



GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMELERİNDE
KURKUMİN, SÜLFORAFAN VE İNTRALİPİDİN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ashı Yasemen SAVAŞ

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. NURŞAH BAŞOL

TOKAT

2015

TEŞEKKÜR

Gerek asistanlık eğitimim, gerekse tezimin hazırlanma sürecinde ilgisini ve yardımını benden esirgemeyen, asistanlarına hocalığın yanı sıra ablalık yapan saygıdeğer tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr.Nurşah Başol'a, tezimin nörofizyolojik çalışmalarıyla, istatistik çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr.Serkan Gürgül'e, asistanlık sürecimde eğitimimde emeği geçen bölüm başkanım sayın Doç. Dr. Murat Ayan'a, hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Esen, Sayın Yrd. Doç. Dr.Serhat Karaman'a, emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma, acil servis hemşireleri ve personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Organofosfat Bileşiklerinin Tarihçesi	3
2.2. Organofosfar Bileşiklerinin Kimyasal Yapı ve Özellikleri	3
2.3. Patofizyoloji	6
2.4. Farmakoloji ve Farmakokinetik	6
2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.5.1. Muskarinik Belirtiler	8
2.5.2. Nikotinik Belirtiler	8
2.5.3. Santral Sistem Belirtileri	9
2.5.4. Kardiyak Belirti ve Bulgular	10
2.6. Tanı	12
2.7. Tedavi	13
2.7.1. Acil Destek ve Tedavi	13
2.7.2. Emiliminin Engellenmesi	14
2.7.3. Özgül Antidot Tedavisi	14

2.7.4. Atılımın Arttırılması	15
2.7.5. Takip ve Taburculuk	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Kimyasallar	17
3.2. Hayvanlar	17
3.3. Deney Planı	18
3.4. Biyokimyasal Analiz	19
3.4.1. Kanda Yapılan Biyokimyasal Analiz	19
3.4.2. Dokuda Yapılan Biyokimyasal Analiz	19
3.5. İstatiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
4.1. Kanda Biyokimyasal Değerler	21
4.1.1. Serumda AST, ALT, Üre, Kreatinin, PChE Değerleri	21
4.2. Doku Düzeyinde Biyokimyasal Değerler	23
4.3. EKG Bulguları	25
4.4. Nörolojik Değerlendirme	26
4.5. Mortalite	26
5. TARTIŞMA	27
SONUÇLAR	35
KAYNAKLAR	36

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1.Türkiye’de tarımda kullanılan organofosfatlardan bazılarının listesi

Tablo 2. Organofosfat Zehirlenmesinde Belirti ve Bulgular

Tablo 3. Atropinizasyon bulguları

Tablo 4. Serumda AST, ALT, ÜRE, Kreatinin, Psödokolinesteraz ölçümleri

Tablo 5. Karaciğer dokusunda SOD, GSH, MDA (nmol/g) değerleri

Tablo 6. Böbrek dokusunda SOD, GSH, MDA (nmol/g) değerleri

Tablo 7. Olguların EKG bulgularına göre oranları

Tablo 8. Ratların nörolojik değerlendirilmesi

Şekil 1. Organofosfat bileşiklerinin genel formülü

Şekil 2. EKG kayıtları A) Kontrol grubu B) OF grubu

Şekil 3. EMG sonuçları A) Kontrol grubu B) OF grubu

KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
OF	: Organofosfat
MAL	: Malathion
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
PAM	: Pralidoksim
AV	: Atriyoventriküler
PChE	: Pseudokolinesteraz
IV	: İntravenöz
SOD	: Süperoksit dismutaz
GSH	: Glutasyon
GPx	: Glutasyon peroksidaz
MDA	: Malondialdehit
CUR	: Kurkumin
SFN	: Sülföröfan
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ROS	: Reaktif oksijen türleri
DNA	: Deoksiribonükleik asit
LPO	: Lipid peroksidasyon
CAT	: Kloramfenikol asetiltransferaz
SR	: Serbest radikal
OPI	: Organofosfatlı insektisit
SSS	: Santral sinir sistem

ÖZET

Organofosfat zehirlenmeleri acil serviste sık rastlanılan, mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksek olan zehirlenme türlerinden biridir. Çalışmamızın amacı organofosfat zehirlenmesinde antioksidan etkinliği bilinen kurkumin, sülforafan ve intralipid tedavisinin etkilerini incelemektir.

Deneysel olarak yapılan çalışmamızda beş eşit gruba ayrılmış 30 adet rata, kontrol grubu hariç tutularak 30 mg/kg p.o. dozunda malathion verilerek organofosfat zehirlenmesi modeli oluşturuldu. Tüm ratlara, 2. ve 12. saatte elektrokardiyografi (EKG) ve elektromiyografi (EMG) tetkikleri yapıldı ve yine bu saatlerde kontrol grubu dışındaki ratlara kurkumin, sülforafan ve intralipid maddeleri belirli dozlarda verildi. 24. saatte ratlar sakrifiye edildikten sonra alınan karaciğer ve böbrek dokularında; SOD, GSH, MDA düzeyleri, serumda; ALT, AST, üre, kreatinin ve psödokolinesteraz düzeyleri çalışıldı.

Çalışmamızda, ratların serum ALT, AST, üre, kreatinin, psödokolinesteraz düzeylerini incelediğimizde organofosfat grubunda psödokolinesteraz düzeyinin anlamı şekilde düşük, ALT ve AST düzeylerini ise anlamlı olarak yüksek bulduk. Üre ve kreatinin düzeyleri grupların hepsinde normal aralıktaydı. Kurkumin, serum AST düzeyinde anlamlı bir azalmaya neden oldu. Sülforafan karaciğer dokusunda GSH baskılanmasını azaltırken, intralipid, serum psödokolinesteraz düzeyi üzerinde daha az bir baskılanmaya neden oldu. Karaciğer ve böbrek dokusunda kurkumin ve intralipidin, malathionun neden olduğu oksidatif stres göstergeleri olan SOD, MDA ve GSH üzerinde herhangi bir etkisi olmadı. EKG ve EMG tüm gruplarda normal olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda, organofosfat zehirlenmesinde kurkuminin karaciğer dokularında iyileştirici bir etkisinin olabileceği, sülforafanın karaciğer dokularında antioksidan özellik göstererek, intralipidin de organofosfata bağlı psödokolinesteraz baskılanmasını azaltarak etkin olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında akut dönemde kardiyotoksisite ve nörotoksisiteyi değerlendirmekte EKG ve EMG'nin tek başlarına yeterli olmayacağı öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: organofosfat zehirlenmesi, serum bulguları, doku bulguları.

ABSTRACT

Organophosphate poisonings are often encountered in the emergency department with high morbidity and mortality rates. The aim of this study is to investigate the effects of curcumin, sulforaphane and intralipid treatment known to have antioxidant effects in organophosphate poisoning.

In our experimental study, 30 male rats were divided into five equal groups. Excluding control group, 30 mg/kg malathion p.o. was given to each rat, thus malathion poisoning model was created. Electrocardiography was taken to all rats and electromyography was done in the 2nd and 12th hours. Besides curcumin, sulforaphane and intralipid were given in specific doses. After all rats were sacrificed in 24th hour, their tissues and blood samples were taken. SOD, GSH, MDA levels were measured in tissues and, ALT, AST, urea, creatinine and pseudochoolinesterase levels were studied in serum.

In our study, when we examined the serum ALT, AST, urea, creatinine, pseudochoolinesterase levels, we detected that, in organophosphate group, pseudochoolinesterase level was significantly lower; ALT and AST levels were significantly higher. Curcumin caused a significant decrease in serum AST levels. Urea and creatinine levels in all groups were within the normal range. Sulforaphane decreased suppression of GSH in the liver tissue and intralipid caused less suppression on serum pseudochoolinesterase level. Curcumin and intralipid didn't have any effect on oxidative stress indicators SOD, GSH, and MDA in liver and kidney tissues. ECG and EMG were normal in all groups.

In our study, it's believed that, curcumin has a therapeutic effect in the liver tissue. The sulforaphane is believed to be effective in liver tissue showing the antioxidant properties. Reducing the suppression in pseudochoolinestarese level due to organophosphates, intralipid is believed to be an effective treatment. In addition we predict that, to assess cardiotoxicity and neurotoxicity, ECG and EMG won't be adequate alone in the acute phase.

Keywords: Organophosphate poisoning, serum results, tissue findings.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pestisitler; insektisit, herbisit, fungusit, rodendisit ve fumigantlar olarak sınıflandırılan daha çok tarım ve sanayide kullanılan, kaza, intihar amaçlı veya mesleki nedenlerle insanların da sıkça maruz kaldığı bir grup kimyasal ajandır (1). Pestisit zehirlenmesine en sık neden olan ajanlar Organofosfat (OF) bileşikleridir. OF bileşikleri yaygın bir şekilde kullanılmaları ve kolay ulaşılabilir olmaları nedeni ile sıklıkla zehirlenmelere neden olmaktadır (2).

OF bileşikleri yüksek oranda yağda çözünen bileşiklerdir. Ciltten, konjunktivadan, oral mukoz membranlardan, gastrointestinal ve solunum yolundan absorbe olabilirler. Zehirlenmenin şiddeti ve süresi alınan doza, zehirlenme yoluna, OF'ların kimyasal yapısına ve vücutta metabolizma hızına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (3).

Organofosfat bileşiklerinin temel etki mekanizmasının, AChE ve kolinesteraz enzimlerini inhibe ederek kolinerjik kavşakta aşırı uyarıya neden olması (4) serum asetilkolinesteraz (AChE) düzeyi ölçümünü; mortalite ve morbidite belirteci olarak kullanılabilen, değerli bir tanı kriteri yapmaktadır (5,56). Ancak bu konuda bazı fikir ayrılıkları da mevcuttur. Aygün ve arkadaşları akut OF zehirlenmesinde düşük kolinesteraz düzeylerinin tanıyı desteklediğini, ancak klinik seyirle zayıf korelasyon gösterdiğini belirtirken (6), Chaung ve arkadaşları da, serum kolinesteraz ile klinik şiddet arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (7).

Pestisitlerin, serbest radikallerin oluşumuna ve hücrelerde, antioksidan veya oksijensiz radikal tutucu sistemlerde değişime neden olarak oksidatif stresi indüklediği gösterilmiştir (2). Tüm bu mekanizmalarla vücutta pek çok sistemik belirtilere neden olan OF zehirlenmelerinde henüz tam ve çok etkili bir tedavi mevcut değildir.

Kurkumin, Curcuma longa bitkisinden elde edilen, Hindistan'da yaygın olarak kullanılan, polifenol super familyasına ait sarı bir baharattır. Çok sayıda çalışma, kurkuminin anti oksidan, anti inflamatuvar ve anti kanseröz özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (8).

Sülforafan (SFN), brokoli ve Brüksel lahanası gibi sebzelerde bulunan, ilk olarak güçlü bir faz-2 detoksifikasyon enzimi aktivatörü olduğu saptanan, anti-kanserojen bir maddedir (9,10).

Lipid emülsiyonu, oral beslenmesi yeterli olarak sağlanamayan hastalarda parenteral olarak kullanılan, soya fasülyesi yağı, yumurta fosfolipitleri ve gliserin ihtiva eden bir bileşiktir. Intralipid, lipid emülsiyonunun marka adıdır. 10%, 20%, 30% olmak üzere değişik konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Linoleik asit, omega 6, omega 3, alfa-linoleik asit içermektedir (11).

