi ile ratlarda serum TNF- α düzeylerinin arttığını, verilen Difenhidramin tedavisi ile de TNF- α düzeylerindeki artmanın engellendiğini göstermişlerdir (110). Bu sonucu destekler nitelikteki bir sonuçta Gordon CJ. ve ark. tarafından bulunmuştur. Gordon CJ. ve

ark. OF zehirlenmesi sonrası zehirlenmeye yanıt olarak ratlarda TNF- α düzeylerinin arttığını bulmuşlardır (111).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, OF zehirlenmesi oluşturulan ratlarda TNF- α düzeylerinin arttığı görüldü. Bu sonuç OF zehirlenmesine bağlı ortaya çıkan hasarlarda TNF- α 'nın etkin rol oynadığı fikrini destekler niteliktedir. Bu çalışmadan elde edilen diğer bir sonuçta Metamizol, Parasetamol ve Diklofenak Na'un TNF- α 'daki artışı önlediklerinin tespit edilmesidir. Proinflamatuvar bir ajan olan TNF- α 'nın bloke edilmesi TNF- α üzerinden işleyen ve hasar ortaya çıkartan kaskadın kırılması anlamına gelmektedir ki; bu sonuç kullanılan ajanların etkinliğini ortaya koyması bakımından önemlidir. TNF- α 'daki artışın bloke edilmesinde en etkin ajan Diklofenak Na'dur. İL-10 ve TNF- α sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ise antiinflamatuvar özelliği en fazla ön plana çıkan ajanın Diklofenak Na olduğu ortaya çıkmaktadır.

Organofosfat bileşiklerinin hedef dokularda AChE ve PChE aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. Ayrıca, OF bileşikleri immün sistem, üriner sistem, reproduktif sistem, pankreas, karaciğer, kalp, hematolojik ve nöral sistem üzerindeki etkilerinin patofizyolojisinde oksidatif stresin de etkin olduğu tespit edilmiştir (105, 113).

Büyükokuroğlu M.E. ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; bir OF bileşiği olan Fenthion ile toksikasyon oluşturdukları ratlarda Melatonin'in oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmışlar. Yapılan bu çalışmada, OF intoksikasyonu sonucu kan ve doku düzeyinde (beyin, karaciğer, akciğer, böbrek, pankreas, kas, ince barsak, kalp) antioksidan sistem aktivitesine paralel olarak lipid peroksidasyonunun arttığının göstermişler (33). Bu sonucu destekler nitelikte OF zehirlenmesi sonrası ortaya çıkan lipid peroksidasyon artışı, çok sayıda çalışmada ortaya konmuştur (114,115).

Jeferson L. Franca ve ark. yaptıkları bir çalışmada, OF toksisitesi ile rat karaciğerinde antioksidan sistemde bozulma ve bununla ilişkili olarak hasarın meydana geldiğini ortaya koymuşlardır. Antioksidan özelliği olan çinko tedavisi ile de bu hasarın önlenebileceğini iddia etmişlerdir (114). Benzer şekilde Goel A. ve ark. Chlorpyrifos zehirlenmesinin karaciğerde lipit peroksidasyonunda artış ve bunun sonucu olarakta karaciğerde hasarın meydana geldiğini histopatolojik olarakta ortaya koymuşlardır (115).

Öğütçü A. ve ark. ise, Dichlorvos ile toksikasyon oluşturdukları ratların karaciğerlerinde absolut ve relatif karaciğer ağırlıklarının arttığını, bu ağırlık artışını da histopatolojik olarak ortaya koydukları hepatik-mitokondrial ödeme ve Sitokrom p-450 enzim indüksiyonuna bağlı karaciğer üretiminin artmasına bağladıklarını bildirmişlerdir. Yine azalan total protein ve albumin değerlerini de OF toksikasyonuna bağlı karaciğer disfonksiyonuna bağlamışlardır. Hepatoselüler hasarın göstergesi olarak ALP, ALT, AST, GGT ve LDH değerleri artmıştır. Karaciğer hücre membran hasarının bir sonucu olarak kolesterol değerlerinin arttığını göstermişlerdir (116). Yürümez Y. ve ark., OF bileşiklerine bağlı hepatik mid zonal tip nekroz, yağlanma artışı ve hepatositlerde mitokondrial membran transport sisteminde hasar olduğunu göstermişlerdir (6).

Oksidatif stresle etkilenen bir diğer organ olan böbrekte renal yetmezlik, renal intersitisyel fibrozis ve nefropati meydana gelebilmektedir. Yine OF intoksikasyonunda gelişebildiği saptanmış olan akut tübüler nekrozun da, reaktif oksijen ve artan lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (6,105).

Solunum Sisteminde oksidatif stresin bronşial astım, adult respiratuar distress sendromu, kistik fibrozis, pnömoni, idiyopatik pulmoner fibrozis ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (105).

Organofosfat bileşiklerine bağlı zehirlenmelerde de SS en fazla etkilenen organların başında gelir. Hatta ölümlerin çoğunun respiratuar paralizi sonucu geliştiği de bilinmektedir. OF bileşikleri respiratuar sistem üzerindeki etkilerini,

hava yolunda periferik muskarinik etkileri, solunum kaslarında nikotinik etkileri, alveolar-kapiller membran ve beyinde solunum merkezine de direkt toksik etkileri ile gerçekleştirmektedir. Yüksek doz OF maruziyetinde bronkokonstrüksiyon, pulmoner ödem ve respiratuar kas paralizisi gelişmektedir. Gelişen morfolojik değişiklikler arasında trekeal epitelde hiperplazi, alveolar kapiller membranda incelme, alveolar dejenerasyon olduğu bilinmektedir (4). Yürümez Y. ve ark. yapmış oldukları çalışma ile, OF bileşikleri maruziyetinde respiratuar sistemde histopatolojik olarak, alveolar konjesyon, hemoraji, vasküler ve hava yolu epitel dokusunda nötrofilik infiltrasyon-agregasyonunu göstermişlerdir (6).

Yavuz Y. ve ark. yaptıkları bir çalışmada, OF bileşiklerine bağlı pulmoner toksisiteyi Technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid kullanarak radyo aerosol sintigrafisi ve histopatolojik olarak göstermişler. Yaptıkları çalışmada, OF maruziyeti ile akciğer dokusunda intraparakimal vasküler konjesyon ve trombozis, intraparakimal hemoraji, respiratuar epitelyal proliferasyon, alveolar ve bronşial lümende makrofajlarda artma, alveolar destrüksiyon, amfizematöz değişiklikler ve bronkoalveolar hemoraji saptamışlardır. Ayrıca pulmoner epitelyal permeabilite ve alveolar klerenste değişiklikler ve akciğer parankiminde inflamatuvar değişiklikler olduğunu da saptamışlardır (117).

