



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**METİL PARATİYONLA ZEHİRLENMİŞ RATLARDA
GELENEKSEL TEDAVİYLE (ATROPİN-PRALİDOKSİM) LİPİT
EMÜLSİYONUNUN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ

Ankara - 2012



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**METİL PARATİYONLA ZEHİRLENMİŞ RATLARDA
GELENEKSEL TEDAVİYLE (ATROPİN-PRALİDOKSİM) LİPİT
EMÜLSİYONUNUN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Betül GÜLALP

Ankara – 2012

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Proje No: DA 11/30

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez projemizi tasarlarlarken tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Betül Gülalp ile yapmış olduğumuz araştırmanın sonucunun insan sağlığına olumlu katkı sağlaması yönünde bir hedef belirlemiştik. Yapmış olduğumuz deneyin sonucunda hedeflediğimiz noktaya varabilmenin ve her yıl yüz binlerce kişinin yaşamını kaybetmesine neden olan organofosfat zehirlenmesinde yeni bir destek tedavisinin kullanımına çok küçük de olsa bir ışık tutabilmenin mutluluğunu yaşamaktayız. Bu noktada şahsıma acil tıbbi sevdiren ve bu yolda ilerlememi sağlayan Sayın Gülalp'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime ve tez projeme olan katkılarından dolayı başta eğitim aldığım Başkent Üniversitesi'nin Kurucu Rektörü, Hocamız Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, Rektör Yardımcımız ve Acil Tıp Anabilim Dalı Kurucu Başkanımız Prof. Dr. Nur Altınörs'e, bizleri kendi öz evladından farklı görmeyen Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ülkü Sibel Benli'ye, kişisel gelişimim konusunda önderim olan Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gökhan Moray'a, projemize çok büyük emek veren Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Attila Dağdeviren'e ve Öğretim Görevlimiz Dr. Fatma Helvacıoğlu'na, Ankara Hastanesi Acil Servis Sorumlumuz Uzm. Dr. Betül Akbuğa Özel'e, Sayın Hocamızın bilime ve ülkemize verdiği sonsuz katkılardan biri olan, ülkemizde hayvan deneyleri alanındaki en büyük merkezlerden biri olarak kabul edilen Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezimizin Sorumlusu Dr. Didem Bacanlı ve ekibine, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyemiz Doç. Dr. Nurzen Sezgin'e, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Deniz Özel'e, 4 yıl boyunca birlikte görev yapmaktan büyük keyif aldığım araştırma görevlisi, hemşire, acil tıp teknikeri-teknisyeni ile yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma ve projemize olan inançlarından ve desteklerinden dolayı üniversitemiz Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulunun saygıdeğer üyelerine şükranlarımı sunarım.

Yaşamımın her noktasında arkamda olan, tam 29 yıldır maddi-manevi her konuda bana emek veren babam Fahrettin Kayıpmaz'a, annem Naciye Kayıpmaz'a, kardeşim ve meslektaşım, üniversitemiz Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Çağrı Kayıpmaz'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ

ÖZET

Dünya üzerinde yüksek doz pestisitle mesleki nedenlerle, yanlışlıkla veya özkıym amacıyla, kasıtlı olarak karşılaşma sonucunda her yıl milyonlarca zehirlenme olgusu ve buna bağılı binlerce ölüm gözlenmektedir.

Lipofilik ajanlarla ortaya çıkan zehirlenmelerin tedavisinde lipit emülsiyonlarının kullanımı, yakın zamanda üzerinde durulan bir konu olmuştur.

Çalışmamızda lipofilik ajanlardan biri olan metil paratyonla zehirlenmiş ratlarda, atropin-pralidoksim tedavisinin etkinliğinin, lipit emülsiyonunun kullanımıyla değişiklik gösterip göstermediğinin saptanması amaçlanmıştır.

Projenin deney aşaması Başkent Üniversitesi Deneysel Üretim ve Araştırma Merkezinde, yalnızca bu proje için laboratuvarında aralıksız ve aktif olarak çalışan 2 klinisyen, 3 veteriner hekim ve 2 tekniker tarafından gerçekleştirilmiştir.

21 adet Sprague-Dawley türü rat, eşit sayıda 3 gruba ayrılmıştır. 1. gruba yalnız metil paratyon; 2. gruba önce metil paratyon, sonra atropin ve pralidoksim; 3. gruba metil paratyonundan sonra önce lipit emülsiyonu, ardından atropin ve pralidoksim uygulanmıştır. Ratlarda fasikülasyon, konvülsiyon, solunum arresti ve eksitus gelişme durumları takip edilmiş; bu sırada gözlenen diğer klinik bulgular not edilmiştir. 7 kişilik proje laboratuvar çalışma ekibince gerçekleştirilen 12 saatlik klinik gözlemin ardından ratlara genel anestezi uygulanmış; torakotomi yapılmış; kalp atımları devam etmekte iken intrakardiyak kanın alınması sonrasında sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir. Ardından doku örnekleri alınmıştır. Alınan kanlardan ratların psödokolinesteraz enzim aktivitelerinin düzeyi saptanmıştır. 3 grup arasında klinik bulgular ve psödokolinesteraz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sakrifikasyon sonrasında ratlara ait 8 dokudan örnekler, elektron mikroskobu altında incelenmiştir. Beyin dokusunda kan-beyin bariyerinin yapısına katılan gliya ayaklarındaki genişlemenin lipit emülsiyon tedavisi uygulanan grupta belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu zehirlenme olgusunda beyin dokusunun yapısal bütünlüğünün korunmasında ve daha uzun süre/yüksek doz zehir ile yapılacak ilerideki bir çalışmada serebral toksik etkiyi azaltabilmesinde olası lipit emülsiyon tedavisinin daha etkin bir yöntem olabileceğini düşündürmüştür. Karaciğer dokusunda metil paratyon zehirlenmesinin neden olduğu düşünülen safra kanalikülleri ile Disse

aralığındaki genişleme ve mikrovilluslardaki silinme üzerinde atropin-pralidoksim tedavisine göre lipit emülsiyon tedavisinin daha etkin bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır. Kontrol grubundaki ratların pankreasında asinüsler arasındaki bağ dokusunda izlenen belirgin ödemin atropin-pralidoksim ile tedavi edilen grupta daha az olduğu dikkati çekerken lipit emülsiyonu uygulanan grupta ödem gözlenmemesi, organofosfatın oluşturduğu ödemin tedavisinde lipit emülsiyonunun daha başarılı olduğunu düşündürmüştür.

Sonuç olarak düşük yan etki profiline sahip, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir ajan olan lipit emülsiyonunun karaciğer, beyin ve pankreastaki zehirlenme etkilerinin düzeltilmesine sağladığı katkı bu çalışmayla gösterilmiştir. Lipit emülsiyonun organofosfat zehirlenmesi olgularının tedavisinde atropin-pralidoksimle birlikte kullanımı yararlı olacaktır. Lipit emülsiyonu uygulanırken, mümkünse uygulanacak diğer ilaçlardan farklı yoldan verilmelidir. İlaç uygulaması için geniş bir damar yolunun seçilmesinde yarar gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil Tıp, lipit emülsiyonu, organofosfat

ABSTRACT

Every year, as a result of encountering high-dose pesticides with occupational reasons, accidental or deliberately (suicidal) situations, millions of poisoning cases and correspondingly thousands of deaths occur over the world.

Use of lipid emulsions for treatment of poisoning caused by lipophilic agents has been discussed recently.

In our study, it is intended to determine that whether effectiveness of the atropine-pralidoxime treatment for the rats intoxicated with methyl parathion, which is one of the lipophilic agents that shows some tissue and biochemical changes in using of lipid emulsion.

The experimental process of our study was conducted in Baskent University Center for Research and Production of Laboratory Animals with the continuous efforts of 2 clinicians, 3 veterinarians and 2 technicians.

21 Sprague-Dawley rats divided into 3 equal groups. For first group methyl parathion, for second group at first methyl parathion then atropine and pralidoxime; for third group firstly methyl parathion, then lipid emulsion and later atropine and pralidoxime have been used. Fasciculation, convulsion, respiratory arrest and exitus of rats observed and meanwhile observed other clinical findings are noted. After 12 hours observation, rats received general anesthesia; thoracotomy was performed and rats sacrificed by taking of intracardiac blood. Rats' level of pseudo cholinesterase enzyme activity determined from blood samples taken. Among 3 groups there is no statistically significant difference in terms of clinical findings and level of pseudo cholinesterase.

After the sacrifice, eight tissue samples taken by rats were examined under the electron microscope. It is determined that the extension in glia foots, participated in structure of blood-brain barrier in brain tissue, is significantly decreased in the group that lipid emulsion applied. This symptom is thought that lipid emulsion treatment will be a more effective method for the protection of structural integrity of the brain tissue in case of poisoning. Potentially, in a further study, which could be done with longer period/higher dose toxin, lipid emulsion will also be effective in reducing the cerebral toxic effects of organophosphate. In comparison with the atropine-pralidoxime treatment of bile canaliculus which are thought to cause methyl parathion poisoning in

liver tissue, extension in disse space and decrease in microvillus, it is concluded that the lipid emulsion treatment is more effective treatment method. It is remarked that the gross edema in the connective tissue between pancreatic acini in the atropin-pralidoxim treatment group is less when compared with the control group. The edema is not observed in the lipit treatment group. This finding suggests lipid emulsion is more successfull in the treatment of edema caused by organophosphate poisoning.

As a result, have less side effects and easily accessible agent, the effects of the lipid emulsion in liver and brain tissue, its constructive contribution to the improvement shown by this study. Lipid emulsion to treat organophosphate poisoning with the use of atropine-pralidoxime would be useful. Lipid emulsion is applied, if possible, should be applied to other drugs in different ways. Seem to benefit from selection of a wide vascular access for administration.

Keywords: Emergency Department, lipid emulsion, organophosphate,

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. Organofosfat Zehirlenmesi	2
2. 1. 1. Epidemiyoloji	2
2. 1. 2. Farmakokinetik	3
2. 1. 3. Patofizyoloji	4
2. 2. Organofosfat Zehirlenmesinde Klinik Bulgular	5
2. 3. Organofosfat Zehirlenmesinde Tanı	6
2. 4. Organofosfat Zehirlenmesinde Tedavi	6
2. 4. 1. Dekontaminasyon ve Hava Yolu Açıklığının Sağlanması	6
2. 4. 2. Gastik Lavaj	7
2. 4. 3. Aktif Kömür Uygulaması	7
2. 4. 4. Atropin	7
2. 4. 5. Pralidoksim	8
2. 5. Organofosfatların Doku Düzeyindeki Etkileri	9
2. 6. Lipit Emülsiyonu	12
2. 6. 1. Lipofilik Ajan Toksikitesinde Lipit Emülsiyonunun Etki Mekanizması	12
2. 6. 2. Lipofilik Ajan Toksikitesinde Lipit Emülsiyonunun Kullanımı	12
2. 6. 3. Lipofilik Ajan Toksikitesinde Lipit Emülsiyonunun Kullanımına Yer Veren Kılavuzlar ve Bu Kılavuzlara Göre Kullanım Dozları	13
2. 6. 4. Lipit Emülsiyonu Tedavisinin Komplikasyonları	15

2. 6. 5. Çalışmada Kullanılan Lipit Emülsiyonu	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3. 1. Proje Onayı ve Desteği	18
3. 2. Denekler	18
3. 3. Deneyin Hazırlık Aşamaları	18
3. 3. 1. Bilimsel Ekip	18
3. 3. 2. Deneyde Kullanılan Ajanlar ve Hazırlanma Yolları	19
3. 3. 3. Deneklerin Hazırlanması	21
3. 3. 4. Klinik İzlem	21
3. 3. 5. Anestezi ve Sakrifikasyon	21
3. 4. Biyokimyasal Analiz	21
3. 4. 1. Biyokimyasal Analiz İçin Örnek Alınması	21
3. 4. 2. Psödokolinesteraz Enzim Aktivitesinin Analizi	22
3. 5. Elektron Mikroskop Yöntemi	22
3. 5. 1. Histopatolojik Analiz İçin Örnek Alınması	22
3. 5. 2. Gluteraldehit Tespit Solüsyonunun Hazırlanması ve Dokuların İlk Tespiti	23
3. 5. 3. Osmiyum Tetroksit Solüsyonunun Hazırlanması ve Dokuların İkinci Tespiti	23
3. 5. 4. Dehidrasyon ve Blok Oluşturulması	24
3. 6. Biyoistatistiksel Analiz	25
3. 7. Deney Sırasında Gözlenen Klinik Bulgular.....	25
4. BULGULAR	27
4. 1. Klinik Bulgular	27
4. 2. Biyokimyasal Bulgular	45
4. 3. Histopatolojik Bulgular	47
4. 3. 1. Kalp	47
4. 3. 2. Beyin	54
4. 3. 3. Böbrek	61
4. 3. 4. Karaciğer	76
4. 3. 5. Parotis	83
4. 3. 6. Pankreas	90

4. 3. 7. Mide	94
4. 3. 8. Ovaryum	101
5. TARTIŞMA	105
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	124
7. KAYNAKLAR	126



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AAGBI	Büyük Britanya ve İrlanda Anestezistler Birliği
ACMT	Amerikan Tıbbi Toksikoloji Derneği
ARDS	Adult Respiratory Distress Sendromu
ASRA	Amerikan Rejyonel Anestezi ve Ağrı Derneği
AST	Aspartat dehidrogenaz
BUN	Kan üre azotu
CPK	Kreatin fosfokinaz
GGT	Gama glutamil transferaz
HCO₃	Bikarbonat
IV	Intravenöz
IP	Intraperitoneal
LD₅₀	Letal Doz 50
MP	Metil paratyon
MODS	Multi Organ Distress Sendromu
2-PAM	2-Pralidoksim
SAEM	Akademik Acil Tıp Topluluğu
SF	Serum Fizyolojik
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DDSA	2-dodesenil süksinik anhidrit
BDMA	Benzildimetil amin

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No.</u>
Tablo 3. 1. Sorensen'in fosfat solüsyonunun hazırlanması tablosu	23
Tablo 3. 2. %2'lik osmiyum tetroksit solüsyonunun hazırlanması tablosu	23
Tablo 3. 3. Etil alkol serisi tablosu	24
Tablo 3. 4. Gömme materyalinin hazırlanması tablosu	24
Tablo 4. 1. Ajan uygulama zaman planı tablosu	27
Tablo 4. 2. İkinci gruptaki 1. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	28
Tablo 4. 3. İkinci gruptaki 2. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	29
Tablo 4. 4. İkinci gruptaki 3. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	30
Tablo 4. 5. İkinci gruptaki 4. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	31
Tablo 4. 6. İkinci gruptaki 5. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	32
Tablo 4. 7. İkinci gruptaki 6. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	33
Tablo 4. 8. İkinci gruptaki 7. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	34
Tablo 4. 9. Üçüncü gruptaki 1. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	35
Tablo 4. 10. Üçüncü gruptaki 2. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	36
Tablo 4. 11. Üçüncü gruptaki 3. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	37
Tablo 4. 12. Üçüncü gruptaki 4. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	38
Tablo 4. 13. Üçüncü gruptaki 5. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	39

Tablo 4. 14. Üçüncü gruptaki 6. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	40
Tablo 4. 15. Üçüncü gruptaki 7. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	41
Tablo 4. 16. Birinci gruptaki 7. rata ait ilaç uygulama saatleri, uygulanan ajan ve klinik gözlem tablosu	42
Tablo 4. 17. Ratlarda gözlenen bulgular tablosu	43
Tablo 4. 18. Ratlarda gözlenen bulguların karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri tablosu	44
Tablo 4. 19. Birinci gruptaki ratlara ait psödokolinesteraz düzeyleri tablosu	45
Tablo 4. 20. İkinci gruptaki ratlara ait psödokolinesteraz düzeyleri tablosu	45
Tablo 4. 21. Üçüncü gruptaki ratlara ait psödokolinesteraz düzeyleri tablosu	45
Tablo 4. 22. Psödokolinesteraz düzeylerinin istatistiksel analizi tablosu	46
Tablo 4. 23. Psödokolinesteraz düzeylerinin ikili gruplar arasındaki istatistiksel analizi tablosu	46

RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No.</u>
Resim 4. 1. Birinci Grup Kalp Kası	49
Resim 4. 2a. İkinci Grup Kalp Kası	50
Resim 4. 2b. İkinci Grup Kalp Kası	51
Resim 4. 3a. Üçüncü Grup Kalp Kası	52
Resim 4. 3b. Üçüncü Grup Kalp Kası	53
Resim 4. 4a-4b. Birinci Grup Beyin Dokusu Gri Madde	55
Resim 4. 4c. Birinci Grup Beyin Dokusu Kan - Beyin Bariyeri	56
Resim 4. 5a-5b. İkinci Grup Beyin Dokusu Gri Madde	57
Resim 4. 5c. İkinci Grup Beyin Dokusu Kan - Beyin Bariyeri	58
Resim 4. 6a-6b: Üçüncü Grup Beyin Dokusu Gri Madde	59
Resim 4. 6c. Üçüncü Grup Beyin Dokusu Kan - Beyin Bariyeri	60
Resim 4. 7a. Birinci Grup Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi	64
Resim 4. 7b. Birinci Grup Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi	65
Resim 4. 7c. Birinci Grup Böbrek Tübül İnce Kesidi	66
Resim 4. 7d. Birinci Grup Böbrek Tübül İnce Kesidi	67
Resim 4. 8a. İkinci Grup Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi	68
Resim 4. 8b. İkinci Grup Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi	69
Resim 4. 8c. İkinci Grup Böbrek Tübül İnce Kesidi	70
Resim 4. 8d. İkinci Grup Böbrek Tübül İnce Kesidi	71
Resim 4. 9a. Üçüncü Grup Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi	72
Resim 4. 9b. Üçüncü Grup Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi	73
Resim 4. 9c. Üçüncü Grup Böbrek Tübül İnce Kesidi	74
Resim 4. 9d. Üçüncü Grup Böbrek Tübül İnce Kesidi	75
Resim 4. 10a. Birinci Grup Karaciğer İnce Kesidi	77
Resim 4. 10b. Birinci Grup Karaciğer İnce Kesidi	78
Resim 4. 11a. İkinci Grup Karaciğer İnce Kesidi	79
Resim 4. 11b. İkinci Grup Karaciğer İnce Kesidi	80
Resim 4. 12a. Üçüncü Grup Karaciğer İnce Kesidi	81
Resim 4. 12b. Üçüncü Grup Karaciğer İnce Kesidi	82
Resim 4. 13a. Birinci Grup Parotis Bezi Asinüs İnce Kesidi	84

Resim 4. 13b. Birinci Grup Parotis Bezi Salgı Kanalı İnce Kesidi	85
Resim 4. 14a. İkinci Grup Parotis Bezi Asinüs İnce Kesidi	86
Resim 4. 14b. İkinci Grup Parotis Bezi Salgı Kanalı İnce Kesidi	87
Resim 4. 15a. Üçüncü Grup Parotis Bezi Asinüs İnce Kesidi	88
Resim 4. 15b. Üçüncü Grup Parotis Bezi Salgı Kanalı İnce Kesidi	89
Resim 4. 16. Birinci Grup Pankreas Bezi Asinüs İnce Kesidi	91
Resim 4. 17. İkinci Grup Pankreas Bezi Asinüs İnce Kesidi	92
Resim 4. 18. Üçüncü Grup Pankreas Bezi Asinüs İnce Kesidi	93
Resim 4. 19a. Birinci Grup Mide Bezi İnce Kesidi	95
Resim 4. 19b. Birinci Grup Mide Bezi İnce Kesidi	96
Resim 4. 20a. İkinci Grup Mide Bezi İnce Kesidi	97
Resim 4. 20b. İkinci Grup Mide Bezi İnce Kesidi	98
Resim 4. 21a. Üçüncü Grup Mide Bezi İnce Kesidi	99
Resim 4. 21b. Üçüncü Grup Mide Bezi İnce Kesidi	100
Resim 4. 22a-b. Birinci Grup Ovaryum İnce Kesidi	102
Resim 4. 23a-b. İkinci Grup Ovaryum İnce Kesidi	103
Resim 4. 24a-b. Üçüncü Grup Ovaryum İnce Kesidi	104

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Zararlı organizmaların insan, hayvan ve bitkiler üzerindeki etkilerini engellemek amacıyla kullanılan tarım ilaçları, fare zehirleri ve böcek ilaçları pestisit olarak adlandırılmaktadır.

Yüksek doz pestisitle mesleki nedenlerle, yanlışlıkla veya özkıyım amacıyla kasıtlı olarak karşılaşma sonucunda ortaya çıkan zehirlenmelerin tanı ve tedavisi güncel acil tıp uygulamalarındandır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2006 yılında pestisitlere güvenli erişim konusunda yayınladığı raporda orta ve alt gelir grubundaki ülkelerde pestisitlerin sık kullanılan, kolay ulaşılabilir bir özkıyım yöntemi olduğunu belirtmiş; sık kullanılan pestisit türleriyle olan özkıyımların insan sağlığı için kullanılan ilaçlarla yapılanlara göre en az 10 kat daha öldürücü olduğuna vurgu yapmıştır. Pestisitlerle olan özkıyımları önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul eden raporda ölümlerle sonuçlanmayan olguların özellikle sağlık kaynakları kısıtlı olan alt gelir grubundaki ülkelerde günlerce süren mekanik ventilasyon ihtiyacı ve üst basamak sağlık kuruluşlarına nakil edilmesi gerekliliği gibi nedenlerle önemli bir maddi yüke yol açtığı ifade edilmiştir (1).

Bertolote ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladığı makalede özellikle orta - alt gelir grubundaki ülkelerde her yıl milyonlarca pestisit zehirlenmesi olgusuyla ve buna bağlı binlerce ölümlerle karşı karşıya olduğumuz ifade edilip bu konuda hızla harekete geçmenin acil bir ihtiyaç olduğuna dair görüş bildirilmiştir (2).

Lokal anesteziğin sistemik toksisitesi başta olmak üzere lipofilik ajanlarla ortaya çıkan zehirlenmelerin tedavisinde lipit emülsiyonlarının kullanımı, klinik toksikoloji biliminin yakın zamanda üzerinde durduğu bir konu olmuştur. Bu çalışmada, lipofilik bir ajan olan metil paratyonla zehirlenmiş ratlarda, organofosfat zehirlenmesinin geleneksel tedavi yöntemi olarak kabul edilen atropin-pralidoksim ikilisinin etkinliğinin, lipit emülsiyonunun kullanımıyla değişiklik gösterip göstermediğinin saptanması amaçlanmıştır. Deney sırasında ratlarda gözlenen klinik bulguların, psödokolinesteraz enzim aktivitelerinin ölçümünün ve sakrifikasyon sonrasında elde edilen 8 farklı dokunun elektron mikroskobu altında histopatolojik olarak incelenmesinin, değişiklikleri saptamak açısından yol gösterici olması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Organofosfat Zehirlenmesi

2. 1. 1. Epidemiyoloji

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Ulusal Zehir Merkezi 2008 yılı çalışma raporu özetine göre 2008 yılında merkeze danışılan 77.988 olgudan 6.503'ü tarım ilaçlarıyla zehirlenmiştir. Zehirlenmeye neden olan ajanlara bakıldığında ilk sırayı %69.74 ile insan sağlığı için kullanılan ürünler almaktayken bunu %8.34 ile tarım ilaçları izlemektedir. 6.503 olgudan %61,79'u yanlışlıkla, %2.05'i de mesleki nedenlerle tarım ilaçlarının aşırı dozuyla karşılaşmışken olguların %30.85'i ilacı özkıyım amacıyla almıştır. Özkıyım olgularının %58.62'ini kadın olgular oluştururken yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede 20-29 yaş grubundaki kadın olgular %20.74'lük bir oranla ön plana çıkmıştır. İlacı yanlışlıkla alan olgular arasında en yüksek oranda 2 ve 3 yaş grubundaki çocukların (sırasıyla %18.44 ve %12.27) olduğu bildirilmiştir. Rapora göre mesleki nedenlerle tarım ilacı etkisinde kalanların sayısının 20-50 yaş grubundaki erkeklerde artış göstermesi, tarım işçilerinin ilaçlama esnasında yeterli korunma önlemlerini almadığını düşündürmüştür. Raporda tarım ilaçlarıyla olan zehirlenmelerde en sık bildirilen ajanların insektisitler olduğu (%47.66); insektisitler içinde de organik fosforlu ilaçların ilk sırayı aldığı (%20.98) ifade edilmiştir (3).

Gunnell ve arkadaşları, 2007 yılında yayınladıkları sistematik derlemede Dünya Sağlık Örgütü'nün 6 bölgesinde pestisitle olup fatal seyreden özkıyımlardan literatüre geçmiş olanları ele almış; sonuç olarak en iyimser tahminle yıllık ortalama 258.234 özkıyım olgusunun pestisitlerle gerçekleştirildiğini ve bunun da toplam özkıyım sayısının %30'una karşılık geldiğini bildirmiştir. Pestisitlere bağlı özkıyımların Dünya Sağlık Örgütü'nün 6 bölgesine tahmini dağılımlarında en yüksek oranın Batı Pasifik'te olduğu (%55.8), bunu sırasıyla Afrika'nın (%22.9), Güneydoğu Asya'nın (%20.7), Ortadoğu'nun (%16.5), Amerika'nın (%4.9) ve Avrupa'nın (%3.7) izlediği ifade edilmiştir (4). Yazarlar, derlemeye ülkemizden Ali Derya Azmak'ın 2006 yılında yayınladığı "1984'ten 2004'e Trakya Bölgesindeki Özkıyımlar" konulu çalışmayı da

dahil etmiştir. Söz konusu çalışmaya göre Trakya Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı tarafından otopsi yapılan 137 özkıym olgusunun 10'undan (%7) pestisitler sorumlu tutulmuştur (5).

2012 yılında Jeong Ho Park ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada Güney Kore'de 1 Ocak 2006 ile 31 Aralık 2008 tarihleri arasında acil yardım sistemiyle ulaşılan hastane dışı kardiyak arrest olguları retrospektif olarak taranmış; 52.467 olgudan 20.536'sının non-kardiyak etiyojjiye bağılı olduğı saptanmıştır. Bunlardan 900'ünün de zehirlenmeye bağılı kardiyak arrestler olduğı varsayılmıştır. Olay yerinde ya da hastanede kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan 714 olguda zehirlenmenin %15.5 insektisitlerle, %13.2 herbisitlerle, %19.9 bilinmeyen pestisitlerle, %16.8 pestisit olmayan ilaçlarla ve %34.6 bilinmeyen ajanlarla olduğı tespit edilmiştir. Büyükşehirlerde sedatif (%57.1) ve psikotrop (%53.8) ilaçlarla zehirlenmeler ön plandayken kırsal kesimde insektisit (%78.4) ve herbisitlerin (%84.0) öne çıktığına vurgu yapılmıştır (6).

2. 1. 2. Farmakokinetik

İnsanların organofosfatlarla transdermal, transkonjunktival yollarla karşılaşılabileceğı gibi gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve mukoz membranlar aracılığıyla da karşılaşılabileceğı belirtilmektedir (7-9).

Fredricksson ve arkadaşları tarafından 1961 yılında yayınlanan çalışmada farelere radyoaktif olarak işaretlenmiş paratiyon enjekte edilmiş; en yüksek aktivite tükürük bezlerinde ve servikal kahverengi yağ dokusunda (kış uykusu bezi) saptanmıştır. Bu dokuların yanı sıra böbreklerde, karaciğerde, adipoz dokuda yüksek alınımlı tespit edilmiş; mide ve dalakta da yüksek aktivite bulunmuştur (10).

Büyük çoğunluğu lipofilik olan organofosfatlı bileşiklerin en yüksek düzeylerini aşamalı olarak adipoz dokunun biriktirdiğı ve metabolize olmamış bileşiklerin depolandığı bu dokudan salınarak tekrarlayan ya da gecikmiş bulgulara, örneğın ilaç alındıktan birkaç hafta sonra ortaya çıkan ve ekstremiteleri etkileyen periferel nöropatiye yol açabileceğı bildirilmiştir (7, 8, 11, 12, 13, 14).

Nolan ve arkadaşlarının, bir organofosfat bileşığı olan klorprifozun farmokokinetikleri konusunda gönüllü insan denekleri üzerinde yaptığı çalışmada

bileşimin başlıca metaboliti olan 3,5,6-trikloro-2-piridinolün, kandaki pik değerine oral alımdan 6 saat sonra ulaştığı tespit edilmiştir (15).

2. 1. 3. Patofizyoloji

Organofosfatlar, pestisitlerin ‘İnsektisitler’ ya da bir başka ifadeyle ‘Böcek Öldürücüler’ alt grubunda yer alır ve asetilkolin adı verilen nörotransmitteri asetik asitle koline hidrolize eden asetilkolinesteraz enzimini fosforilasyon işlemiyle inhibe edip; muskarinik-nikotinik kolinerjik reseptörlerde asetilkolin konsantrasyonunu artırarak etki gösterir (7, 11, 16).

Otonomik ve somatik sinir sistemiyle birlikte merkezi sinir sisteminin de başlıca nörotransmitteri olan asetilkolinin, nöromusküler kavşakta ve sinir sinapslarında artışına bağlı olarak muskarinik-nikotinik kolinerjik reseptörler aşırı uyarılır; bu aşırı uyarılmayı da somatik sinirlerde, santral sinir sisteminde, parasempatik ve ter bezleri gibi bazı sempatik sinir uçlarındaki otonomik gangliyonlarda kolinerjik sinaptik iletimin paralizisi takip eder. Santral ve periferik klinik belirtiler, kolinerjik kriz adı verilen bu tablodan köken alır (7, 11, 17).