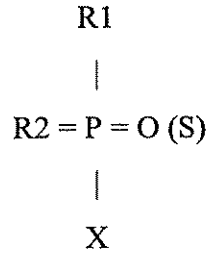
Bu çalışmanın amacı, OF türevlerinden biri olan malathion (MAL) zehirlenmesinin kalp, karaciğer ve böbrek dokularında oluşturduğu hasara karşı, kurkumin, sülforopan ve intralipid çözeltisinin olası etkilerini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Organofosfat Bileşiklerinin Tarihçesi

İlk sentetik güçlü OF bileşiği Clermont tarafından 1854 yılında sentezlenen tetraetil pirifosfattır. Bin dokuz yüz otuz iki yılında Lange ve Krueger, dimetil ve dietil fosforofloridatların inhalasyonunun nefes darlığı ve bulanık görmeye yol açtığını göstermişlerdir. Bu yayın sonrası Schrader bu ajanların başlangıçta pestisit, daha sonra savaş silahı olarak kullanılması yönünde fikirler üretmiştir. Bu çalışmalar süresince Schrader'in grubu yüzlerce bileşik sentezlemiştir. Bunlar arasında en bilinen pestisitler parathion ve kimyasal savaş ajanları olarak kullanılan sarin, somon ve tabundur (12).

2.2 Organofosfat Bileşiklerinin Kimyasal Yapı Ve Özellikleri



Şekil 1. Organofosfat bileşiklerinin genel formülü (12)

X değişken grup olup OF'ların karakterini belirler ve dört grupta sınıflamasını sağlar.

Grup 1: Bu gruptaki bileşiklerde X pozisyonunda kuvaterner nitrojen bulunur ve fosfokolinle sonlanırlar. Güçlü kolinesteraz inhibitörü ve kolinerjik reseptörleri direkt olarak stimüle edebilme özelliği taşırlar.

Grup 2: Bu bileşikler değişken grupta florin molekül içerirler, bu nedenle florofosfatlar olarak adlandırılırlar. Grup 1 bileşiklerde olduğu gibi volatil özelliğe sahip ve yüksek oranda toksiktirler.

Grup 3: Bu bileşiklerin değişken grubunda bir halojen vardır. Bu grubun en iyi bilineni tabundur.

Grup 4: En geniş grup özelliği taşır. R1, R2, gruplarına bağlı olarak çeşitli alt gruplara ayrılmaktadırlar. Günümüzde en sık kullanılan insektisitler bu gruba dahildir (12).

Tablo 1. Türkiye’de tarımda kullanılan organofosfatlardan bazılarının listesi (13)

Asefat (Orthen)	Klorfeninfos (Birlane)
Azinfos-etil (Gusathion A)	Klorpirifos-etil (Kobran)
Azinfos-metil (Gusathion)	Klorpirifos-etil+sipermetrin (Nurelle D)
Bromofos (Bromo)	Klorpirifos-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 (Ekatın)
Fosfamidon (Fomidon)	Triklorfon (Dipterex)
Fosfolan (Cyclane)	Triazofos (Hostathion)
Fosmet (Imidan)	Vamidation (Kılval)
Heptenofos (Hostaquick)	

2.3. Patofizyoloji

Organofosfatlar etkilerini parasempatik, sempatik gangliyonlarda, nöromuskuler kavşaklarda, postganglioner parasempatik sinirlerin terminal uçlarında, ter bezlerinde ve bazı sinir sonlanmalarına ulaşan postganglioner sempatik sinirlerde bulunan kimyasal bir trasmmitter olan asetilkolin inhibisyonu üzerinden gösterirler (12,14).

Bir aksiyon potansiyeli sinir terminalini stimüle ettiğinde, ACh egzozitozla salınır ve postsinaptik reseptöre bağlanır. Presinaptik aktivasyon, sodyum, potasyum ve kalsiyum akışını değiştirerek postsinaptik membranın membran potansiyelini değiştirir ve böylelikle sinapta aksiyon potansiyelinin artışına sebep olur. ACh otonomik ve nöromusküler sinapslarda asetilkolin esteraz enzimi ile kolin ve asetik asite hidroliz edilir. OF'lar etkilerini AChE enzimi inhibisyonu yaparak gösterirler (14,15). OF'lar; AChE enzimini inhibe ettikleri gibi, pseudokolinesteraz (PChE), kimotripsin, plazma karboksiesteraz, hepatik karboksiesteraz ve diğer nonspesifik proteazlar gibi karboksilik ester hidrolazları güçlü bir şekilde inhibe etmektedirler (8,13).

PChE diye adlandırılan bu ikinci kolinesteraz türü ACh'i daha yavaş parçalar. Bu enzimin en hızlı parçaladığı kolin esteri butirilkolin olması nedeniyle, PChE'ye butirilkolinesteraz adı da verilir (16).

AChE başlıca eritrositlerde ve sinir dokusunda bulunurken, PChE; serum, karaciğer, kalp, pankreas ve beyinde bulunur. PChE sinapslarda bulunmadığı için bu yerlerdeki ACh hidrolizine katkısı yoktur. PChE kolinerjik sinirlerde ve glia hücrelerinde çok az miktarda bulunur (16,17).

2.4. Farmakoloji ve Farmakokinetik

Organofosfatlı insektisitler (OPİ), oral, göz, solunum ve deri yolu ile vücuda alınarak hızla emilir. OPİ özellikle yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte birikir (18). AChE'ye bağlanmanın rölatif olarak sıklığını, semptomların başlangıcındaki latent zamanı, potensi ve hidroliz zamanını fosfor veya sülfür parçacıklarının değişik kısımlarına bağlanmış çeşitli gruplar etkiler (19).

OF'lar, sinir sisteminde kolinesteraz enzimini inhibe ederek etki gösterir. AChE primer olarak sinir dokularında ve eritrositlerde bulunurken, plazma kolinesteraz (psödokolinesteraz, butirilkolinesteraz) ise serum, beyin, kalp, pankreas ve karaciğerde bulunur. ACh santral, otonomik ve somatik sinir sistemde rol alan major nörotransmitterdir. Kolinesterazların görevi nörokimyasal transmisyonun sonrasındaki asetilkolinin inaktif bileşenleri olan kolin ve asetik asite hidrolize edilmesi olup, kolinesteraz enziminin inhibisyonu, sinir sinapslarında ve nöromusküler kavşaklarda asetilkolinin birikimine ve asetilkolin reseptörlerinin aşırı uyarımına yol açar. Bu başlangıç aşırı uyarımı sonrası, santral sinir sisteminde (SSS), otonomik ganglionlarda, parasempatik ve bazı sempatik sinir sonlanımlarında (ter bezleri) ve somatik sinirlerde kolinerjik sinaptik transmisyon paralizisi ve sonuçta klinik olarak kolinerjik kriz belirtileri görülür. OPİ'ler vücuda girdikten sonra, SSS'de ve eritrositlerde bulunan AChE ve plazmada bulunan butirilkolinesteraz enzimlerinin aktif bölgesindeki fosfat radikallerine kovalent olarak bağlanır ve bu enzimleri geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler (20-22). Bu enzimlerin inhibisyonu sonucunda hidrolize olamayan asetilkolin, kolinerjik reseptörlerin aşırı uyarılmasıyla zehirlenme belirtilerini oluşturur (20-22). OPİ'ler, kolinesteraz enzimine irreversible bağlanır ve fosforilasyon işlemi ile enzimi inaktive ederler. Yaklaşık 24-48 saat süren bu bağlanma işleminin tamamlanması 'aging' olarak tanımlanır. Bu süreç irreversible bağlanmanın henüz tamamlanmadığı ve antidot uygulanabilmesi mümkün olan kritik bir zaman dilimidir. Aging tamamlandıktan sonra kolinesterazın enzimatik aktivitesi tamamen bozulur ve yeni bir enzimin yeniden sentezi için haftalarca beklemek gerekir. Aging tamamlandıktan sonra organofosfatı kolinesterazdan ayırarak ve enzimi tekrar reaktif edecek terapötik bir ajan yoktur (23). Karbamatlı insektisitlerin yapısı OF'lara benzemekle birlikte kolinesteraz enzimini inhibisyonu geçici ve geri dönüşlüdür. Bu nedenle enzim aktivitesinin tekrar normale dönmesi dakikalar ve saatler içerisinde olur. OPİ'lerde olduğu gibi yeni enzim sentezi gerekmediğinden klinik zehirlenme belirtileri OPİ'lerle olan belirtilerin benzer ancak daha kısa sürelidir. Karbamatların SSS penetrasyonu daha zayıf olduğundan, SSS toksisitesi daha nadir görülür ve nöbet beklenmez. Kolinesteraz seviyesi genellikle 4-8 saat içerisinde normale döner (23).

2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

OF zehirlenmesi olan hastalarda semptomların ortaya çıkışı, bulgular ve sonlanma; alınan OF'un tipine, alım şekline, maruziyet süresine göre değişiklik göstermektedir. İnhalasyon şeklindeki zehirlenmelerde semptomlar, deri yoluyla olan zehirlenmelere göre daha hızlı gelişir. Oral alımlardan sonra toksinin miktarına bağlı olarak semptomların başlaması dakikalar içinde gerçekleşir (12,14,24). OF zehirlenmelerinde klinik belirtileri 3 kategoride toplamak mümkündür:

2.5.1. Muskarinik belirtiler: Muskarinik aktivite artışı ile semptomları SLUDGE (salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon, diare, gastrointestinal semptomlar ve emezis) ve DUMBLES (diafore ve diare, ürinasyon, miyozis, bradikardi, bronkospazm, bronkore, lakrimasyon, emezis ve salivasyon) şeklinde kodlayabiliriz (12,17,24-26).

2.5.2. Nikotinik belirtiler: OF zehirlenmesi, kas fasikülasyonlarına, kramplara, kas güçsüzlüğüne, paraliziye ve reflekslerin kaybolmasına neden olur. En sık ölüm nedeni solunum kaslarının güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliği nedeni ile gelişir. Nikotinik etkilerin progresyon göstermesiyle birlikte otonomik etkiler ortaya çıkar, bunlar başlıca; hipertansiyon, taşikardi ve midriyazistir. Otonomik etkiler ise progresyon gösteren nikotinik etkilere bağlı olarak gelişebilecek hipertansiyon, taşikardi, solukluk ve midriyazisi içerir (12,24-27).

OF zehirlenmelerinde görülen paralizi 3 sınıfta tanımlamak mümkündür:

Tip 1: Nöromuskuler bileşkenin devamlı depolarize olmasına sekonder gelişen paralizi durumudur ve akut kolinerjik kriz bulgularını içermektedir (24,28).

Tip 2 (Intermediate sendrom): OF zehirlenmelerinde, yaklaşık %20 hastada görülen, 24-96 saat sonra akut ve şiddetli kolinerjik krizin sonlanmasını takiben ortaya çıkan, presinaptik ve postsinaptik tutulumla karakterize, solunum kaslarında ve boyun fleksör kaslarında akut paralizi, proksimal ekstremitelerde güçsüzlük, reflekslerde zayıflama gibi bulgularla seyreden, iyileşmenin 4 ile 18 gün arasında gerçekleştiği bir sendromdur (12,25,29,30). Bu hastalarda genellikle kolinerjik fazlalığın belirti veya bulgularına rastlanmamıştır. Elektromiyografi (EMG) tanıda yardımcı olabilir (23). Bu tablonun şiddetini erken ve agresif antidot tedavisi azaltabilir. Tam olarak aydınlatılmamışsa da, postsinaptik asetilkolin reseptörlerinin

fonksiyonel sayısının azalması, postsinaptik asetilkolin reseptörlerinde duyarsızlaşma ve yetersiz oksim tedavisinin mekanizmada rol oynadığı düşünülmektedir (31-33).

Tip 3 (OF'a bağlı gelişen geç polinöropati): Florlu alkil tipi bileşiklerin (mipafoks, leprofos, triklorfon, trikloronat ve methamidophos vb.) ve triaril fosfat tipi bileşiklerin (tri-krezil fosfatlar vb.) zehirlenmelerini takiben 2–4 hafta sonra başlayan sensorimotor polinöropatidir. Başlangıçta alt ekstremitelerde distal motor güçsüzlük ve duyuşal paresteziyle seyretmesi ve daha sonra üst ekstremitelere doğru ilerlemesiyle karakterizedir. Akut dönem geçtikten sonra düşük ayak, spastisite ve ataksi gibi sekeller bırakabilir. Nöropati, liflerin demiyelizasyonuna ve akson dejenerasyonuna bağlıdır. Polinöropati gelişen olgular üzerinde postmortem yapılan histopatolojik çalışmalarda lumbal seviyede, kortikospinal yolakta ve servikal seviyede fasikülüs grasiliste birtakım değişiklikler gözlenmiş ve periferik sinirlerin miyelin kılıflarını etkileyen Wallerian dejenerasyon tanımlanmıştır. EMG bulgularında kısmi denervasyon, motor dalga ve iletim hızında azalma gösterilmiştir (34). Spesifik tedavisi yoktur ancak hayvan deneylerinde prednizolon ve B kompleks vitaminlerin faydalı olduğu rapor edilmiştir (13,24,25,34-36).