Oksidatif stresin Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı, Amyotrofik Lateral Sklerozis, Progresif Supranükleer Palsi, Alzheimer Hastalığı, Multiple Sklerozis, Refleks Sempatik Distrofi, inme, fokal serebral iskemi, subaraknoid hemoraji ve demans patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca OF intoksikasyonlarında görülen nöbetler de oksidatif stres ile ilişkilendirilmiş (105).

Jeferson L. Franco ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, OF toksisitesi ile rat beyinde de lipid peroksidasyonunun arttığını rapor etmişlerdir. Ayrıca oksidatif stresin diğer bir bulgusu olarak da, OF toksisitesi sonrası kısa ve veya uzun dönem tedaviye rağmen rat beyin dokusunda DNA hasarı olduğunu rapor etmişlerdir (114).

Oksidatif stresin myokardiyal infarkt, aterosklerozis, iskemik ve reperfüzyon hasarı patofizyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir (105). ROS kalp kası fonksiyon bozukluğuna yol açarak, kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Kalp yetersizliğinde bu radikallerin arttığı ve mortalite ile yakın ilişkili olduğu, iskemik sendromların (koroner arter hastalığı, aterosklerozis, akut koroner sendrom) fizyopatolojisinde, gelişiminde ve kardiyomiyopatilerde de ROS'un rolü tanımlanmıştır (118).

Öğütçü A. ve ark. yaptıkları çalışmada, OF bileşiklerine (Diazinon) bağlı myokardiyal hücrelerde patofizyolojik değişiklikler saptamışlardır. Artmış lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeylerinin kalp dokusundaki artışı, OF bileşiklerine bağlı gelişen kardiyotoksisitenin nedeni olarak gösterilmiştir. Antioksidanlardan vitamin E tedavisi ile de kardiyotoksisitenin azaldığını ortaya koymuşlardır (119). Thomaz J.M. ve ark. ise, Triklofon'a (OF) bağlı relatif ventriküler hacimde artış, kardiyak myozitlerde hipertrofi saptamışlardır. Kalp dokusunda GSH düzeylerinde azalma saptamışlardır ve bu azalmayı da tüketime bağlamışlardır. Ayrıca hepatik CAT ve SOD aktivitesinde artma saptamışlardır (120). Yavuz Y. ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada ise, OF zehirlenmesi oluşturulan ratların histopatolojik olarak myokardiyumlarında ödem, inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz saptanmıştır (121).

Oksidatif stresin pankreatit, mide ülseri ve kolit patofizyolojisinde rol oynadığı da gösterilmiştir (105). Gökalp O. ve ark., OF bileşiklerine bağlı toksikasyonda oksidatif stres zemininde pankreatik ödem, inflamasyon, pankreatik duktus obstrüksiyonu ve pankreatit geliştiğini saptamışlardır. Antioksidan vitaminlerden vitamin C ve E tedavisi ile tüm bu pankreatik hasarın ve pankreatit gelişiminin azaldığının görülmesi de patofizyolojide oksidatif stresin önemli rol oynadığının bir göstergesi olduğunu söylemişlerdir (122).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak karaciğer, böbrek, akciğer, beyin, kalp ve pankreas dokularında OF ile indüklenmiş oksidatif stresin göstergesi olarak MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış

olarak bulundu. Çalışma kapsamında MDA üzerine etki bakımından uygulanan tedavi edici ajanların etkinliklerinin organa göre değişkenlik arz ettiği gözlemlendi.

Metamizol'ün tüm organlarda MDA düzeylerindeki artışı engellemesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sadece böbrek, akciğer ve beyinde MDA'daki artışları engelleyebildiği tespit edildi. Çalışmamızın sonuçlarına göre, Metamizol'ün böbrek, akciğer ve beyin dokusunda OF bileşiklerine bağlı toksisiteyi engellemede etkin bir ilaç olduğu görülmektedir.

Parasetamol'ün karaciğer dışında tüm organlarda MDA'daki artışı engellediği ve istatistiksel olarak anlamlı azalmanın akciğer ve beyin dokusunda olduğu ancak karaciğer dokusunda MDA'daki artışı engellemede etkili olmadığı tespit edildi. Bu sonuçtan hareketle Parasetamol'ün akciğer ve beyin etkileniminin ön planda olduğu hastalar için uygun bir ilaç olabileceği kanısına varıldı.

Diklofenak Na'un ise böbrek ve pankreas dışında diğer organlarda MDA'daki artışı engellediği ve istatistiksel olarak anlamlı azalmanın karaciğer, akciğer ve beyin dokusunda olduğu tespit edildi. Çalışmamızın sonuçlarına göre, klinik açıdan karaciğer, akciğer ve beyin etkileniminin olduğu hastalar için Diklofenak Na'un iyi bir tercih olabileceği düşünülebilir.

Klinik kullanım açısından MDA sonuçları toplu bir şekilde değerlendirildiğinde; karaciğer için Diklofenak Na, böbrek için Metamizol, akciğer ve beyin için her üç ilacın, kalp için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Diklofenak Na ve yine pankreas için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Metamizol'ün ön planda kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Artmış lipid peroksidasyonu GSH tüketimine sebep olabilir veya GSH'daki azalma artmış lipid peroksidasyonu ile sonuçlanabilir. Bazen de artmış oksidatif strese bağlı gelişen adaptif cevaba karşı, GSH düzeyleri dokularda artabilir (36,102). Bu bilgilerden hareketle bizim çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında toksisite oluşturulan ratlarda karaciğer, böbrek, akciğer ve kalp

dokusunda artan GSH düzeylerinin adaptif cevaptan kaynaklandığı düşünölmüştür. Buna karşın bu adaptif cevabın beyin ve pankreasta GSH artışına neden olabilecek kadar güçlü olmadığı, aksine GSH'nın hızlı tüketimi sonucu azaldığı gözlenmiştir.

Çalışma kapsamında uygulanan tedavilerden biri olan Metamizol'ün GSH düzeylerini yalnızca beyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı saptandı. Diğer organlardan böbrek, akciğer ve pankreastada da GSH düzeyleri artmış olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçtan hareketle Metamizol'ün GSH aracılığı ile beyin için koruyucu bir ilaç olabileceği ortaya çıkmaktadır.

Parasetamol'ün böbrek, akciğer, beyin ve pankreasta GSH açısından istatistiksel anlam ifade etmeyen yükselmeler yaptığı; kalp ve karaciğerde ise herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, GSH aracılı bir tedavide Parasetamol'ün öncelikle düşünölmelerini engellemektedir.