Direkt etkili organofosfatlar asetilkolinesterazı vücutta herhangi bir yapısal değişikliğe uğramadan inhibe edebilme kabiliyetine sahipken paratiyon ve malatiyon benzeri indirekt ajanlar bu yeteneği vücutta paroxon ve maloxon gibi metabolitlerine dönüşerek kazanır (7, 18).

Organofosfatların asetilkolinesteraza bağlanma süresi tedavi uygulanmadan 24-72 saate uzarsa enzim yapısında kalıcı kimyasal değişiklik meydana gelir ve geri döndürülemez olan bu bağlanma “aging=yaşlanma” terimiyle açıklanır. Yaşlanmadan kurtulmak için asetilkolinesterazın, de novo sentezi gereklidir ve bu işlem haftalarca sürer. Tedavi uygulanmayan durumda bütirikolinesterazın normalize olması için gereken süre 28-42 gün iken, kırmızı kan hücresi asetilkolinesterazı için bu süre 35-49 gündür. Her ajana göre farklı sürelerde ortaya çıkan “yaşlanma” bir kez gerçekleşikten sonra enzim aktivitesi kalıcı olarak hasar gördüğünden, oksimler, bu olay gerçekleşmeden önce verilmelidir (7, 11, 14, 19, 20, 21).

Psödokolinesteraz veya bütirikolinesteraz olarak adlandırılan plazma kolinesterazı beyin, kalp, karaciğer, pankreas ve serumda bulunurken gerçek veya

kırmızı kan hücresi asetilkolinesterazı olarak isimlendirilen asetilkolinesteraz sinir dokusunda, iskelet kasında ve eritrosit membranında yerleşiktir(7, 11, 22, 23).

2. 2. Organofosfat Zehirlenmesinde Klinik Bulgular

Organofosfat zehirlenmesinde semptomların başlangıcının zehirlenmeye yol açan ajana, ajanın vücuda giriş yoluna ve ajanın vücuda etkileme düzeyine bağlı olduğu belirtilip klasik klinik tabloda adı geçen bulguların her olguda tipik olmadığı vurgulanmıştır (7, 11, 24, 25).

Akut organofosfat zehirlenmesinde olguların birçoğunun ilk 8 saat içerisinde; tamamına yakınının da ilk 24 saat içerisinde semptomatik olduğu; semptomların başlangıç zamanındaki gecikmenin metabolik aktivasyon gerekliliği olan ve lipitte çözünebilirliği yüksek olan ajanlarla olan zehirlenmelerde gözlemlendiği belirtilmiştir (7, 11, 26).

Organofosfatların parasempatik sistemde yer alan muskarinik reseptörlerde yol açtığı aşırı uyarımın defekasyon, ürinyasyon, miyozis, kas güçsüzlüğü, gastrointestinal ağrı, bronkospazm, bronkore, bradikardi, emezis, lakrimasyon, ishal ve salivasyona yol açtığı belirtilmiştir. Sempatik ganglion ve adrenal medullada yer alan nikotinik reseptörlerdeki aşırı uyarımın taşikardi, midriazis, hipertansiyon ve solgunluğa neden olduğu ifade edilmiştir. Nöromusküler kavşakta yer alan nikotinik reseptörlerdeki fazladan uyarımın, depolarizan bir nöromusküler bloke edici ajan olan süksinilkolinin yaptığı gibi paraliziye dek ilerleyebilen kas güçsüzlüğüne, kramplara ve kas fasikülasyonlarına sebep olduğuna; solunum kaslarında gelişebilecek paralizinin de akut solunum yetmezliğiyle ölüme yol açabileceğine vurgu yapılmıştır. Santral sinir sisteminde yer alan muskarinik ve nikotinik reseptörlerin uyarımının nöbetlere, bilinç kaybına ve solunum depresyonuna yol açabileceği bildirilmiştir. Taşikardinin sempatik stimülasyona bağlı olabileceği gibi bronkospazm-bronkore kaynaklı hipoksiye bağlı da gelişebileceği ve solunum yetmezliğinin bronkospazm-bronkore dışındaki bir başka nedeninin de santral sinir sistemindeki solunum merkezinin etkilenmesinin olabileceği üzerinde durulmuştur (7, 11, 26, 27, 28, 29).

2. 3. Organofosfat Zehirlenmesinde Tanı

Organofosfat zehirlenmesinin tanısında dikkat edilmesi gerekenler öncelikle hastanın öyküsü ve anlamlı klinik bulguların varlığıdır. Laboratuarda kolinesteraz düzeylerinin tespit edilmesi ve spesifik bileşiklere yönelik referans laboratuvar testlerinin yapılması da tanı aşamasındaki diğer önemli parametrelerdir (7, 8, 11, 26).

Ölçülebilen 2 kolinesterazdan kırmızı hücre kolinesterazı ve plazma kolinesterazı arasında tanıya fayda sağlamak açısından bazı farklılıklar mevcuttur. Örneğin tam kanda bakılan kırmızı hücre kolinesterazı sinaptik kolinesteraz inhibisyonunu göstermede daha hassastır ancak hemoglobinopatiler gibi eritrositlerin dolaşım ömrünü etkileyen faktörlerden, pernisiyöz anemiden, antimalaryal tedaviden, oksalatlı kan tüplerinden etkilenir. Psödokolinesteraz olarak da adlandırılan plazma kolinesterazı ise kronik hastalık durumlarından, karaciğer yetmezliğinden, genetik varyantlardan, malnutrisyondan, düşük serum albumininden, neoplazilerden, hipersensitivite reaksiyonlarından, süksinilkolin, morfin, kodein gibi ilaçlardan, infeksiyon ve gebelikten etkilenmekle birlikte daha kolay ulaşılabilir olması ve değerlendirme kolaylığı dolayısıyla tercih edilmektedir. Çoğunlukla plazma kolinesteraz aktivitesi kırmızı hücre kolinesteraz aktivitesinden hemen önce düşerken aktivitenin yerine gelmesi de genellikle kırmızı hücre kolinesteraz aktivitesinden daha erken bir zamanda olur. Tedavi edilmeyen olgularda plazma kolinesteraz aktivitesinin 28-42 günde normalize olduğu; kırmızı hücre kolinesterazı içinse bu sürenin 35-49 gün olduğu bildirilmiştir. Genellikle bulgular enzim seviyesi alt değerlerin %50'sinin altına düşünce ortaya çıkmakla birlikte teorik olarak semptomatik hastalarda yalancı negatif sonuçlar gözlemlenebilir (7, 8, 11, 30, 31, 32, 33).

2. 4. Organofosfat Zehirlenmesinde Tedavi

2. 4. 1. Dekontaminasyon ve Hava Yolu Açıklığının Sağlanması

Organofosfat zehirlenmesinde hastanın kıyafetlerinin hızlıca çıkartılması, cildin su-sabun-su ile üçlü yıkanması, tıbbi personelin, bulunabilirse nitril eldiven giyerek; nitril eldiven bulunamadığı durumlarda standart vinil eldivenden 2 kat giyerek

kontaminasyondan korunması gibi önlemlerden sonra ilk aşama yeterli hava yolunun sağlanması ve sonrasında aşırı muskarinik etkilerin geri döndürülmesidir (7, 11, 29, 34).

Hava yolu açıklığı endotrakeal entübasyonla sağlanacaksa ve nöromusküler blokaj gerekliliği varsa uzamış paralizi yapabileceğinden dolayı primer olarak plazma kolinesterazlarıyla metabolize olan süksinilkolin gibi nöromusküler ajanların kullanımından kaçınılmalıdır (7, 11, 35).

2. 4. 2. Gastrik Lavaj

Akut organofosfat zehirlenmesi durumunda, hasta 2 saat içinde başvurmuşsa, kusma da gerçekleşmemişse gastrik lavaj yapılması önerilmekle birlikte bu hastalarda nöbet, koma ve paralizi gibi durumlar ani bir biçimde gelişebileceğinden dolayı lavaj işleminin sorunsuz şekilde gerçekleştirilebilmesi için güvenli havayolunun sağlanması gerektiği ifade edilmektedir (7, 11, 36).

2. 4. 3. Aktif Kömür Uygulaması

Aktif kömür uygulamasının Guven ve arkadaşlarının in vitro çalışmasında gösterildiği biçimde diklorvos ve paratyon gibi organofosfat bileşiklerini absorbe edebileceği; bu nedenle 1 g/kg dozundan tek sefer verilebileceği belirtilmekle birlikte bu uygulamanın organofosfatla zehirlenmiş olgularda klinik seyri ve sonlanımı değiştirip değiştirmediğine dair çalışmalar olmadığı belirtilmiştir (7, 11, 37).

2. 4. 4. Atropin

Aşırı muskarinik etkilerin geri çevrilmesi için muskarinik reseptörler üzerinde asetilkolinin yarışmalı antagonisti olan atropin kullanılmaktadır. Atropin dozu tedavinin başlangıcında adölesan ve yetişkinler için 1-5 mg IV bolus, çocuklar içinse semptomların ciddiyetine göre 0.05 mg/kg'dan yetişkin dozlarına varıncaya kadar IV bolus olarak önerilmekte; IV yol sağlanamadığı durumlarda IM yolla da 6 mg'a kadar atropin uygulaması yapılabileceği belirtilmektedir. Başlangıç resüsitasyonunda uygulanan atropin dozunun hastanın muskarinik semptomları yatışınca dek, sonraki

her uygulamada 2 katına çıkarılması önerilmektedir. Bağırsak seslerinin azalması ya da kaybolması, bronkospazmın ortadan kalkması, sekresyonların azalması, ciltte-müköz membranlarda kuruluk, taşikardi ve midriazisin hastada atropin tedavisinin başarıya ulaştığına dair bulgular olduğu; bu bulgulardan taşikardinin, atropin tedavisi için bir kontrendikasyon oluşturmadığı ifade edilmektedir (7, 8, 11, 26, 38, 39, 51).

Ciddi organofosfat zehirlenmesi durumlarında toplamda yüzlerce miligramı bulabilen yüksek miktarda atropin gereksinimi olabileceği ve tedavinin birkaç haftaya uzayabileceği de vurgu yapılan diğer noktalardır (7, 11, 40, 41).

Yetersiz atropinizasyonun tedavi başarısını düşürdüğü ve atropin tedavisinin nikotinic etkileri, örneğin kas güçsüzlüğünü geri çevirmediği bilinmekte olduğundan atropinizasyonla bulguları gerileyen hastalar da solunum yetmezliği açısından yoğun bakım ünitesinde yakından takip edilmelidir (7, 11, 42).

2. 4. 5. Pralidoksim

Oksimler (pralidoksim, metoksim, obidoksim) asetilkolinesteraz enziminden fosforil grubunu ayırarak enzimi yeniden aktif hale getiren ajanlar olup organofosfat zehirlenmesinde antidot olarak kullanılırlar. Pralidoksimin (2-PAM veya pralidoksim klorid olarak da bilinir), oksimler içerisinde en sık kullanılan antidot olduğu bildirilmiştir (43, 44).

2-Pralidoksim, asetilkolinesteraz enzim aktivitesini eski haline getiren, bu sayede asetilkolin konsantrasyonunu normal seviyelere indirip muskarinik, nikotinic ve santral nörolojik etkileri geri çeviren spesifik bir antidottur. Pralidoksimin organofosfat zehirlenmesi olgularında “yaşlanma” adı verilen süreç ortaya çıkmadan önce en kısa zamanda verilmesi önerilmekte ve akut dönemde kullanımının kronik döneme göre daha etkili olduğu ifade edilmektedir. Bununla birlikte ilaç alındıktan 24-48 saat sonra bile kullanılması tavsiye edilmektedir (7, 8, 11, 14, 40, 45).

Pralidoksimin başlangıç dozunun, intravenöz yoldan erişkinler için 1-2 gram, çocuklar içinse 20-40 mg/kg (1 grama kadar çıkılabilir) olduğu belirtilmiştir. Intramusküler olarak da uygulanabilen pralidoksim tedavisinin genellikle 10-40 dakika sonrasında kas güçsüzlüğü ve fasikülasyonlarında gerileme gözlemlendiğine dikkat çekilmiştir. Başlangıç dozuyla bu etkiler gözlenmediği takdirde erişkinlerde 500

mg/saat, çocuklarda 5-10 mg/kg/saat dozundan devamlı pralidoksim infüzyonuna başlanmasının daha uygun olacağı bildirilmiştir. Pralidoksim tedavisine kolinesteraz düzeylerinin takibiyle 24-48 saate kadar devam edilebileceği belirtilmekle birlikte asemptomatik hastalarda pralidoksim kullanımı önerilmemektedir (7, 11, 46, 50).

Sakurada ve arkadaşları 2003 yılında 2-PAM'ın ortalama kan-beyin-bariyeri penetrasyonunun yaklaşık %10 olduğunu tespit etmiştir (47).

Organofosfat zehirlenmelerinde ortaya çıkabilecek hipoksiye bağlı olmayan nöbetlerin tedavisi için benzodiazepinler önerilmekte; benzodiazepinlerin yanı sıra atropinin de kolinerjik aşırı uyarıya bağlı ilk birkaç dakikada ortaya çıkabilecek nöbetleri engelleyip durdurabilen bir ajan olduğu belirtilmektedir (7, 11, 48).

Pralidoksim ve diğer oksimlerin olası baş ağrısı, bozulmuş akomodasyon, kusma, enjeksiyon bölgesinde yanma, T dalgasında elevasyon şeklinde EKG değişikliği, kan basıncında yükselme, sersemlik hissi, bulanık görme ve hızlı uygulamada taşikardi, laringeal spazm, kas rijiditesi ve geçici nöromusküler blokaj gibi kendi yan etkileri tartışılmaktadır (14, 26, 49, 50, 51, 52, 53).

2. 5. Organofosfatların Doku Düzeyindeki Etkileri

Organofosfatlı bileşiklerle zehirlenme sonucunda doku düzeyinde gerçekleşen komplikasyonlardan birisi akut pankreatittir. 2007 yılında Singh ve arkadaşları tarafından yayınlanan prospektif çalışmada Temmuz 2001-Haziran 2005 tarihleri arasında organofosfat veya karbamat zehirlenmesiyle hastaneye başvuran olgularda hiperamilazemi ve akut pankreatit insidansı araştırılmıştır. Organofosfat-karbamat zehirlenmesi öyküsüyle başvuran, zehirlenmeyle uyumlu klinik bulguları olan, butiril kolinesteraz aktivitesi %50'den fazla azalan ve atropin-pralidoksim tedavisine olumlu yanıt veren 86 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Serum amilaz düzeyleri (normal aralık 80-200 S.U/dL) yaşamda kalan olgularda 10 güne kadar, ex olan olgularda öldüğü güne kadar günlük olarak çalışılmış; abdomen ultrasonografisi başvurudan az sonra ölen bir olgu dışında tüm hastalara uygulanmıştır. Pankreas ödemi veya belirgin amilaz yükseliği (800 S.U/dL ve üstünde) olan olgularda bilgisayarlı tomografiyle de inceleme yapılmıştır. 86 hastadan 7'si verilerin tam olmaması dolayısıyla çalışmadan çıkartılmış; kalan 79 hastadan 37'sinde serum amilazında yükselme (> 200 S.U)

gözlenmiştir. Bunlardan 3'ünde belirgin amilaz yüksekliği saptanırken, ultrasonografik olarak bir hastada pankreasta ödem gözlenmiş ve bu bulgu bilgisayarlı tomografi ile teyit edilmiştir. Sonuç olarak organofosfat veya karbamat zehirlenmelerinde serum amilaz düzeylerindeki ılımlı yükselmelerin sık görüldüğü ancak akut pankreatitin nadiren gözlendiği bildirilmiş ve amilaz düzeylerindeki yükselmenin artmış salivasyondan kaynaklanmış olabileceğine vurgu yapılmıştır (54).

Gökel ve arkadaşlarının 2002 yılında bildirdiği 67 yaşında paratyonla zehirlenmiş bir erkek olguda başvurudan 1 gün sonra bilateral fasiyal ödem gözlenmiş ve serum amilaz düzeyi 6725 IU/L, lipaz düzeyi ise 63 IU/L olarak ölçülmüştür. Başvurudan 2 gün sonra hastada akut miyokard infarktüsü gelişmiş; yapılan tetkiklerde amilaz düzeyinin 3032 IU/L, lipaz düzeyininse 60 IU/L olduğu saptanmıştır. Hasta akut miyokard infarktüsüne bağlı ventriküler fibrilasyon sonrasında kaybedilmiş; otopsi sonrasında yapılan patolojik değerlendirmede pankreas normal olarak bulunurken parotis bezlerinde sialolitiazis, interstisyel doku ödemi ve periglandüler bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Özgeçmişinde bilinen hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü olmayan olguda gelişen akut parotitin paratyon kaynaklı kolinerjik stimülasyona bağlı duktal hipertansiyona ve parotis bezinin uyarılmış ekzokrin sekresyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Hastada gözlenen amilaz yüksekliğinin, pankreas patolojisinin ve lipaz düzeyinin normal olması dolayısıyla salgı bezi kaynaklı olabileceği belirtilmiştir. Hastada başvuru anında klinik olarak sessiz durumda bulunan sialolitiazisin de obstrüksiyon riskini arttırdığı ifade edilmiştir (55).

Futagami ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yayınlanan olgu sunumunda 43 yaşında şizofreni için antipsikotik ilaç kullanım öyküsü olan kadın hasta organofosfatlı bir insektisit olan fenitrotiyonla özkıyım teşebbüsü sonrası acil servise getirilmiştir. Başvuru anında BUN (kan üre azotu) 14.2 mg/dL, serum kreatinini 0.66 mg/dL, potasyum 5.87 mEq/L (normali: 3.5-4.8 mEq/L), serum kreatin fosfokinaz (CPK) 319 IU/L (normali: 14-158 IU/L), laktat dehidrogenaz 1315 IU/L (normali 200-400 IU/L), AST: 46 IU/L, pH 6.91, HCO₃: 7.5 ve baz açığı -26.5 iken ilaç alındıktan 52 saat sonra CPK değerinin 47762 IU/L'ye pik yaptığı, AST'nin 238 IU/L'ye, CPK'nın 2760 IU/L'ye yükseldiği gözlenmiştir. 4. gün aldolaz değerinin 363 IU/L (normali: 1.7-5.7 IU/L/37 C) ve miyogloblin değerinin 5500 ng/ml (normali 35 ng/ml'nin altında) olması üzerine bütün bu sonuçların rabdomiyolizle uyumlu olduğu düşünülmüştür. Hastaya

böbrek fonksiyonlarını korumak için sodyum bikarbonat ve hidrasyon uygulanmış ve hasta 38 günün sonunda tama yakın iyileşme ile taburcu edilmiştir. Söz konusu olguda organofosfat zehirlenmesine bağlı non-travmatik rabdomiyoliz tanısı aşırı yüksek CPK değerleriyle onaylanmış ve hastanın kullanmakta olduğu antipsikotik ilaçların da bu tabloda katkısı olduğu düşünülmüştür. Tedavi süresince serum kreatinin düzeyleri normal sınırlarda seyrederken 6. günde kan üre azotu (BUN) düzeyinde ılımlı bir artış olduğu gözlenmiş (28.4 mg/dL normali: 10-20 mg/dL) ve erken tanı sayesinde hastanın akut böbrek yetmezliğinden korunduğuna vurgu yapılmıştır (56).

Agostini ve Bianchin'in 2003 yılında yayınlanan olgu sunumunda 41 yaşındaki bipolar bozukluğu olan erkek hasta yoğun bakım ünitesine methamidofosla olan organofosfat zehirlenmesi nedeniyle getirilmiş ve geliş anında laboratuvar değerlerinde BUN 5 mmol/L, kreatinin 100 micromol/L, amilaz 583 U/L, lipaz 75 U/L; tam idrar tetkikindeyse pH 5, protein 20 mg/dL, glukoz 150 mg/dL, dansite 1008 olarak tespit edilmiştir. Birkaç saat sonra hastanın saatlik idrar çıkışı 0.5 mL/kg'a gerilemiş, birinci, ikinci ve üçüncü günlerde verilen yoğun sıvı infüzyonuna (5000 mL, 7000 mL, 4000 mL/gün) ve furosemid infüzyonuna rağmen idrar miktarında artış gözlenmemiştir. 72 saat sonra hasta anürik olmuş, ekstremitelerde ödem gelişmiş, BUN 23.5 mmol/L'ye, kreatinin 550 mikromol/L'e yükselmiş, idrar tetkikinde pH 5, proteinüri 0.2 g/gün, glukozüri 1.2 mmol/gün, dansite 1008 olarak saptanmış ayrıca idrarda hyalin silendirler ve lökosit gözlenmiştir. Başvurudan 24 saat sonra sürekli venöz-venöz hemofiltrasyona başlanmış; takiplerinde ARDS (adult respiratory distress sendromu) ve MODS (multi organ distress sendromu) bulguları da ortaya çıkan hastanın ekstrakorporeal hemofiltrasyonu süresince kreatinin düzeyleri yavaşça gerilemiş ve diürez yeniden başlamıştır. Hemofiltrasyon, başvurunun 13. gününe kadar devam ettirilmiş, hastanın kreatinin değeri 290 mikromol/L'ye, BUN 18.1 mmol/L'ye gerilemiştir. Doğal diürez de 3300 mL/gün olarak saptanmıştır (57).

2. 6. Lipit Emülsiyonu

2. 6. 1. Lipofilik Ajan Toksisitesinde Lipit Emülsiyonunun Etki Mekanizması

Weinberg ve arkadaşları 1997 yılında karnitin defekti olan bir hastaya bupivakain uygulanmasının ardından ciddi ventriküler aritmiler gözlediklerini bildirmiş ve karnitin defektinin bupivakain kaynaklı kardiyotoksisite için eşik değeri düşürdüğü hakkında tahminde bulunmuştur (58). Weinberg ve arkadaşları bu çalışmanın ardından 1998 yılında yayınladıkları bir başka çalışmada lipit emülsiyonunun ratlarda lipofilik bir ajan olan bupivakainin asistoliye neden olan dozunu yükselttiğini tespit etmiştir. Araştırmacılar kanda lipit damlalarının plazmanın sulu fazından ayrı bir lipit kompartımanı oluşturduğunu, bu bölmenin de içerisinde lipofilik maddeleri eritebileceği, bu şekilde de lipofilik ajanı etki bölgesinden uzaklaştırabileceği teorisini ortaya koymuş ve bunu “Lipit Çökme” teorisi olarak adlandırmıştır (59).

“Lipit Çökme” teorisinin yanı sıra lipit emülsiyonlarının miyokardiyal hücre içi yağ asidi içeriğini ve mitokondriyal yağ asidi metabolizmasını arttırdığı, adenozin trifosfat depolarını yenilediği ve miyokard hücresi içinde kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak direkt inotrop olarak etki ettiği öne sürülmüştür (60).

2. 6. 2. Lipofilik Ajan Toksisitesinde Lipit Emülsiyonunun Kullanımı

Önceden adı geçen teorilerin, lipofilik ajanlarla olan zehirlenmelerde lipit emülsiyonunun spesifik bir antidot olarak değil ancak non-spesifik bir tedavi metodu olarak kullanımına ışık tuttuğuna dikkat çekilmiştir (60). Bu çerçevede lipit emülsiyonunun bupivakain (61, 62), mepivakain-bupivakain (63), mepivakain-prilokain (64), levobupivakain (65), ropivakain (66), ropivakain-lidokain (67) gibi lokal anesteziklerle ve verapamil (68), lamotrijin (69), bupropion-lamotrijin (70), sertralin-ketiapin (71), haloperidol (72), dotiyepin (73, 74), propranolol-etanol (75), flekainid (76), kokain (77), venlafaksin-lamotrijin-diazepam (78), olanzapin (79), glifosat-sürfaktan (80), zopiklon-venlafaksin (81), propranolol (82), amitriptilin (83) gibi

lipofilik ajanlarla meydana gelen zehirlenmelerin tedavisinde başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir.

Lipit emülsiyonunun lipofilik ajan zehirlenmesinde kullanımının önünü açmak adına verapamil (84, 85), metoprolol (86), atenolol (87), bupivakain (59, 88), klomipramin (89, 90), propranolol (91, 92), amitriptilin (93) ve organofosfatlı pestisit-paraokson (94) toksisiteleriyle ilgili deneysel çalışmalar yapıldığı bildirilmiştir (95).

Dunn ve arkadaşlarının Mayıs 2012’de yayınlanan çalışmasında ratlarda paratasyonun yol açtığı solunum yetmezliğinin lipit emülsiyonu tedavisiyle azaldığı bulunmuştur (96).

2. 6. 3. Lipofilik Ajan Toksisitesinde Lipit Emülsiyonunun Kullanımına Yer Veren Kılavuzlar ve Bu Kılavuzlara Göre Kullanım Dozları

Amerikan Rejyonel Anestezi ve Ağrı Derneği (ASRA), lokal anestetik sistemik toksisitesi için uygulama önerilerinde bulunduğu, 2010 yılında yayınlanıp 2012 yılında güncellenen kılavuzunda lipit emülsiyonlarının kullanımına yer vermiştir. Kılavuza göre lokal anestetiklere bağlı sistemik toksisite varlığında %20’lik lipit emülsiyonunun başlangıçta yağsız vücut kütlesi için 1.5 ml/kg dozundan 1 dakikanın üzerinde bir zaman diliminde intravenöz bolus olarak verilmesi, 0.25 mL/kg/dk hızından infüzyona devam edilmesi, ısrarcı kardiyovasküler kollaps olması halinde bolus uygulamanın bir ya da iki kez tekrarlanması, kan basıncı düşük kalıyorsa infüzyon hızının 0.5 ml/kg/dk olacak şekilde 2 kat artırılması, stabil dolaşım elde edilmesinin en az 10 dakika sonrasına kadar infüzyona devam edilmesi ve üst limit olarak ilk 30 dakikanın üstünde yaklaşık 10 ml/kg lipit emülsiyonu uygulanması önerilmiştir (97, 98).

2011 yılında Amerikan Tıbbi Toksikoloji Derneği (ACMT), lipit resüsitasyon tedavisiyle ilgili yazılı bir görüş açıklamıştır. Birleşik Krallık Resüsitasyon Konseyi, Büyük Britanya ve İrlanda Anestezistler Birliği ve LipidRescue.org kılavuzlarının bir modifikasyonu olan, tedavisinde lipit emülsiyonu kullanılmasına karar verilen olgularda hekimlere geçici kılavuzluk etmeyi amaçlayan bu görüşe göre, lipit emülsiyonu kullanılacaksa hemodinamik ve diğer açılardan unstabil, standart resüsitasyon yöntemlerine yanıt vermeyen olgular için başlanmalı ve başka bir tedavi yönteminin yerine ya da onunla birlikte kullanımı konusu klinisyenin kararına bırakılmalıdır.

Ulaşılabilen yerlerde tedavinin tıbbi toksikoloji uzmanıyla birlikte yönetilmesinin tavsiye edildiği kılavuzda %20 lipit emülsiyonunun 1.5 ml/kg dozundan 2-3 dakikanın üzerinde bir zaman diliminde intravenöz kateterden bolus olarak uygulanması önerilmektedir. İnfüzyon hızı 0.25 ml/kg/dk olarak belirlenmiş ve en az 15 dakikada bir kalp hızı, kan basıncı gibi hemodinamik parametrelerin kaydedilmesi önerilmiştir. Bolus uygulamaya yanıt vermeyen, asistolik veya nabızsız elektriksel aktivite gösteren olgularda bolusun tekrarlanabileceği belirtilmiş; bolusa başlangıç yanıtı alınan ancak yeniden hemodinamik instabilite ortaya çıkan olgularda infüzyon hızının artırılabilmesine ya da ağır olgularda bolusun tekrarlanabilmesine vurgu yapılmıştır. Olgunun klinik durumu izin verirse 1 saatin sonunda ya da daha kısa bir zaman diliminde lipit resüsitasyon tedavisinin sonlandırılması önerilmekle birlikte olgunun stabilitesinin devam eden lipit emülsiyonuna bağlı olduğu durumlarda tedavi süresinin uzamasının uygun olacağı belirtilmiştir (99).

Büyük Britanya ve İrlanda Anestezistler Birliği (AAGBI) 2010 yılında ciddi lokal anestezi toksisitesiyle ilgili bir güvenlik kılavuzu yayınlamıştır. Buna göre lokal anestezi toksisitesine bağlı dolaşım arresti durumunda intravenöz lipit emülsiyonu verilmesi ve tedavi süresince kardiyopulmoner resüsitasyona devam edilmesi önerilmiştir. Lokal anesteziğe bağlı kardiyak arrestin düzelmesinin 1 saatten daha uzun bir zaman alabileceği ifade edilen kılavuzda propofolün lipit emülsiyonunun yerini alamayacağına ve anti-aritmik tedavide lidokain kullanılmaması gerektiğine vurgu yapılmıştır. Dolaşım arresti olmayan toksisite varlığında hipotansiyon, bradikardi veya taşiaritmilerin tedavisinde geleneksel tedavi yöntemlerinin kullanılması ve lipit emülsiyonunun göz önünde bulundurulması tavsiye edilmiştir. Diğer kılavuzlara benzer şekilde başlangıçta %20 lipit emülsiyonundan 1.5 ml/kg'nin 1 dakikanın üzerinde intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde uygulanması ve sonrasında 15 ml/kg/saat hızından intravenöz infüzyona başlanması önerilmiştir. 5 dakika sonra kardiyovasküler stabilite eski haline gelmediyse veya yeterli dolaşım kötüye gidiyorsa en fazla 2 kez aynı dozda bolus uygulamasının tekrarlanabileceği; infüzyon hızının da saatte 30 ml/kg olacak şekilde 2 kat hızlandırılabilmesi bildirilmiştir. Bolus uygulamalar arasında 5 dakika zaman bırakılmasının tavsiye edildiği kılavuzda başlangıçtaki bolus dahil maksimum 3 kez bolus uygulama yapılabileceği belirtilmiştir. Stabil ve yeterli dolaşım sağlanıncaya veya verilen lipit emülsiyonu maksimum doza ulaşıncaya kadar infüzyona devam

edilmesi önerilmiştir. Maksimum kümülatif doz olan 12 ml/kg dozunun aşılması gerektiğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca kılavuza eşlik eden notlarda ekstrem obez hastalarda lipit emülsiyonu dozunun yağsız vücut ağırlığının tahmini değerine göre ayarlanması gerektiğine; lipit emülsiyonu tedavisiyle resüsitasyonda kullanılan diğer kardiyoaaktif ilaçların etkileşimlerinin belirsiz olduğuna; bazı kanıtların yüksek doz vazopressörlerin lokal anestetik toksisitesinde uygulanan resüsitasyonda zararlı olduğu izlenimi uyandırdığına; buna karşıt olarak bazı kanıtların lipit emülsiyon tedavisinin asfiksiyal kardiyak arrestte zararlı olabileceğine dair fikir ortaya koyduğuna; nadiren de olsa akut pankreatitin akut lipidemiyle beraber gözlenebileceğine ve bundan dolayı dışlanması gerektiğine yer verilmiştir (100).