2.5.3. Santral Sinir Sistemi Belirtileri:

Santral sinir sistemi bulguları; baş ağrısı, bilinç değişikliği, anksiyete, ataksi, dizartri, stupor, koma, solunum depresyonu gibi geniş bir yelpazede değerlendirilir (21).

Tablo 2. Organofosfat Zehirlenmesinde Belirti ve Bulgular (21)

Etki Mekanizması	Belirti ve Bulgular
Muskarinik reseptör aktivasyonu	Diare (ishal), diaforez (terleme) Ürinyasyon (idrar çıkışı) Miyozis, bradikardi Bronkospazm, bronş salgısında artış Emezis (bulantı) Lakrimasyon (gözyaşında artış) Salivasyon (tükürük salgısında artış)
Nikotinik reseptör aktivasyonu	Taşikardi Hipertansiyon Kas güçsüzlüğü Halsizlik, fasikülasyon Solunum kaslarında paralizi Midriyazis
Santral sinir sistemi	Baş ağrısı, yorgunluk Anksiyete, konfüzyon Ajitasyon, deliryum, psikoz Ataksi, dizartri Tremor Nöbet Stupor Koma

2.5.4. Kardiyak Belirti ve Bulgular:

OF zehirlenmelerinde görülen kardiyak toksisitede olası sebeplerin; sempatik ve parasempatik hiperaktivite, hipoksi, asidoz, elektrolit düzensizliği ve OF bileşiklerinin direkt toksik etkileri olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı miyokardiyal hasar ve içinde sinüs bradikardi veya taşikardisi gibi EKG anormallikleri,

atriyoventriküler ve/veya intraventriküler ileti gecikmeleri, idioventriküler ritm, multiform prematüre ventriküler extrasistoller, ventriküler taşikardi veya fibrilasyon, torsades de pointes, PR, QRS, ve/veya QT interval uzaması, ST-T dalga değişiklikleri ve atriyal fibrilasyon görülebilir (37,38,39,40,41). Zehirlenmeye bağlı miyokard disfonksiyonu oluşabilir, bu durum direkt kardiyotoksite ile ilgili olabileceği gibi, aşırı katekolamin salınımı, artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacına bağlı miyokardiyal iskemi, asit-baz veya elektrolit bozuklukları gibi çeşitli nedenlerle gelişebilir (42). Miyokardiyal hasarın varlığı ve miktarı; elektrokardiyografik değişiklikler, ekokardiyografi (EKO) ve miyokard perfüzyon çalışmaları ve kanda kardiyak belirteçlerin ölçülmesiyle değerlendirilebilir (43). Post mortem histopatolojik olarak hücre morfolojisinin bozulması saptanmıştır, bu durum kalsiyum iyonlarının ACh reseptörlerine yüksek oranda bağlanma özelliği nedeniyle aşırı miktarda kalsiyum iyonunun serbest kalmasına ve sitoplazmaya girmesi ile açıklanabilir (44).

Ludomirsky ve arkadaşları kardiyak toksisiteyi üç fazı tanımlamıştır (45):

Faz 1: Nikotinik etkilere bağlı olduğu düşünülen, asetilkolinin adrenal medullayı uyararak, aşırı katekolamin salımının neden olduğu hipertansiyon ve sinus taşikardisini içeren kısa bir başlangıç periyodudur (46).

Faz 2: Hipotansiyon ve sinus bradikardisi ile karakterize, genellikle elektrokardiyografik ST-T segment değişiklikleri ve değişen derecelerde AV ileti bozukluklarının eşlik ettiği uzamış fazdır. Zehirlenmenin şiddeti ile bu bulguların klinik önemi korele olarak artmaktadır.

Faz 3: Üçüncü faz, zehirlenmenin birkaç saati sonrasında görülebilen veya klinik zehirlenme belirtilerinin hafiflediği 1-15 günler içerisinde de meydana gelebilen QT uzaması, ventrikül aritmi, Torsades de Pointes, ve ani kardiyak ölüm ile karakterize bir fazdır (47,48).

Akut fazda tedavi etkin olsa dahi geç aritmiler görülebilir. Şiddetli OF zehirlenmelerinde EKG'de QT uzaması sıklığında artış olduğu, QT uzaması olan şiddetli zehirlenen hastalarda mortalite oranının belirgin derecede fazla olduğu gösterilmiştir (7).

2.5.5.Diğer Belirtiler:

OF zehirlenmelerinde akut böbrek yetmezliği gelişebilir, bunun temelinde rabdomiyoliz mevcuttur, ancak OF zehirlenmelerine bağlı rabdomiyolizin nedeni konusunda yeterli çalışma mevcut değildir (51,52). OF zehirlenmesinin aktif döneminde ACTH, kortizol ve prolaktin seviyeleri artış, FSH seviyesi düşüş rapor edilmiştir (53). Adrenerjik etkinin artmasına bağlı glikojenolizis ile birlikte hiperglisemi ve ketozis görülebilir (12).

Literatürde, hem oral hem kutanöz maruziyet sonrası hafif ve ciddi formlarda olmak üzere pankreatit olguları ve pankreatit tablosundan bağımsız izole hiperamilezemi bildirilmiştir (54,55). Gebelerde OF'lara bağlı zehirlenmelerinin fetüste mortalite ve morbiditeye neden olduğu bildirilmiştir. Ancak gebelik 3. trimesterde OF zehirlenmeli olgularda atropin ve pralidoksim tedavisiyle sağlıklı bebeklerin dünyaya geldiği saptanmıştır (49,50).

2.6. Tanı

OF zehirlenmesi tanısı genelde klinik olarak konulur. Tanıda anamnez, ulaşılabiliriyorsa maruz kalınan maddenin ambalajının temini, kolinerjik belirtilerin görülmesi, sarımsak ya da hidrokarbon benzeri kokunun varlığı, laboratuvar bulgularının olması ve antidotlara cevap kullanılır (23). Klinik olarak tanı konulduğuna enzim düzeyleri beklenmeden tedavi başlanmalıdır (49).

OF zehirlenmesi olan hastalarda tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, kan gazı tetkikleri yapılmalıdır. Rutin tetkiklerde lökositoz, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperglisemi ve kan gazında metabolik asidoz tespit edilebilir (12,24). En kesin yöntemin OF'un ve aktif metabolitlerinin ciltte, giysilerde, idrarda, tespit edilmesi olmakla beraber bu yöntem pratik olmadığı için, uygulması kolay olan yöntem, plazma ve eritrositlerde kolinesteraz aktivitesi gösterilmesidir (12). Diğer bir tanı yöntemi SSS veya periferik nöronlardan yapılan biyopside AChE aktivitesinin gösterilmesidir ancak bu yöntem de pratik değildir (49). OF veya karbamat içeren bir maddeyle karşılaşıldığında klinik belirti ve bulgularla doğrudan korele olmayan bir şekilde önce bütirikolinesteraz, ardında da eritrositlerdeki kolinesteraz aktivitesi düşer (49). Eritrosit asetilkolinesteraz düzeyleri klinik belirtilerle daha korele

seyretmektedir, bu nedenle eritrosit AChE ölçümü tanıda daha değerlidir (56). Öte yandan, serum PChE düzeyleri ise OF maruziyetine daha az spesifik olmakla birlikte, laboratuarda kolay çalışılabilindiği için daha yaygın kullanılmaktadır (12,24). Serum PChE düzeyi yenidoğanda, adolosanlarda ve gebelikte 1. ve 2. trimesterde, çocuklarda fizyolojik olarak düşük olabildiği gibi akut enfeksiyonlar, karaciğer fonksiyon bozuklukları, kollajen doku hastalıkları, karsinomalar, malnutrisyon, yanıklar, hemodiyaliz, bazı ilaçlar (kodein, süksinilkolin, morfin) veya genetik nedenler ile baskılanmaktadır (24,57). Yeni bir belirteç olan egasin, karaciğerde mikrozomal bir β -glukuronidazdır ve OF zehirlenmelerinde plazma düzeyi hızla yükselmektedir. Bu enzimin yükselişinin OF zehirlenmeleri tanısında AChE inhibisyonundan daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (49). EMG erken dönemde uygulandığında, tek bir uyarı sonrası tekrarlayan potansiyel veya fasikülasyonların varlığı tanıyı destekler (49). OF zehirlenme şüphesi olan tüm hastalara rutin kan tetkiklerinin yanı sıra PA akciğer grafisi çekilmeli ve pulmoner ödem ekarte edilmelidir, yine bu hastalar EKG ile değerlendirilmelidir. En sık görülen aritmi sinüs taşikardisi olmakla birlikte bradikardi, QT uzaması, T dalga değişiklikleri ve ST elevasyonu görülebilir (24).

2.7. Tedavi

OF'lu bileşiklerle meydana gelen zehirlenmede, tedavinin esası, hava yolu kontrolü, solunum desteği, dekontaminasyon ve antidotların uygulanmasıdır (58).

2.7.1. Acil Destek ve Tedavi

Acil destek tedavisi, hava yolu açıklığının sağlanması ve korunması, dolaşımın devamının sağlanması, kardiyak aritmilere müdahale ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesini içerir. Gecikmiş entübasyonun mortalite oranlarını arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle solunum desteği sağlanması konusunda agresif davranılmalı, gerekiyorsa entübasyondan kaçınılmamalıdır (5). Acil tedavi uygulanırken, paralizi oluşturmak gerekiyorsa, nondepolarizan ajanlar (panküronyum, veküronyum gibi) tercih edilmeli, kas-sinir kavşağında etkili depolarizan ajanlardan (süksinilkolin) kaçınılmalıdır (1).

2.7.2. Emilimin Engellenmesi

Ciltten hızla emilim olacağından öncelikle hastanın kıyafetleri hızlıca çıkarılmalı ve mümkünse hasta yıkanmalıdır. Sağlık personeli bu esnada kendini çift katlı eldiven, maske ve önlükle korumalıdır. Göz etkilemini mevcutsa ringer laktat veya izotonik ile göz irrije edilmelidir (49). Oral alımlarda kusma olmamışsa mide boşaltılması önerilir, aktif kömür bir miktar organofosfatı bağlayabilir (49). Önerilen doz erişkinler için 1gr/kg (25-100 gram) ve 1-12 yaş arası çocuklar için 0.5-1 gr/kilogramdır (59,60). Aktif kömür uygulanması hava yolu korunmamış hastalarda, ileus gibi fonksiyonel olmayan sindirim sistemi varlığında kontrendikedir (59).

2.7.3.Özgül Antidot Tedavisi

Atropin

Atropin, anti muskarinik bir ajan olarak bradikardi, sekresyonlar, bulantı kusma, terleme ve anoreksi üzerinde etkilidir. Kolinestereazı aktive etmediği için solunum yetmezliğinde bronş sekresyonlarını azaltma dışında etkisi yoktur (49). Atropin tedavisi derhal başlamalı ve doz tekrarından kaçınılmamalıdır. Semptomatik hastalarda erişkinlerde 2-4 mg, çocuklarda 0.015-0.05 mg/kg dozunda uygulanır. 5 dakika aralıklarla vital bulgular izlenir ve 15 dakikada bir gerekirse doz tekrarlanır. Atropinizasyon hedefleri sağlanıncaya dek intravenöz (iv.) atropin vermeye devam edilmelidir (18,21) (tablo3).