Diklofenak Na'un ise böbrek ve akciğerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde GSH düzeylerinde artışlara neden olduğu tespit edilmiştir. İlave olarak karaciğer, beyin ve pankreasta istatistiksel olarak anlamlı olmayan artışlara neden olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre Diklofenak Na'un etkin bir ilaç olduğu ancak bu etkinliğini en fazla akciğer ve böbrekte gösterebildiği kanısına varılmaktadır. Kalp üzerine ise herhangi bir etkisi yoktur.

Klinik kullanım açısından GSH sonuçları toplu bir şekilde değerlendirildiğinde; karaciğer için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Metamizol, böbrek ve akciğer için Diklofenak Na, beyin için Metamizol, kalp için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Parasetamol ve yine pankreas için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Diklofenak Na'un ön planda kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Malondialdehid ve GSH sonuçları değerlendirildiğinde uygulanan tedavilerin daha ziyade etkilerinin MDA artışını engelleyerek yaptıkları ortaya çıkmaktadır. Ancak bu etkinin de organa göre değişken olması dikkat çekicidir. Örneğin; Metamizol, MDA aracılı tedavide böbrek, akciğer ve beyin dokusu üzerinde koruyucu etki gösterirken, GSH aracılı tedavide yalnızca beyin dokusu üzerinde koruyucu etki göstermektedir. Parasetamol, MDA aracılı tedavide akciğer ve beyin dokusu üzerinde koruyucu etki gösterirken, GSH aracılı tedavide hiçbir doku üzerinde koruyucu etki göstermemektedir. Diklofenak Na, MDA aracılı tedavide karaciğer, akciğer ve beyin dokusu üzerinde koruyucu etki gösterirken, GSH aracılı tedavide böbrek ve akciğer dokusu üzerinde koruyucu etki göstermektedir.

Sonuç olarak; OF bileşikleri ile meydana gelen toksisitede primer olarak AChE inhibisyonu sorumlu tutulurken, oksidatif stres ve inflamatuvar kaskadın da önemli parametreler olduğu ortaya konmuştur. Meydana gelen oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtlar organa göre değişiklikler göstermekte ve farklı düzeylerde organ hasarlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Metamizol oksidatif stres kaynaklı hasarlanmalarda, Diklofenak Na ise inflamatuvar kaskada bağlı meydana gelen hasarlanmalarda daha etkindir. OF zehirlenmesi tedavisinde, Metamizol özellikle böbrek, akciğer ve beyin, Diklofenak Na ise karaciğer, böbrek ve akciğer etkileniminin ön planda olduğu hastalarda öncelikle tercih edilmelidir. Ancak bu sonucun bu konuda yapılan ilk çalışma olması nedeni ile ilave ek çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.

6. SONUÇLAR

1. Organofosfat intoksikasyonu mekanizmasında oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt önemli birer etkindir.
2. Organofosfat zehirlenmesini takiben kan ve doku düzeyinde MDA düzeyleri artmaktadır. Metamizol ve Parasetamol tedavisi bu artışı engellemektedir. Bu iki ilaç karşılaştırıldığında ise Metamizol'ün Parasetamol'e oranla daha etkin olduğu görülmektedir.
3. Organofosfat zehirlenmesini takiben kan ve doku düzeyinde GSH düzeyleri artmaktadır. Bu sonuç, literatürde yer alan "oksidatif strese bir yanıt olarak GSH artışı" tezini destekler niteliktedir.
4. Metamizol, Parasetamol ve Diklofenak Na'un GSH'da az da olsa ek bir artışa neden olmasına karşın bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir.
5. Organofosfat zehirlenmesi serum Askorbik Asit düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Diklofenak Na tedavisi Askorbik Asit düzeylerini artırmaktadır.
6. Organofosfat zehirlenmesi serum Karoten düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Ancak Metamizol, Parasetamol ve Diklofenak Na Karoten'deki düşüş üzerine herhangi bir engelleyici etki yapmamaktadır.
7. Organofosfat zehirlenmesi serum Retinol düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Retinol'deki bu azalmayı her üç ilaçta bir miktar engellemektedir. Ancak içlerinden en etkin olan ilaç Metamizol'dür.
8. Organofosfat zehirlenmesi serum Seruloplazmin düzeylerinde artmaya neden olmaktadır. Seruloplazmin'deki bu artış üzerine Diklofenak Na tedavisi engelleyici etki gösterirken, Metamizol ve Parasetamol tedavisi herhangi bir etki oluşturmamaktadır.
9. Organofosfat zehirlenmesi serum SOD düzeylerinde artmaya neden olmaktadır. Parasetamol ve Diklofenak Na tedavilerinin SOD düzeylerindeki artışı bir miktar engellediği, ancak bu konudaki en etkin ilacın Metamizol olduğu ortaya çıkmıştır.

10. Organofosfat zehirlenmesi serum GPx düzeylerinde artmaya neden olmaktadır. Metamizol tedavisi GPx düzeylerini azaltmakta kullanılabilecek en etkin ilaçtır.
11. Organofosfat zehirlenmesi serum CAT düzeylerinde artmaya neden olmaktadır. CAT'daki bu artış Metamizol ve Diklofenak Na tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede engellenebilmektedir.
12. Organofosfat zehirlenmesi serum İL-10 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir artışa neden olmaktadır. Her üç ilaçta İL-10 üzerinden antiinflamatuvar sistemi desteklemektedir ki; bu sonuç Parasetamol ve Metamizol'ün azda olsa varlığından bahsedilen antiinflamatuvar özelliklerini desteklemesi bakımından önemlidir. Ancak bu konudaki en etkin ilaç Diklofenak Na'dur.
13. Organofosfat zehirlenmesi serum TNF- α düzeylerinde artmaya neden olmaktadır. Metamizol, Parasetamol ve Diklofenak Na TNF- α 'daki artışı engellemektedir. Ancak TNF- α 'daki artışı en etkin şekilde engelleyen ilaç ise Diklofenak Na'dur.
14. İnterlökin-10 ve TNF- α sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ise antiinflamatuvar özelliği en fazla ön plana çıkan ajanın Diklofenak Na olduğu ortaya çıkmaktadır.
15. Organofosfat zehirlenmesinde karaciğer, böbrek, akciğer, beyin, kalp ve pankreas dokularında OF ile indüklenmiş oksidatif stresin göstergesi olarak MDA düzeyleri artmaktadır.
16. Metamizol tüm organlarda MDA düzeylerindeki artışı engellemesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sadece böbrek, akciğer ve beyinde MDA'daki artışları engelleyebilmektedir.
17. Parasetamol karaciğer dışındaki tüm organlarda MDA'daki artışı engelleyebilmekte, ancak istatistiksel olarak anlamlı azalma sadece akciğer ve beyin dokusunda meydana gelmektedir.
18. Diklofenak Na böbrek ve pankreas dışındaki diğer organlarda MDA'daki artışı engellemekte, ancak istatistiksel olarak anlamlı azalma yalnızca karaciğer, akciğer ve beyin dokusunda meydana gelmektedir.