2. 6. 4. Lipit Emülsiyonu Tedavisinin Komplikasyonları

Hiller ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladığı çalışmada ratlar üzerinde yüksek doz lipit emülsiyonunun güvenliği konusunda bir deney yapılmış; buna göre deneklerin %50'si için letal doz 67.7 ± 10.7 ml/kg olarak bulunmuştur. Ratlara 20, 40, 60 veya 80 mg/kg %20 lipit emülsiyonu uygulanan çalışmada 48 saatin sonunda bütün dozlarda amilaz, fosfat, kan üre azotu ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde yükselme tespit edilmiş olup trigliserid düzeyleri infüzyonun hemen sonrasında belirgin olarak yüksek saptanmış olsa da 48 saatin sonunda normal seviyeye gerilemiştir. Ratlara uygulanan lipit emülsiyonunun bütün dozları için miyokard, pankreas, böbrek ve beyin dokuları histolojik incelemeye tabi tutulmuş ancak herhangi bir anormalliğe rastlanmamıştır. Akciğer-karaciğer dokularının incelemesinde ise 60 ml/kg lipit emülsiyonu dozunda akciğerde alveoler septada fokal kalınlaşma- birkaç intraalveoler köpüklü histiyosit gözlenmiş; doz 80 ml/kg'a yükseldiğinde hemorajik vasküler konjesyon dikkati çekmiş; karaciğerde 20 ml/kg dozunda hepatositlerin %1'inden azında fokal mikroveziküler steatoz gözlenmiş; bu oran 40 ml/kg dozunda %10-20'ye, 60 ml/kg dozunda %70-80'e yükselmiş; 80 ml/kg dozunda ise zon 1'i kısmen, zon 2-3'ü tamamen içine alan belirgin ve geniş nekroz izlenmiştir (101).

Marwick ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı 33 yaşında bir erkek olguda bupivakaine bağlı kardiyak arrestin tedavisi için toplamda 500 ml lipit emülsiyonu uygulanması sonrasında serum amilaz konsantrasyonunda yükselme (608 IU/L)

saptanmış olsa da pankreatit bulgusuna rastlanmamıştır. Bununla birlikte lipit resüsitasyon tedavisinin ardından olası pankreas hasarının göz önünde bulundurulması gerektiğine dikkat çekilmiştir (102).

Sirianni ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan 17 yaşındaki kadın olguda özkıyım amacıyla bupropion-lamotrjin alımı sonrasında kardiyovasküler kollaps gelişmiş; 70 dakika süren ileri kardiyak yaşam desteğine rağmen stabil dolaşım sağlanamamış; bu sırada bolus olarak uygulanan 100 ml %20 lipit emülsiyonu tedavisinin 1 dakika sonrasında devamlı palpabl nabız gözlenmiştir. Bu olguda ortaya çıkan akut akciğer hasarının lipit emülsiyonunun hızlı uygulamasından kaynaklanmış olabileceği düşünülse de uzun süren resüsitasyon, yüksek doz pressör tedavi ve lipit uygulaması öncesinde hemorajik pulmoner sekresyonların gözlenmesi gibi belirgin risk faktörleri varlığında akciğer hasarı nedeninin multifaktöriyel olduğu görüşüne varılmıştır. Bununla birlikte akut akciğer hasarı konusunda daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğine ve lipit tedavisinin bolus olarak uygulanması sırasında dikkatli monitorizasyonun önemine vurgu yapılmıştır (70).

2010 yılında yayınlanan 71 yaşında bir amlodipin intoksikasyonu olgusu, agresif medikal tedaviye rağmen ısrarcı asidoz-hipotansiyonla birlikte end-organ hasarı kanıtları göstermiş ve başvurunun 12.5 saat sonrasında lipit resüsitasyon tedavisine başlanmıştır. Tedaviyi yürüten ekip lipit emülsiyon dozunu kılavuzlarda belirtilen şekilde ayarladığı halde vardiya değişimi sırasında tedaviyi yürütecek ekibe tedavi protokolü devredilmediği ve yazılı protokol tabeladan kaldırıldığı için infüzyona 4.5 saat devam edilmiştir. Bu esnada tahmini vücut ağırlığı 50 kg olan olgu maksimum yaklaşık 387.5 ml lipit emülsiyonu alması gerekirken 2000 ml almıştır. Bu durumun lipit emülsiyon infüzyonunun pulmoner, hemodinamik veya hematolojik etkilerini değerlendirmeyi olanaksız kıldığı bildirilmiş; durdurulmuş infüzyon sonrasında olgunun kanının “kremalı tomates çorbası”nı andırdığı belirtilmiştir. Olgunun bu sırada alınan kanından yapılmak istenen metabolik panel ve tam kan sayımı analizi “aşırı derecede lipemi” dolayısıyla “tetkik amaçlı yeterli plazma toplanamadığı” için önlenmiştir. İnfüzyonun tamamlanmasından 3 saat sonra ancak ultrasantrifüj yöntemiyle metabolik panel elde edilebilmiş; bir önceki değere göre bir miktar kötüleşen hiponatremi (116 mmol/L’den 109 mmol/L’ye düşmüş) ve santrifüje hematokrit değerinin beklenenden yüksek olduğu (olguya hematokriti %24.8 saptanması nedeniyle 2 ünite eritrosit

süspansiyonu verilip hematokrit değeri %30.8'e yükseltmekle birlikte santrifüje hematokrit değeri %40 olarak ölçülmüştür) dikkati çekmiştir. Tam kan sayımında beyaz kan hücresi sayısı infüzyonun durdurulmasından ancak 22 saat sonra elde edilebilmiş; arter kan gazı analizindeyse hiçbir oksijen saturasyon değeri elde edilememiştir. Lipit embolisine ait spesifik bir bulguya rastlanmayan olguda başlangıç kan gazlarındaki değerlendirme güçlüğü göz önünde bulundurulduğunda lipit infüzyonuna bağlı geçici pulmoner etkilerin olmuş olabileceği bildirilmiş ve tüm bu veriler ışığında lipit emülsiyon aşırı dozunun kesin pozitif ya da negatif etkisinin saptanmasının olanaksız olduğu belirtilmiştir (103).

2. 6. 5. Çalışmada Kullanılan Lipit Emülsiyonu

Parenteral beslenme amacıyla kullanılan Clinoleic %20 (Baxter), aktif içerik olarak rafine zeytinyağı (yaklaşık %80) ve rafine soya fasülyesi yağı (yaklaşık %20) barındıran; bunun yanı sıra içeriğinde saflaştırılmış yumurta fosfatidleri, gliserol, sodyum oleat, sodyum hidroksit ile su bulunan bir lipit emülsiyonudur ve şilomikronlarınkine benzer bir eliminasyon kinetiği gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3. 1. Proje Onayı ve Desteği

Bu alışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından 17.01.2012 tarihinde onaylanmış (Proje No: DA 11/30) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

3. 2. Denekler

01.09.2010 doğum tarihli, ortalama vücut ağırlığı 250 gram olan, dişi, albino Sprague Dowley cinsi 21 adet rat üzerinde deney gerçekleştirilmiştir. Deneyde kullanılan hayvanlar Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları retim ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Ratlar, her biri 7 rat içeren 3 gruba ayrılmıştır. 1. grup kontrol grubu olarak belirlenmiş ve bu gruptaki ratlara yalnızca metil paratiyon verilmesi planlanmıştır. 2. gruptaki ratlara metil paratiyonun yanı sıra organofosfat zehirlenmesinin geleneksel tedavi yöntemi olan atropin ve pralidoksimin uygulanması planlanmıştır. 3. gruptaki ratlara ise metil paratiyonun ardından önce %20 lipit emülsiyonunun verilmesi; sonrasında atropin ve pralidoksimin uygulanması planlanmıştır. Deney için her gruba 1 gün ayrılmış ve çalışma ardışık 3 günde tamamlanmıştır.

3. 3. Deneyin Hazırlık Aşamaları

3. 3. 1. Bilimsel Ekip

Projenin deney aşaması ülkemizde hayvan deneyleri alanında en geniş kapasiteli merkezlerden birisi olan Başkent Üniversitesi Deneysel retim ve Araştırma Merkezinin kk - büyük hayvan ameliyathanelerini, postoperatif - preoperatif bakım odalarını, ilaç - sarf malzeme deposunu ve soyunma odasını içeren Araştırma nitesinde, yalnızca bu proje için laboratuvarında aralıksız ve aktif olarak çalışan deney

hayvanları kullanım sertifikası olan 2 klinisyen, 3 veteriner hekim ve 2 tekniker tarafından gerçekleştirilmiştir.

3. 3. 2. Deneyde Kullanılan Ajanlar ve Hazırlanma Yolları

Deneyde kullanılan organofosfat bileşiği olan metil paratyonun satışı, bu ilacın tarımda kullanımının önüne geçmek amacıyla yakın zamanda yasaklanmıştır. Geçmişte 1 litrelik ambalajlar halinde satılan, 1 litresinde 360 gram metil paratyon bulunan solüsyondan toplam 1 mililitrenin çalışma için yeterli olduğu bulunmuştur. 1 mililitre metil paratyon, proje kabul belgesinin bir örneğinin teslim edilmesi karşılığında Adana Hacı Sabancı Organize Sanayi Bölgesinde Ertar Kimya tarafından bedelsiz olarak çift koruyucu kap içerisinde temin edilmiştir.

Deneyde kullanılan lipit emülsiyonu ve pralidoksim Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Eczanesi tarafından; atropin, ketamin ve ksilazin Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi tarafından temin edilmiştir.

Gulalp ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan çalışmada ratlara toksik dozda 0.12 mg/kg metil paratyon oral yoldan verilmiştir (104). Çalışmamızda 0.12 mg/kg dozu göz önünde bulundurularak bu dozun 2 katı olan 0.24 mg/kg intragastrik gavaj yoluyla uygulanmıştır. İntragastrik uygulama yapılırken ratların ağız bölgesine ortası delikli tahta bir aparat yerleştirilmiş; aparatın ortasındaki delikten gavaj sondası mideye ilerletildikten sonra metil paratyon uygulanmıştır.

Metil paratyon hazırlanırken 1 litrelik solüsyonda 360 gram, bir başka deyişle 1 ml'de 360 mg metil paratyon içeren sıvıdan 1 ml alınmıştır. 20 damlaya denk gelen 1 ml'lik solüsyonün 1 damlası 18 mg metil paratyon içermektedir. 36 mg metil paratyon içeren 2 damla 100 ml'ye sulandırılmıştır. Böylece 1 ml solüsyon, 0.36 mg metil paratyon içerir hale gelmiştir. Kilograma 0.24 mg olarak uygulanması planlanan metil paratyonun ortalama vücut ağırlığı 250 gram olan 7 rat için 0.42 mg gerektiği hesaplanmıştır. Bu da 1 ml'de 0.36 mg metil paratyon içeren solüsyonun yaklaşık 1.2 ml'sine karşılık gelmektedir. Uygulama kolaylığı sağlanması bakımından 1.2 ml solüsyon 7 ml'ye sulandırılmış ve her bir rata 1'er ml solüsyon oral intragastrik gavaj yoluyla uygulanmıştır.

İlk antidot olan atropin hazırlanırken 1 ml'sinde 0.5 mg atropin içeren ampüllerden yararlanılmıştır. 1 ampül atropin 10 ml'ye sulandırılmıştır. Böylece 10 dizieme karşılık gelen 1 ml'de 0.05 mg atropin içeren solüsyon elde edilmiştir. Zwiener ve arkadaşlarının çalışmasında infantlarda ve çocuklarda atropin tedavisine 0.02 mg/kg dozundan başlanması gerektiği belirtilmekle birlikte çalışmaya dahil edilen olguların üçte birinde, kolinerjik semptomlar yatışınca dek 0.05 mg/kg ve daha fazla dozda atropin kullanımının gerektiği vurgulanmıştır. Goldfrank'in Toksikolojik Aciller kitabında da çocuklar için önerilen atropin dozu olan 0.05 mg/kg'lık doz, ratlara bir seferde uygulanacak atropin dozu olarak belirlenmiştir. Her bir uygulamada 0.05 mg/kg uygulanması planlanan atropinden ortalama vücut ağırlığı 250 gram olan her bir rat için 2.5 diziem gerektiği hesaplanmıştır. Deney boyunca 44 kez atropin uygulanacak rata toplamda 2.2 mg/kg (250 gram ağırlığındaki bir rat için 0.55 mg) atropin verilmesi planlanmıştır (7, 39).

Gulalp ve arkadaşlarının çalışmasında uygulandığı biçimde, 40 mg/kg/gün dozunda kullanılması planlanan olan pralidoksimin 10 ml soydum klorür ampül kullanılarak çözdürülen 1 flakonunda 200 mg pralidoksim bulunmaktadır. Ortalama vücut ağırlığı 250 gram olan bir rata gereken miktar olan 10 mg pralidoksimi sağlamak için 0.5 ml çözelti gerektiği hesaplanmıştır (104).

Weinberg ve arkadaşları 1998 yılında yayınlanan çalışmada genel anestezi altındaki Sprague–Dawley türü erkek ratlara, internal juguler vene yerleştirilen kateter aracılığıyla 3 ml/kg/dk hızından 5 dakika boyunca lipit emülsiyonu infüze etmiştir (59). 2005 yılında Bania ve arkadaşları tarafından bildirilen deneyde ise 15 mg/kg lipit emülsiyonu, intraperitoneal yolla tek seferde uygulanmıştır (94). Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda 3 ml/kg tek doz bolus olarak uygulanması planlanan lipit emülsiyonundan ortalama 250 gramlık her bir rat için 0.75 ml hazırlanmıştır.

2. gruptaki her rat 12 saat içerisinde 11 ml parenteral atropin, 0.5 ml parenteral 2-PAM, 1 ml per oral MP olmak üzere toplamda 12.5 ml sıvı almıştır. 3. gruptaki ratlara bunların yanı sıra 0.75 ml parenteral lipit emülsiyonu uygulanmış; böylelikle bu grupta yer alan her rat toplamda 13.25 ml sıvı almıştır.

3. 3. 3. Deneklerin Hazırlanması

2. ve 3. gruptaki tüm ratlara kuyruklarından tek hayvanlık kafes içerisinde öncelikle 20 G, 32 mm kanülle damar yolu açılması denenmiş; bu boyuttaki kanülle başarı sağlanamayan ratlara 22 G, 25 mm kanül kullanılarak intravenöz yol açılmış ve flaster ile sabitlenmiştir. Damar yolu takılan rat tek başına laboratuvar masasında kendisi için hazırlanan doğal kafese yerleştirilmiştir. Yem ve sudan mahrum edilmemiştir.

3. 3. 4. Klinik İzlem

Ratlarda fasikülasyon, konvülziyon, solunum arresti ve eksitus gelişme durumları klinik olarak dakika dakika izlenmiş ve pozitif olan bulgular birden fazla gözlemcinin onayı ile kayıtlara alınmıştır. Kronometreli saat kullanılarak bulgular anlık olarak izlenmiştir. Gözlem sırasında ortaya çıkan beklenmedik diğer bulgular da not edilmiştir.

3. 3. 5. Anestezi ve Sakrifikasyon

12 saat sürecek klinik izlemi engelleyeceğinden dolayı anestezi yalnızca sakrifikasyon öncesinde uygulanmış ve ratlar, intrakardiyak kanın alınması ve kardiyak doku dahil incelemeye tabi tutulacak dokularının çıkarılmasıyla sakrifiye edilmiştir.

Sakrifikasyon öncesinde deneklere anestezi sağlanması amacıyla kullanılmak üzere ksilazin 6 mg/kg ve ketamin 60 mg/kg dozundan hazırlanmıştır. Bu da ortalama 250 gram olarak göz önüne alınan her bir rat için 1.5 mg ksilazin ve 15 mg ketamine karşılık gelmektedir.

3. 4. Biyokimyasal Analiz

3. 4. 1. Biyokimyasal Analiz İçin Örnek Alınması

Anestezi sonrasında ratlardan kardiyak ponksiyonla yaklaşık 5 cc kan örneği alınıp yaklaşık 10 dakika 4000 devir/dakika hızında santrifüj edilmiş ve elde edilen

serum örnekleri inceleme için biyokimya laboratuvarına gönderilinceye kadar 2-8 °C'de buzdolabında saklanmıştır. Psödokolinesteraz düzeyinin çalışılacağı makine ve kitler Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezimiz biyokimya laboratuvarında hazır olduğundan dolayı örnekler soğuk zincir şartlarına uyularak hava yoluyla Adana'ya gönderilmiştir. Kanların alınması ile laboratuara teslim edilmesi arasında geçen süre maksimum 60 saat; kanların laboratuara teslim edilmesi ile laboratuarda çalışılması arasında geçen maksimum süre ise 12 saattir. Örnekler herhangi bir zamanda dondurma işlemi uygulanmamıştır.

3. 4. 2. Psödokolinesteraz Enzim Aktivitesinin Analizi

Psödokolinesteraz enzim aktivitesinin analizi Roche Hitachi 912 analizörde (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) Roche kolinesteraz kiti (ChE, EC 3.1.1.8) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tahlil Schmidt ve arkadaşları tarafından yayınlanan metot esas alınarak yapılmıştır. Bu metodun prensibi kolorimetrik tahlildir. Bu test uyarınca örnekler kromojen olarak hekzasiyanoferrat içeren fosfat tamponuna (92 mmol/L, pH 7,7) eklenmiştir. Substrat olarak bütiriltiyokolin (46 mmol/L) kullanılmıştır. Psödokolinesteraz düzeyinin referans aralığı çocuk, erkek, 40 yaş veya üstü kadınlar (40 yaş altı, gebe ve oral kontraseptif kullananlarda farklı olmakla birlikte) için 5320 - 12920 U/L olarak belirtilmiştir.

Kolinesteraz, bütiriltiyokolinin tiyokolin ve bütirata hidrolizini katalize eder. Tiyokolin, sarı hekzasiyanoferrat (III) ile renksiz hekzasiyanoferrat (II) oluşturmak üzere reaksiyona girer. Hekzasiyanoferratın (II) formasyonun hızı, kolinesteraz aktivitesiyle orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülmüştür (105).

3. 5. Elektron Mikroskop Yöntemi

3. 5. 1. Histopatolojik Analiz İçin Örnek Alınması

Bütün ratların beyin, parotis bezi, kalp, böbrek, karaciğer, pankreas, over ve mide dokularından sakrifikasyon sonrasında çıkarılan örnekler küçük parçalara ayrılarak elektron mikroskopta incelenmek üzere fosfat tamponlu % 2'lik gluteraldehit

tespit solüsyonuna (pH 7,4) alınmıştır. Elektron mikroskop yönteminde Akkoyun ve arkadaşlarının çalışmasıyla Kiray ve arkadaşlarının çalışmasındaki yöntem esas alınmıştır (106, 107).

3. 5. 2. Gluteraldehit Tespit Solüsyonunun Hazırlanması ve Dokuların İlk Tespiti

Tablo 3. 1. Sorensen'in fosfat solüsyonunun hazırlanması

Solüsyon A	Sodyum fosfat dibazik ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	0,946 g
	Distile su	100ml
Solüsyon B	Potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4)	0.0906 g
	Distile su	100ml

Solüsyon A'dan 80 ml, Solüsyon B'den 20 ml alınarak elde edilen 100 ml solüsyon pH'sı 7.4 olacak şekilde ayarlanmıştır. Gerektiğinde bu solüsyonlardan ilave yapılmıştır.

Gluteraldehit tespit solüsyonu hazırlanırken 92 ml Sorensen fosfat tamponuna 8 ml %25'lik gluteraldehit eklenmiştir. Bu şekilde 100 ml fosfat tamponlu tespit solüsyonu oluşturulmuştur. Dokular, hazırlanmış olan bu solüsyonda 30 dakika bekletilmiştir. Dokular sertleşmeleri sağlandıktan sonra 1 mm³'lük parçalara bölünmüştür. Bu işlemden sonra 1 saat daha gluteraldehit solüsyonunda bekletilmiş böylece dokuların ilk tespiti sağlanmıştır. Bu işlemden sonra örnekler Sorensen Fosfat Tamponu ile 3 ya da 4 kez değiştirilerek 5 dakika süreyle yıkanmıştır.

3. 5. 3. Osmiyum Tetroksit Solüsyonunun Hazırlanması ve Dokuların İkinci Tespiti

Tablo 3. 2. %2'lik Osmiyum Tetroksit Solüsyonunun Hazırlanması

Solüsyon	Osmiyum tetroksit (OsO_4)	0,1 g
	Distile su	5 ml

Sorensen fosfat tamponundan 1 birim ile osmiyum tetroksit solüsyonundan 1 birim karıştırılarak dokuların içinde 1 saat bekletildiği postfiksasyon (ikinci tespit) solüsyonu oluşturulmuş; bu şekilde dokuların tespiti ve boyanması sağlanmıştır.

3. 5. 4. Dehidrasyon ve Blok Oluşturulması:

Tespit işleminden sonra dokular fazla suyun uzaklaştırılması amacıyla artan derecelerdeki etil alkol serisinden geçirilmiştir

Tablo 3. 3. Etil Alkol Serisi

Alkol	Süre
%25'lik alkol	10 dakika
%50'lik alkol	10 dakika
%75'lik alkol	10 dakika
%100'lük alkol	30 dakika
%100'lük alkol	30 dakika
%100'lük alkol	30 dakika
%100'lük alkol	30 dakika
Propilen oksit	5 dakika
Propilen oksit + gömme materyali	30 dakika*

* Bu sürede gömme materyalinin doku içine geçişi sağlanmıştır.

Tablo 3. 4. Gömme Materyalinin Hazırlanması

Araldit CY 212	10 ml
DDSA	10 ml
BDMA	0.5 ml
Dibütil fitalat	1 ml

Dokular bu karışıma alınarak rotatorda 2 saat süreyle oda ısısında karıştırılmıştır. Son aşamada dokular aynı karışım ile gömme kapsülüne gömülmüştür. Sürenin sonunda dokular 48 saat, 56° derece sıcaklıkta etüv içerisinde bekletilmiştir.

Yukarıdaki aşamalar sonunda hazırlanan bloklardan Leica Ultracut R (Leica Microsystems, Wetzlar, Almanya) mikrotom kullanılarak 1,5 µm'lik yarı ince kesitler alınmış ve toluidin mavisi ile boyanmıştır. İncelenecek bölgeler belirlenerek işaretlenmiş; bu bölgelerden ince kesitler (70-90 nm'lik) bakır gridler üzerine alınmıştır. Alınan kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyanmıştır. Boyama sonrasında kesitler

Carl Zeiss LEO 906E (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Almanya) transmisyon elektron mikroskobu altında değerlendirilerek fotoğraflama işlemi gerçekleştirilmiştir.

3. 6. Biyoistatistiksel Analiz

Analizler SPSS 18.0 paket programı ile yapılmıştır. Psödokolinesteraz düzeyleri için tanımlayıcı istatistikler, ortalama ve standart sapma ile sunulmuştur. Üç grubun psödokolinesteraz düzeyleri arasındaki farkların analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İkişerli gruplar halinde yapılan analizde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Ratlarda gözlenen 8 bulgudan her birinin gruplar arasındaki farklarının analizinde Fisher'in Kesim Testi kullanılmıştır.

3. 7. Deney Sırasında Gözlenen Klinik Bulgular

Deneyin 1. gününde 2. gruptaki ratlar incelemeye tabi tutulmuştur. 7 rata gavaj ile yukarıda tarif edildiği şekilde hazırlanmış olan metil paratyon içeren 1 ml solüsyon uygulanmıştır. Gavajdan metil paratyon verilmesinin ardından 15 dakika beklenecek atropinin ilk dozu ve pralidoksim intravenöz yoldan uygulanmıştır. Atropin, ilk 30 dakika içinde 3 dakikada 1 olacak şekilde 10 kez intravenöz yoldan uygulanmıştır. Ratların damar yolunu çıkartmaya yönelik teşebbüsleri dikkate alınarak 30 dakika sonunda atropinin intraperitoneal yoldan uygulanmasına başlanmıştır. İlk 60 dakika içinde atropin 3 dakikada 1 uygulanırken 2. saatin başından itibaren 4 saat bitinceye kadar 15 dakikada 1 uygulanmıştır. Atropin, ikinci 4 saat boyunca 30 dakikada 1 uygulanmış ve son 4 saatte 60 dakikada 1 uygulanmıştır. 12. saatin başında yapılan son doz atropinden sonra ratlara intraperitoneal ksilazin ve ketaminle anestezi uygulanmış; ardından sakrifikasyon işlemine geçilmiştir. Bu gruptaki ratlarda pollaküri ve belirgin hematüri dikkati çekmiştir.

2. gruptaki ratlardan birine metil paratyon uygulandıktan sonra ratın damar yolu çıkmıştır. Tüm girişimlere rağmen rata 30 dakika içinde yeni damar yolu açılmamıştır. Bunun üzerine söz konusu rat gruptan çıkarılıp yerine aynı özellikte başka bir rat deneye dahil edilmiştir.

Deneyin 2. günü 3. gruptaki ratlar ele alınmıştır. 7 rata gavaj ile metil paratyon içeren 1 ml solüsyon uygulanmış; bu uygulamanın 15 dakika sonrasında önce 0.75 ml lipit emülsiyonu 1 dakikanın üzerinde bir sürede intravenöz yoldan verilmiş; ardından atropin ve pralidoksim uygulanmıştır. 2. gruptakine benzer şekilde atropin ilk 60 dakikada 3 dakikada bir olacak şekilde önce intravenöz sonra intraperitoneal yoldan uygulanmıştır. İlk 4 saat tamamlanıncaya kadar 15 dakikada bir; ikinci 4 saat 30 dakikada bir ve üçüncü 4 saat saatte bir, 2.5 diziem atropin uygulanmaya devam edilmiştir. Bu gruptaki ratlardan birisi gavaj ile metil paratyon uygulanması sırasında solüsyonu aspire etmiş ve eks olmuştur. Eks olan ratın yerine aynı özellikte bir başka rat çalışmaya alınmıştır. Son doz atropin uygulamasından sonra 12. saatin başında intraperitoneal ketamin ve ksilazin uygulamasının ardından sakrifikasyona başlanmıştır. Ratların hiçbirinde hematüri, çevreye olan ilgide azalma veya solunum sıkıntısına işaret eden solunum paterninde değişiklik gözlenmemiştir. Ratlar normal hareketlerine devam etmiş, bazı ratlarda sekresyon artışını gösteren pollaküri izlenmiştir. Lipit emülsiyonu uygulamasının hemen ardından ratlarda aşırı ajitasyonun ortaya çıktığı ve ratların damar yolunun yer aldığı kuyruk bölgelerine doğru hamle yaptığı dikkati çekmiştir.

3. gün kontrol grubu olan 1. gruptaki ratlar üstünde çalışılmıştır. Ratlara 0.24 mg/kg dozunda metil paratyon gavaj ile uygulandıktan sonra her bir rat 12. saatin başına kadar gözlenmiş; ratlar 12. saatin başında ketamin ve ksilazin uygulanarak sakrifikasyona tabi tutulmuştur.

4. BULGULAR

4. 1. Klinik Bulgular

Aşağıdaki tablolarda ratlara uygulanan ajanlar, uygulama saatleri ve gözlem sürecinde izlenen klinik değişiklikler yer almaktadır.