Tablo 3. Atropinizasyon bulguları

Oskültasyonda akciğerlerde sekretuar rallerin duyulmaması
Kalp atım hızının > 80 atım/dakika olması
Sistolik kan basıncının > 80 mmHg olması
Toplu iğne başı olmayan pupil
Koltuk altının kuru olması

Atropinizasyon sağlandıktan sonra hastanın mevcut durumuna ve semptomların yinelemesi üzerine yetişkinde 3-5 mg/saat veya 0,02-0,08 mg/kg/saat

iv. infüzyon, çocukta 0.02-0.05 mg/kg 15 dakikada bir veya 0,02-0,08 mg/kg/saat intravenöz infüzyon tedavisine geçilir (18, 61).

Oksimler

Oksimler AChE enziminin reaktivatörüdür. Pralidoksim (PAM) OF ile bağlanmış enzimin fosfat bölgesine etki ederek enzimin yeniden serbest kalmasını sağlayan bir ajandır (49). OF ile AChE enzimi arasında oluşan kovalent bağ, zaman geçtikçe geri dönüşümsüz olarak sağlamlaşır (aging) ve önlenemez inhibisyon meydana gelir. Bu nedenle, OPİ zehirlenmelerinde oksimler 'aging' gelişmeden önceki ilk 24-48 saat içinde verilmelidir (18). Erişkinlerde 1-2 gr 100 ml %0.9 NaCl içinde 15-30 dakikada infüzyon şeklinde uygulanır. Klinik düzelme sağlanıncaya kadar erişkinlerde 500mg/saat, çocuklarda 10-20mg/kg/saat dozunda idamesi önerilir (49). PAM verilen hastalarda baş dönmesi, görme bozukluğu, bulantı, kusma, dispne, hiperpne, taşikardi ve kas güçsüzlüğü gibi yan etkiler meydana gelebilir. Atropin, PAM ile birlikte kullanıldığında atropinizasyon belirtileri tek başına kullanılmasına göre daha erken gelişebilir (13,62).

Obidoksim, PAM'dan daha etkili olduğu gösterilmiş bir moleküldür. Her molekülde 2 adet bağlanma bölgesi bulunmaktadır. H serisi (Hagedorn) oksimler sarin gibi kimyasal savaş ajanlarına etkili ancak geleneksel OF bileşikleri üzerinde daha az etkili ajanlardır (49).

2.7.4. Atılımın Arttırılması

OF'ların dağılım hacimlerinin geniş olması ve özellikle yağ dokusunda depolanmaları nedeniyle OF zehirlenmesinde hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve exchange transfüzyon yararlı değildir (18). Ancak pankreatit görülen hastalarda hemoperfüzyonun etkili olduğu düşünülmektedir (49).

2.7.5. Takip ve Taburculuk

Ciddi zehirlenme bulguları gösteren tüm hastalar yakın monitörizasyon ve solunum desteği sağlanması açısından yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Hastalar genellikle PAM tedavisine 24-48 saat içinde yanıt verirler. Tedavinin

sonlandırılması için PAM verilmediğinde bulgu ve semptomların olmadığına saptanması ve kolinesteraz aktivitesinin normale dönmesi gerekmektedir. En sık ölüm nedeni solunum kaslarının paralizisine sekonder gelişen solunum yetmezliği veya SSS depresyonu ile bronkoredir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma 03.06.2014 tarihli Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, 2014 HADYEK-38 proje numarasıyla (izin no: 51879863-05) Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri laboratuvarı ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

3.1. Kimyasallar

Malathion %25 (Gold Malathion 25 WP)

Kurkumin (C1386 SIGMA-ALDRICH)

Sülforafan likid (Xi'an Hao-Xuan Bio-Tech Co.Ltd.)

Inralipid solüsyon %20 (Fresenius Kabi İlaç)

3.2. Hayvanlar

Bu çalışmada 250-300 gr ağırlığında 30 adet 8-12 haftalık Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edildi ve çalışmadan bir hafta öncesinde rastgele örnekleme metodu ile gruplara ayrılarak özel kafeslerde tutuldu. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinde 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. Ratlar, standart koşullarda (21-22°C, %55-65 nemli ortamda, 12 saat aydınlık-12 saat karanlıkta) hazır pellet sıçan yemi ile beslendi ve su içimi serbest bırakıldı.

3.3. Deney Planı

Deney hayvanları;

- | | |
|------------------|-----------------------------|
| 1.Kontrol grubu | n:6 |
| 2.OF grubu | n:6 |
| 3.OF+CUR grubu | n:6 |
| 4.OF+SFN grubu | n:6 |
| 5.OF+LİPİD grubu | n:6 olarak sınıflandırıldı. |

1. Grup kontrol grubu olarak belirlendi ve herhangi bir madde verilmedi. Diğer gruplara 30 mg/kg OF (p.o.) verildi. Grup 2 ratlara; ek bir ajan verilmedi. Grup 3 ratlara OF verildikten 2 saat sonra ilk doz kurkumin 100 mg/kg p.o. ve 12. saatte kurkumin 100 mg/kg p.o. uygulandı. Grup 4 ratlara OF+ sülforafan 2 mg/kg (i.p) 2 doz şeklinde 2. saatte ve 12. saatte uygulandı. Grup 5 ratlara intralipid yağ çözeltisi 18.6 mg/kg (p.o) 2. saat ve 12. saatte verildi. EKG kayıtları 2. saat (başlangıç) ve 12. saatte olmak üzere 2 kez gerçekleştirildi. Ratlar 40 mg/kg ketamin ve 4 mg/kg ksilazinle anestezi altına alındıktan sonra prone pozisyonda EKG kayıtları gerçekleştirildi. Elektrotlar subkutanöz olarak 1cm derinliğe yerleştirilen 26-gauge iğnelerden oluşuyordu. Ekstremiteler uçlarına standart elektrotlar takılarak DII derivasyonunda EKG kayıtları cihaza kaydedildi. Veriler BIOPAC Sistemi ile değerlendirildi. P dalgası, P-R mesafesi, QT aralığı, T dalga süresi ve dakikadaki kalp hızı hesaplandı. Normal sürelerin ve amplitütlerin dışında tespit edilenler ve gelişen aritmiler anormal EKG bulguları olarak yorumlandı. QTc hesaplanmasında Bazzet formülü kullanıldı. Sonuçlar Mann-Whitney U Test ile analiz edildi. EKG kayıtlarının tamamlanmasının ardından ek anestezi verilmeden EMG kayıtlarına geçildi. EMG kayıtları tüm gruplara 2. saat (başlangıç) ve 12. saatte toplamda 2 kez uygulandı. EMG kayıtları BIOPAC MP 100 Acq. sistemi (Santa Barbara, USA) yardımıyla sağ siyatik sinirin bipolar subkutanöz iğne ile supramaksimal olarak stimüle edilmesiyle kaydedildi. Distal latans, amplitüd ve birleşik kas aksiyon potansiyeli süresi değerlendirildi (yoğunluk 10V, süresi 0.05ms, frekans 1Hz, 5-5000 Hz örnekleme oranıyla 40 kHz / s). Normal sınırların dışında olanlar anormal EMG bulguları olarak değerlendirildi. Sonuçlar BIOPAC Acq. Knowledge yazılımı ile değerlendirildi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Yirmi dördüncü saatin

sonunda ratların biyokimyasal parametreleri (ALT, AST, PChE, üre ve kreatinin) değerlendirmek üzere EDTA'lı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Ratlar 40mg/kg pentobarbital verildikten sonra sakrifiye edildi. Post mortem ratlardan böbrek ve karaciğer doku örnekleri alındı.

3.4. Biyokimyasal Analiz

3.4.1. Kanda Yapılan Biyokimyasal Analiz

Deneklerden alınan kan, heparinize edilmeden polystyrene tüplere alındı ve pıhtılaştıktan sonra +4 °C de 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edildi. Serum, EDTA ile yıkanmış pasteur pipetleri kullanılarak alındı. Elde edilen bu serum örnekleri analiz zamanına kadar -70 °C de polystyrene plastik tüplerde saklandı. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin, PChE, Roche ticari kitleri ile Cobas 6000 otoanalizatör ile çalışıldı.

3.4.2. Dokuda Yapılan Biyokimyasal Analiz

Biyokimyasal analiz için -70 °C de saklanan dokular (karaciğer ve böbrek) SF ile yıkandı ve tartıldı. 1/10 oranında dilüe edildi. Sonrasında homojenizatörle 9600 devir/dk'da 60 saniye süreyle mekanik olarak homojenize edildi. Burada parçalanan 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, MDA, SOD aktiviteleri çalışıldı.

Dokuda MDA Düzeyi Tayini:

Dokuda MDA ölçümü tiobarbitürik asit ve trikloasetik asetik asidin doku örneklerine eklenerek 100 °C'de 60 dakika boyunca karıştırılıp inkübe edilildikten sonra buzda soğultularak 3000 rpmde 20 dakika santrifüj edilmesiyle elde edildi. MDA seviyesinin hesaplanmasında tetraetoksipropan kullanılarak standart kalibrasyon eğrisi nmol/gr protein cinsinden ifade edildi (63).

Dokuda Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Hesaplanması

Toplam SOD aktivitesi Sun ve ark. metoduyla hesaplandı (64). Bu metotun temel prensibi nitrobluetetrazolium (NBT) redüksiyonunu xanthine-xanthine oxidaz sistemini sürepoksit jeneratörü olarak kullanarak inhibe etmektir. SOD aktivitesi milligram protein (U/mg protein) cinsinden ifade edildi.

Dokuda Glutathione (GSH) Seviyesinin Hesaplanması

Doku örneklerinde GSH içeriği, Ellman metodu kullanılarak spektrofotometrik olarak hesaplandı (65). Tiollerin 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) ile tepkimeye girmesiyle elde edildi ve standart kalibrasyon eğrisi kullanılarak nmol/ µgr cinsinden ifade edildi.

3.5. İstatiksel Analiz

Elde edilen bulguların (ALT, AST, üre, kreatinin, PChE, SOD, GSH ve MDA) istatistik hesaplamaları SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler “ortalama ± standart sapma” olarak ifade edildi ($X \pm SD$). Gruplarda varyans analizi (ANOVA) ve Tukey hsd testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlendi. İstatistik anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. EKG ve EMG bulguları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Bu deneysel çalışmada ratlar Grup I (Kontrol), Grup II (OF), Grup III (OF+CUR), Grup IV (OF+SFN) ve Grup V (OF+LIPID) olarak ayrılarak elde edilen tüm veriler aşağıda maddeler halinde sunuldu.

4.1. Kanda Biyokimyasal Değerler

4.1.1. Serumda AST, ALT, Üre, Kreatinin, PChE Değerleri

Tablo 4. Serumda AST, ALT, ÜRE, Kreatinin, PChE Ölçümleri

GRUPLAR	AST U/L	ALT U/L	Üre mg/dl	Kreatinin mg/dl	PcHE U/L
Grup 1 (Kontrol)	80.5±3.2	68.7±1.9	15.0±1.2	0.3±0.0	838.4±0.0
Grup 2 (OF)	799.4±2.0*	257.9±0.9*	17.3±3.3	0.4±0.0	136.0±0.0*
Grup 3 (OF+CUR)	387.0±2.5 **,¥,Ω	183.6±0.0	18.0±1.0	0.3±0.0	390.2±0.0
Grup 4 (OF+SFN)	533.9±1.6	110.5±0.2	22.8±2.1	0.4±0.0	583.3±0.0
Grup 5 (OF+LIPID)	562.0±2.2	201.1±0.2	25.3±3.4	0.4±0.0	793.5±0.0 **,#,¥

P<0.05 anlamlı kabul edildi

PcHE: Psödokolinesteraz OF: Organofosfat, SFN: Sülforafan, LIPID: Lipid emülsiyonu, CUR: Kurkumin

*p<0.05 kontrol grubundan farklı #p<0.05 OF+CUR grubundan farklı

**p<0.05 OF grubundan farklı ¥ p<0.05 OF+SFN grubundan farklı

Ωp<0.05 OF+LİPİD grubundan farklı

Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için serumda AST ölçümü yapıldı. En yüksek AST değeri OF grubundaydı. En düşük değer ise kontrol grubundaydı. OF grubunun kontrol grubuna göre artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Kontrol

grubundan sonraki en düşük AST değeri OF+CUR grubunda görüldü. OF+CUR grubundaki AST düzeyi azalışı OF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Grup 4 ve 5'teki ortalama AST değerleri sırasıyla 533.9 U/L ve 562.2 U/L olarak ölçüldü. Bu gruplardaki AST düzeyi OF grubuna göre düşük olarak ölçülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4).

Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan bir diğer belirteç ALT ölçümü idi. En yüksek ALT değeri OF grubunda tespit edildi. Kontrol grubuna kıyasla OF grubundaki bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasındaki en düşük ALT değeri OF+SFN grubundaydı. Ancak bu azalma diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4).

Üre, böbrek fonksiyonlarını gösteren bir belirteçtir. En düşük üre değeri kontrol grubunda ölçüldü. En yüksek üre değeri ise OF+LİPİD grubundaydı. Ancak kontrol grubuna kıyasla bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). OF, OF+CUR, OF+SFN grubunda ortalama üre değerleri sırasıyla 17.7 mg/dL, 18.0 mg/dL, 22.8 mg/dL olarak ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

Böbrek fonksiyonlarını gösteren belirteçlerden biri de kreatinindir. Tüm gruplardaki ortalama kreatinin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilemedi ($p>0.05$) (Tablo 4).

PChE, OF maruziyetini gösteren ve kanda pratik olarak ölçülebilen bir belirteçtir. Çalışmamızda, en yüksek PChE düzeyi kontrol grubunda bulundu. En düşük PChE düzeyi ise OF grubundaydı. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubundan sonraki en yüksek PChE değeri OF+LİPİD grubunda görüldü. Bu değer OF grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). OF+CUR ve OF+SFN gruplarındaki değerler OF+LİPİD grubuna göre düşüktü ancak OF grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4)

4.2. Doku Düzeyinde Biyokimyasal Değerler

Doku düzeyindeki biyokimyasal çalışma, karaciğer ve böbrek olmak üzere iki organ üzerinde yapılmış olup SOD, GSH, MDA düzeyleri nmol/g cinsinden çalışılmıştır.

Tablo 5. Karaciğer dokusunda SOD, GSH, MDA (nmol/g) değerleri

Gruplar	SOD(KC) (nmol/g doku)	GSH (KC) (nmol/g doku)	MDA (KC) (nmol/g doku)
Grup 1 (Kontrol)	0.03±0.01	11.6±3.8	0.94±0.13
Grup 2 (OF)	0.05±0.01	4.7±2.15*	1.51±0.29
Grup 3 (OF+CUR)	0.03±0.01	4.9±1.05	1.33±0.05
Grup 4 (OF+SFN)	0.04±0.01	8.6±2.93**,¥,Ω	1.56±0.22
Grup 5 (OF+LİPİD)	0.05±0.01	4.8±2.41	1.00±0.09

p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi

OF: Organofosfat, SFN: Sülforafan, CUR: Kurkumin, KC: Karaciğer, LİPİD: Lipid emülsiyonu

*p<0.05 kontrol grubundan farklı, #p<0.05 OF+CUR grubundan farklı

**p<0.05 OF grubundan farklı, ¥ p<0.05 OF+SFN grubundan farklı

Ωp<0.05 OF+LİPİD grubundan farklı

Karaciğer dokusunda süperoksit dismutaz (SOD) değerleri ölçüldü (Tablo 5). Karaciğer dokusunda SOD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 5).

Karaciğer dokusunda indirgenmiş glutatyon (GSH) değerlerine bakıldı (Tablo 5). Karaciğer dokusunda en yüksek GSH değeri kontrol grubunda ölçüldü. En düşük

değer OF grubunda ölçüldü ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubundan sonraki en yüksek GSH değeri OF+SFN grubunda ölçüldü. OF+SFN grubundaki değer, OF grubu, OF+CUR grubu ve OF+LİPİD grupları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5).

Karaciğer dokusunda malondialdehit (MDA) değerleri ölçüldü (Tablo 5). Gruplar arasındaki en yüksek MDA değeri OF+SFN grubundaydı. En düşük MDA değeri ise kontrol grubunda ölçüldü. Karaciğer dokusunda MDA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5)

Tablo 6. Böbrek dokusunda SOD, GSH, MDA (nmol/g)değerleri

Gruplar	SOD (Böbrek) (nmol/g doku)	GSH (Böbrek) (nmol/g doku)	MDA (Böbrek) (nmol/g doku)
Grup 1 (Kontrol)	0.06±0.16	0.73±0.3	2.4±0.6
Grup 2 (OF)	0.03±0.01	2.03±0.1	1.7±0.3
Grup 3 (OF+CUR)	0.07±0.01	1.81±0.6	2.1±0.2
Grup 4 (OF+SFN)	0.07±0.01	0.86±0.2	3.7±1.2
Grup 5 (OF+LİPİD)	0.07±0.01	1.66±0.6	1.7±0.2

$p<0.05$ anlamlı kabul edildi OF: Organofosfat, SFN: Sülfurafan, Lipid: Lipid emülsiyonu, Cur: Kurkumin

Böbrek dokusunda SOD, GSH ve MDA değerlerine bakıldı. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

4.3. EKG Bulguları

Zehirlenme olgularının EKG bulgularını incelediğimizde OF grubunda bulunan bir ratın EKG'sinde QTc süresinin diğer ratlara oranla daha uzun tespit etmekle birlikte bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık ($p>0.05$). Kontrol ve OF grubundan seçilmiş iki olgunun EKG'leri aşağıda gösterildi (Şekil 2).
Tablo 7. Olguların EKG bulgularına göre oranları

EKG BULGULARI	2. saat EKG Bulgusu		12. saat EKG Bulgusu	
	SAYI (N)	YÜZDE (%)	SAYI (N)	YÜZDE (%)
Yok	30	100	30	100
Var	0.0	0.0	0.0	0.0



Şekil 2. EKG kayıtları A) Kontrol grubu B) OF grubu

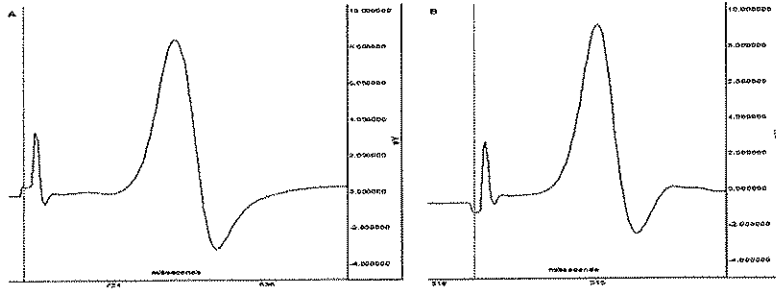
4.4. Nörolojik Değerlendirme

Ratların nöromuskuler etkilenimini değerlendirmek için Elektromiyografi (EMG) yapıldı (Şekil 3). Elde edilen veriler normal ve anormal bulgular olmak üzere ikiye ayrılarak değerlendirildi. Ratların hiçbirinde anormal EMG bulgularına rastlanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Ratların nörolojik değerlendirilmesi

EMG	SAYI (N)	YÜZDE (%)
NORMAL BULGU	30	100
ANORMAL BULGU	0	0.0

(EMG: Elektromyografi)



Şekil 3. EMG A) Kontrol grubu B) OF grubu

4.5 Mortalite

Çalışma gruplarında OF'un etkilerini incelediğimizde; tüm deneklerde tremor, hareketsizlik, sekresyonlarda artış, piloereksiyon görüldü ve bir denek öldü. OF+CUR, OF+SFN ve OF+LİPİD grubunda tüm deneklerde kolinerjik semptomlar gözlemlendi ve OF+CUR grubunda bir denek öldü. OF+SFN ve OF+LİPİD gruplarında mortalite gözlenmedi.

5. TARTIŞMA

OF bileşikleri, Dünya genelinde oldukça sık kullanılan kimyasal ajanlardır. Tarım ve sanayi çalışanlarının mesleki maruziyetiyle beraber, kazara veya intihar amaçlı alımlara bağlı ciddi zehirlenme bulgularıyla birlikte acil servislere başvurular sık görülmektedir (1). II. Dünya Savaşından itibaren OF'lu bileşikler kimyasal savaş ajanı olarak da kullanılmıştır. Bin dokuz yüz seksen sekiz yılında Irak'ın Halepçe kentinde ve 1995 yılında Tokyo metrosunda yapılan terörist saldırılarında OF'lu bileşikler (sarin, tabun) kimyasal savaş ajanı olarak kullanılmıştır (1,66,120). En sık kullanılan OF bileşiklerinin malathion, parathion, klorpirofosf, diazinon, orten ve diklorvos olduğu bilinmektedir (39,60). Saadeh ve ark., Yürümez ve ark. en sık zehirlenmeye olan neden OF bileşiğinin diklorvos olduğunu belirtirken (39, 67), Yamashita ve ark. (5) fenitrotiyon, Emerson ve ark. (68) malathion, Teixeria ve ark. (69), parakuat'ın en sık OF zehirlenmesi etkeni olduğunu bildirmişlerdir. Malathion, özellikle gelişmekte olan ülkelerde tarımcılıkta ve evlerde yaygın olarak kullanılan, akut veya kronik zehirlenmeye ve ölüme sebebiyet veren organofosfatlı bileşiktir (71,72).

OF bileşikleri asıl toksik etkilerini, iskelet kaslarının nöromusküler bileşkesinde ve kolinerjik sinapslardaki AChE enzimi inhibisyonu yaparak gösterir. OF bileşiklerinin diğer bir etki mekanizmasının da oksidatif stresi indükleyerek dokulara zarar vermek olduğu bilinmektedir. Bu konuda son zamanlarda birçok çalışma yapılmış ve çeşitli ajanların oksidatif stresi azalttığı gösterilmekle beraber, MAL toksisitesinde tedavide kullanılacak ajanların içeriği henüz tam olarak netleşmemiştir (74).

Çalışmamızda MAL toksisitesinin karaciğer ve böbrek dokusu üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi, kurkumin (CUR), sülfurafan (SFN) ve intralipidin oksidatif stres üzerindeki etkilerini ve bunların acil yaklaşım ve acil tedaviye katkısını belirleyerek morbidite ve mortalite oranlarını azaltmadaki olası etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Malathion, diğer OF bileşikleri gibi deri, mukoza, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve gözden hızla emilir, lipofiliktir, özellikle karaciğer, böbrek ve

yağ dokusunda birikir (2,74). İnsanlarda malathionun toksik dozunun 350-1300 mg/kg olduğu bilinmektedir (75,76).

Karaciğer hepatositlerinin çeşitli nedenlerle hasarının duyarlı göstergeleri aminotransferazlardaki artıştır. Karaciğer hastalığı tanısında en çok ölçülen iki transaminaz, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)'dir. Bu enzimlerin aktivitesi ilaçlar, zehirlenmeler, alkol bağımlılığı, siroz, virüsler, kalp yetmezliği, malignite gibi durumlarda artmaktadır. Özellikle OF bileşikleriyle zehirlenme durumlarında karaciğer detoksifikasyon açısından olağanüstü öneme sahip bir organdır (77,78). Bu çalışmada, zehirlenme modeli oluşturulan OF grubunda, karaciğer dokularını değerlendirmek amacıyla serumda AST ve ALT değerlerine bakılmıştır. Buna göre her iki değer de kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır. Bu da OF zehirlenmesinde karaciğer dokularındaki hasarlanmayı göstermesi bakımından önemlidir. Yapılan bir çalışmada, malathionun toksik etkilerine en duyarlı organın karaciğer olduğu belirtilmiştir (94). Diklorvosun karaciğer üzerindeki etkilerini araştıran bir başka çalışmada ratlarda, ALT, AST, ALP, GGT, LDH düzeylerinde anlamlı yükselmeye birlikte, total protein ve albuminin azaldığını ve bu sonuçların karaciğer hasarının göstergesi olabileceği belirtilmiştir (82). OF bileşiklerinin histopatolojik etkilerini inceleyen başka bir çalışmada ise karaciğerde mid zonal tip nekroz, hepatositlerde mitokondrial membran transport hasarı ve yağlanma artışı olduğu gösterilmiştir (83). Çalışmamızda histopatolojik verilerin olmayışı yüzünden doku düzeyindeki etkileri değerlendirilememiştir ve bu çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Kurkumin, *curcuma longa* bitkisinden elde edilen, Asya'da yüzyıllardır baharat olarak kullanılan zerdeçalın ana bileşenidir (84,85). Yapılan çalışmalarda, kurkuminin antioksidan, anti-kanseröz, anti-inflamatuar, anti-mutajenik etkilerinin bulunduğu raporlanmıştır (86).