19. Klinik kullanım açısından MDA sonuçları toplu bir değerlendirildiğinde; karaciğer için Diklofenak Na, böbrek, akciğer ve beyin için Metamizol, kalp için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Diklofenak Na ve yine pankreas için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Metamizol ön planda kullanılabilir.
20. Organofosfat zehirlenmesinde GSH düzeyleri organa göre farklılık arz eder. GSH düzeyleri karaciğer, böbrek, akciğer ve kalp dokusunda adaptif cevaba bağlı olarak artarken, beyin ve pankreasta bu adaptif cevap GSH artışına neden olabilecek kadar güçlü olmayıp, aksine GSH'nın hızlı tüketimine bağlı olarak azalmaktadır.
21. Metamizol GSH düzeylerini yalnızca beyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırmaktadır. Diğer organlardan böbrek, akciğer ve pankreasta da GSH düzeylerini bir miktar artırmasına karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir.
22. Parasetamol'ün GSH aracılı tedavide hiçbir doku üzerinde istatistiksel anlamlılık oluşturacak kadar koruyucu etkisi yoktur.
23. Diklofenak Na GSH aracılı tedavide etkin bir ilaç olmasına karşın bu etkinliğini en fazla akciğer ve böbrekte göstermektedir. Kalp üzerine ise herhangi bir etkisi yoktur.
24. Klinik kullanıma açısından GSH sonuçları toplu bir şekilde değerlendirildiğinde; karaciğer için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Metamizol, böbrek ve akciğer için Diklofenak Na, beyin için Metamizol, kalp için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Parasetamol ve yine pankreas için istatistiksel anlamlılık olmamasına rağmen Diklofenak Na ön planda kullanılabilir.
25. Tüm bu sonuçlar dikkate alındığında Metamizol oksidatif stres kaynaklı hasarlanmalarda, Diklofenak Na ise inflamatuvar kaskada bağlı meydana gelen hasarlanmalarda daha etkindir.
26. Organofosfat zehirlenmesi tedavisinde, Metamizol özellikle böbrek, akciğer ve beyin, Diklofenak Na ise karaciğer, böbrek ve akciğer etkileniminin ön planda olduğu hastalarda öncelikle tercih edilmelidir.

27. Ancak bu sonuçların, bu konuda yapılan ilk çalışma olması nedeni ile ilave ek çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.

7. ÖZET

Organofosfat (OF) bileşikleri ile meydana gelen zehirlenmeden primer olarak asetilkolinesteraz enzim (AChE) inhibisyonu sorumlu tutulur. Bununla birlikte son yapılan çalışmalarda OF zehirlenmesine bağlı toksisitesinin mekanizmasında oksidatif stres ve inflamatuvar kaskadın da önemli parametreler olduğu ortaya konmuştur. Bu yüzden de OF zehirlenmesinde antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösteren ajanların toksisiteyi azaltacağı iddia edilmiştir.

Bu çalışmada Parasetamol, Metamizol ve Diklofenak Na'un OF zehirlenmesinde inflamatuvar sistem ve oksidatif stres üzerine olan etkilerinin oksidan-antioksidanlar ve biyokimyasal parametreler ile ortaya konması amaçlanmıştır. Bu sayede hem OF zehirlenmesine bağlı inflamatuvar sistem ve oksidatif stres üzerinden gelişebilecek olan organ hasarlarını azaltıp azaltmadıkları hem de OF zehirlenmesinde klinik pratikte kullanım endikasyonları ortaya çıktığında deney kapsamında yer alan hangi analjeziğin güvenli bir şekilde tercih edebileceği konusu değerlendirilmiş olacaktır.

Ratlar randomize olarak sekizer rattan oluşan beş gruba ayrıldı. Sham grubundaki ratlar hiçbir madde verilmeden deneye dahil edildi. Grup II'deki ratlara İP yoldan Fenthion (0.2 gr/kg) verilerek OF zehirlenmesi oluşturulduktan bir saat sonra İP yoldan tek doz serum fizyolojik (ilaçların verildiği hacimde) uygulandı. Bu gruptaki ratlara hiçbir tedavi uygulanmadı. Grup III'deki ratlara İP yoldan Fenthion (0.2 gr/kg) verilerek OF zehirlenmesi oluşturulduktan bir saat sonra İP yoldan tek doz Metamizol (40 mg/kg) verildi. Grup IV'deki ratlara İP yoldan Fenthion (0.2 gr/kg) verilerek OF zehirlenmesi oluşturulduktan bir saat sonra İP yoldan tek doz Parasetamol (10 mg/kg) verildi. Grup V'deki ratlara İP yoldan Fenthion (0.2 gr/kg) verilerek OF zehirlenmesi oluşturulduktan bir saat sonra İP yoldan tek doz Diklofenak Na (5 mg/kg) verildi. Çalışmanın 24. saatinde serolojik analizler için kan örnekleri alınan ratların sakrafiye edilmesinden hemen sonra kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, beyin ve pankreaslarından doku örnekleri alındı.

Organofosfat zehirlenmesi sonrası ratlarda MDA, GSH, Seruloplazmin, SOD, GPx, CAT ve TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artarken;

Askorbik Asit, Karoten ve Retinol düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. OF zehirlenmesi sonrası ratlarda, İL-10 düzeylerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Metamizol; MDA, SOD, GPx düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltan ve Retinol düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artıran en etkin ilaç olarak saptanmıştır. Diklofenak Na; Seruloplazmin, CAT ve TNF- α düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltan ve Askorbik Asit, İL-10 düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artıran en etkin ilaç olarak saptanmıştır. Parasetamol ise; hiçbir parametre üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan ve/veya diğer ilaçlardan daha etkin olan bir etki göstermemiştir. GSH ve Karoten üzerinde her üç ilacın da istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmemiştir.