Tablo 4. 1. Ajan Uygulama Zaman Planı Tablosu

<u>Zaman</u>	<u>Metil Paratiyon</u>	<u>Atropin</u>	<u>Pralidoksim</u>	<u>Lipit Emülsiyonu</u>
0. dk.	+			
15. dk.		+	+	+
15 - 60. dk. 1 kez/her 3 dk.		+		
60. dk. - 4. sa. 1 kez/15 dk.		+		
4. - 8. sa. 1 kez/30 dk.		+		
8. - 12. sa. 1 kez/60 dk.		+		

Tablo 4. 2. İkinci gruptaki 1. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem	Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem
11:10	Metil paratyon		13:06	Atropin IP	Hematüri devam ediyor belirgin değil
11:13	Yok	Pollaküri			
11:25	Atropin+PAM IV	Pollaküri	13:21	Atropin IP	
11:28	Atropin IV		13:36	Atropin IP	İdrar rengi açılmaya başladı
11:31	Atropin IV		13:51	Atropin IP	
11:34	Atropin IV		14:06	Atropin IP	Hematüri düzeldi
11:36	Yok	İrritabilite, takipne			
11:37	Atropin IV		14:21	Atropin IP	
11:38	Yok	Pollaküri			
11:40	Atropin IV	Belirgin hematüri	14:36	Atropin IP	
11:43	Atropin IV		14:51	Atropin IP	
11:46	Atropin IV		15:06	Atropin IP	
11:49	Atropin IV		15:21	Atropin IP	
11:50	Yok	Takipne, tremor			
11:52	Atropin IV		15:51	Atropin IP	
11:55	Atropin IV		16:21	Atropin IP	
11:58	Atropin IV		16:51	Atropin IP	
12:01	Atropin IV		17:21	Atropin IP	
12:02	Yok	Tremor			
12:04	Atropin IP		17:51	Atropin IP	
12:07	Atropin IP	Belirgin hematüri	18:21	Atropin IP	
12:10	Atropin IP		18:51	Atropin IP	
12:13	Atropin IP		19:21	Atropin IP	
12:16	Atropin IP		20:21	Atropin IP	
12:17	Yok	Çevreye ilgisi arttı			
12:19	Atropin IP		21:21	Atropin IP	
12:21	Atropin IP		22:21	Atropin IP	
12:29	Yok	Temizlenme-ayağa kalkma hareketleri			
12:36	Atropin IP		23:21	Atropin IP	
12:51	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon

Tablo 4. 3. İkinci gruptaki 2. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem	Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem
12:35	Metil paratiyon		14:52	Atropin IP	
12:50	Atropin+PAM IV	Pollaküri	15:07	Atropin IP	Hematüri düzeldi
12:52	Yok	İrritabilite, Yürümede güçlük	15:22	Atropin IP	Pollaküri
12:53	Atropin IV		15:37	Atropin IP	
12:56	Atropin IV		15:52	Atropin IP	
12:59	Atropin IV		16:07	Atropin IP	
13:02	Atropin IV		16:22	Atropin IP	
13:05	Atropin IV	Hematüri	16:37	Atropin IP	
13:08	Atropin IV		16:52	Atropin IP	
13:11	Atropin IV		17:22	Atropin IP	
13:14	Atropin IV	Tremor	17:52	Atropin IP	
13:17	Atropin IV		18:05	Yok	Gözler kırmızı ve büyük
13:20	Atropin IP		18:22	Atropin IP	
13:23	Atropin IP		18:52	Atropin IP	
13:26	Atropin IP		19:22	Atropin IP	
13:29	Atropin IP		19:52	Atropin IP	
13:32	Atropin IP		20:22	Atropin IP	
13:35	Atropin IP		20:52	Atropin IP	
13:38	Atropin IP		21:52	Atropin IP	
13:41	Atropin IP		22:52	Atropin IP	
13:44	Atropin IP		23:52	Atropin IP	
13:47	Atropin IP		0:52	Atropin IP	
14:07	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon
14:22	Atropin IP	İdrar rengi açıldı			
14:37	Atropin IP				

Tablo 4. 4. İkinci gruptaki 3. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem	Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem
17:16	Metil paratyon		19:21	Atropin IP	
17:31	Atropin+PAM IV		19:36	Atropin IP	
17:34	Atropin IV		19:51	Atropin IP	
17:37	Atropin IV		20:06	Atropin IP	
17:42	Atropin IV	Pollaküri	20:21	Atropin IP	
17:45	Atropin IV		20:36	Atropin IP	
17:48	Atropin IV		20:51	Atropin IP	
17:51	Atropin IV		21:06	Atropin IP	
17:55	Atropin IV	Pollaküri, Gözler kırmızı ve büyük	21:21	Atropin IP	
17:58	Atropin IV		21:36	Atropin IP	
18:03	Atropin IV		22:06	Atropin IP	
18:08	Atropin IP		22:36	Atropin IP	
18:11	Atropin IP		23:06	Atropin IP	
18:15	Atropin IP		23:36	Atropin IP	
18:18	Atropin IP		0:06	Atropin IP	
18:21	Atropin IP		0:36	Atropin IP	
18:24	Atropin IP		1:06	Atropin IP	
18:27	Atropin IP		1:36	Atropin IP	
18:30	Atropin IP		2:36	Atropin IP	
18:33	Atropin IP		3:36	Atropin IP	
18:36	Atropin IP		4:36	Atropin IP	
18:51	Atropin IP		5:36	Atropin IP	
19:06	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon

Tablo 4. 5. İkinci gruptaki 4. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem	Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem
15:48	Metil paratyon		17:50	Atropin IP	
16:04	Atropin+PAM IV		18:05	Atropin IP	Pollaküri
16:07	Atropin IV		18:20	Atropin IP	
16:10	Atropin IV	Tremor, Pollaküri	18:35	Atropin IP	
16:13	Atropin IV		18:50	Atropin IP	
16:16	Atropin IV		19:05	Atropin IP	
16:19	Atropin IV		19:20	Atropin IP	
16:22	Atropin IV		19:35	Atropin IP	
16:25	Atropin IV	Hematüri	19:50	Atropin IP	
16:28	Atropin IV		20:05	Atropin IP	
16:31	Atropin IV		20:35	Atropin IP	
16:36	Atropin IP		21:05	Atropin IP	
16:39	Atropin IP		21:35	Atropin IP	
16:42	Atropin IP		22:05	Atropin IP	
16:45	Atropin IP		22:35	Atropin IP	
16:48	Atropin IP		23:05	Atropin IP	
16:51	Atropin IP		23:35	Atropin IP	
16:54	Atropin IP		0:05	Atropin IP	
16:57	Atropin IP		1:05	Atropin IP	
17:02	Atropin IP	Gözler kırmızı ve büyük	2:05	Atropin IP	
17:05	Atropin IP		3:05	Atropin IP	
17:20	Atropin IP	Hematüri düzeldi	4:05	Atropin IP	
17:35	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon

Tablo 4. 6. İkinci gruptaki 5. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem	Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem
16:29	Metil paratyon		18:37	Atropin IP	
16:44	Atropin+PAM IV		18:52	Atropin IP	
16:47	Atropin IV		19:07	Atropin IP	
16:48	Yok	Tremor			
16:50	Atropin IV		19:22	Atropin IP	
16:53	Atropin IV		19:37	Atropin IP	
16:56	Atropin IV		19:52	Atropin IP	
16:59	Atropin IV		20:07	Atropin IP	
17:04	Atropin IV		20:22	Atropin IP	
17:07	Atropin IV		20:37	Atropin IP	
17:12	Atropin IV		20:52	Atropin IP	
17:16	Atropin IV		21:22	Atropin IP	
17:19	Atropin IP		21:52	Atropin IP	
17:24	Atropin IP		22:22	Atropin IP	
17:27	Atropin IP		22:52	Atropin IP	
17:30	Atropin IP		23:22	Atropin IP	
17:33	Atropin IP		23:52	Atropin IP	
17:38	Atropin IP		0:22	Atropin IP	
17:43	Atropin IP		0:52	Atropin IP	
17:46	Atropin IP		1:52	Atropin IP	
17:49	Atropin IP		2:52	Atropin IP	
17:52	Atropin IP		3:52	Atropin IP	
18:07	Atropin IP		4:52	Atropin IP	
18:22	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon

Tablo 4. 7. İkinci gruptaki 6. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>	<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>
16:54	Metil paratyon		19:06	Atropin IP	
17:10	Atropin+PAM IV		19:21	Atropin IP	
17:14	Atropin IV		19:36	Atropin IP	
17:18	Atropin IV		19:51	Atropin IP	
17:22	Atropin IV		20:06	Atropin IP	
17:25	Atropin IV	Pollaküri	20:21	Atropin IP	
17:28	Atropin IV		20:36	Atropin IP	
17:31	Atropin IV		20:51	Atropin IP	
17:36	Atropin IP	IV yol çıktı	21:06	Atropin IP	
17:41	Atropin IP		21:21	Atropin IP	
17:44	Atropin IP		21:51	Atropin IP	
17:47	Atropin IP		22:21	Atropin IP	
17:51	Atropin IP		22:51	Atropin IP	
17:54	Atropin IP		23:21	Atropin IP	
17:57	Atropin IP		23:51	Atropin IP	
18:02	Atropin IP		0:21	Atropin IP	
18:06	Atropin IP		0:51	Atropin IP	
18:10	Atropin IP		1:21	Atropin IP	
18:14	Atropin IP		2:21	Atropin IP	
18:17	Atropin IP		3:21	Atropin IP	
18:21	Atropin IP		4:21	Atropin IP	
18:36	Atropin IP		5:21	Atropin IP	
18:51	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon

Tablo 4. 8. İkinci gruptaki 7. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem	Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem
16:55	Metil paratanyon		19:06	Atropin IP	
17:11	Atropin+PAM IV		19:21	Atropin IP	
17:15	Atropin IV		19:36	Atropin IP	
17:18	Atropin IV		19:51	Atropin IP	
17:23	Atropin IV		20:06	Atropin IP	
17:26	Atropin IV		20:21	Atropin IP	
17:29	Atropin IV		20:36	Atropin IP	
17:32	Atropin IV		20:51	Atropin IP	
17:36	Atropin IV		21:06	Atropin IP	
17:41	Atropin IV		21:21	Atropin IP	
17:44	Atropin IV		21:51	Atropin IP	
17:47	Atropin IP	Pollaküri	22:21	Atropin IP	
17:51	Atropin IP		22:51	Atropin IP	
17:54	Atropin IP		23:21	Atropin IP	
17:57	Atropin IP		23:51	Atropin IP	
18:02	Atropin IP		0:21	Atropin IP	
18:06	Atropin IP	Pollaküri, gözler kırmızı ve büyük	0:51	Atropin IP	
18:10	Atropin IP		1:21	Atropin IP	
18:14	Atropin IP		2:21	Atropin IP	
18:17	Atropin IP		3:21	Atropin IP	
18:21	Atropin IP		4:21	Atropin IP	
18:36	Atropin IP		5:21	Atropin IP	
18:51	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon

Tablo 4. 9. Üçüncü gruptaki 1. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>	<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>
10:34	Metil paratyon		12:38	Atropin IP	
10:49	Lipit emülsiyonu+SF ile yıkama		12:53	Atropin IP	
10:52		İrritabilite, aşırı ajitasyon	13:08	Atropin IP	
10:59	Atropin+PAM IV	Ratın aşırı ajitasyonuna bağlı zaman aksaklığı	13:23	Atropin IP	
11:03	Atropin IV		13:38	Atropin IP	
11:07	Atropin IV		13:53	Atropin IP	
11:10	Atropin IV		14:08	Atropin IP	
11:14	Atropin IV		14:23	Atropin IP	
11:18	Atropin IV		14:38	Atropin IP	
11:23	Atropin IV		14:53	Atropin IP	
11:26	Atropin IV		15:08	Atropin IP	
11:31	Atropin IV		15:38	Atropin IP	
11:34	Atropin IV		16:08	Atropin IP	
11:37	Atropin IP	Pollaküri	16:38	Atropin IP	
11:41	Atropin IP		17:08	Atropin IP	
11:44	Atropin IP		17:38	Atropin IP	
11:47	Atropin IP		18:08	Atropin IP	
11:50	Atropin IP		18:38	Atropin IP	
11:54	Atropin IP		19:08	Atropin IP	
11:57	Atropin IP		20:08	Atropin IP	
12:00	Atropin IP		21:08	Atropin IP	
12:04	Atropin IP		22:08	Atropin IP	
12:08	Atropin IP		23:08	Atropin IP	
12:23	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon

Tablo 4. 10. Üçüncü gruptaki 2. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>	<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>
10:35	Metil paratyon		12:38	Atropin IP	
10:56	Lipit emülsiyonu+SF ile yıkama		12:53	Atropin IP	
10:57		İrritabilite, aşırı ajitasyon	13:08	Atropin IP	
11:00	Atropin+PAM IV	Ratın aşırı ajitasyonuna bağlı zaman aksaklığı	13:23	Atropin IP	
11:04	Atropin IV		13:38	Atropin IP	
11:08	Atropin IV		13:53	Atropin IP	
11:11	Atropin IV		14:08	Atropin IP	
11:15	Atropin IV		14:23	Atropin IP	
11:19	Atropin IV	Damar yolu çıktı	14:38	Atropin IP	
11:24	Atropin IP		14:53	Atropin IP	
11:27	Atropin IP		15:08	Atropin IP	
11:31	Atropin IP		15:38	Atropin IP	
11:35	Atropin IP		16:08	Atropin IP	
11:38	Atropin IP	Pollaküri	16:38	Atropin IP	
11:41	Atropin IP		17:08	Atropin IP	
11:44	Atropin IP		17:38	Atropin IP	
11:47	Atropin IP		18:08	Atropin IP	
11:50	Atropin IP		18:38	Atropin IP	
11:54	Atropin IP		19:08	Atropin IP	
11:57	Atropin IP		20:08	Atropin IP	
12:00	Atropin IP		21:08	Atropin IP	
12:04	Atropin IP		22:08	Atropin IP	
12:08	Atropin IP		23:08	Atropin IP	
12:23	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon

Tablo 4. 11. Üçüncü gruptaki 3. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem	Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem
10:46	Metil paratiyon		12:59	Atropin IP	
11:01	Lipit emülsiyonu+SF ile yıkama	İrritabilite, aşırı ajitasyon	13:14	Atropin IP	
11:02	Atropin+PAM IV		13:29	Atropin IP	
11:05	Atropin IV	Aşırı ajitasyon nedeniyle damar yolu çıktı	13:44	Atropin IP	
11:08	Atropin IP		13:59	Atropin IP	
11:14	Atropin IP	Eş zamanlı başka bir rata damar yolu açıldığı için uygulama zamanı gecikti	14:14	Atropin IP	
11:23	Atropin IP	Ürinyasyon	14:29	Atropin IP	
11:27	Atropin IP		14:44	Atropin IP	
11:32	Atropin IP		14:59	Atropin IP	
11:36	Atropin IP		15:04	Atropin IP	
11:39	Atropin IP		15:44	Atropin IP	
11:42	Atropin IP		16:14	Atropin IP	
11:45	Atropin IP	Ürinyasyon	16:44	Atropin IP	
11:48	Atropin IP		17:14	Atropin IP	
11:51	Atropin IP		17:44	Atropin IP	
11:55	Atropin IP		18:14	Atropin IP	
11:58	Atropin IP		18:44	Atropin IP	
12:01	Atropin IP		19:14	Atropin IP	
12:04	Atropin IP		20:14	Atropin IP	
12:08	Atropin IP		21:14	Atropin IP	
12:11	Atropin IP		22:14	Atropin IP	
12:14	Atropin IP		23:14	Atropin IP	
12:29	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon
12:44	Atropin IP				

Tablo 4. 12. Üçüncü gruptaki 4. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem	Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem
11:15	Metil paratyon		13:15	Atropin IP	
11:30	Lipit emülsiyonu+SF ile yıkama		13:30	Atropin IP	
11:31	Atropin+PAM IV	Belirgin olarak çevreye ilgisizlik	13:45	Atropin IP	
11:34	Atropin IV	Ajitasyon	14:00	Atropin IP	
11:37	Atropin IV		14:15	Atropin IP	
11:40	Atropin IV		14:30	Atropin IP	
11:43	Atropin IV		14:45	Atropin IP	
11:46	Atropin IV		15:00	Atropin IP	
11:49	Atropin IV		15:15	Atropin IP	
11:52	Atropin IV		15:30	Atropin IP	
11:55	Atropin IV		16:00	Atropin IP	
11:58	Atropin IV		16:30	Atropin IP	
12:01	Atropin IP		17:00	Atropin IP	
12:05	Atropin IP		17:30	Atropin IP	
12:09	Atropin IP		18:00	Atropin IP	
12:12	Atropin IP		18:30	Atropin IP	
12:15	Atropin IP		19:00	Atropin IP	
12:18	Atropin IP		19:30	Atropin IP	
12:21	Atropin IP		20:30	Atropin IP	
12:24	Atropin IP		21:30	Atropin IP	
12:27	Atropin IP		22:30	Atropin IP	
12:30	Atropin IP		23:30	Atropin IP	
12:45	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon
13:00	Atropin IP				

Tablo 4. 13. Üçüncü gruptaki 5. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>	<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>
11:33	Metil paratiyon		13:36	Atropin IP	
11:52	Lipit emülsiyonu+SF ile yıkama		13:51	Atropin IP	
11:53	Atropin+PAM IV		14:06	Atropin IP	
11:56	Atropin IV		14:21	Atropin IP	
11:59	Atropin IV		14:36	Atropin IP	
12:02	Atropin IV		14:51	Atropin IP	
12:05	Atropin IV		15:06	Atropin IP	
12:09	Atropin IV		15:21	Atropin IP	
12:12	Atropin IV		15:36	Atropin IP	
12:15	Atropin IV		15:51	Atropin IP	
12:18	Atropin IV		16:21	Atropin IP	
12:21	Atropin IV		16:51	Atropin IP	
12:24	Atropin IP		17:21	Atropin IP	
12:27	Atropin IP		17:51	Atropin IP	
12:30	Atropin IP		18:21	Atropin IP	
12:33	Atropin IP		18:51	Atropin IP	
12:36	Atropin IP		19:21	Atropin IP	
12:39	Atropin IP		19:51	Atropin IP	
12:42	Atropin IP		20:51	Atropin IP	
12:45	Atropin IP		21:51	Atropin IP	
12:48	Atropin IP		22:51	Atropin IP	
12:51	Atropin IP		23:51	Atropin IP	
13:06	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon
13:21	Atropin IP				

Tablo 4. 14. Üçüncü gruptaki 6. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem	Saat	Uygulanan Ajan	Klinik Gözlem
12:06	Metil paratiyon		14:04	Atropin IP	
12:21	Lipit emülsiyonu+SF ile yıkama		14:19	Atropin IP	
12:22	Atropin+PAM IV		14:34	Atropin IP	
12:25	Atropin IV		14:49	Atropin IP	
12:28	Atropin IV		15:04	Atropin IP	
12:31	Atropin IV		15:19	Atropin IP	
12:34	Atropin IV		15:34	Atropin IP	
12:37	Atropin IV		15:49	Atropin IP	
12:40	Atropin IV		16:04	Atropin IP	
12:43	Atropin IV		16:19	Atropin IP	
12:46	Atropin IV		16:49	Atropin IP	
12:49	Atropin IV		17:19	Atropin IP	
12:52	Atropin IP		17:49	Atropin IP	
12:55	Atropin IP		18:19	Atropin IP	
12:58	Atropin IP		18:49	Atropin IP	
13:01	Atropin IP		19:19	Atropin IP	
13:04	Atropin IP		19:49	Atropin IP	
13:07	Atropin IP		20:19	Atropin IP	
13:10	Atropin IP		21:19	Atropin IP	
13:13	Atropin IP		22:19	Atropin IP	
13:16	Atropin IP		23:19	Atropin IP	
13:19	Atropin IP		0:19	Atropin IP	
13:34	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon
13:49	Atropin IP				

Tablo 4. 15. Üçüncü gruptaki 7. rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>	<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>
12:07	Metil paratyon		14:04	Atropin IP	
12:22	Lipit emülsiyonu+SF ile yıkama		14:19	Atropin IP	
12:23	Atropin+PAM IV		14:34	Atropin IP	
12:25	Atropin IV		14:49	Atropin IP	
12:28	Atropin IV		15:04	Atropin IP	
12:31	Atropin IV		15:19	Atropin IP	
12:34	Atropin IV	İntraket hattı üstünde ratın ısırığına bağlı delik gözlemlendi. Dışardan basıya uygulamaya devam edildi.	15:34	Atropin IP	
12:37	Atropin IV		15:49	Atropin IP	
12:40	Atropin IV		16:04	Atropin IP	
12:43	Atropin IV		16:19	Atropin IP	
12:46	Atropin IV		16:49	Atropin IP	
12:49	Atropin IV		17:19	Atropin IP	
12:52	Atropin IP		17:49	Atropin IP	
12:55	Atropin IP		18:19	Atropin IP	
12:58	Atropin IP		18:49	Atropin IP	
13:01	Atropin IP		19:19	Atropin IP	
13:04	Atropin IP		19:49	Atropin IP	
13:07	Atropin IP		20:19	Atropin IP	
13:10	Atropin IP		21:19	Atropin IP	
13:13	Atropin IP		22:19	Atropin IP	
13:16	Atropin IP		23:19	Atropin IP	
13:19	Atropin IP		0:19	Atropin IP	
13:34	Atropin IP			Ketamin+Ksilazin IP	Sakrifikasyon
13:49	Atropin IP				

Tablo 4. 16. Birinci gruptaki 7 rata ait ilaç uygulama saatleriyle uygulanan ajanı göstermektedir. Gözlem sırasında ratta ortaya çıkan bulgular, klinik gözlem sütununa ortaya çıkış saatine göre not edilmiştir.

<u>Rat No.</u>	<u>Saat</u>	<u>Uygulanan Ajan</u>	<u>Klinik Gözlem</u>
1	10:14	Metil paratyon	
	10:37		Rat sol gözünü travmatize etti, kendine zarar verme, ajitasyon
	10:40		Tremor
	10:56		Solunum paterninde değişiklik
	21:14	Ksilazin+Ketamin	Sakrifikasyon
2	10:16	Metil paratyon	
	10:40		Tepkilerde azalma
	21:16	Ksilazin+Ketamin	Sakrifikasyon
3	10:17	Metil paratyon	
	21:17	Ksilazin+Ketamin	Sakrifikasyon
4	10:18	Metil paratyon	
	21:18	Ksilazin+Ketamin	Sakrifikasyon
5	10:19	Metil paratyon	
	21:19	Ksilazin+Ketamin	Sakrifikasyon
6	10:20	Metil paratyon	
	21:20	Ksilazin+Ketamin	Sakrifikasyon
7	10:23	Metil paratyon	
	21:23	Ksilazin+Ketamin	Sakrifikasyon

Tablo 4. 17. Ratlarda Gözlenen Bulgular

<u>Grup</u>	<u>Rat</u>	<u>Pollaküri</u>	<u>Hematüri</u>	<u>İrritabilite- Ajitasyon</u>	<u>Çevreye İlgide- Tepkilerde Azalma</u>	<u>Solunum Paterninde Değişiklik</u>	<u>Tremor</u>	<u>Yürümede Güçlük</u>	<u>Kırmızı- Büyük Gözler</u>
1	1					+	+		
1	2				+				
1	3								
1	4								
1	5								
1	6								
1	7								
2	1	+	+	+		+	+		
2	2	+	+	+			+	+	+
2	3	+							+
2	4	+	+				+		+
2	5						+		
2	6	+							
2	7	+							+
3	1	+		+					
3	2	+		+					
3	3	+		+					
3	4			+	+				
3	5								
3	6								
3	7								

Fisher'in Kesim Testi kullanılarak yapılan, ratlarda gözlenen 8 bulgudan her birinin gruplar arasındaki farklarının analizinde örneklem sayısı yetersiz olduğu için Grup 1 - Grup 2 arasında sık ürinasyon ve tremor, Grup 1 - Grup 3 arasında hematüri, yürümede güçlük ve kırmızı - büyük gözler, Grup 2 - Grup 3 arasında sık ürinasyon ve irritabilite – ajitasyon bulgularının karşılaştırılmasında p değeri hesaplanamamıştır. Diğer klinik bulgular açısından yapılan analizlerde hesaplanan hiçbir p değeri 0.05 değerinin altında bulunmamıştır. Sonuçta 8 klinik bulgu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aşağıdaki tabloda klinik bulgular açısından yapılan karşılaştırma sonucunda elde edilen p değerleri yer almaktadır.

Tablo 4. 18. Ratlarda Gözlenen Bulguların Karşılaştırılması Sonucunda Elde Edilen p Değerleri.
p Değeri Hesaplanamayan Gruplar “-“ İşaretiyle Belirtilmiştir

<u>Karşılaştırılan Gruplar</u>	<u>Pollaküri</u>	<u>Hematüri</u>	<u>İrritabilite- Ajitasyon</u>	<u>Çevreye İlgide - Tepkilerde Azalma</u>	<u>Solunum Paterninde Değişiklik</u>	<u>Tremor</u>	<u>Yürümede Güçlük</u>	<u>Kırmızı- Büyük Gözler</u>
Grup 1-Grup 2	-	p=0.192	p=0.462	p=1.0	p=1.0	-	p=1.0	p=0.07
Grup 1-Grup 3	p=0.192	-	p=0.07	p=1.0	p=1.0	p=1.0	-	-
Grup 2-Grup 3	-	p=0.192	-	p=1.0	p=1.0	p=0.07	p=1.0	p=0.07

4. 2. Biyokimyasal Bulgular

3 gruba ayrılan ratlarda saptanan psödokolinesteraz düzeyleri aşağıdaki tablolarda yer almaktadır.

Tablo 4. 19. Birinci gruptaki ratlara ait psödokolinesteraz düzeyleri

Grup No.	Rat No.	Psödokolinesteraz Düzeyi (U/L)
1	1	678
1	2	951
1	3	1188
1	4	902
1	5	1152
1	6	799
1	7	948

Tablo 4. 20. İkinci gruptaki ratlara ait psödokolinesteraz düzeyleri

Grup No.	Rat No.	Psödokolinesteraz Düzeyi (U/L)
2	1	937
2	2	1183
2	3	1089
2	4	1373
2	5	1164
2	6	998
2	7	1414

Tablo 4. 21. Üçüncü gruptaki ratlara ait psödokolinesteraz düzeyleri

Grup No.	Rat No.	Psödokolinesteraz Düzeyi (U/L)
3	1	1201
3	2	910
3	3	667
3	4	1262
3	5	1124
3	6	312
3	7	877

Kruskal Wallis testi kullanılarak saptanan üç grubun psödokolinesteraz düzeyleri arasındaki farklar aşağıdaki tabloda verilmiştir. Buna göre p değeri 0.152 olarak hesaplanan analizin sonucunda 3 grup arasında psödokolinesteraz düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4. 22. Psödokolinesteraz düzeylerinin istatistiksel analizi

<u>Psödokolinesteraz Düzeyi (U/L)</u>	<u>Ortalama</u>	<u>Standart Sapma</u>	<u>P</u>	<u>Aralık</u>
Grup 1	945.4	180.9	0.152	678 - 1188
Grup 2	1165.4	178.5		937 - 1414
Grup 3	907.6	334.7		312 - 1262

Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan, psödokolinesteraz düzeylerinin ikili gruplar arasında karşılaştırılmasının sonucunda elde edilen p değerleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır. Buna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4. 23. Psödokolinesteraz düzeylerinin ikili gruplar arasındaki istatistiksel analizi

<u>Karşılaştırılan Gruplar</u>	<u>p değeri</u>
Grup 1-Grup 2	p=0.064
Grup 1-Grup 3	p=0.949
Grup 2-Grup 3	p=0.142

4. 3. Histopatolojik Bulgular

4. 3. 1. Kalp

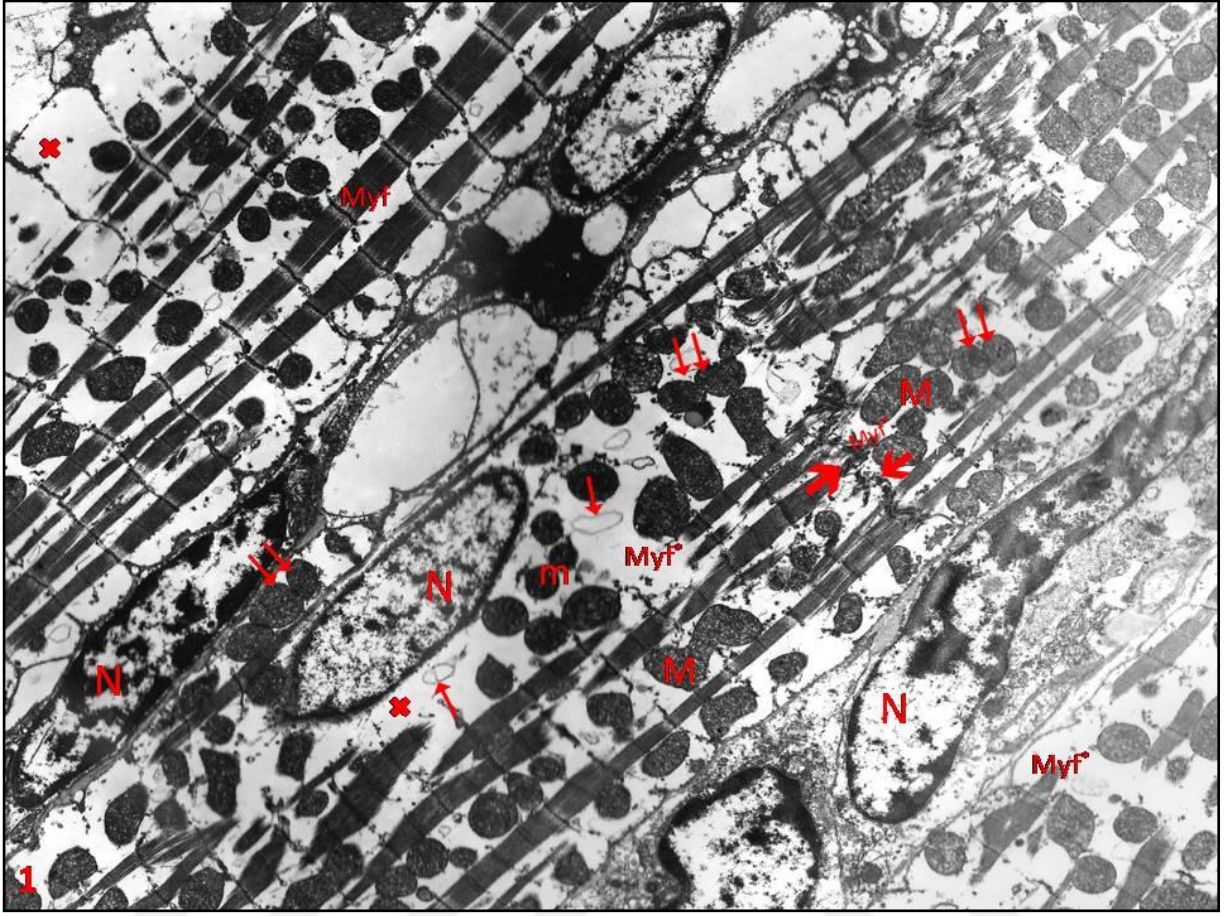
Kalp kasında ince yapı düzeyinde yapılan incelemede; metil paratyon uygulanan grupta (Grup 1) miyositlerde çekirdek çevresinde sıvı birikimi ve irili ufaklı mitokondriyonların varlığı ayırt edildi. Bazı mitokondriyonların irileştiği görüldü. Hücre çekirdeği normal kromatin yapısındaydı. Miyofibrillerin bazı alanlarda normal düzenlenimini koruduğu izlenirken, bazı alanlarda miyofibrillerdeki silinme sonucu hücre içi sıvı birikimi ayırt edildi. Mitokondriyonların bir grubunda füzyon benzeri yakınlaşmaların yanı sıra bazı mitokondriyonların birbirleriyle kaynaştıkları ve dev mitokondriyonların şekillendiği saptandı. Hücre içinde lipit damlası görüldü. Sarkoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon saptandı. Miyofibril silinmesinin belirgin olduğu bölgelerde mitokondriyonların bu alanları doldurdukları saptandı. İnterkalat diskin doğal yapısını koruduğu ancak her iki yüzünde de miyofibrillerin silindiği dikkati çekti (Resim 4. 1).