Literatürde OF'lu bileşiklerle zehirlenmede, kurkuminin karaciğer enzimlerinde azalmaya neden olduğu ve karaciğer üzerinde onarıcı etkisinin olduğunu belirten çok sayıda çalışma mevcuttur (87-90). Sunulan bu çalışmada, kurkumin verilen grupta literatürle uyumlu olarak AST ve ALT düzeyleri azalmış olmakla birlikte, AST seviyesindeki azalmanın OF grubuna göre istatistiksel olarak

anlamli olduğunu saptadık. AST, hepatosit mitokondrisi, iskelet kası, böbrekler, pankreas ve miyorkardda bulunan bir transaminazdır. AST ve ALT'nin birlikte yüksekliği ön planda karaciğer hasarını düşündürürken, AST'nin tek başına artması ön planda iskelet kası ve myokard hastalığını düşündürür. Bunun yanı sıra alkolik karaciğer hastalığı, karaciğer sirozu ve Wilson hastalığında ise AST düzeyi ALT düzeyinden fazla olabilir (80, 81). Kurkuminin, AST düzeyinde anlamli düşüşe neden olurken ALT düzeyinde istatikselsel olarak anlamli azalmaya neden olmamasının, AST'nin karaciğer yanında kalp ve iskelet kası hasarının da belirteci olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

SFN, Brüksel lahanası ve brokoli gibi sebzelerde bulunan, ilk olarak faz 2 detoksifikasyon enzim aktivasyonu yaptığı belirlenmiş, anti-kanserojen etkileri olduğu gösterilmiş bir maddedir (91,92). Özellikle kolon kanserinde HDAC (histon deasetilaz) aktivitesini engellediği görülmüştür (93,94). Yapılan bir çalışmalarda malathion toksisitesinde, SFN'nin karaciğerde oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (95,96). Biz alışmamızda, yukarda bahsedilen çalışmaların aksine SFN'nin karaciğer dokuları üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmadığını saptadık. Literatürde, bu konuda yeterince çalışmanın olmayışı, net bir yaklaşımda bulunmamızı engellemektedir.

Lipid emülsiyonu, oral beslenmesi yeterli olarak sağlanamayan hastalarda parenteral olarak kullanılan, genel olarak soya fasülyesi yağı, yumurta fosfolipitleri, gliserin, linoleik asit, omega 6 ve omega 3 içeren bir besin desteğidir. Intralipid, lipid emülsiyonunun marka adı olup, piyasada 10%, 20%, 30% olmak üzere değişik konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Intralipid, beslenme desteği dışında yağda eriyen ilaçların toksik etkilerini azaltmak amacıyla da kullanılmaya başlanmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda anestezi ilaçlarından biri olan bupivakain toksisitesinde, antidot olarak kullanılmış ve yararlı olduğu tespit edilmiştir (95,96). OF bileşikleri de oldukça lipofilik olduklarından, intralipidin OF zerindeki etkileri de çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Bir çalışmada, malathion toksisitesinde oral intralipidin pankreas hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmış ve düşük doz malathion toksisitesinde etkili olduğu rapor edilmiştir (97). Deneysel OF zehirlenmesi oluşturulan ve hepatik iskemi gelişen ratlar üzerinde yapılmış bir çalışmada, ALT,

AST, GGT ve LDH seviyeleriyle, lipoik asit verilen hepatik iskemisi olan ratlar karşılaştırıldıklarında, lipoik asit verilen grubun serum ALT, AST, GGT ve LDH seviyelerinin kontrol grubuna oranla belirgin derecede azaldığı bildirilmiştir (98). Literatürün aksine biz çalışmamızda, biyokimyasal verilere dayanarak, intralipidin karaciğer dokuları üzerinde herhangi bir olumlu etkisinin bulunmadığını gözlemledik. Histopatolojik görüntülemenin yapılmamış olmasından dolayı doku düzeyindeki olası hasarlanmalar bizim çalışmamızda değerlendirilememiştir.

Böbrek fonksiyonlarını gösteren en sık kullanılan iki parametre serum kreatinin ve üre düzeyleridir. Üre, endojen protein yıkımının son ürünüdür, kreatinin ise müsküler enerji metabolizmasının son katabolitidir (99). İki parametrenin yüksekliği böbrek yetmezliği lehine değerlendirilir. OF bileşikleri, renal yetmezlik, akut tübüler nekroz, nefropati ve intersistiyel fibrozise sebep olabilmektedirler. Renal hasarın mekanizmasında artmış lipid peroksidasyonu ve reaktif oksijen düzeyleri sorumlu tutulmaktadır (100). Yapılan bir çalışmada, OF bileşiklerinin yaptığı böbrek hasarı nedeniyle serum kreatinin, ürik asit, sistatin C ve MDA seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. (101). Ratlar üzerinde deneysel OF zehirlenmesi modeli oluşturulan başka bir çalışmada ise OF bileşiklerinin böbrek tübüllerini, glomerüler filtrasyonu ve oksidatif stres düzeyini etkileyerek renal hasara yol açtığı gösterilmiştir (102). Biz çalışmamızda üre ve kreatin düzeyinde artış saptasak da bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. Bu durum malathion toksisitesi oluşturduğumuz ratlarda henüz renal hasar oluşmadığını düşündürmektedir. Bunun nedeninin uygulanan dozun renal hasar oluşturmak için yeterli olmayabileceğini veya deneyin renal hasar oluşmadan önce sonlandırılmış olabileceğini bize düşündürmektedir.

AChE ve PChE olmak üzere iki tip kolinesteraz tanımlanmıştır. OF zehirlenmesinde serum PChE düzeyi, eritrosit AChE düzeyinden daha az spesifik olmasına rağmen pratik olarak ölçülemediği için serum PChE düzeyi kullanılmaktadır. PChE düzeyleri popülasyonda değişiklik gösterdiği için mutlak bir değerden çok, tedaviye verdiği yanıtla ilgili olarak PChE değerlerinde yükselme saptanması daha anlamlı kabul edilmektedir (103). Yapılan bir çalışmada, orta veya ciddi düzeyde zehirlenme bulguları olan hastalarda eritrosit AChE düzeyi, bazal

durumuna göre %50 azalmış olduğu bulunmasına rağmen, laboratuvar referans aralığına göre normal sınırlarda saptanmıştır (104). Kronik olarak OF'lu insektiside maruz kalan işçiler üzerinde yapılan bir çalışmada, normal kişilere göre klinik bulgular ile enzim düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (105). OF zehirlenmesi ile hastaneye başvuran hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, hastaların başvurudan itibaren seri olarak PChE düzeyleri değerlendirilmiş ve düşük serum PChE seviyesinin akut OF zehirlenmesinin tanısını desteklediği ancak zehirlenmenin klinik şiddeti ile ilişkisi olmadığı raporlanmıştır (106). OF zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan PAM ile PChE düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen iki çalışmada da tedavi alan ve almayan grubun kan PChE düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (107, 108). Bu çalışmada ise kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda PChE düzeyi baskılanmış olarak saptanmıştır. En yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı baskılanma OF grubundayken, OF+LİPİD grubunda OF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edilmişti. Elde edilen bulgular, akut OF zehirlenmesi ve intralipid tedavi etkinliğinin araştırıldığı deneysel bir çalışma sonuçlarına benzerdi (109). Bu sonuç bize zehirlenme modelini uygun bir şekilde oluşturduğumuzu düşündürmekle birlikte deneyin akut dönemde sonlandırılmış olması bu değerlerin klinik seyir açısından anlamlı olup olmadığını gösterememiştir.

Serbest radikaller süperoksit, NO, hidroksil ve lipid peroksit radikalleri olmak üzere çeşitli kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, süperoksit grubuna çeşitli reaksiyonlarla indirgenir. Süperoksit grubu oldukça etkindir, endojen enzimatik olarak GPx, CAT, Glutasyon S-transferaz ve bakırlı bir enzim olan SOD aracılığıyla, non enzimatik olarak da GSH aracılığıyla hidrojen peroksit ve oksijene çevrilerek kontrol edilir (110). Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bu denge bozulursa reaktif oksijen türleri (ROS) biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek lipid preoksidasyonu, enzim inaktivasyonu veya DNA hasarına yol açabilir (111,112). Malathionun çeşitli reaktif oksijen radikallerini, özellikle süperoksit anyon, nitrojen dioksit ve hidroksil radikallerini aktive ettiği bilinmektedir (113,114). OF zehirlenmesi ve oksidatif stres üzerine yapılan çalışmalarda OF toksisitesinin mekanizmasında oksidatif stresin de önemli bir komponent olduğu ve bununla

birlikte, OF bileşiklerinin neden olduğu doku hasarının bazı antioksidanlar ile yapılan tedaviler sonucu oksidatif stresin azalmasıyla onarıldığı ve mortalite oranlarının da buna paralel olarak azaldığı gösterilmiştir (111,112). Bu çalışmada da, oksidatif stresin olası etkileri göz önünde bulundurularak tedavi aşamasında denenilen ilaçlar oksidatif stres parametreleri açısından değerlendirilmiştir.

OF zehirlenmesi modeli oluşturulan ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, OF bileşiklerinin eritrositlerdeki SOD aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (111,115,116). Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da OF grubunda kontrol grubuna göre SOD düzeylerinde artış görülmüştür. Tedavi verilen gruplarla OF grubu arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. SOD mekanizması ile mevcut ilaçlar arasında ilişkiyi gösteren yeterli sayıda çalışmanın olmayışı bu konuda net bir yorum yapmamızı engellemektedir.

İndirgenmiş glutatyon(GSH), hücrel toksik aldehytlerin, oksijen radikallerinin ve metabolitlerin detoksifikasyonunda majör rol oynar. Artmış oksidatif strese bağlı, dokularda GSH seviyesinde artış meydana gelebilir. GSH aktivitesi azaldığında lipid peroksidasyon (LPO) ürünlerinde artış meydana gelir veya aşırı LPO artışı GSH'ın azalmasıyla sonuçlanır (111,112,117,118). Bir çalışmada, Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda GSH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (112). Deneysel malathion toksisitesi oluşturulan bir başka çalışmada, serum LPO ve kanda glutatyon S transferaz artışıyla birlikte dokularda GSH azalması tespit edilmiştir (119). Bir başka çalışmada ise aksine, Fenthion zehirlenmesi oluşturulan ratlarda oksidatif strese adaptif bir cevap olarak GSH düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (111). Alp ve ark. yaptığı bir çalışmada ise MAL toksisitesi oluşturulan ratlarda karaciğer dokusunda GSH düzeyinin önemli ölçüde azaldığı, SFN ve CUR verilen grupta MAL blokasyon işlemleri nedeniyle GSH seviyesinin arttığı gösterilmiştir (120). Görüldüğü üzere, literatürde OF toksikasyonuna bağlı dokularda GSH düzeylerinde bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, Alp ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde karaciğer dokusunda MAL verilen grubun GSH düzeyi kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalmıştır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır. OF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseliş SFN verilen grupta da saptanmıştır. Bu da, SFN'nin karaciğer dokusunda

MAL toksisitesinin neden olduğu oksidatif stresi önlemede, CUR ve LİPİD'e göre daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

Oksidatif stres durumunda hücre fonksiyonlarının azalmasında major etkenin lipid peroksitlerinin artması olduğuna inanılır ve lipid peroksidasyonunun en önemli ve en sık kullanılan belirteci MDA düzeyleridir. Yapılan son çalışmalarda OF'lu bileşiklerin neden olduğu oksidatif stresi takiben kan ve doku düzeyinde MDA'nın arttığını gösterilmiştir (111, 112). Bu çalışmada literatürle uyumsuz olarak karaciğer dokusundaki MDA düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu durum çalışmamızda, karaciğerde lipid peroksidasyonu yoluyla bir hasarlanmanın gelişmediğini gösterebilir.