Malondialdehid ve GSH sonuçları doku düzeyinde değerlendirildiğinde uygulanan tedavilerin daha ziyade etkilerini MDA artışını engelleyerek yaptıkları ortaya çıkmaktadır. Ancak bu etkinin de organa göre değişken olması dikkat çekicidir. Metamizol, MDA aracılı tedavide böbrek, akciğer ve beyin dokusu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan koruyucu etki gösterirken, GSH aracılı tedavide yalnızca beyin dokusu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan koruyucu etki göstermiştir. Parasetamol, MDA aracılı tedavide akciğer ve beyin dokusu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan koruyucu etki gösterirken, GSH aracılı tedavide hiçbir doku üzerinde istatistiksel anlamlılık oluşturan koruyucu etki göstermemiştir. Diklofenak Na, MDA aracılı tedavide karaciğer, akciğer ve beyin dokusu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan koruyucu etki gösterirken, GSH aracılı tedavide böbrek ve akciğer dokusu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olan koruyucu etki göstermiştir.

Sonuç olarak, Metamizol oksidatif stres kaynaklı hasarlanmalarda, Diklofenak Na ise inflamatuvar kaskada bağlı meydana gelen hasarlanmalarda daha etkindir. OF zehirlenmesi tedavisinde, Metamizol özellikle böbrek, akciğer ve beyin, Diklofenak Na ise karaciğer, böbrek ve akciğer etkileniminin ön planda olduğu hastalarda öncelikle tercih edilmelidir. Ancak bu sonucun bu konuda yapılan ilk çalışma olması nedeni ile ilave ek çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.

8. SUMMARY

Inhibition of AChE is primarily kept responsible for poisoning caused by Organophosphate (OP) compounds. In recent studies, it has been stated that OP poisoning linked to oxidative stress and inflammatory cascade in the mechanism of toxicity are important. Therefore, it has been claimed that antioxidant and anti-inflammatory agents reduce toxicity of OP poisoning.

In this study, it is aimed to introduce the effects that Paracetamol and Diclofenac Na, Metamizole poisoning OP on the inflammatory system and oxidative stress by the oxidant-antioxidants and biochemical parameters. In this way, it will be evaluated that both whether or not they are reducing the damage connected to poisoning OP inflammatory system and oxidative stress that may develop over the organ and when usage indications within OP poisoning occur while clinical practice which analgesics within the context of the experiment may be safely preferred.

Rats randomly divided into five groups including 8 rats in each group. Sham group rats were included in the experiment without any substance. By giving IP route Fenthion (0.2 g/kg) to group II rats OP poisoning has been created. After one hour a single dose of saline IP (given equal to drugs volume) were performed. Rats in this group were treated with no treatment. Group III rats was given IP route Fenthion (0.2 g/kg), by this way OP poisoning has been created and after an hour a single dose of IP Metamizole (40 mg/kg) was given. Group IV rats IP route Fenthion (0.2 g/kg) was given. After an hour OP poisoning has been created then a single dose of Paracetamol IP route (10 mg/kg) was given. Group V rats IP route Fenthion (0.2 g/kg) was given. OP poisoning has been created by this way and an hour later a single dose of IP Diclofenac Na (5 mg/kg) was given. In the 24th hour of the study, immediately after sacrificing the rats from whom blood samples were taken for serological analysis tissue samples from their heart, liver, lung, kidney, brain and pancreas were taken.

After OP poisoning in rats, while the MDA, GSH, ceruloplasmin, SOD, GPx, CAT and TNF- α levels were statistically and significantly increased, OP Ascorbic Acid, Carotene and Retinol levels were statistically reduced in a

meaningful way. After OP poisoning, the increase in IL-10 levels did not reveal statistically significant.

Metamizol has been identified as the most effective drug statistically and significantly reducing the levels of MDA, SOD and increasing the levels of Retinol. Reducing the levels of Diclofenac Na; Ceruloplasmin, CAT and TNF- α and increasing the IL-10 levels statistically and significantly, Ascorbic Acid has been identified as the most effective drug. On the other way, Paracetamol did not show an effect which is more effective than other drugs on any parameters. Among three drugs a statistically significant effect on GSH and Carotene was not seen.

Malondialdehyd and GSH tissue level evaluation results show that the application of the treatment is done usually by blocking the effects of their increase in MDA is emerging. However, this effect can be variable depending on the organ is striking. Metamizol, in MDA-mediated therapy, has shown protective effect in kidney, lung and brain tissues which is statistically significant, while the GSH-mediated treatment only on the brain tissue showed a statistically significant protective effect. Paracetamol has shown a statistically significant and protective effect in MDA-mediated treatment of lung, and brain tissue, while it has not shown any protective effect in the treatment of GSH-mediated on any tissues. Diclofenac Na, caused a statistically significant protective effect in MDA-mediated treatment of liver, lung and brain tissues, while in GSH-mediated therapy it has shown statistically significant protective effect on the kidney and lung tissue.

Consequently; Metamizole is more efficient in oxidative stress sourced damages, Diclofenac Na is more efficient in inflammatory cascade sourced damages. In the treatment of OP poisoning, Metamizole should be preferred especially for kidney, lung and brain effected patients, while Diclofenac Na should be preferred for liver, kidney and lung effected patients. However, this result is the first study on this issue so further studies with additional support is required.

9. KAYNAKLAR

1. Kwong TC. Biochemistry and Clinical Toxicology: Organophosphate pesticides. *Ther Drug Monit* 2002; 24:144-149.
2. Gunnell D, Eddleston M. Suicide by Intentional Ingestion of Pesticides: A Continuing Tragedy in Developing Countries. *Int J Epi* 2003; 32:902-909.
3. Worek F, Koller M, Thiermann H, Szinicz L. Diagnostic Aspects of Organophosphate Poisoning. *Toxicology* 2005; 214:182-189.
4. Karalliedde L, Edwards P, Marrs TC, Food Chem. Variables influencing the toxic response to organophosphates in humans. *Toxicology* 2003; 41: 1-13.
5. Altuntaş I, Delibaş M. The Effects of Fenthion on Lipid Peroxidation and Some Liver Enzymes: The Possible Protective Role of Vitamins E and C. *Turk J Med Sci* 2002; 32:293-297.
6. Yürümez Y, İkizceli İ, Sözüer E, Soyuer I, Yavuz Y, Avşaroğulları L ve Durukan P. Effect of Interleukin-10 on Tissue Damage Caused by Organophosphate Poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100:323-327.
7. <http://www.nursingcenter.com/pdf.asp?AID=760892>, Too Toxic, Firm up on the facts and considerations associated with acetaminophen toxicity. *Nurs Crit Care* 2008; 3:1-5.
8. Sanchez S, Hirashi H, Terano A. Effects of dipyron on inflammatory infiltration and oxidative metabolism in gastric mucosa: Comparison with acetaminophen and diclofenac. *Dig Dis Sci* 2002; 47:1389-1398.
9. Nossaman BD, Baber SR, Nazim MM, Waldron PR, Hyman AL, Kadowitz PJ. Acetaminophen, Phenacetin and Dipyron Do Not Modulate Pressor Responses to Arachidonic Acid or to Pressor Agents. *Pharmacology* 2007; 80:249-260.
10. Costa D, Marques AP, Reis RL, Jose LF, Lima C, Fernandes E. Inhibition of human neutrophil oxidative burst by pyrazolone derivatives. *Free Radic Biol Med* 2006; 40:632-640.