Metil paratyon zehirlenmesi sonrasında geleneksel tedavi yöntemi uygulanan grupta (Grup 2) doku genelinde kalp kası hücrelerinde çekirdek yapısı ve miyofibril düzenlenimi bir önceki gruba karşın normal yapıda görülürken mitokondriyonlar yoğun matriksleri ile izlendi (Resim 4. 2a). Ancak bazı alanlarda çekirdek çevresinde sıvı birikimi, miyofibril silinmesi ve kaynaşmakta olan yoğun matriksli mitokondriyonlar ve endomisyumda ödemle birlikte kollajen lif birikimi ayırt edildi (Resim 4. 2b).

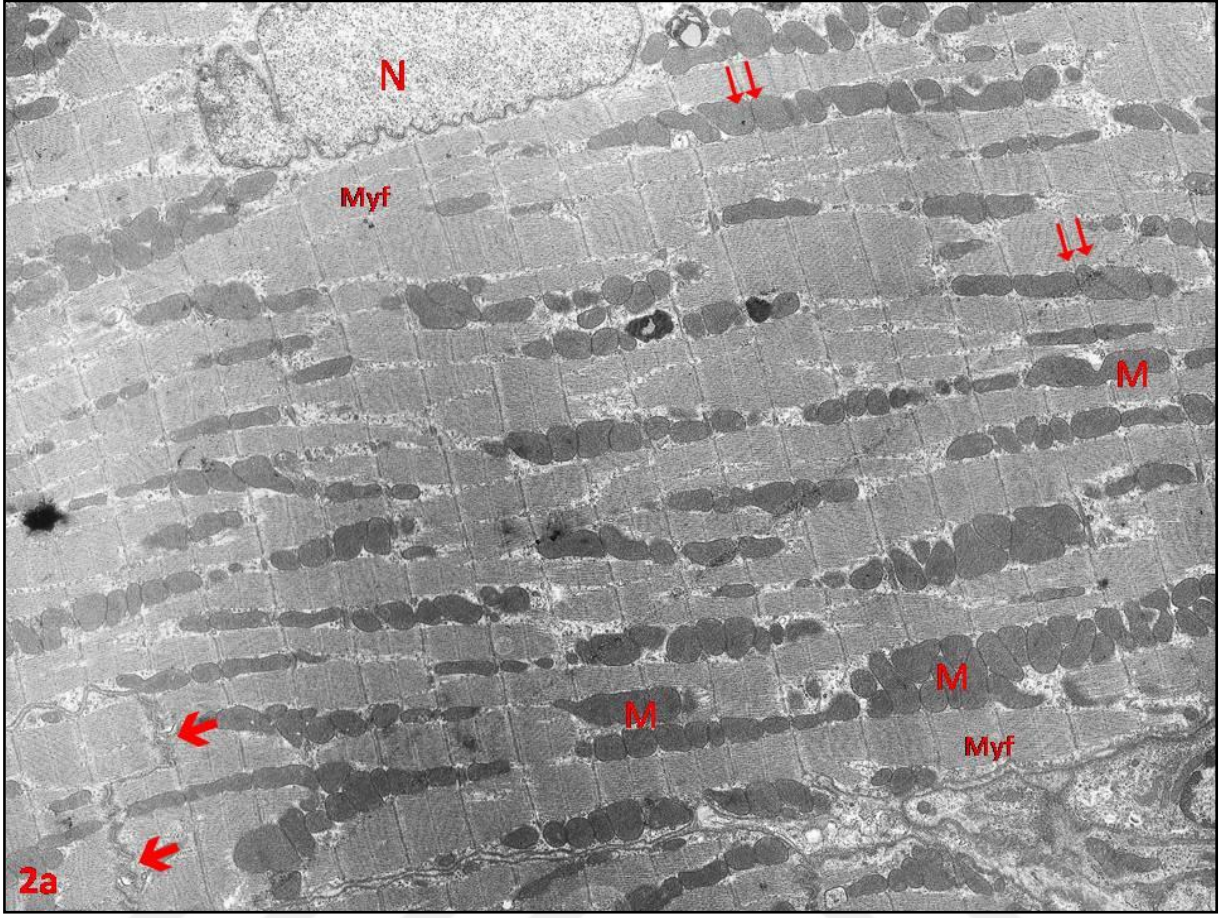
Geleneksel tedavinin yanı sıra lipit emülsiyonunun metil paratyon zehirlenmesi üzerindeki olası etkilerinin değerlendirildiği grupta (Grup 3) doku genelinde metil paratyon zehirlenmesi uygulanan gruba benzerlik gösterdiği ayırt edildi. Ökromatinden zengin çekirdek çevresinde sıvı birikimi bu grupta da ayırt edildi. Bazı alanlarda miyofibril düzenleniminin normal yapısını koruduğu izlenirken, bazı alanlarda miyofibrillerin silindiği ve bu bölgeleri yoğun matriksli iri mitokondriyonların kapladığı izlendi. Bu grupta da kaynaşmakta olan mitokondriyonların varlığı görüldü. İnterkalat diskin normal yapıda olduğu saptandı (Resim 4. 3a). Ancak bazı alanlarda hücre periferinde sıvı birikiminin varlığı ve miyofibrillerdeki silinme belirgindi (Resim 4. 3b).

Sonuç olarak metil paratyon zehirlenmesinin kalp kasında miyofibril silinmesine bağlı olarak hücredeki enerji gereksiniminin artışına neden olduğu, mitokondriyonlarda kaynaşma ve dev mitokondriyon oluşumuna yol açtığı görüldü. Hücre sitoplazmasında sıvı birikimi 1. grupta diğer gruplara karşı daha belirgindi. Uygulanan tedavi yöntemlerinden atropin-pralidoksimin kalp kasında görülen hücre içi sıvı birikimi ve miyofibril silinmesinin baskılanmasında daha etkin bir yöntem olduğu belirlenirken, lipit emülsiyon tedavisinin hücre içi sıvı birikimi ve miyofibril düzenleniminin korunmasında yeterince etkin olamadığı saptandı.

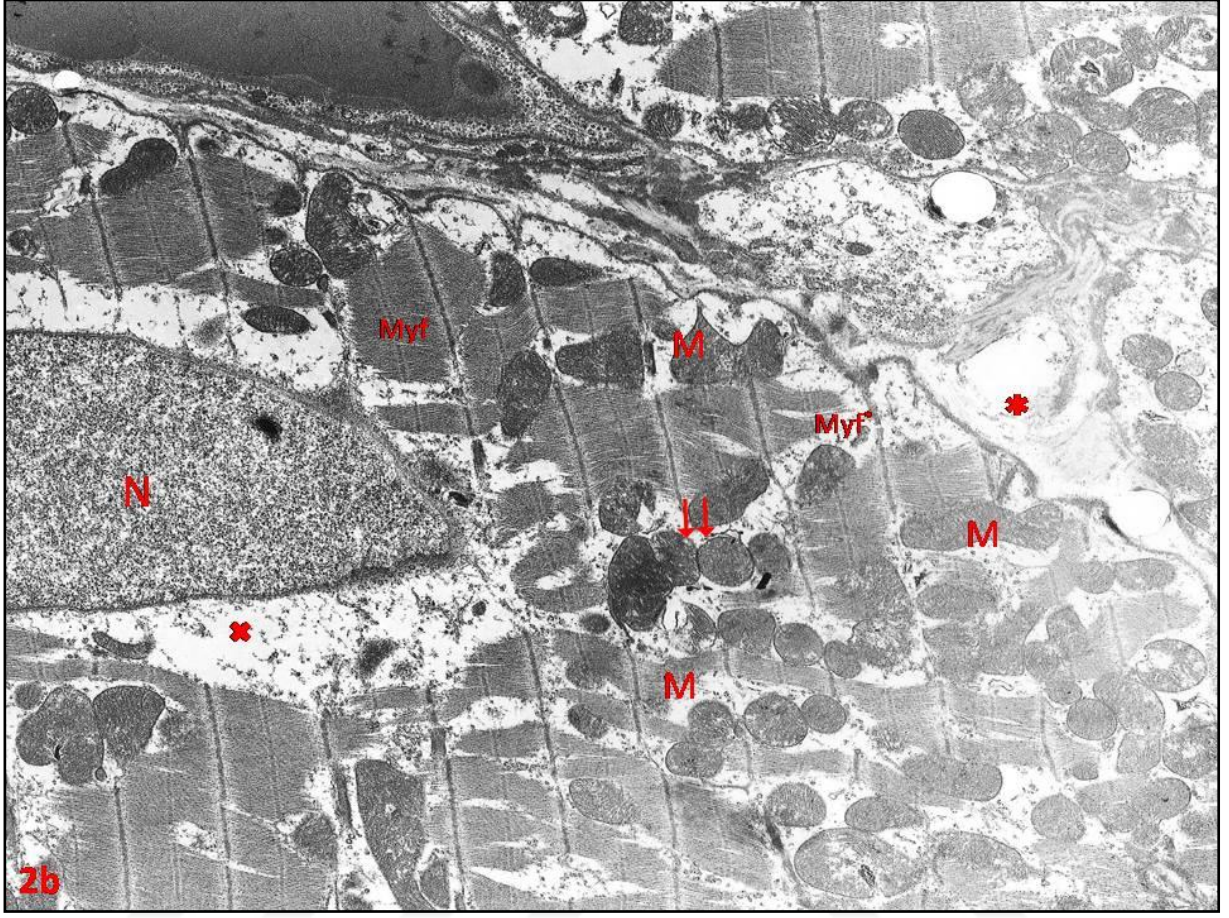




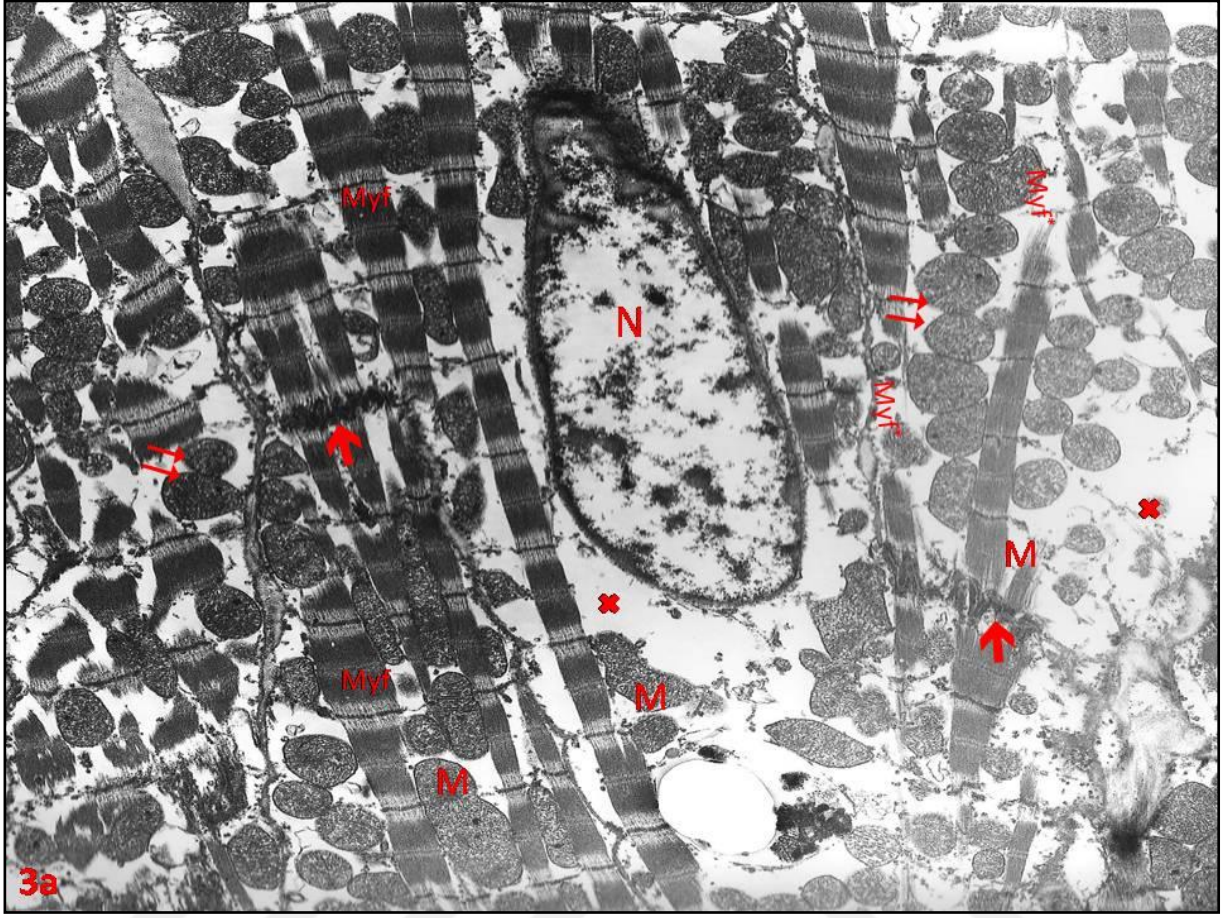
Resim 4. 1. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) - Kalp Kası: Miyosit çekirdek (N) çevresinde sıvı birikimi (✖), sarkoplazmik retikulum sisternalarında (→) dilatasyon ve irili ufaklı mitokondriyonların (M) varlığı ayırt ediliyor. Miyofibrillerin (Myf) bazı alanlarda normal düzenlenimini koruduğu izlenirken, bazı alanlarda miyofibrillerdeki silinme (Myf*) sonucu hücre içi sıvı birikimi (✖) görülüyor. Füzyon benzeri yakınlaşmalar gösteren mitokondriyonların (⇔) yanı sıra bazı mitokondriyonların birbirleriyle kaynaştıkları ve dev mitokondriyonların (M) şekillendiği izleniyor. İnterkalat diskini (➔) doğal yapısını koruduğu ancak her iki yüzünde de miyofibrillerin silindiği dikkati çekiyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 2784).



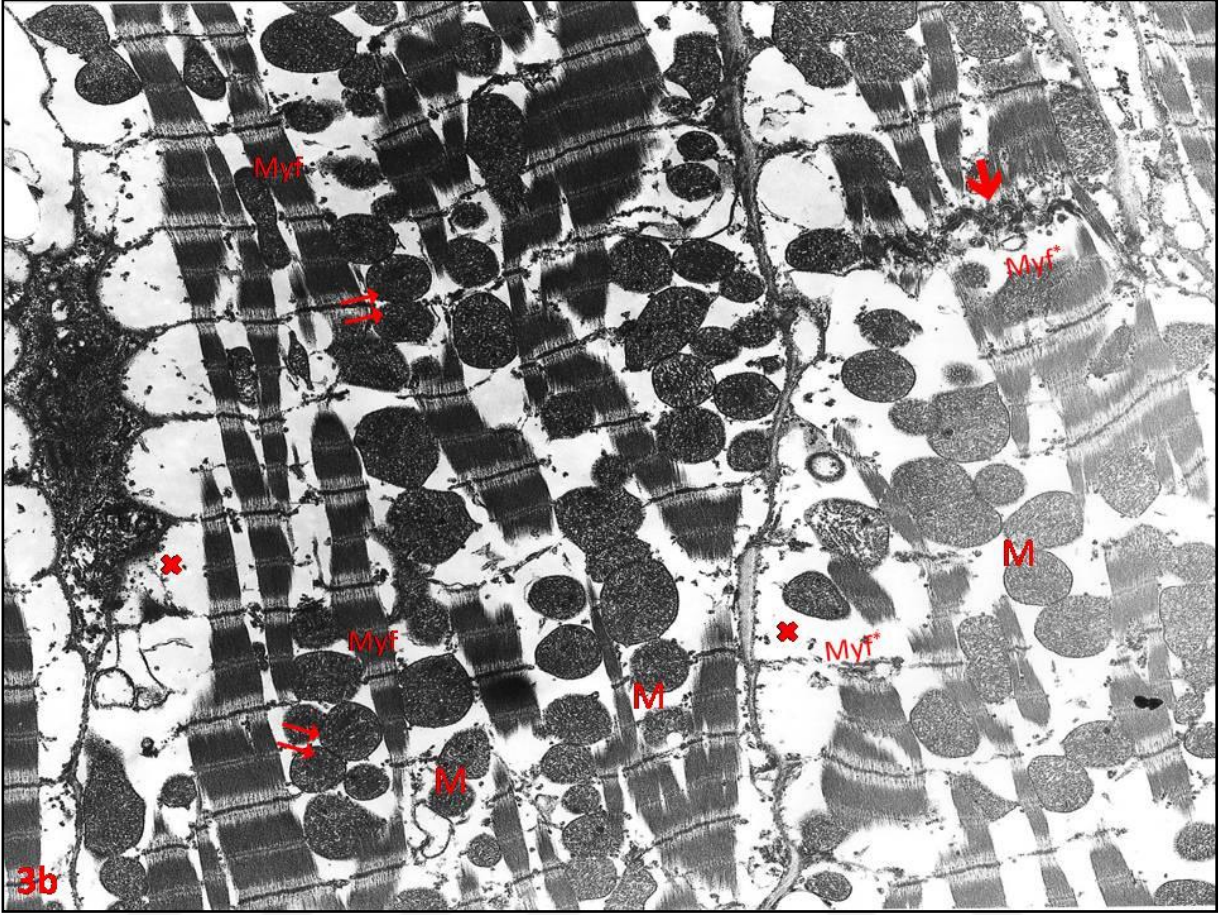
Resim 4. 2a. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) - Kalp Kası: Normal yapıdaki hücre çekirdeği (N), miyofibriller (Myf), yoğun matriksli mitokondriyonların (M) varlığı ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 2784).



Resim 4. 2b. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) - Kalp Kası: Çekirdek (N) çevresindeki sıvı birikimi (✖), normal düzenlenimdeki miyofibriller (Myf), miyofibrillerin silindiği alanlar (Myf*) yoğun matriksli mitokondriyonların (M), mitokondriyonlardaki kaynaşma bölgeleri (⇔) ayırt ediliyor. Endomisyumda ödem (✖) ve kollajen lif birikimi görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 3597).



Resim 4. 3a. Üçüncü Grup (Metil Paratiyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu) - Kalp Kası: Hücre çekirdeği (N) çevresinde sıvı birikimi (✘) ayırt ediliyor. Normal düzenlenim gösteren miyofibrillerin (Myf) arasında hücre içi sıvı birikimi izlenirken (✘) miyofibrillerin silindiği alanlar da (Myf*) görülüyor. Normal yapıdaki interkalat disk ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 3597).



Resim 4. 3b. Üçüncü Grup (Metil Paratiyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu) - Kalp Kası: Hücre sitoplazmasında miyofibrillerde silinme (Myf*) kaynaşmakta olan mitokondriyonlar (\Rightarrow) ve sıvı birikimi (\times) ayırt ediyor. İnterkalat disk (\rightarrow) çevresinde miyofibril silinmesi ve hücreler arası alanda kollajen lif birikimi dikkati çekiyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 3597).

4. 3. 2. Beyin

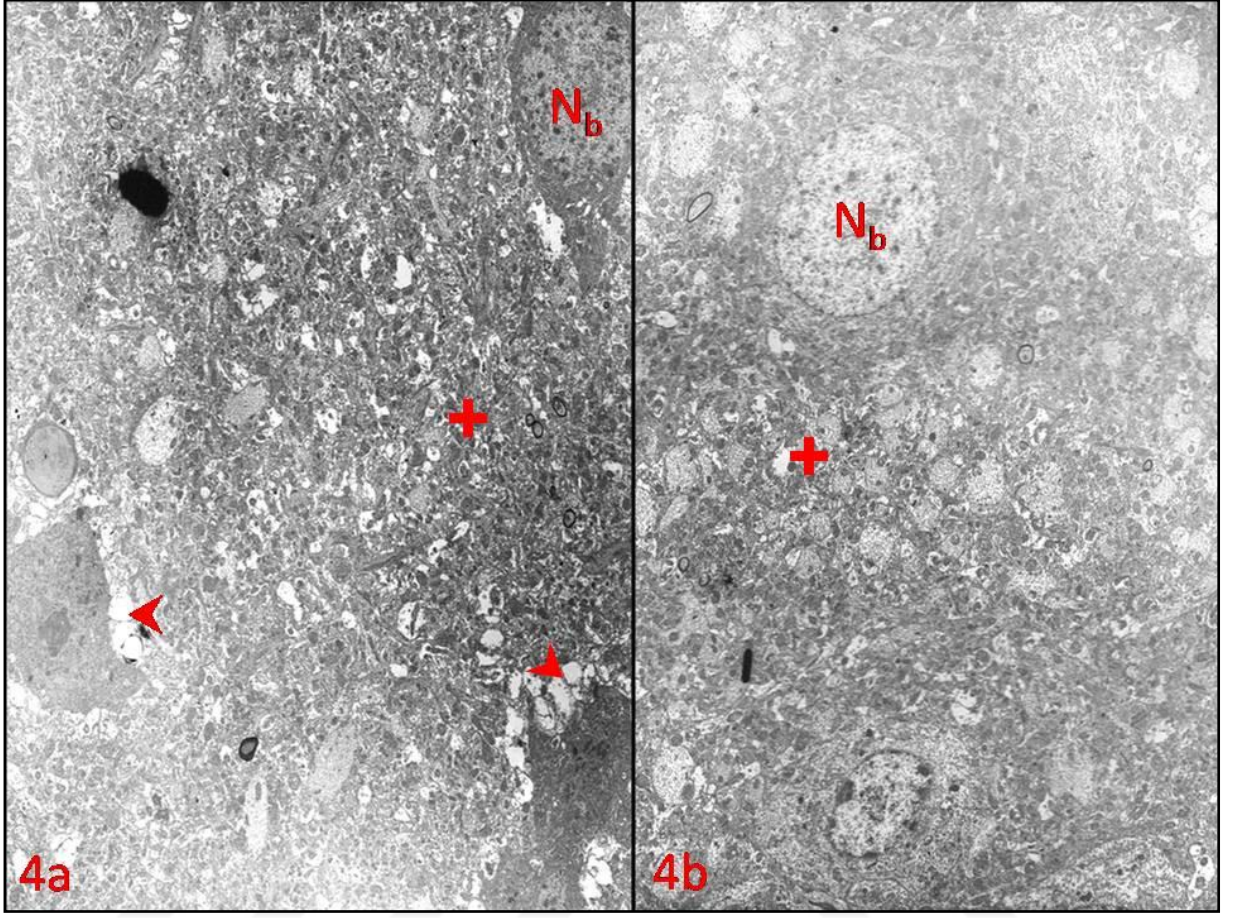
Frontal korteksten alınan kesitlerde, beyinde gri madde ve kan- beyin bariyerinin ince yapısı dikkate alındı.

Yalnız metil paratyon uygulanan 1. grupta frontal korteks gri maddesinde nöronlar elektron geçirgen ve elektron yoğun sitoplazmalı nöron hücre gövdeleri ayırt edildi. Bazı hücrelerin çevresinde ödem izlendi. Hücreler arasındaki nörofil alanları normaldi (Resim 4. 4a - 4b). Damar endoteli yassı çekirdeği ve doğal düzenlenimindeki bağlantı birimleri ile izlendi ancak gliya ayaklarında hücre içi sıvı birikimine bağlı belirgin genişleme saptandı (Resim 4. 4c).

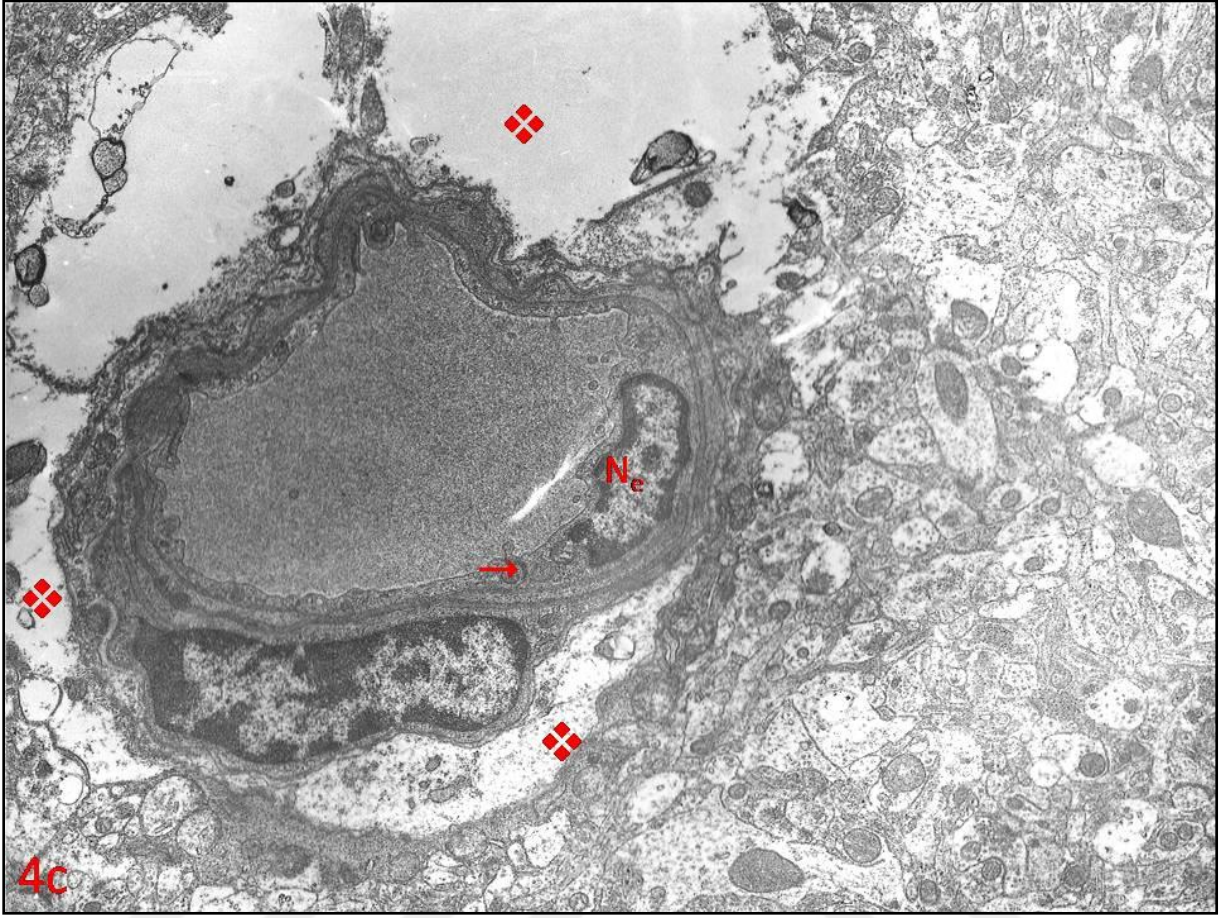
Atropin ve pralidoksim tedavisi uygulanan 2. grupta gri maddede nöron hücre gövdelerinde bir önceki gruba benzer bulgular saptandı. Koyu boyanan nöron çekirdekleri ve sitoplazmaları izlendi. Nöron hücre gövdeleri çevresinde yer yer ödem görüldü. Hücreler arasındaki nörofil alanları normaldi (Resim 4. 5a - 5b). Bu grupta da kan- beyin bariyerinin yapısına katılan gliya ayaklarındaki hücre sıvı birikimine bağlı olarak oldukça genişlemişti (Resim 4. 5c).

Lipit emulsiyon tedavisi uygulana 3. grupta gri maddedeki nöron hücre gövdeleri normal yapıda izlendi. Bazı alanlarda diğer gruplara karşın daha az hücre çevresinde ödem izlendi (Resim 4. 6a - 6b). Önceki gruplarda görülen gliya ayakçıklarındaki genişlemenin bu grupta belirgin olarak azaldığı dikkati çekti (Resim 4. 6c).