OF bileşiklerinin kardiyak toksisite yaptığı bilinmekle birlikte mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. Olası nedenler içinde; OF bileşiklerinin direkt toksik etkileri, sempatik ve parasempatik aktivite artışı, hipoksi ve elektrolit imbalansı suçlanmaktadır (40). OF bileşiklerinin AChE'nin baskılanması nedeniyle vagus sinirinin aktivasyonu sonucu hipotansiyon ve bradikardi görülebileceği gibi nikotinic reseptör uyarısı ya da hipoksi sonucu taşikardi de görülebilir. Sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, uzamış Q-T aralığı, T dalga inversiyonu, uzamış PR, ventriküler ekstrasistol, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon OF bileşikleri ile zehirlenme vakalarında en sık görülen EKG bozukluklarıdır (40,111,121,122). Çalışmamızda deneklerde 2. saat ve 12. saat EKG bulguları değerlendirildiğinde deneklerin hiçbirinde EKG bozukluğuna rastlanmamıştır. Kardiyak etkilenmeyi göstermekte EKG'nin tek başına tanı koydurucu olmadığı bilinmektedir. Bu çalışmada, kalp histopatolojisinin değerlendirilmemesi ve kanda kardiyak belirteçlerin çalışılmamış olması kardiyotoksisite için bir yorum yapmayı güçleştirmektedir.

OF bileşiklerinin nadiren de olsa polinöropati yaptıkları bildirilmiştir (73, 110). Bazı hayvan çalışmaları OF toksisitesi oluşturulmuş deneklerde motor plakta ve iskelet kasında lokal nekrotik hasar oluşabileceğini gösterse de mekanizma konusunda literatür net değildir (32). Akut OF zehirlenmesine bağlı polinöropati genellikle 4-21 günler arasında ortaya çıkar. Genellikle alt ekstremitede olan progresif distal kas zayıflığı ve ataksi ile seyreder. Karışık duyu ve motor nöropati olan tipinde

ise bacaklarda yanma ve karıncalanma görülür. Ağır olgularda flask paralizi, spastisite, kuadripleji de görülebilir. OF'a bağlı gelişen gecikmiş nöropatide sinir hasarı genellikle kalıcıdır (23). Bazı araştırmacılar OF bileşiklerine bağlı gelişen elektrofizyolojik bozukluğun elektrofizyolojik monitörizasyonla gösterilebileceğini bildirmektedirler (20,23,32). Bunun aksine, bir çalışmada OF zehirlenmesi ile acil servise başvuran 20 hastaya EMG yapılmış ve tüm hastaların EMG sonuçları normal olarak bulunmuştur (19). Benzer şekilde, R.S.Wadia ve ark. akut OF zehirlenmesinin EMG bulgularını değerlendirdikleri çalışmalarında, akut zehirlenmede EMG bulgularının çoğunlukla normal olduğunu bildirmişlerdir (79). Bunun yanında, OF zehirlenmesinin subakut döneminde polinöropati bulguları ile başvuran bir hastada EMG yapılmış ve normal olarak değerlendirildiği raporlanmıştır (17). Yukarıda bahsedilen çalışmalarla paralel olarak biz de çalışmamızda OF zehirlenmesinde EMG bulgularının normal olduğunu saptadık. Bu da OF zehirlenmesindeki kas iskelet sistem tutulumlarında EMG'nin özellikle akut dönemde nörotoksositeye yönelik herhangi bir bulgu vermediğini göstermektedir.

Ülkemizde morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden OF zehirlenmesi acil serviste sık karşılaşılan zehirlenmelerden biridir. Bu çalışma ile EKG ve EMG'nin, akut OF zehirlenmesinde kardiyotoksosite ve nörotoksiteyi belirlemede etkili olmadığı gösterilmiştir. OF'ların pek çok mekanizma ile zehirlenmeye yol açması bu mekanizmalar üzerinden olası tedavi seçeneklerini akla getirmektedir. Sunulan bu çalışmada, kurkuminin ve SFN'nin karaciğer hasarlanmasını önlemekte etkili olduğu ve intralipidin PChE baskılanmasını azalttığını göstermekle birlikte, kesin kanıya varmak için özellikle histopatolojik görüntülemelerle desteklenen yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. OF zehirlenmesinde ALT ve AST anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
2. Kurkumin verilen grupta AST değeri OF grubuna göre anlamlı olarak düşüktür.
3. SFN ve İntralipid grubunda ALT ve AST değerlerinde OF grubuna göre herhangi bir farklılık yoktur.
4. PChE değerleri OF grubunda baskılanmış olarak bulunmuştur.
5. PChE baskılanması en düşük olarak Lipid grubunda görülmüştür.
6. Karaciğer dokularında OF grubunda GSH değeri kontrol grubuna göre azalmıştır.
7. Karaciğer dokularında SFN grubundaki GSH değeri OF grubuna göre anlamlı olarak yüksektir.
8. Böbrek fonksiyon testlerinde gruplar arasında herhangi bir anlamlılık gözlenmemiştir.
9. Gruplarda anormal EKG ve EMG bulgusu tespit edilmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, Herbicides, Rodenticides. In: Tintinalli JE, KelenGD, Stapczynski JS Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 6th ed. NewYork NY, McGraw-Hill 2004; 1134-1143.
2. Kwong TC. Biochemistry and Clinical Toxicology: Organophosphate pesticides. Ther Drug Monit 2002; 24: 144-149.
3. Karalliedde L, Edwards P, Marrs TC, Food Chem. Variables influencing the toxic response to organophosphates in humans. Toxicology 2003; 41: 1-13.
4. Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective study. Lancet 2005; 366:1452-1459.
5. Yamashita M, Tanaka J. Human mortality in organophosphate poisonings. Vet Human Toxicol 1997; 39: 84-85.
6. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 903-10.
7. Chuang FR, Jang SW, Lin JL, et al. QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. Am J Emerg Med 1996; 14: 451-453.
8. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Schizas N, et al. Potential Anticancer Properties and Mechanisms of Action of curcumin. Anticancer Res. 2015 Feb;35(2):645-651.
9. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sülforafan: a comprehensive review. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 1105-1127.
10. Myzak M, Dashwood RH. Chemoprotection by sülforafan:keep one eye beyond Keap1. Cancer Lett 2006; 233: 208-218.

11. Foxall G, McCahon R, Lamb J, et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007; 62: 516-518.
12. Clark RF. Insecticides: Organic Phosphorus compounds and Carbamates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Nelson LS, et al. eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. Stamford, Ct: Appleton & Lange. 2006; 1497-1512.
13. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. baskı, Feryal Matbaa, 2002; 1081-1093.
14. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, et al. Insecticides-the anticholinesterases organophosphate compounds. In: *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd edition. Maryland, Willians and Wilkins. 1997; 1617-1621.
15. Aaron CK, Howland MA. Insecticides: Organophosphates and Carbamates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, et al, eds: *Goldfrank Toxicology sixth edition*. Standfort Connecticut, Appleton-Lange, 2000: pp. 1429-1444.
16. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd Şti, 2005:945-960.
17. Pathophysiological studies of neuromuscular function in subacute organophosphate poisoning induced by phosmet lof *Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1993;56:290-294.
18. Tuncok Y, Aksay Hocaoglu N. Organofosfatlı İnsektisidlerle Zehirlenme, *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2: 69-73.
19. Mehmet Yüzügüllü. Akut Organofosfat Zehirlenmelerinde Kardiyak ve Nöromusküler Etkilenim, uzmanlık tezi, çukurova üniversitesi tıp fakültesi acil tıp 2012.
20. Besser R, Weileman LS, Gutmann L. Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: Determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve* 1995; 18:15-22.
21. SB, RSHMB, Hıfzıssıha Mektebi Müdürlüğü, SB-HM-2007/14 20- Besser R, Gumann L. Intoxication with organophosphorus compounds. In: Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of clinical neurology*, Amsterdam, Elsevier 1994; 151-181
22. Berger AR, Schaumburg HH. Effect of occupational and environmental agents on the nervous system. In: Bradley W G, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD,

- (editors). *Neurology in Clinical Practice*. Boston, Butterworth-Heinemann 1996; 1389–1401).
23. Johnson MK. Delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: mechanism and challenge. *CRC Critical Care Reviews. Toxicology* 1975; 3: 289-316.
24. Katz KD. Toxicity, Organophosphate. Last Updated: August 31, 2006. Available at <http://www.emedicine.com/med/topic1677.htm> 11.
25. Nishijima DK. Toxicity, Organic Phosphorous Compounds and Carbamates. Article Last Updated, Aug 23, 2007.
26. Dökmenci İ. Toksikoloji Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2001; 646–653. 19)
27. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff P B. et al. eds: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics*, 9th ed. New York, Macmillian 1996; 161–176.
28. Aygün D, Erenler AK, Karataş AD, et al. Intermediate Syndrome Following Acute Organophosphate Poisoning: Correlation with Initial Serum Levels of Muscle Enzymes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2007; 100: 201–204.
29. Karalliedde L, Baker D, Marrs TC. Organophosphate-induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev*. 2006; 25(1): 1–14. 27.
30. Yang CC, Deng JF. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *Chin Med Assoc*. 2007; 70: 467–72.
31. Jayawardane P, Senanayake N, Dawson A. Electrophysiological correlates of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47: 193-205.
32. De Bleecker JL. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33: 683-686.

33. He F, Xu H, Qin F, et al. Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning: an analysis of 21 cases. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17: 40–45.
34. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. *Neurol India* 2000; 48: 308-13.
35. Cho Y, Matsuoha N, Kamiya A. Determination of OP pesticides in biological samples of acute poisoning by HPLC with diode-array detector. *Chem Pharm Bull Tokyo* 1997; 45: 737–740.
36. Piao F, Ma N, Yamamoto H, et al. Effects of prednisolone and complex of vitamin B1, B2, B6 and B12 on organophosphorus compound-induced delayed neurotoxicity. *J Occup Health* 2004; 46: 359–64.
37. Kamijo Y, Soma K, Uchimiya H. A case of serious organophosphate poisoning treated by percutaneous cardiopulmonary support. *Vet Human Toxicol* 1999; 41: 326-328.
38. Karki P, Ansari JA, Bhandary S, et al. Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J* 2004; 45: 385-389.
39. Saadeh AM, Farsakh NA, Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* 1997; 77: 461-4.
40. Taira K, Aoyama Y, Kawamata M. Long QT and ST-T change associated with organophosphate. *Environ Toxicol Pharmacol* 2006; 22: 40–5.
41. Brill DM, Maisel AS, Prabhu R. Polymorphic ventricular tachycardia and other complex arrhythmias in organophosphate insecticide poisoning. *J Electrocardiol* 1984; 17: 97–102.
42. Bailen MR. Reversible myocardial dysfunction in critically ill, noncardiac patients: *Crit Care Med* 2002; 30: 1280-1290.

43. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-
-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American
College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am
Coll Cardiol.* 2000; 36: 959-69.
44. Roth A, Zellinger I, Arad M, Atsmon J. Organophosphates and the heart. *Chest.*
1993; 103: 576-82.
45. Ludomirsky A, Klein H, Sarelli P, et al. Q-T prolongation and polymorphous
(torsade de pointes) ventricular arrhythmias associated with organophosphorus
insecticide poisoning. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1654-1658.
46. Petroianu G, Toomes LM, Petroianu A, et al. Control of blood pressure, heart
rate and haematocrit during high-dose intravenous paraoxon exposure in mini pigs. *J
Appl Toxicol* 1998; 18: 293-298.
47. Hassler C, Moutovic R, Hamlin R and Hagerty M. Studies of the action of
chemical agents on the heart. *Proceedings of the Sixth Medical Chemical Defense
Bioscience Review* 1987; 551-554.
48. Aberdeen Proving Ground, MD ; Sidell, F. R., Takafuji, E. T. and Franz, D. R.
Zajtchuk, R. and Bellamy, R. F. US Army Medical Research Institute for Chemical
Defense , Nerve Agents.. *Textbook of Military Medicine. Part I: Warfare,
Weaponary and the Casualty; Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*
1997 129-180. Office of The Surgeon General. Department of the Army, United
States of America. , Bethesda, MD.
49. Salim S. *Acilde Klinik Toksikoloji* 1. Baskı, Adana, Nobel Kitabevi; 2009: 505-
515.
50. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G. et al. Insecticides-the anticholinesterases-
organophosphate compounds. In: *Ellenhorn's Medical Toxicology*, 2nd edition.
Maryland, Willians and Wilkins. 1997; 1617-1621.
51. Abend Y, Goland S, EvronE, et al. Acute renal failure complicating
organophosphate poisoning. *Ren Fail.* 1994; 16: 415-417

52. Yeh TS, Wang CR, Wen CL, et al. Organophosphate poisoning complicated by rhabdomyolysis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993; 31: 497–498
53. Guven M, Bayram F, Unluhizarci K, et al. Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 1999; 18: 598–601
54. Hsiao CT, Yang CC, Deng JF. et al. Acute pancreatitis following organophosphate intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996; 34: 343–347
55. Moore PG, James OF. Acute pancreatitis induced by acute organophosphate poisoning? *Postgrad Med J*. 1981; 57: 660–2.
56. Brahmi N, Mokline A, Kouraichi N, et al. Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med*. 2006; 24(7): 822–7.
57. Coye MJ, Barnet PG, Midtling JE, et al. Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analysis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 438–442.
58. Roberts DM, Aaron CK, management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* 334:629,2007. 26. Jokanovi M. Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. *Toxicol Lett* 190:107,2009.
59. Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 721-741.
60. USP DI. Volume I - Drug information for the health care professional, World Color Book Services, Taunton, MA, 2002.
61. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, et al. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care* 2004; 8: 391-397.
62. Bardin PG, Van Eedan SF, Moolman JA. et al. OP and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1433–1441.

63. Demougeot C, Marie C, Beley A: Importance of iron location in iron-induced hydroxyl radical production by brain slices. *Life Sci* 2000; 67: 399-41.
64. Sun Y, Oberley L, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
65. Ellman GL: Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82:70-77.
66. Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S, et al. Report on 640 victims of the Tokyo sub- way sarin attack. *Ann Emerg Med* 1996; 28: 129-35.
67. Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, et al. Acute Organophosphate Poisoning in UniversityHospital Emergency Room Patients. *Internal Medicine* 2007; 46: 965-9.
68. Emerson GM, Gray NM, Jelinek GA. et al. Organophosphate Poisoning in Perth. Western Australia 1987-1996. *J Emerg Med* 1996; 17: 273-277.
69. Teixeira H, Proença P, Alvarenga M, et al. Pesticide intoxications in the Centre of Portugal: three years analysis. *Forensic Science International* 2004; 143: 199-204.
70. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5: 211-215.
71. WHO. Lindane in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/102) 2003.
72. Khan S, Khan NN. The mobility of some organophosphorus pesticides in soils as affected by some. *Soil Sci*; 142: 214-220.
73. Büyükkuroğlu ME, Cemek M, Tosun M, et al. Dantrolene may prevent organophosphate-induced oxidative stress and muscle injury. *Pestic Biochem Physiol* 2008; 92: 156-163.
74. Guven M, Ünlühızcı K, Göktaş Z, Kurtoğlu S. Intravenous organophosphate injection: An unusual way of intoxication. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 279-80.

75. Namba T, Greenfield M and Grob D. Malathion poisoning. A fatal case with cardiac manifestations. *Arch Environ Health* 1970; 21: 533–540.
76. Farago A. Fatal, suicidal malathion poisonings. Jusic A and Milic S. Neuromuscular synapse testing in two cases of suicidal organophosphorous pesticide poisoning. *Arch Toxicol* 1967; 23: 11–16.
77. Teimouri F, Amirkabirian N, Esmaily H, et al. Alteration of hepatic cells glucose metabolism as a non-cholinergic detoxication mechanism in counteracting diazinon-induced oxidative stress. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25(12): 697–703.
78. Amirkabirian N, Teimouri F, Esmaily H, et al. Protection by pentoxifylline of diazinon-induced toxic stress in rat liver and muscle. *Toxicol Mech Methods* 2007; 17(4): 215–221.
79. Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974 Jul; 37(7): 841–847.
80. Musaoğlu A. Karaciğer hastalıklarında laboratuvar testleri. İliçin G, Biberoglu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G (Editör). Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 1096-1109.
81. Evans RW. Hepatic disorders and hepatic failure. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. (Editors). *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide* 5th ed, New York: Mc Graw Hill, 2000: 580-587.
82. Ögütçü A, Suludere Z, Kalender Y. Dichlorvos-induced hepatotoxicity in rats and the protective effects of vitamins C and E *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2008; 26: 355–361.
83. Yürümez Y, İkizceli İ, Sözüer E, et al. Effect of Interleukin-10 on Tissue Damage Caused by Organophosphate Poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100:323- 327.
84. Zhang H, Yu T, Wen L, et al. Curcumin enhances the effectiveness of cisplatin by suppressing CD133+ cancer stem cells in laryngeal carcinoma treatment. *Exp Ther Med*. 2013; Nov;6: 1317-1321.

85. Mendonça LM, da Silva Machado C, Teixeira CC, et al. Curcumin reduces cisplatin-induced neurotoxicity in NGF-differentiated PC12 cells. *Neurotoxicology* 2013; 34: 205-11.
86. Gao S, Duan X, Wang X, Dong D, et al. Curcumin attenuates arsenic-induced hepatic injuries and oxidative stress in experimental mice through activation of Nrf2 pathway, promotion of arsenic methylation and urinary excretion. *Food Chem Toxicol* 2013;59: 739-47.
87. Protective efficacy of 2-PAMCl, atropine and curcumin against dichlorvos induced toxicity in rats *Interdiscip Toxicol*v.5(1); 2012 MarPMC3389502
88. Dwivedi & Flora, Concomitant exposure to arsenic and organophosphates on tissue oxidative stress in rats *Food Chem Toxicol*. 2011 May;49(5):1152-9. doi: 10.1016/j.fct.2011.02.007. Epub 2011 Feb 22.
89. Dwivedi N, Bhutia Y, Kumar V, et al. Effects of combined exposure to dichlorvos and monocrotophos on blood and brain biochemical variables in rats, *Human & Experimental Toxicology* (Impact Factor: 1.75). 12/2009.
90. Perananthamet S, Shaha K, Sahai A, et al. A hospital based epidemiological study of deaths due to organophosphorus compound poisoning. *IAJPR* 2014; 4: 3773-3779.
91. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sülforafan: a comprehensivereview. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1105-1127.
92. Myzak M, Dashwood RH. Chemoprotection by sülforafan:keep one eye beyond Keap1. *Cancer Lett* 2006; 233: 208-218.
93. Myzak M, Karplus P, Chung F, et al. A novel mechanism of chemoprotection by sulforophane: inhibition of histone deacetylase. *Cancer Res* 2004; 64: 5767-5774.
94. Alp H, Aytekin I, Hatipoglu N, et al. Effects of sulforophane and curcumin on oxidative stress created by acute malathion toxicity in rats *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2012; 16: 144-148.

95. Foxall G, Mccahon R, Lamb J, et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007; 62: 516-518.
96. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105: 217-218.
97. Tuzcu K, Alp H, Özgür T, et al. Oral intralipid emulsion use: a novel therapeutic approach to pancreatic b-cell injury caused by malathion toxicity in rats *Drug Chem Toxicol* 2014; 37: 261–267.
98. Dulundu E, Özel Y, Topaloglu U, et al. “Alpha-lipoic acid protects against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats,” *Pharmacology* 2007; 79: 163-170.
99. Wyss M, Kaddurah-Daouk R, Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 80: 1107–1213.
100. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, et al. Pesticides and Oxidative Stres: a review. *Med Sci Monit* 2004; 10(6):141-147.
101. Amara IB, Karray A, Hakim A, et al. “Dimethoate induces kidney dysfunction, disrupts membrane-bound ATPases and confers cytotoxicity through DNA damage. Protective effects of vitamin e and selenium,” *Biological Trace Element Research*, 2013; 156: 230-242.
102. Hou Y, Zeng Y, Li S, et al. “Effect of quercetin against dichlor- vos induced nephrotoxicity in rats,” *Experimental and Toxicologic Pathology* 2014; 66: 24-218.
103. Nishijima DK. Toxicity, Organic Phosphorous Compounds and Carbamates. Article Last Updated, Aug232007 <http://www.emedicine.com/EMERG/topic346.htm>
104. Midtling JE, Barnett PG, Coye MJ. Clinical management of field worker organophosphate poisoning. *West J Med* 1985; 142: 514-518.
105. Peedicayil J, Ernest K, Thomas M, et al. The effect of organophosphorus compounds on serum pseudocholinesterase levels in a group of industrial workers. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10: 275-278.

106. Aygun D, Doğanay Z, Altıntop L. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 903-10.
107. Duval G, Rakuer JM, Tilland D. Acute poisoning by insecticides with anticholinesterase activity. Evaluation of the efficacy of a cholinesterase reactivator, pralidoksime. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 11: 51-8.
108. Cherian MA, Roshini C, Visalakshi J. Biochemical and clinical profile after organophosphorus poisoning-A placebo- controlled trial using pralidoxime. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 422-4.
109. Basarslan SK, Alp H, Senol S, et al. Is intralipid fat emulsion a promising therapeutic strategy on neurotoxicity induced by malathion in rats? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18: 471-476
110. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg* 2004; 15: 91-96.
111. Karalliedde L. Organophosphorus Poisoning and Anaesthesia. *Anaesthesia*. 1999; 54: 1073-88.
112. Yürümez Y, Cemek M, Yavuz Y, et al. Beneficial Effect of N-Acetylcysteine against Organophosphate Toxicity in Mice. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 490-494.
113. Thyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of Curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sci* 2004; 74: 969-985.
114. Sreejayan and Rao MN. Nitric oxide scavenging by Curcumin. *J Pharmacy Pharmacol* 1997; 49: 105- 107.
115. 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.

116. 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.
117. Smith GJ, Litwack G. Roles of ligandin and the glutathione S-transferases in binding steroid metabolites, carcinogens and other compounds. *Rev Biochem Toxicol* 1980; 2: 1-47.
118. ORUC E. Effects of diazinon on antioxidant defense system and lipid peroxidation in the liver of *Cyprinus carpio* *Environ Toxicol* 2011; 26(6): 571-8.
119. Ahmed RS, Seth VS, Pasha T, Banerjee BD. Influence of dietary ginger (*Zingiber officinale* Rosc) on oxidative stress induced by malathion in rats. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 443-450.
120. tr.wikipedia.org, Halepçe'ye zehirli gaz saldırısı
121. Balali-Mood M, Balali-Mood K. Neurotoxic disorders of organophosphorus compounds and their managements. *Arch Iran Med* 2008; 11: 65-89. 9.
122. Joshi S, Biswas B, Malla G. Management of organophosphorus poisoning. *Update in Anaesthesia* 2005; 19: 1-2. http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u19/u1913_01.htm.