11. Orhan H, Şahin G. In vitro effects of NSAIDS and paracetamol on oxidative stress-related parameters of human erythrocytes. *Exp Toxicol Pathol* 2001; 53:133-140.
12. Dökmeci İ. Akut zehirlenmelerde tanı ve tedavi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1988:373-403.
13. Curcelli EC, Sergio S, Mullera ve Jose Luiz VB. Beneficial effects of diclofenac therapy on serum lipids, oxidized low-density lipoprotein and antioxidant defenses in rats. *Life Sci* 2008; 82:892-898.
14. Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, herbicides, rodenticides. Tintinalli JE, Kalen GD, Stapczynski ÜS. *Emergency Medicine* 6th ed. New York; McGraw-Hill Companies, 2004:1134-1143.
15. Lu FC. *Basic Toxicology*. Philadelphia: Taylor&Francis, 1996; 4:277-291.
16. Arıboğan A, Ergezer B. İnsektisitler ve Pestisitler, Zehirlenmeler <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi/reanimasyonnot/zehirlen.htm> (Bakılma tarihi: 20.11.2008).
17. Ellehorn MJ, Barcebux DG. *Medikal Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Newyork: Elsevier CO, 1988:1069-1104.
18. Slapper D. Toxicity, organophosphate and carbamat. *eMedicine Journal* 2001; 2:2-10.
19. Tafuri J, Roberts J. Organophosphate poisoning. *Ann Emerg Med* 1987; 16:193-202.
20. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India* 2000; 48(4):308-13.
21. Tsao TCY, Juang YC, Lan RS. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. *Chest* 1990; 98:631-636.
22. Toxicity, Organic Phosphorous Compounds and Carbamates, <http://emedicine.medscape.com/article/816221>, (Bakılma tarihi: 02.05.2009).
23. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd Şti, 2005:945-960.
24. Aaron CK, Howland MA. Insecticides: Organophosphates and carbamates. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA,. *Goldfrank's Toxicologic*

- Emergencies. 6th ed Stamford Connecticut: Appleton-Lange, 2000:1429-1449.
25. Kecik Y, Yörükoğlu D, Saygın B, Şekerci S. A case of acute organophosphate insecticide. *Anaesthesia* 1993; 48:141-143.
 26. Minton NA, Murray VSG. A review of organophosphate poisoning. *Med Toxicol* 1988; 3:350-75.
 27. Kurtoğlu S. Zehirlenmeler Teşhis ve Tedavi. Erciyes Üniversitesi Basımevi, Kayseri, 1992:505-520.
 28. Olsan KR, Becker CE, Poisoning. In: Ho MT, Saunders CE (eds). *Current Emergency Diagnosis & Treatment*. Appleton & Lange, San Mateo, 1990:447-480.
 29. Lotti M. Treatment of organophosphate poisoning. *Med J Aust* 1991; 154:51-55.
 30. Kamanyire R, Karalliedde L. Organophosphate toxicity and occupational exposure. *Occup Med* 2004; 54:69-75.
 31. Roth A, Zellinger I, Arad M, Atsmon J. Organophosphates and the heart. *Chest* 1993; 103:576-582.
 32. Yürümez Y, Yavuz Y, Sağlam H, Durukan P, Özkan S, Akdur O, Yücel M. Electrocardiographic Findings Of Acute Organophosphate Poisoning, *J Emerg Med* 2009; 36:39-42.
 33. Büyükokuroğlu ME, Cemek M, Yürümez Y, Yavuz Y, Aslan A. Antioxidative role of melatonin in organophosphate toxicity in rats. *Cell Biol Toxicol* 2008; 24:151-158.
 34. Bleecker JD, Lison D, Abeele KVD. Acute and subacute organophosphate poisoning in the rat. *Neurotoxicology* 1994; 15:341-348.
 35. Leibson T, Lifshitz M. Organophosphate and Carbamate Poisoning: Review of the Current Literature and Summary of Clinical and Laboratory Experience in Southern Israel. *Toxicology* 2008; 10:767-770.
 36. Büyükokuroğlu ME, Cemek M, Tosun M, Yürümez Y, Baş O, Yavuz Y. Dantrolene may prevent organophosphate-induced oxidative stress and muscle injury. *Pestic Biochem Physiol* 2008; 92:156-163.

37. İkizceli I, Yürümez Y, Avşaroğulları L, Küçük C, Sözüer EM, Soyuer I, Yavuz Y, Muhtaroglu S. Effect of interleukin-10 on pancreatic damage caused by organophosphate poisoning. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 42:260–264.
38. Hsiao CT, Yang CC, Deng JF. Acute pancreatitis following organophosphate poisoning. *Clin Toxicol* 1996; 34:343-347.
39. Daglı AJ, Shaikh WA. Pancreatic involvement in malathion-anticholinesterase insecticide intoxication. *Br J Clin Pract* 1983; 37:270-272.
40. 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.
41. Saydam CK, Sözmen B, Aslan SL. Organofosfor zehirlenmelerine yaklaşım. *Türkiye Klin J Med Sci* 2006; 26(1):73-77.
42. Kara İH, Güloğlu C, Karabulut A. Sociodemographic, clinical, and laboratory features of cases of organic phosphorus intoxication who attended the emergency department in the Southeast Anatolian Region of Turkey. *Environ Res* 2002; 88(2):82-88.
43. Weinbroum AA. Pathophysiological and clinical aspects of combat anticholinesterase poisoning. *Br Med Bull* 2005; 72:119-133.
44. Alpay NR, Satar S, Sebe A. Organofosfat zehirlenmeleri. *Çukurova Üniversitesi Arşiv Dergisi* 2004; 13:469-479.
45. Beyazova U, Üstel L, Üstel İ. Çocukluk çağında zehirlenmeler. *Güneş Kitapevi*, Ankara 1988:144-150.
46. Abbuhi SB. Organophosphate and carbamate poisoning. In: Harwood-Nuss, Linden, Luten, Shepherd, and Wolfson (eds). *The Clinical Practise on Emergency Medicine*. Philedephia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 2:1386-1390.
47. Malley MO. Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *Lancet* 1997; 349:1161-1166.