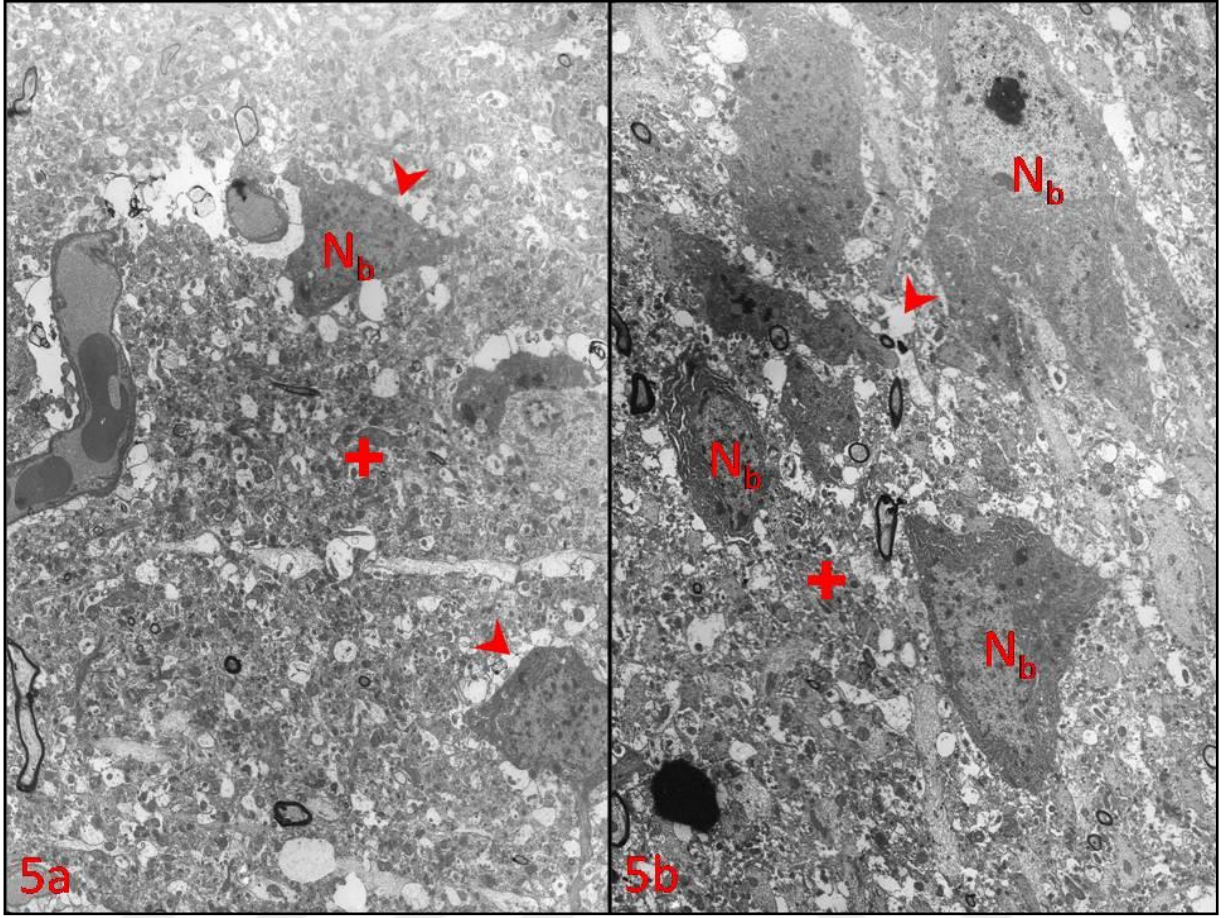
Sonuç olarak metil paratyon zehirlenmesinin beyin dokusundaki dejeneratif etkisini kan- beyin bariyerinin bozunmasına neden olarak gerçekleştirdiği görüldü. Kan- beyin bariyerinin yapısına katılan gliya ayaklarında genişleme lipid emulsiyon tedavisinde belirgin olarak azalmıştı. Bu bulgu zehirlenme olgusunda beyin dokusunun yapısal bütünlüğünün korunmasında lipid emülsiyon tedavisinin daha etkin bir yöntem olacağını düşündürdü.



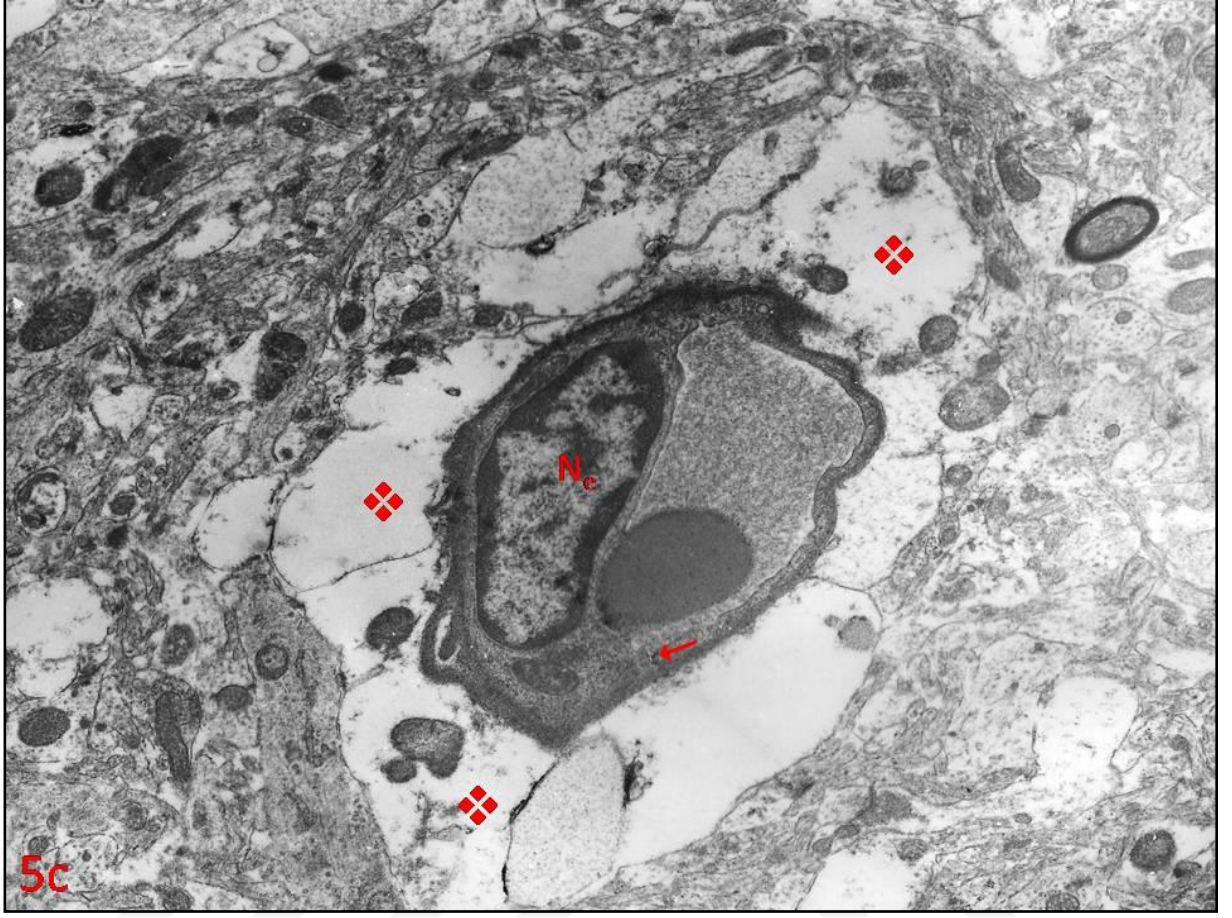
Resim 4. 4a-4b. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) - Beyin Dokusu Gri Madde: Nöron hücre çekirdekleri (N_b), perikaryon çevresindeki ödem (▶) ve nörofil (+) alanları görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 1670).



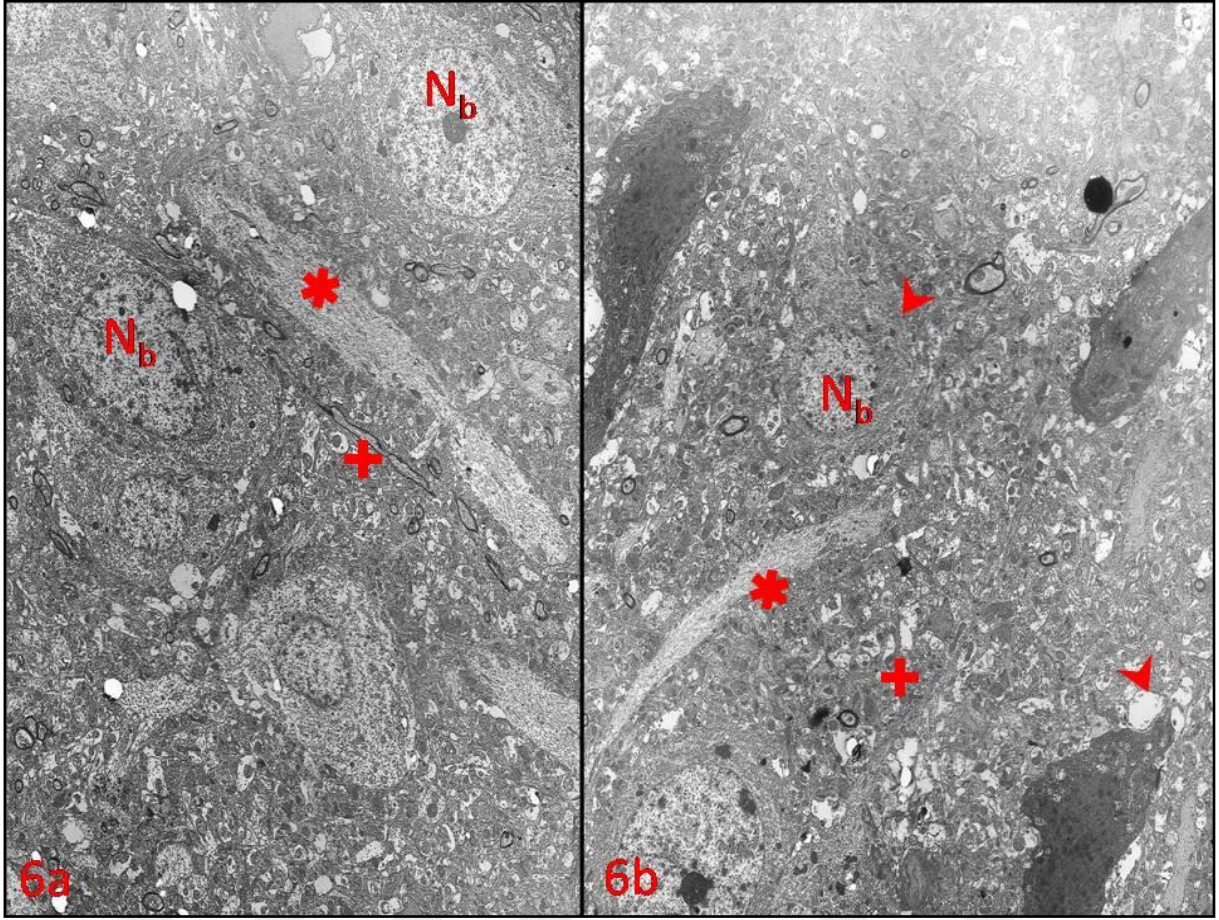
Resim 4. 4c. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) - Beyin Dokusu Kan - Beyin Bariyeri: Damar endotel hücre çekirdeği (N_e), hücreler arasındaki bağlantı birimleri (→), Gliya ayakçıklarındaki (❖) genişleme görülüyor (Uranyl Asetat- Kurşun Sitrata X 4646).



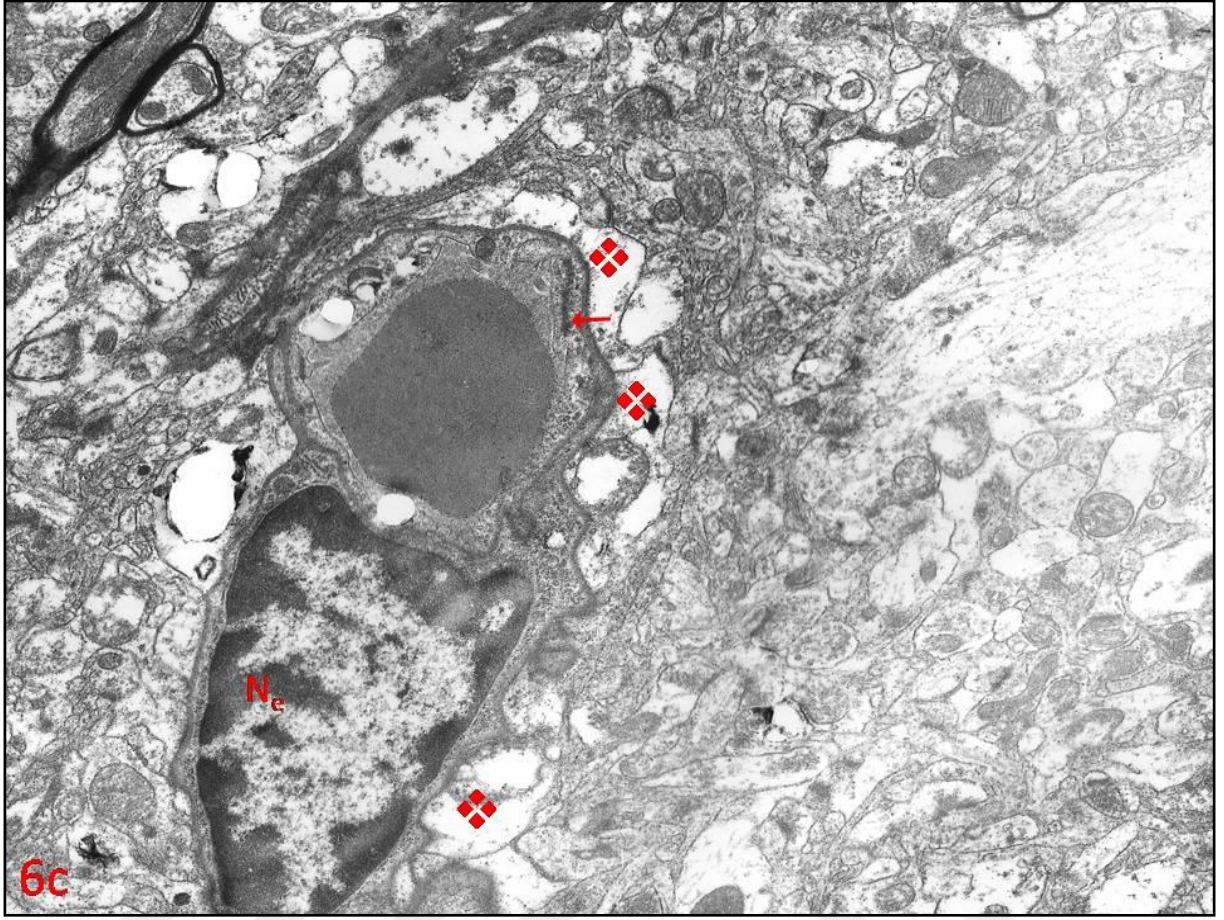
Resim 4. 5a-5b. İkinci Grup (Metil Paratiyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) Beyin Dokusu Gri Madde: Nöron hücre çekirdekleri (N_b), perikaryon çevresindeki ödem (▶) ve nörofil (+) alanları görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 1670).



Resim 4. 5c. İkinci Grup (Metil Paratiyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) Beyin Dokusu Kan - Beyin Bariyeri: Damar endotel hücre çekirdeği (N_c), hücreler arasındaki bağlantı birimleri (→), Gliya ayakçıklarındaki (❖) genişleme görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 6000).



Resim 4. 6a-6b: Üçüncü Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu)
Beyin Dokusu Gri Madde: Nöron hücre çekirdekleri (N_b), perikaryon çevresindeki ödem (▶) ve nörofil (+) alanları görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 1670).



Resim 4. 6c. Üçüncü Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu)
Beyin Dokusu Kan - Beyin Bariyeri: Damar endotel hücre çekirdeği (N_e), hücreler arasındaki bağlantı birimleri (\rightarrow), Gliya ayakçıklarındaki (\blacklozenge) genişleme görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 6000).

4. 3. 3. Böbrek

Metil paratiyonun subletal dozda uygulandığı deney grubunda (Grup 1) böbrek ince yapısı değerlendirildiğinde doku genelinin belirgin dejeneratif özellikler sergilediği ayırt edildi. Glomerüller kapillerler, bazal membran yapısı, podosit ve mezengial hücreler dikkate alındı. Bu grupta endotel hücresi ökromatik çekirdeği ile ayırt edildi. Ancak glomerüle özgü fenestralı endotel yapısının korunamadığı belirlendi. Glomerüller bazal membranın yer yer normal yapıda olduğu görülürken, mezangial birikimin yoğun olarak izlendiği alanda bazal membran yapısının sürekliliğini yitirdiği izlendi. İntraglomerüller mezangial hücre normal çekirdek yapısı ve çevresinde yoğun madde birikimi ile ayırt edildi. Bu yapısal hasarın yaşa bağlı olarak geliştiği düşünüldüğünden tüm gruplarda yapılan değerlendirmelerde göz ardı edildi. Glomerül yapısının bir diğer önemli bileşeni olan podositlerin de normal çekirdek yapısına sahip olduğu ancak sitoplazmik içeriğin Bowman boşluğu kapladığı izlendi (Resim 4. 7a). Büyük ve küçük büyültmeli resimde glomerüller bazal membran üzerinde pedisellerin düzenli aralıklarla yerleştiği alanlar ayırt edilse de yer yer pedisellerin kaynaştığı saptandı (Resim 4. 7b). Aynı grupta tübül yapısının da oldukça dejeneratif özellikler gösterdiği belirlendi. Proksimal tübülde bazal membran yapısının ondulalı yapı sergilediği gözlenirken tübülü oluşturan hücrelerde hücre sınırlarının belirsizleştiği, sitoplazmanın yoğun matrisli mitokondriyonlarla dolu olduğu izlendi. Apikal hücre zarında mikrovilluslarda bazı alanlarda silinmenin gerçekleştiği belirlendi. Tübül lümeninde sitoplazmik artıklarla birlikte çekirdek yapısının varlığı görülürken böbrek interstisyumunda ödemin varlığı izlendi (Resim 4. 7c). Bazı alanlarda tübüleri oluşturan hücrelerde ileri derecede dejenerasyonun varlığı görüldü. Bu hücrelerde sitoplazmada birkaç mitokondriyon dışında hücre içeriğinin silindiği ve hücre içi sıvı birikiminin varlığı ayırt edildi (Resim 4. 7d).

Metil paratiyon zehirlenmesi tedavisinde atropin-pralidoksim tedavisi uygulanan 2. grupta böbrek ince kesitlerinde yaşlanmaya koşut geliştiği düşünülen subendotelyal, mezengial madde birikimi, bir önceki gruptaki gibi belirgin olarak izlendi. Küçük ve büyük büyültmeli resimlerde glomerüller endotel hücre çekirdeğinin heterokromatikleştiği, sitoplazmik içeriğinin kapiller lümenine dağıldığı ve fenestralı kapiller yapısının bu grupta da korunamadığı saptandı. Bir önceki gruptan farklı olarak

küçük ve büyük büyütmeli şekillerde glomerüler bazal membranın doku genelinde normal yapısını koruduğu ancak bazı alanlarda bazal membranın kalınlaştığı görüldü. Glomerüler bazal membran üzerinde pedisellerin bir önceki gruba karşı daha düzenli yerleşim gösterdiği saptandı. Bowman zarının paryetal yaprağının bazal membranında belirgin kalınlaşma izlenen alanlarda madde birikimi görüldü (Resim 8a-8b). Glomerüle komşu olan tübüllerde hücre bütünlüğünün korunamadığı, sitoplazmik içeriğin tübül lümenine dağılım gösterdiği ayırt edildi. Bu alanlarda krista yapıları belirgin mitokondriyonların ve lizozomların varlığı görülebildi (Resim 8c). Bir önceki grupta izlendiği gibi bazı tübül hücrelerinde belirgin hücre içi sıvı birikimi görülürken hücre sitoplazmasında az sayıda elektron yoğun matriksli mitokondriyonlar görüldü. Tübülü oluşturan hücre çekirdeklerinde karyolizis görüldü (Resim 8d).

Lipit emülsiyon tedavisinin metil paratyon zehirlenmesi üzerindeki etkilerinin incelendiği 3. grupta böbrek ince kesitlerinde doku genel görüntüsünün bir önceki gruba benzerlik gösterdiği saptandı. Glomerülden endotel hücre çekirdeklerinin heterokromatikleştiği ve sitoplazmanın kapiller lümeni kapladığı izlendi. Glomerüler bazal membranın bazı bölgelerde kalınlaştığı saptandı. Podosit sitoplazmasında elektron yoğun ve yer yer litik yapı gösteren dejeneratif çekirdek yapısı ayırt edildi. İntraglomerüler mezengiyal hücre çevresinde madde birikimi bu grupta da görüldü (Resim 9a). Büyük büyütmeli şekilde glomerülü çevreleyen alanda podosit primer uzantıların şişerek bu alanı kapladıkları görüldü (Resim 9b). Tübül yapısının bu grupta da yer yer degeneratif özellikler gösterdiği belirlendi. Proksimal tübülde mikrovillus yapısının silindiği tübülde hücre sınırlarının belirsizleştiği görülürken sitoplazmada yuvarlak mitokondriyonlar, lizozomlar ve hücre içi sıvı birikimi ve lümeninde sitoplazmik artığın varlığı gözlemlendi (Resim 9c). Bu grupta farklı alan değerlendirmesinde çekirdek yapısının ayırt edildiği proksimal tübülde hücre sitoplazmasında proksimal tübüle özgü uzamış mitokondriyonlar izlenirken hücrelerin apikal sitoplazmalarının şişerek tübül lümenini kapladıkları belirlendi (Resim 9d).

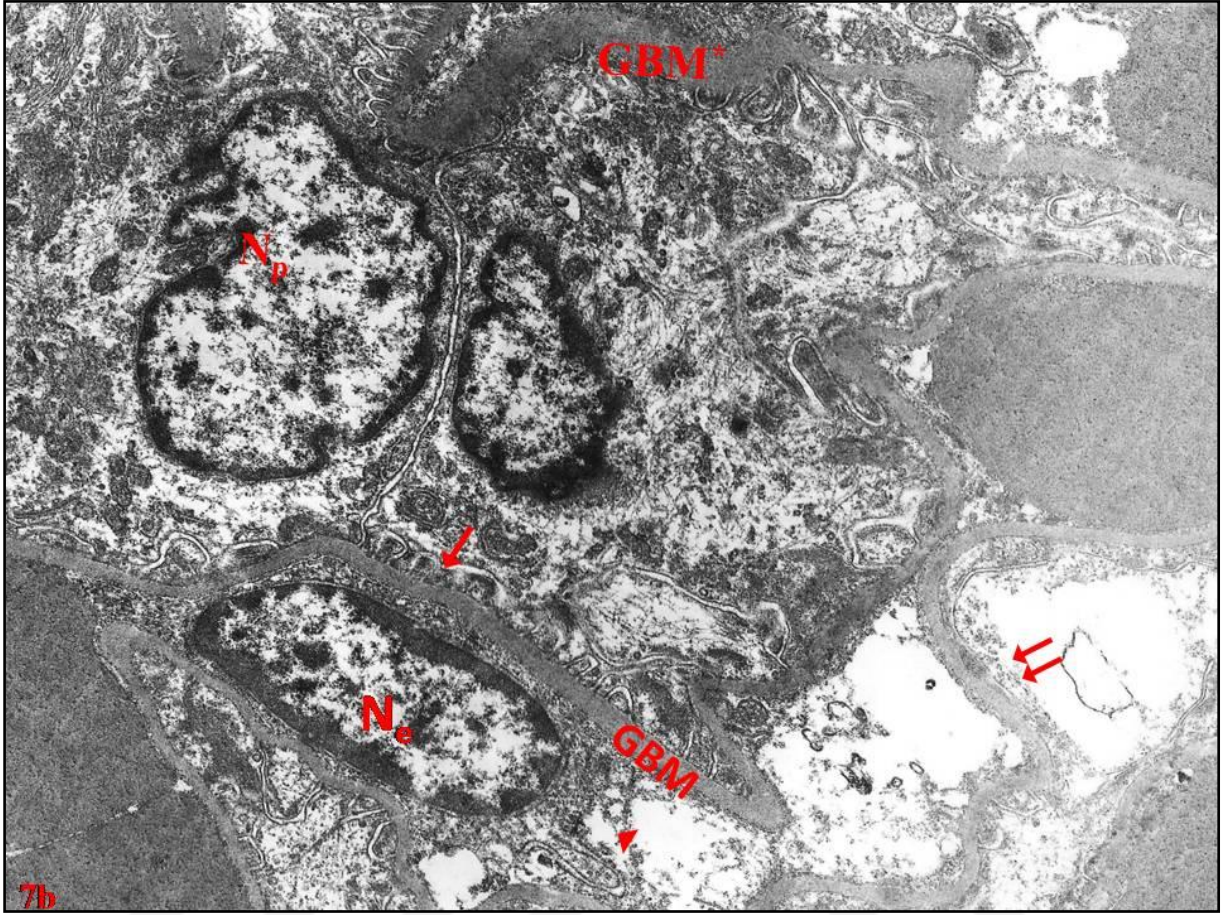
Sonuç olarak incelen dokular arasında en belirgin yapısal dejenerasyonun böbrek dokusunda olduğu saptandı. Metil paratyon zehirlenmesinin doku genelinde glomerüler endotel yapısının hasarına yol açtığı ve uygulanan tedavi yöntemlerinin bu yapısal hasar üzerinde herhangi olumlu bir etki göstermediği belirlendi. Glomerüler alanda izlenen bir diğer yapısal değişiklik filtrasyon bariyerini oluşturan pedisel

düzenlenimin dejenarasyonuydu. Pedisellerin normal düzenlenimin korunmasında uygulanan lipid emulsiyon yönteminin daha etkin olduğu saptandı. Bütün gruplarda tübüllerde belirgin yapısal bozunma izlenmesine karşın tübül doğal yapısının yine geleneksel tedavi ile lipid emulsiyon tedavisi uygulanan grupta göreceli olarak korunduğu belirlendi.

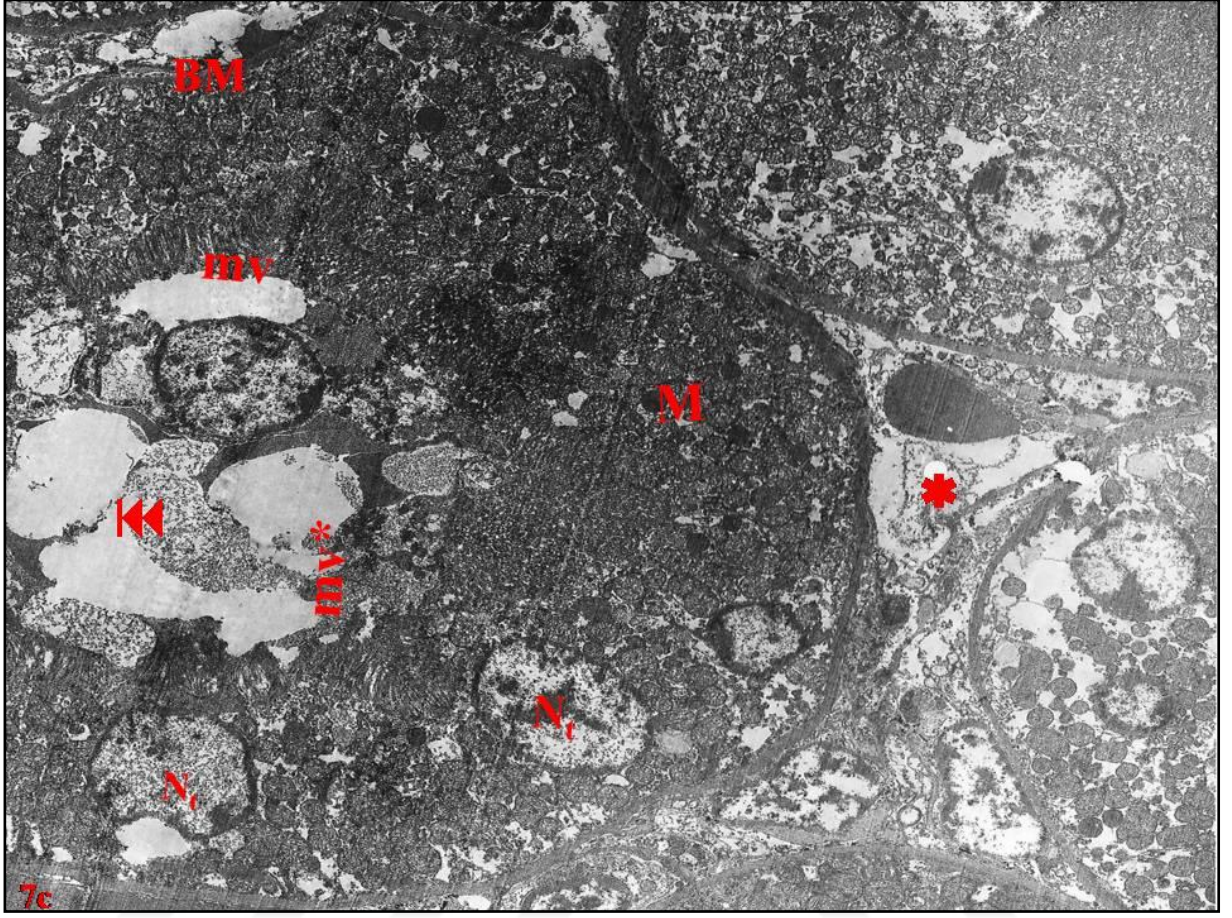




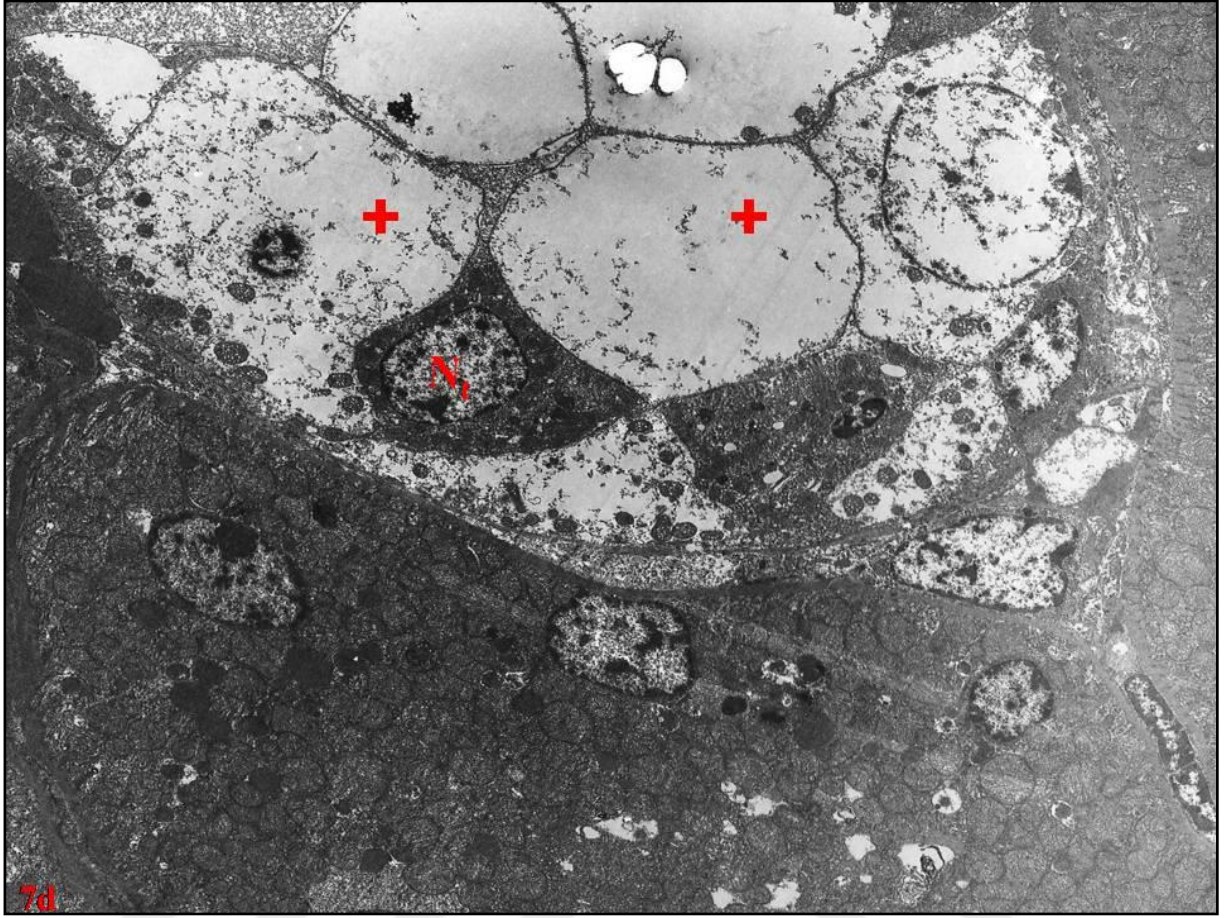
Resim 4. 7a. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi: Glomerüler endotel çekirdeği (N_e), endotel sitoplazması (▶), intraglomerüler mezangial hücre çekirdeği (N_m), mezangial birikim (◆), podosit hücre çekirdeği (N_p), bowman boşluğunu kaplayan podosit hücre sitoplazması (▶), normal düzenlenimdeki glomerüler bazal membran, (GBM), düzenli yerleşim gösteren pediseller (→) ve pedisellerin silindiği alanlar (⇔) görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 2156).



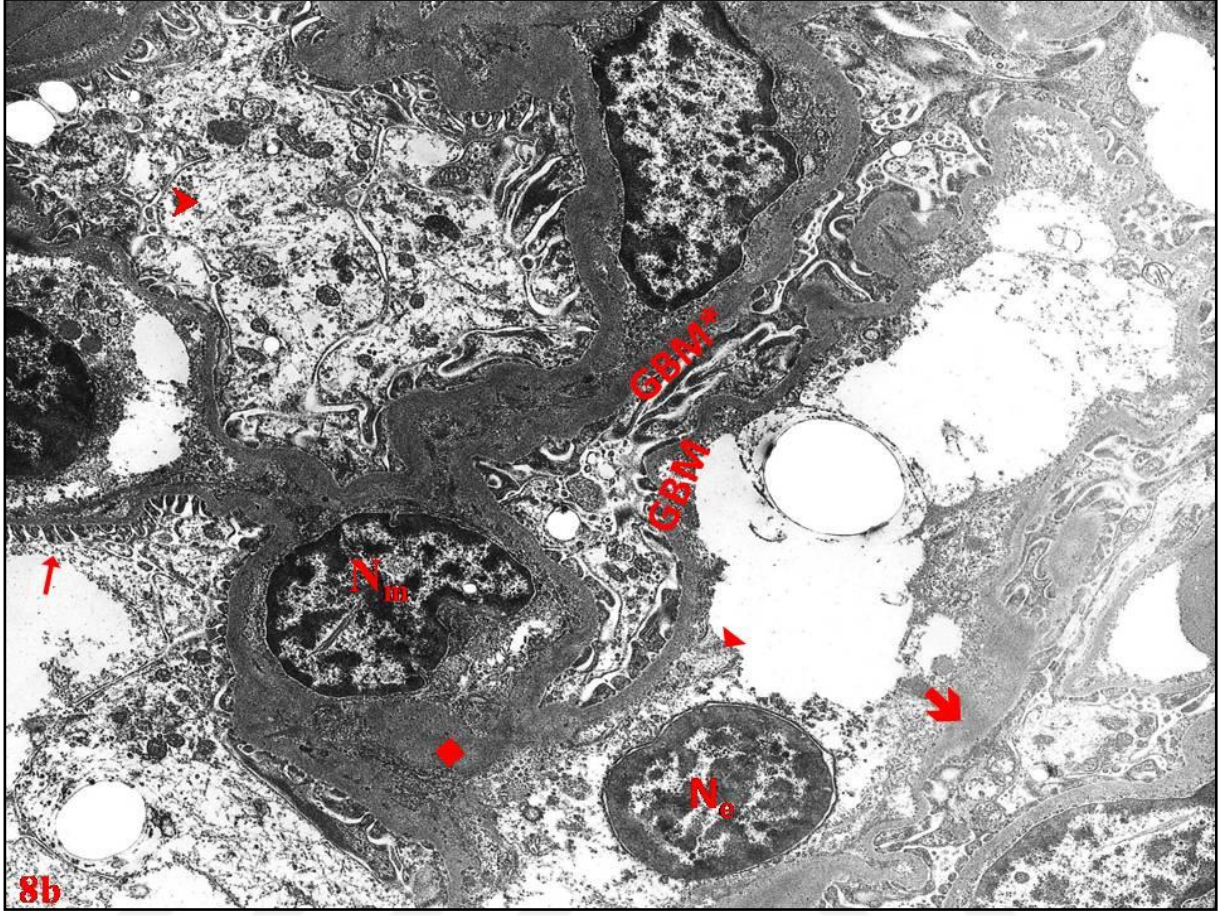
Resim 4. 7b. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi: Glomerüler endotel çekirdeği (N_e), endotel sitoplazması (▶), podosit hücre çekirdeği (N_p), podosit hücre sitoplazması (►), normal düzenlenimdeki glomerüler bazal membran, (GBM), Glomerüler bazal membranın kalınlaştığı alanlar (GBM*), düzenli yerleşim gösteren pediseller (→), pedisellerin silindiği alanlar(⇔) görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 4646).



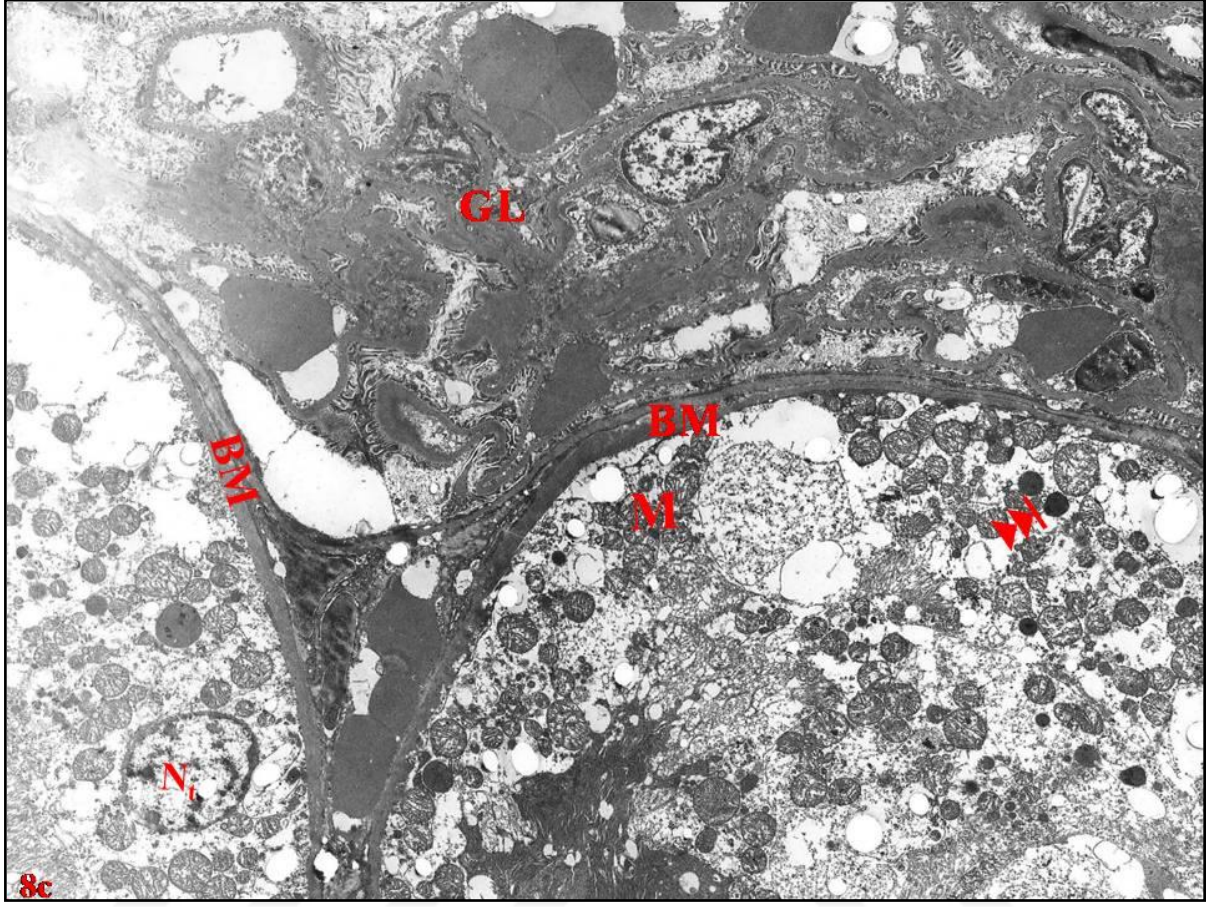
Resim 4. 7c. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) Böbrek Tübül İnce Kesidi: Tübül hücre çekirdeği (N₁), tübül sitoplazmasındaki yoğun matriksli mitokondriyonlar (M), apikal sitoplazmada mikrovillusların korunduğu alanlar (mv), mikrovillusların silindiği alanlar (mv*) ve tübül lümenindeki sitoplazmik artıklar (») görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 1670).



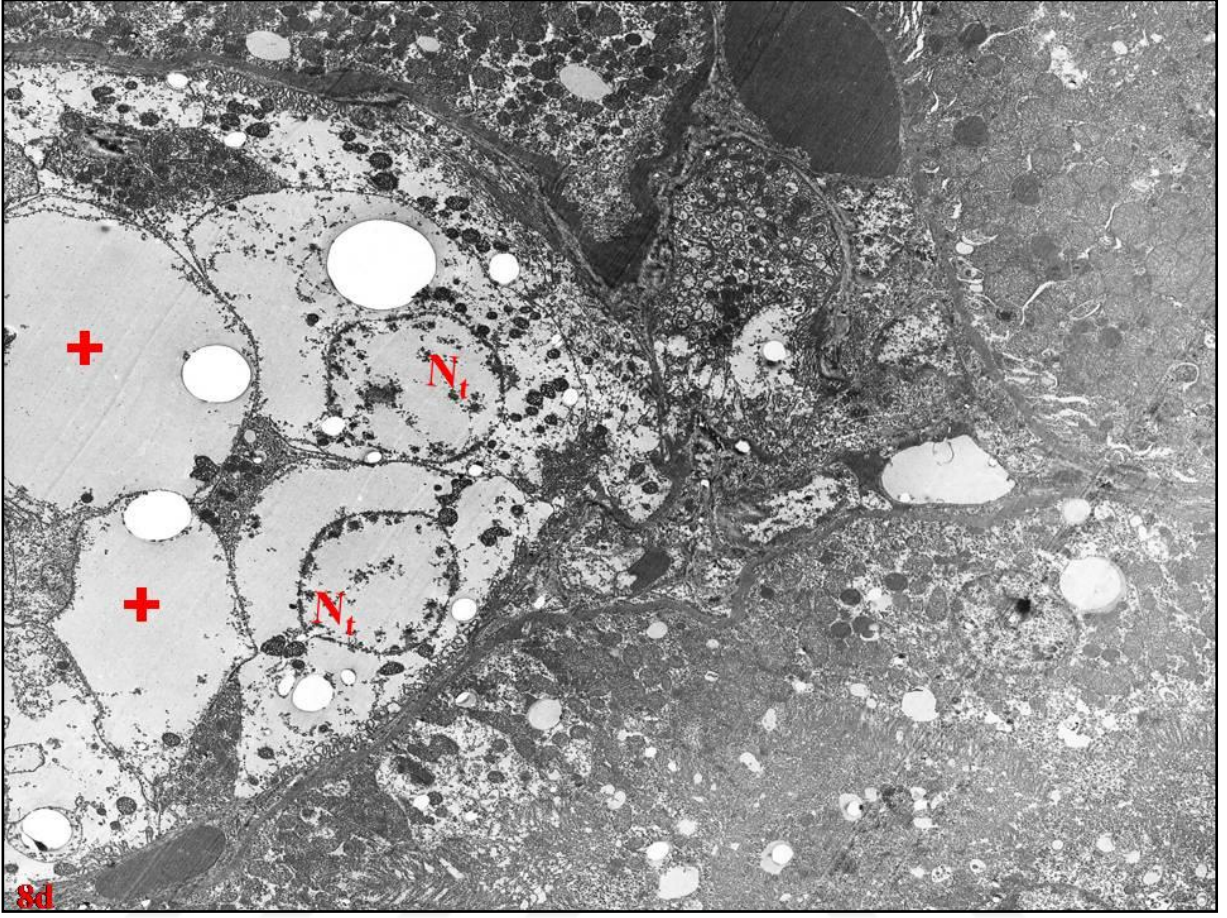
Resim 4. 7d. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) Böbrek Tübül İnce Kesidi: belirgin hücre içi sıvı birikimi (+) görülen tübülde hücre bütünlüğünü koruyan tübül hücresi ökromatik çekirdeği(N₁), ile ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 1670).



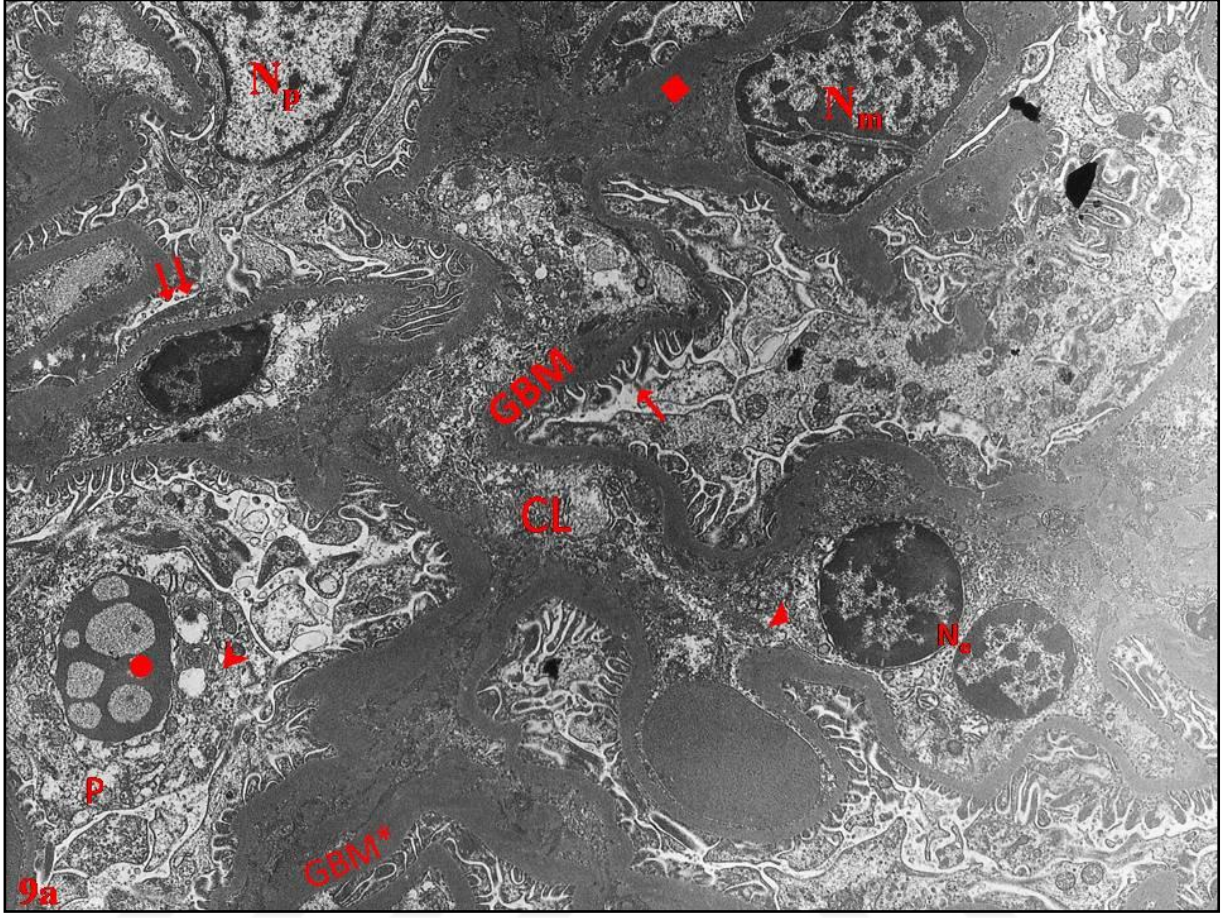
Resim 4. 8b. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi: Glomerüler endotel çekirdeği (N_e), endotel sitoplazması (▶), intraglomerüler mezangial hücre çekirdeği (N_m), mezangial birikim (◆), podosit hücre sitoplazması (▶), glomerüler bazal membran (GBM), yer yer kalınlaşan glomerüler bazal membran, (GBM*), glomerüler bazal membrandaki madde birikimi (➔), düzenli yerleşim gösteren pediseller (↔), paryetal yaprağın kalınlaşan bazal membranı (BM) görülüyor (Uranyl Asetat - Kurşun Sitrata X 3597).



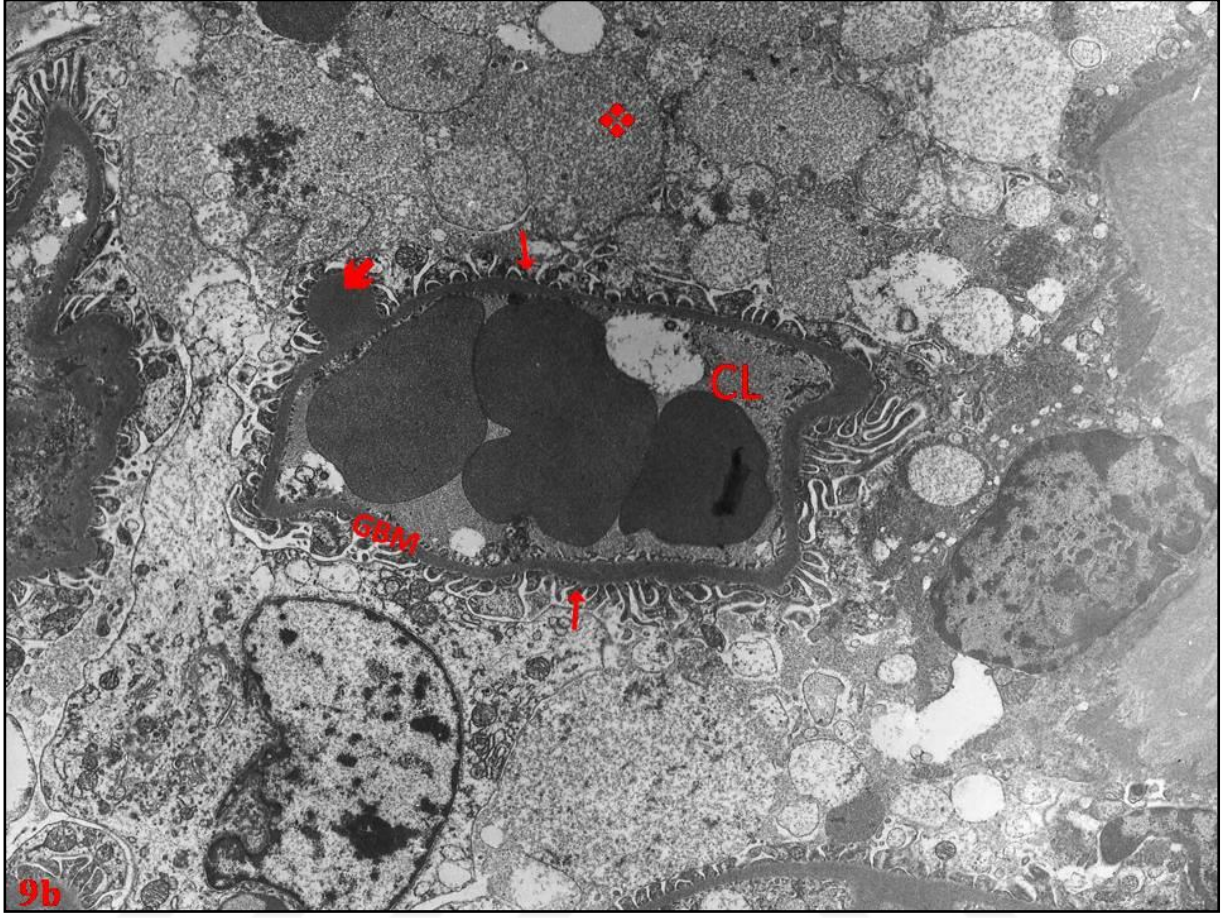
Resim 4. 8c. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) Böbrek Tübül İnce Kesidi: Glomerül (GL) komşuluğundaki tübüllerdeki degeneratif alanlar görülüyor. Tübül bazal membranı (BM), tübül hücre çekirdeği (Ni), tübül duvarında dağılmış olarak izlenen mitokondriyonlar (M) ve lizozomlar (▶▶) görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 1670).



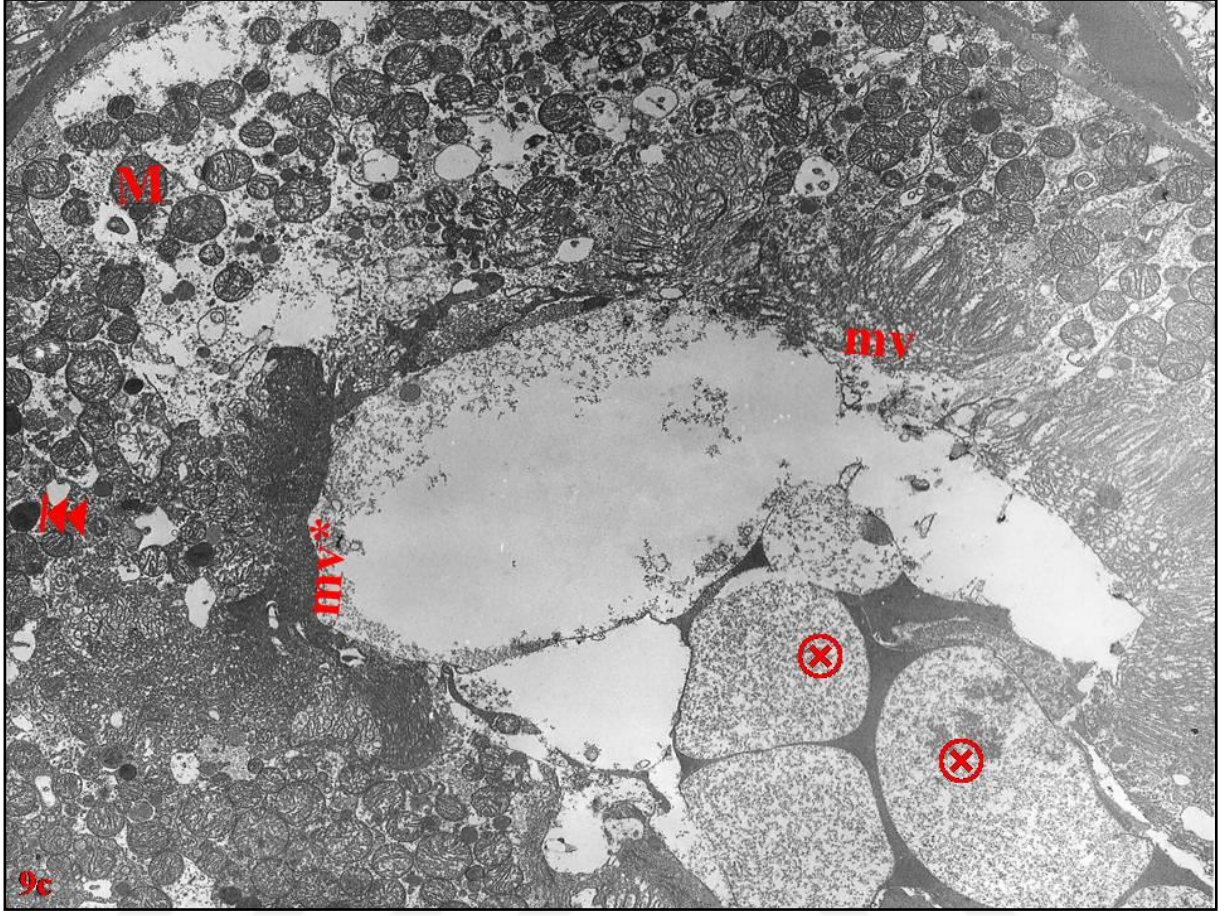
Resim 4. 8d. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) Böbrek Tübül İnce Kesidi: Belirgin hücre içi sıvı birikimi (+) görülen tübülde hücre çekirdeklerindeki karyolizis (N_t) izleniyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 1670).



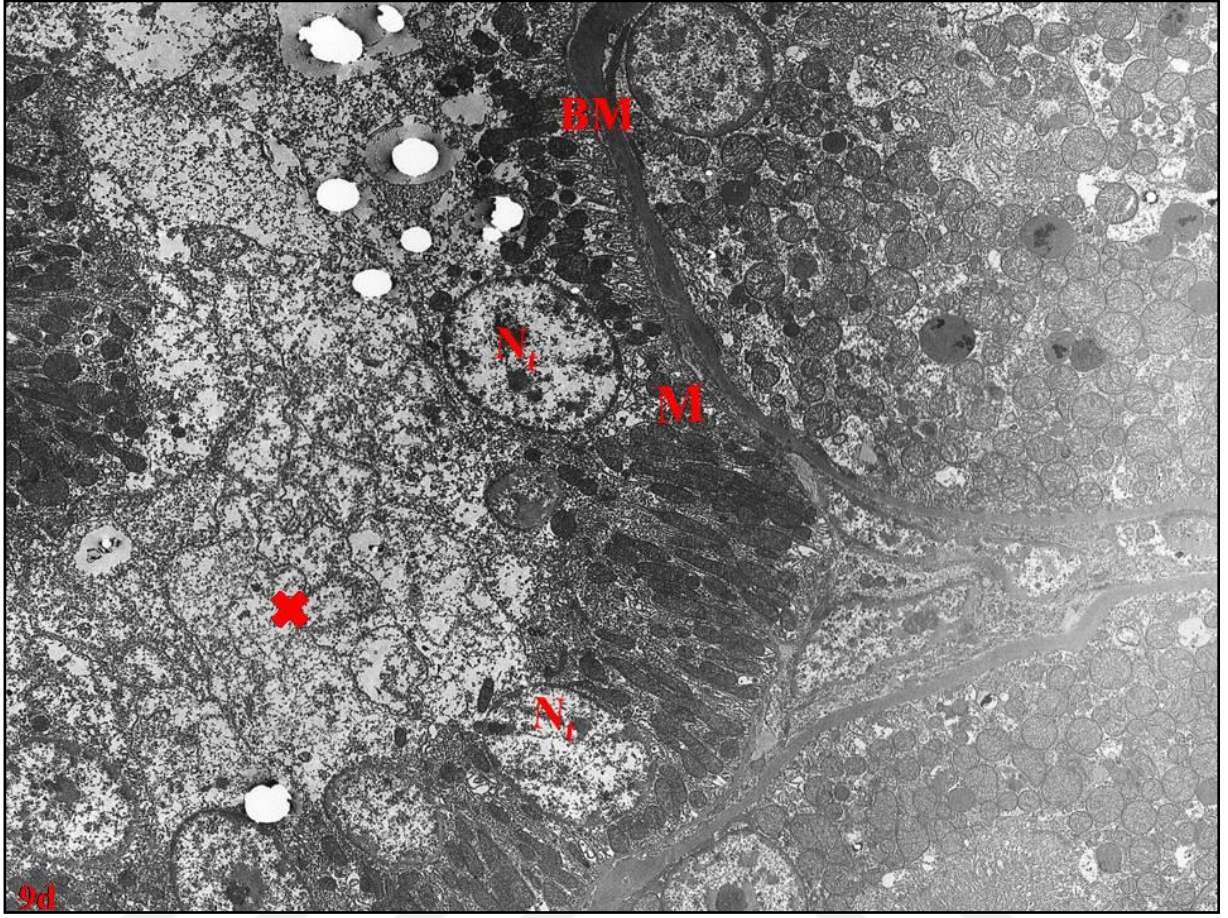
Resim 4. 9a. Üçüncü Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu) Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi: Glomerüler endotel çekirdeği (N_e), kapiller lümenine (CL) dağılmış şekilde görülen endotel sitoplazması (▶), intraglomerüler mezangial hücre çekirdeği (N_m), mezangial birikim (◆), podosit hücre sitoplazması (▶), sitoplazmatdaki dejeneratif çekirdek yapısı (●), glomerüler bazal membran (GBM), glomerüler bazal membranın kalınlaştığı alanlar, (GBM*), düzenli yerleşim gösteren pediseller (→), pedisellerin kaynaştığı alanlar(⇔) izleniyor (Uranyl Asetat - Kurşun Sitrat X 2156).