48. Koçak A, Şenol E, Kök HO, Aktas EÖ. Organofosfat (Tamaron) Zehirlenmesi Sonrasında Gelisen Nöropati. *Türkiye Klinikleri J Foren Med* 2005; 2:109-112.
49. Debleecker JL. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observation. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33(6):683-686.
50. Yılmazlar A, Özyurt G. Brain involvement in organophosphate poisoning. *Environ Res* 1997; 74:104-108.
51. Bosse GM, Matyunas NJ. Delayed toxidromes. *J Emerg Med* 1999; 17:679-690.
52. Tunçok Y. Acil serviste zehirlenmiş hastaya yaklaşım. *Acil Tıp Dergisi III. Acil Tıp Sempozyumu Özel Sayısı Ekim 2000*; 59-72.
53. Stacey R, Morfey D, Payne S. Secondary contamination in organophosphate poisoning: analysis of an incident. *Q J Med* 2004; 97:75-80.
54. Şahinoğlu AH. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. *İstanbul Türkiye Klinikleri* 2003:798-802.
55. Murphy MR, Blick DW, Dunn MA, Fanton JW, Hartgraves SL. Diazepam as a treatment for nerve agent poisoning in primates. *Aviat Space Environ Med* 1993; 64(2):110-115.
56. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *Q J Med* 2002; 95(5): 275-283.
57. Singh S. Organophosphate poisoning: An evidence based approach. *MJAFI* 2004; 60:2-4.
58. Sivangnanam S. Potential therapeutic agents in the management of organophosphate poisoning. *AACN Adv Crit Care* 2002; 6:260-261.
59. Güven M, Sungur M, Eser B. The effect of plasmapheresis on plasma cholinesterase levels in a patient with organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23:365-368.
60. Parikka H, Toivonen T, Naukkarinen V, Tierala I, Pohjola-Sintonen S, Heikkilä J. Decreases by magnesium of QT dispersion and ventricular

- arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20:111–120.
61. Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate poisoning: The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107:140-148.
 62. Stefanovic D, Antonijevic B, Bokonjic D, Stojiljkovic MP, Milovanovic ZA, Nedeljkovic M. Effect of sodium bicarbonate in rats acutely poisoned with dichlorvos. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98(2):173-180.
 63. Dehlawi MS, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME, Anis NA, Valdes JJ. Choline derivatives and sodium fluoride protect acetylcholinesterase against irreversible inhibition and ageing by DFP and paraoxon. *J Biochem Toxicol* 1994; 9:261-268.
 64. Xu B, Zhang J, Mao G, Yang G, Chen A, Aoyama K. Elevated cholinesterase activity and increased urinary excretion of organic fluorides in the workers producing fluorine containing plastic (polytetrafluoroethylene). *Bull Environ Contam Toxicol* 1992; 49:44-50.
 65. Samuel PL. Antioxidants as Potentially Safe Antidotes for Organophosphorus Poisoning. *Current Enzyme Inhibition* 2005; 1:147-156.
 66. Atlan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turk J Biochem* 2006; 31(2):51–56.
 67. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report* 2004; 9(3):145-152.
 68. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza yayınları, Konya*, 1995:75-87.
 69. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 109(1):33-44.
 70. Woo J, Leung SS, Lam CW, Ho SC, Lam TH, Janus ED. Plasma total antioksidant capacity in an adult Hong Kong Chinese population. *Clin Biochem* 1997; 30:553-557.

71. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and B-cell dysfunction. *Diabetes* 2003; 52:1-8.
72. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; 91: 323–330.
73. Martnez M. Oxygen Free Radicals and Human Disease. *Biochimie* 1995; 77(3):147-61.
74. Kehrer JP, Smith CV. Free Radicals in Biology: Sources, Reactivities and Roles in the etiology of human disease. In: FREI B. Editor. *Natural Antioksidants in Human Health and Disease*. San Diego: Academic Pres, 1994:25-62.
75. Southorn PA. Free Radicals in Medicine I. Chemical Nature and Biological Reactions. *Mayo Clin Proc* 1998; 63:381-389.
76. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochem Pharmacol* 1995; 49(10):1341-1348.
77. Meister A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection. *Cancer Res* 1994; 54:1969-1975.
78. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free Radicals; Basic Concepts Concerning Their Chemistry, Patophysiology and Relevance to Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79:990-997.
79. Bkaily G, D'orleans-Juste P. Cytokine–induced free radicals and their roles in myocardial disfunctions. *Cardiovasc Res* 1999; 42(3):576-577.
80. Oral B, Güney M, Demirin H, Özgüner M, Giray SG, Take G. Endometrial damage and apoptosis in rats induced by dichlorvos and ameliorating effect of antioxidant vitamins E and C. *Reprod Toxicol* 2006; 22(4):783-790.
81. Yavuz T, Altuntaş I, Delibaş N, Yıldırım B, Candır O, Cora A. Cardiotoxicity in rats induced by methidathion and ameliorating effect of Vitamins E and C. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23(7):323-329.
82. Lin E, Calvano SE. The systemic response to injury. In: Swartz SI, Shires GT, Spence FC, Husser WC (eds). *Principles of Surgery* Mc Graw-Hill, USA, 1999:13-21.

83. Richard N. Mitchell, Remzi S. Cotran. Akut ve kronik inflamasyon. Çev: Kemal Kutlu. In: Robins SL., Cotran RS., Kumar V. Basic Pathology. Çev: Uğur Çevikbaş. Elma Basım, İstanbul 2000:25-46.
84. Luster MI, Simeonova PP, Gallucci R, Matheson J. Tumor necrosis factor alpha and toxicology. Crit Rev Toxicol 1999; 29:491-507.
85. Hughes CB, Gaber LW, Mohey el-Din AB. Inhibition of TNF alpha improves survival in an experimental model of acute pancreatitis. Am Surg 1996; 62:8-13.
86. Baykal Y, Gök F. İnterlökin-10 ve tedavide kullanımı. Sendrom 2001; 13:116-122.
87. Lalani İ, Bhol K, Ahmed AR. Interleukin 10: biology, role in inflammation and autoimmunity. Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79:449-484.
88. <http://www.nursing2007.com>, Acetaminophen Toxicity, Nursing 2007, (Bakılma tarihi: 02.05.2009).
89. <http://www.emedicine.com/emerg/topic819>, Toxicity, Acetaminophen, htm Article Last Updated: Oct 3, 2007.
90. <http://en.wikipedia.org/wiki/Paracetamol>, From Wikipedia, the free encyclopedia, Paracetamol, (Bakılma tarihi: 02.05.2009).
91. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Reviews 2006; 12:3-4.
92. Linda J. Chun, BS, Myron J. Tong, PhD, MD, Ronald W. Busuttil, PhD, MD, Jonathan R. Hiatt, MD. Acetaminophen Hepatotoxicity and Acute Liver Failure. J Clin Gastroenterol 2009; 43:4-8.
93. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA, 2002; 99(21):13926-13931.
94. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eighth Edition, 2004:656-659.
95. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. Clin Pharmacokinet 1995; 28(3):216-34.

96. Rossoni G, Sparatore A, Tazzari V, Manfredi B, Del Soldato P, Berti F. The hydrogen sulphide-releasing derivative of diclofenac protects against ischaemia–reperfusion injury in the isolated rabbit heart. *Br J Pharmacol* 2008; 153:100–109.
97. Wang AG, Xia T, Yuan J, Yu RA, Yang KD, Qu W, Waalkes MP. Effects of phenobarbital on metabolism and toxicity of diclofenac sodium in rat hepatocytes in vitro. *Food Chem Toxicol* 2004; 42:1647-1653.
98. Sairam K, Saravanan KS, Banerjee R, Mohanakumar KP. Non-steroidal anti-inflammatory drug sodium salicylate, but not diclofenac or celecoxib, protects against 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced dopaminergic neurotoxicity in rats. *Brain Res* 2003; 966:245-252.
99. Jain SK, McVie R, Duett J, Herbest JJ. Erythrocytemembrane lipid peroxidase and glycolylated hemoglobin in Diabetes. *Diabetes* 1989; 38:1539-1543.
100. Lee KJ, Panzera A, Rogawski D, Greene LE, Eisenberg E. Cellular prion protein protects neuronal cells from the effects of huntingtin aggregation. *J Cell Sci* 2007; 120:2663-2671.
101. Macintyre G, Klaus S, Gutfreund WR. Value Of An Enzymatic Assay For The Determination Of Serum Ceruloplasmin. *J Lab Clin Med* 2004; 6:294-301.
102. Yürümez Y, Cemek M, Yavuz Y, Birdane YO, Büyükkuroğlu ME. Beneficial Effect of N-Acetylcysteine against Organophosphate Toxicity in Mice. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(3):490-494.
103. Altuntaş I, Delibaş N, Doğuç NK, Özmen S, Gültekin F. Role of reactive oxygen species in organophosphate insecticide phosalone toxicity in erythrocytes in vitro. *Toxicol In Vitro* 2003; 17:153-157.
104. Gökalp O, Mollaoğlu H, Yılmaz HR, Altuntaş İ. Organofosfat İnsektisit Fenthion'un Rat Amilaz ve Lipaz Enzimleri Üzerine Etkisi: Vitamin E ve C'nin Rolü. *Süleyman Demirel Üniv Tıp Fakül Derg* 2003; 10(2):21-23.
105. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezale A. Pesticides and Oxidative Stres: a review. *Med Sci Monit* 2004; 10(6):141-147.

106. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg* 2004; 15 (1-2):91-96.
107. Lukaszewicz-Hussain A. Subchronic intoxication with chlorfenvinphos, an organophosphate insecticide, affects rat brain antioxidative enzymes and glutathione level. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:82-86.
108. John S, Kale M, Rathore N, Bhatnagar D. Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. *J Nutr Biochem* 2001; 12:500-504.
109. Karademir Çatalgöl B, Özden S, Alpertunga B. Effects of trichlorfon on malondialdehyde and antioxidant system in human erythrocytes. *Toxicol In Vitro* 2007; 21:1538-1544.
110. Yürümez Y, Yavuz Y, Şahin Ö, Çiftçi İH, Özkan S, Büyükokuroğlu ME. Can diphenhydramine prevent organophosphate-induced acute pancreatitis? An experimental study in rats. *Pestic Biochem Physiol* 2007; 87:271-275.
111. Gordon Christopher J, Ward William O. A Multianalyte Profile of Serum Proteins To Screen For Toxicological Effects Of Anticholinesterase Insecticides In The Rat. *Neurotoxicology* 2009; 973:5-10.
112. Norman JG, Franz MG, Fink GS, Messina J, Fabri PJ, Gower WR, Carey LC. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg* 1995; 221:625-631.
113. Chandra Gupta S, Rahman Siddique H, Saxena DK, Kar Chowdhuri D. Hazardous effect of organophosphate compound, dichlorvos in transgenic *Drosophila melanogaster*. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1725:81-92.
114. Jeferson LF, Thais P, Jaco JM, Rafael T, Patricia SB. Zinc reverses malathion-induced impairment in antioxidant defenses. *Toxicol Lett* 2009; 187:137-143.
115. Goel A, Dani V, Dhawan DK. Protective effects of zinc on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and hepatic histoarchitecture in chlorpyrifos-induced toxicity. *Chem Biol Interact* 2005; 156:131-140.
116. Ögütçü A, Suludere Z, Kalender Y. Dichlorvos-induced hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamins C and E. *Environ Toxicol Pharmacol* 2008; 26:355-361.

117. Yavuz Y, Kaya E, Yürümez Y, Şahin Ö, Baş O, Fidan H, Sezer M. Technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid radioaerosol scintigraphy in organophosphate induced pulmonary toxicity. *Clin Toxicol* 2008; 46:711-715.
118. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115(3):500-508.
119. Ögütçü A, Uzunhisarcıklı M, Kalender S, Durak D, Bayrakdar F, Kalender Y. The effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialdehyde levels and myocardial cells in rat heart tissue and protective role of vitamin E. *Pestic Biochem Physiol* 2006; 86:93-98.
120. Thomaz JM, Martins ND, Monteiro DA, Rantin FT, Kalinin AL. Cardio-respiratory function and oxidative stress biomarkers in Nile tilapia exposed to the organophosphate insecticide trichlorfon. *Ecotoxicol Environ Saf* 2009; 72:1413-1424.
121. Yavuz Y, Yürümez Y, Çiftçi İH, Şahin Ö, Sağlam H, Büyükkuroğlu M. Effect of diphenhydramine on myocardial injury caused by organophosphate poisoning. *Clin Toxicol* 2008; 46:67-70.
122. Gökalp O, Büyükvanlı B, Çiçek E, Özer MK, Koyu A, Altuntaş İ, Koylu H. The effects of diazinon on pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C. *Pestic Biochem Physiol* 2005; 81:123-128.