Resim 4. 9b. Üçüncü Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu)
Böbrek Glomerüler Alan İnce Kesidi: Glomerüler kapilleri sitoplazmik artıklar (❖) glomerüler bazal membranda (GBM) üzerinde düzenli yerleşen pediseller (→), glomerüler bazal membrandaki madde birikimi (➔) izleniyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 2156).



Resim 4. 9c. Üçüncü Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu)
Böbrek Tübül İnce Kesidi: Tübül duvarındaki mitokondriyonlar (M) ve lizozomlar (►►) görülüyor. Hücrelerin apikal yüzünde mikrovillusların (mv) yer yer silindiği alanlar ve tübül lümenindeki sitoplazmik artıklar (⊗) izleniyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 1670).



Resim 4. 9d. Üçüncü Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu)
Böbrek Tübül İnce Kesidi: Tübül duvarında hücreler ökromatik hücre çekirdekleri (N_i) ve sitoplazmalarındaki yoğun matriksli mitokondriyonlar görülüyor. Hücrelerin apikal sitoplazmalarının genişleyerek tübül lümenine kapladığı ayırt ediliyor. Tübül bazal membranında (BM) yer yer kalınlaşmaların şekillendiği görülüyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrat X 1670).

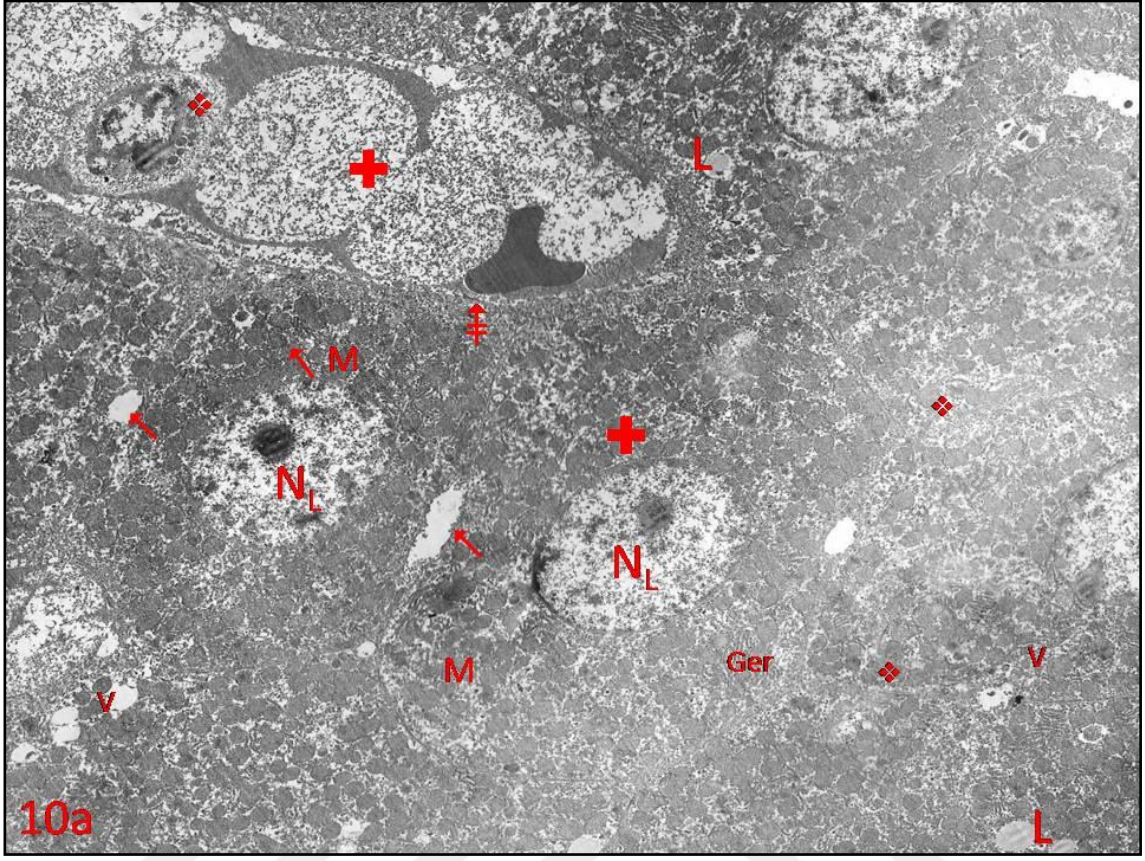
4. 3. 4. Karaciğer

Karaciğer hücreleri, safra kanalikülleri, disse aralığı ve sinozoidler değerlendirildi. Metil paratyon zehirlenmesi gerçekleştirilen grupta karaciğer hücre sitoplazmaları yoğun matriksli mitokondriyonlar ökromatinden zengin çekirdek yapısı ve belirgin çekirdekçikleriyle izlenirken bazı hücrelerin sitoplazmasında lipid damlacıkları ayırt edildi. Hücrelerin birbirine bakan yüzünde safra kanaliküllerinde genişleme ve mikrovilluslardaki silinme belirgindi. Disse aralığının genişlemiş olduğu görüldü. Sinozid lümeninin genişlediği ve lümeninde granüler materyal dolu sitoplazmik artıklarla birlikte dejeneratif hücre varlığı görüldü (Resim 4. 10a). Büyük büyültmeli resimde genişleyen sinozid lümeninde granüler görünümlü madde birikimi ve çekirdeği karyolizise uğrayan Kupffer hücresi görüldü. Heposit sitoplazmasında yer yer açılmaların varlığı saptandı (Resim 4. 10b).

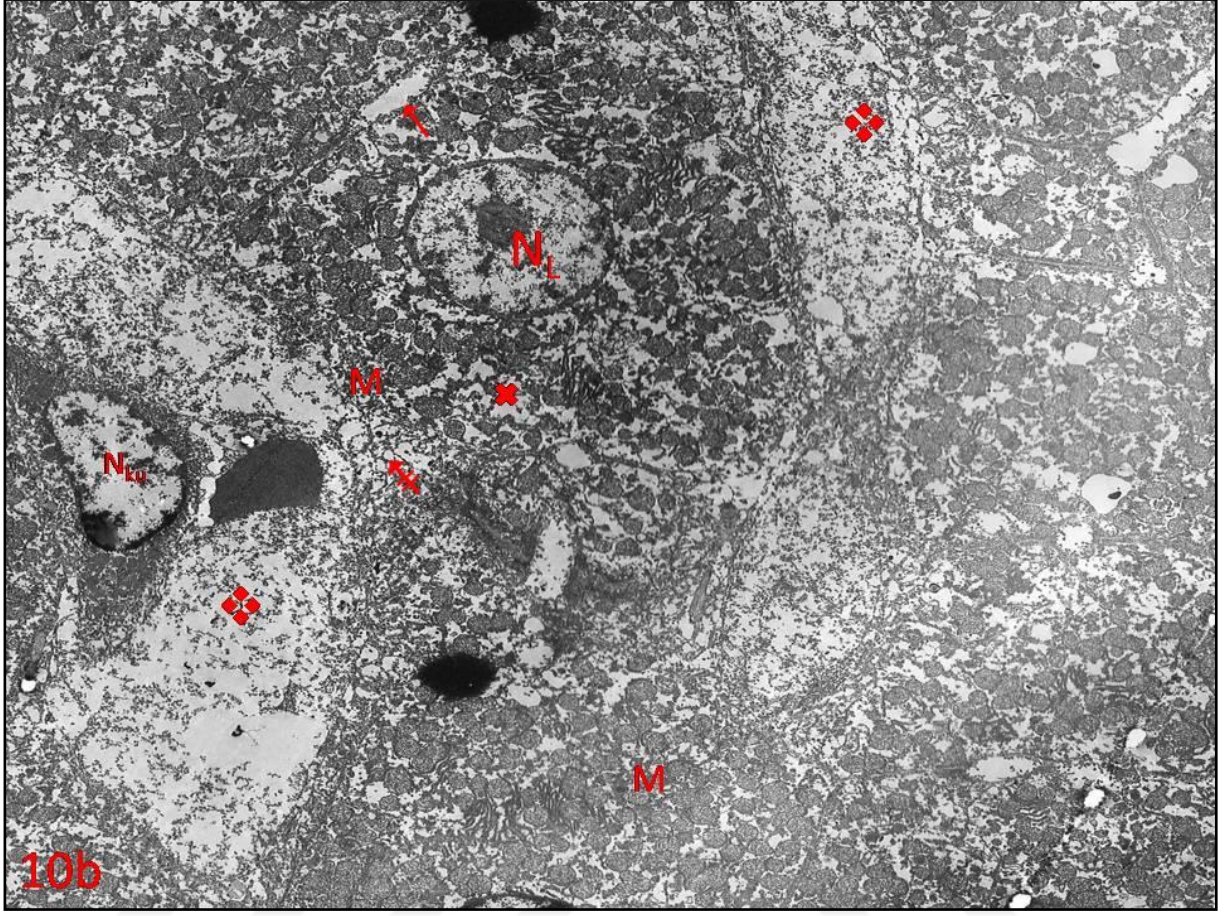
Geleneksel tedavi uygulanan grupta karaciğer hücreleri normal çekirdek yapıları, yoğun matriksli mitokondriyonları ve granüllü endoplazmik retikulumları ile ayırt edildi. Safra kanalikülleri ve Disse aralığı tedavi uygulanmayan gruba göre daha dardı. Ancak sinozoidlerde genişleme ve lümendeki granüler madde birikimi bu grupta da görüldü. Disse aralığında mikrovillus yapısı ayırt edilemedi. Bir önceki gruptan farklı olarak sinozoid çevresinde kollajen lif birikimi görüldü (Resim 4. 11a-11b).

Lipid emülsiyon tedavisi uygulanan grupta genel yapının biraz daha korunmuş olduğu görüldü. Karaciğer hücrelerindeki mitokondriyon dağılımı diğer gruplara karşın daha azdı. Safra kanalikülleri ve disse aralığı daha dardı. Bu alanlarda hepatositlerin mikrovillusları belirgin olarak izlendi. Hücre sitoplazmasında lipid damlacıkları ve vakuoler oluşumlar ayırt edildi (Resim 4. 12a-12b).

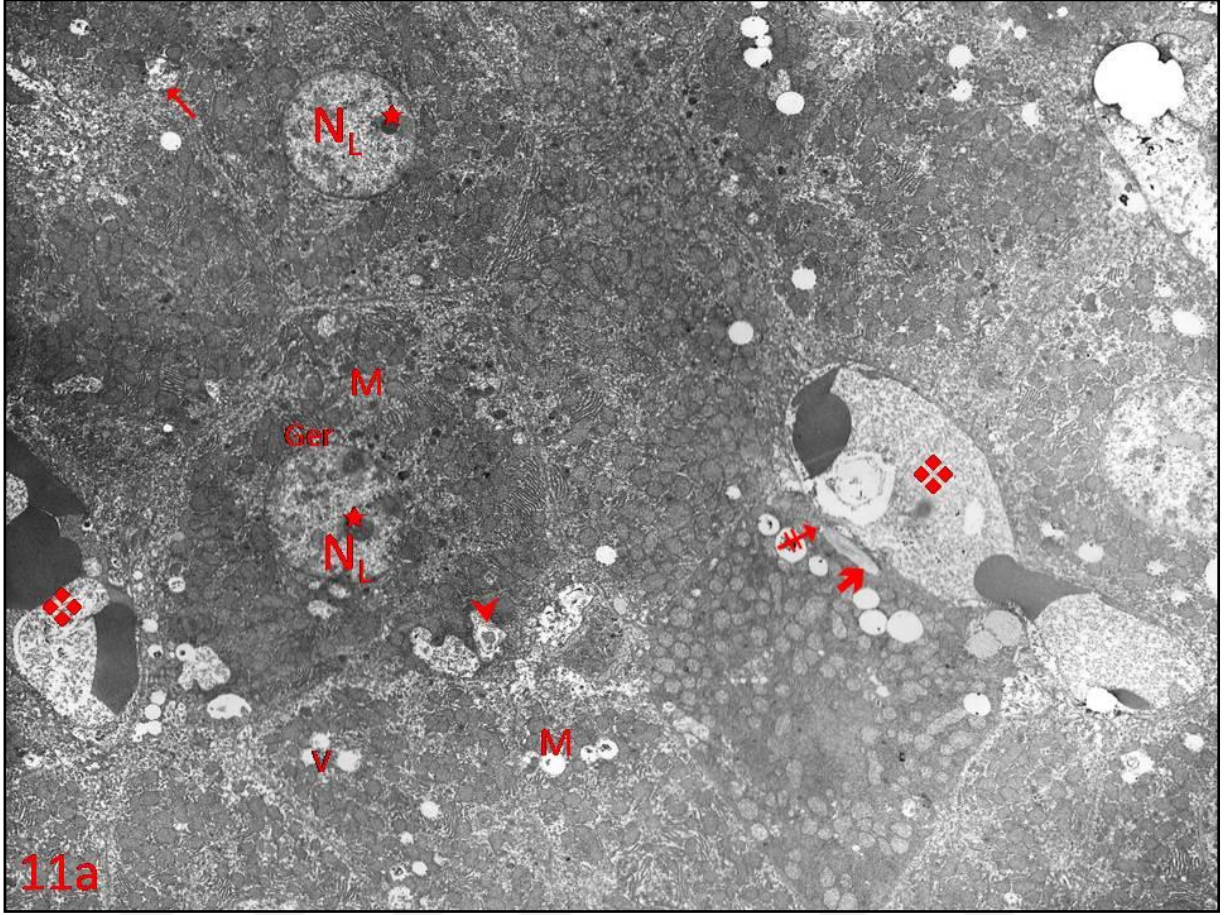
Metil paratyon zehirlenmesinin neden olduğu düşünülen safra kanalikülleri ve Disse aralığındaki genişleme ve mikrovilluslardaki silinme üzerinde atropin-pralidoksim tedavisine göre lipid emülsiyon tedavisinin daha etkin bir yöntem olduğu kanısına varıldı.



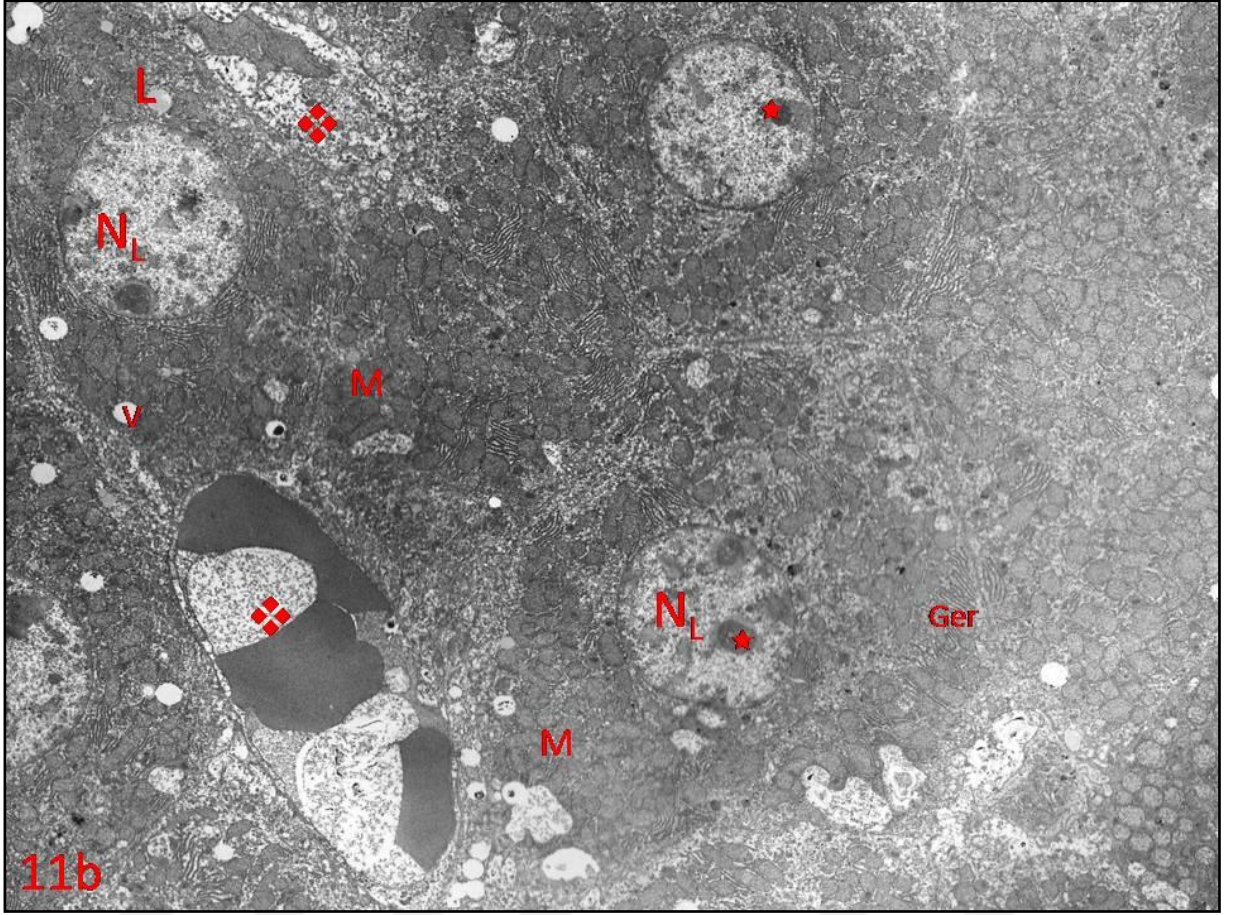
Resim 4. 10a. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) - Karaciğer İnce Kesidi: Karaciğer hücre çekirdekleri (N_L) belirgin çekirdekçik (★) yapısıyla izleniyor. Hücre sitoplazmalarında yoğun matriksli mitokondriyonlar, GER tübülüsleri (GER), vakuoller (v), lipid damlacıkları (L) izleniyor. Hücreler arası alanda genişleyen safra kanalikullerinde (→) mikrovillus yapılarının silindiği, Disse aralığında(†) ve sinozoid genişleme görülüyor. Genişleyen sinozoid lümeninde granüler görünümlü sitoplazmik artık (+) ve dejenratif hücre (❖) ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 1293).



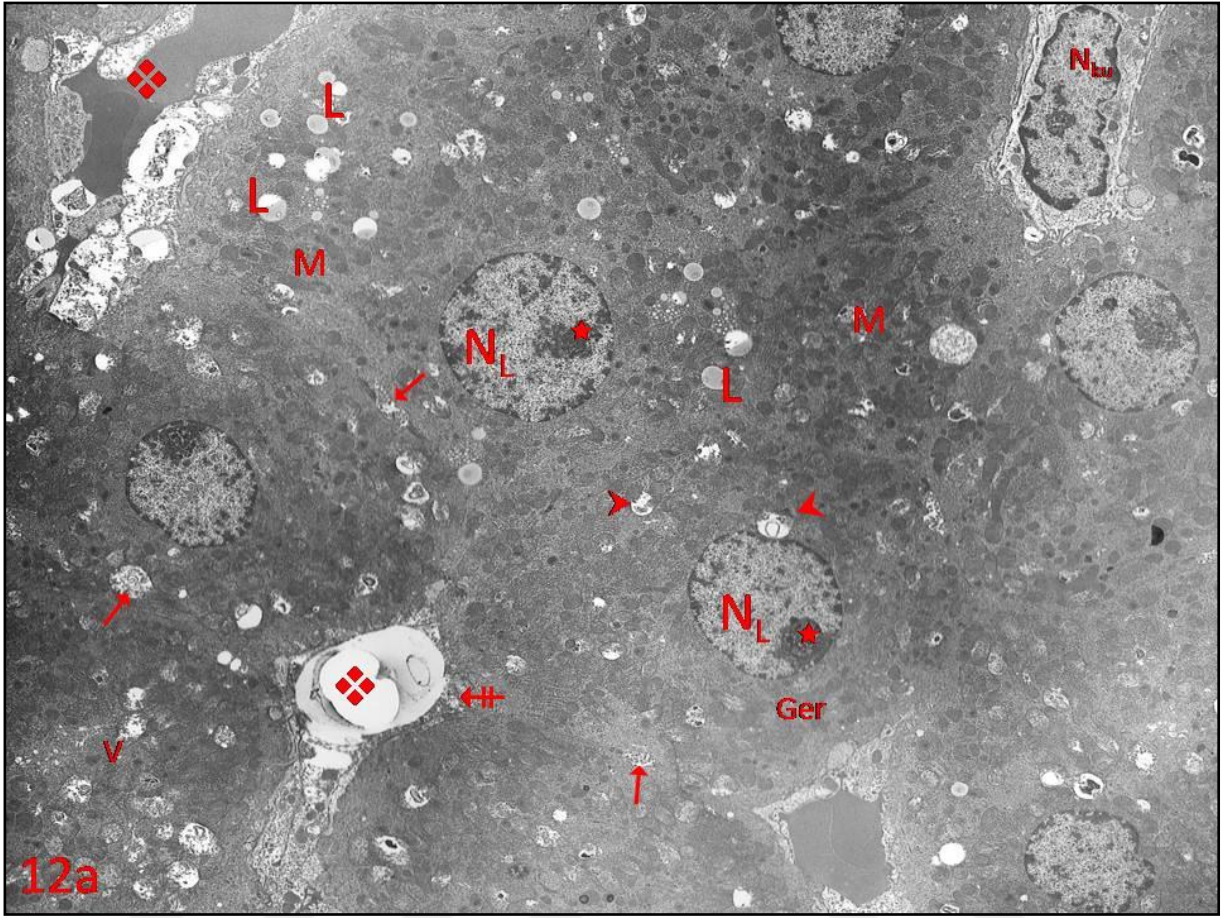
Resim 4. 10b. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) - Karaciğer İnce Kesidi: Büyük büyültmede karaciğer hücre çekirdeği (N_L). Hücre sitoplazmalarında yoğun matriksli mitokondriyonlar yer yer açılmalar (✱) izleniyor. Hücreler arası alanda genişleyen safra kanalikullerinde (→) mikrovillus yapılarının silindiği, Disse aralığında(‡) ve sinozoid genişleme görülüyor. Genişleyen sinozoid lümeninde granüler görümlü sitoplazmik artık (⋄) ve dejenratif Kupffer hücresi (N_{Ku}) ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 1670).



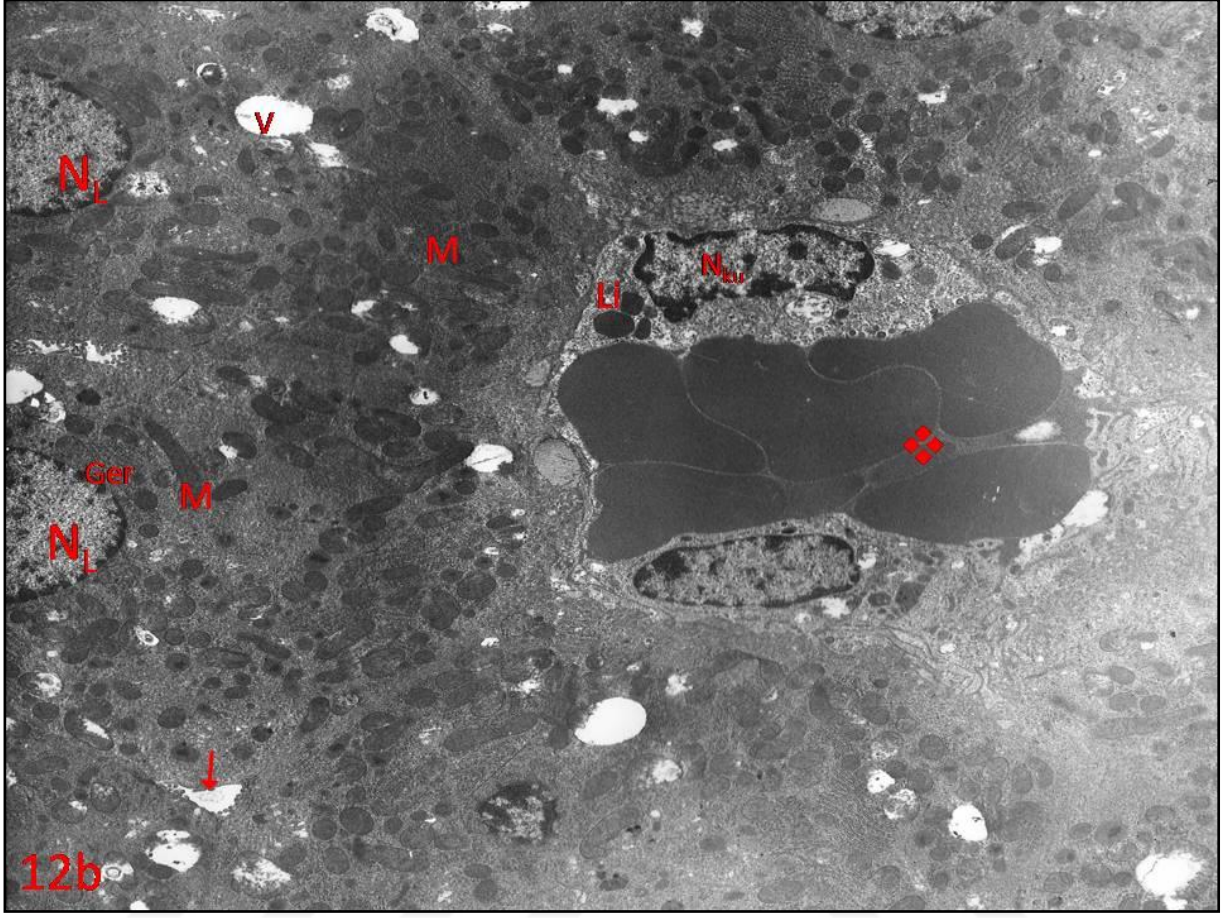
Resim 4. 11a. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) - Karaciğer İnce Kesidi: Karaciğer hücre çekirdekleri (N_L) belirgin çekirdekçik (★) yapısıyla izleniyor. Hücre sitoplazmalarında yoğun matriksli mitokondriyonlar, GER tübülsleri (GER), vakuoller (v) izleniyor. Hücreler arası alanda normal yapıdaki safra kanalikullisi lümenindeki mikrovillus yapısıyla (→) izleniyor. Hepatositler arasında yer yer dejeneartif alanlar (➤) görülüyor. Disse aralığında(⊕) kollagen lifler (➔) ayırt ediliyor. Genişleyen sinozoid lümeninde granüler görünümlü sitoplazmik artık izleniyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 1293).



Resim 4. 11b. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) - Karaciğer İnce Kesidi: Karaciğer hücre çekirdekleri (N_L) belirgin çekirdekçik (★) yapısıyla izleniyor. Hücre sitoplazmalarında yoğun matriksli mitokondriyonlar, GER tübülsleri (GER), vakuoller (v), lipid damlası (L) izleniyor. Genişleyen sinozoid lümeninde granüler görümlü sitoplazmik artık ayırt ediliyor (Uranil Asetat- Kurşun Sitrat X 1670).



Resim 4. 12a. Üçüncü Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu)
-Karaciğer İnce kesidi: Karaciğer hücre çekirdekleri (N_L) belirgin çekirdekçik (★) yapıyla izleniyor. Hücre sitoplazmalarında yoğun matriksli mitokondriyonlar, GER tübülüsleri (GER), vakuoller (v), lipid damlacıkları (L) ve dejeneratif açılmalar (►) izleniyor. Hücreler arası alanda normal yapıdaki safra kanalikullerinde (→) mikrovilluslar görülüyor. Disse aralığı (‡), Kupffer hücresi (N_{Ku}) ve sinozoidler (❖) ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 1293).



Resim 4. 12b. Üçüncü Grup (Metil Paratiyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu)
-Karaciğer İnce kesidi: Büyük büyültmede karaciğer hücre çekirdekleri (N_L), hücre sitoplazmalarında yoğun matriksli mitokondriyonlar, GER tübülüsleri (GER), vakuoller (v) izleniyor. Hücreler arası alanda normal yapıdaki safra kanalikullerinde (→) mikrovilluslar görülüyor. Sinozoid lümeninde Kupffer hücresi sitoplazmasındaki lizozomları ile izlenirken eritosit stazı (❖) ayırt ediliyor (Uranil Asetat-Kurşun Sitrata X 2784).

4. 3. 5. Parotis

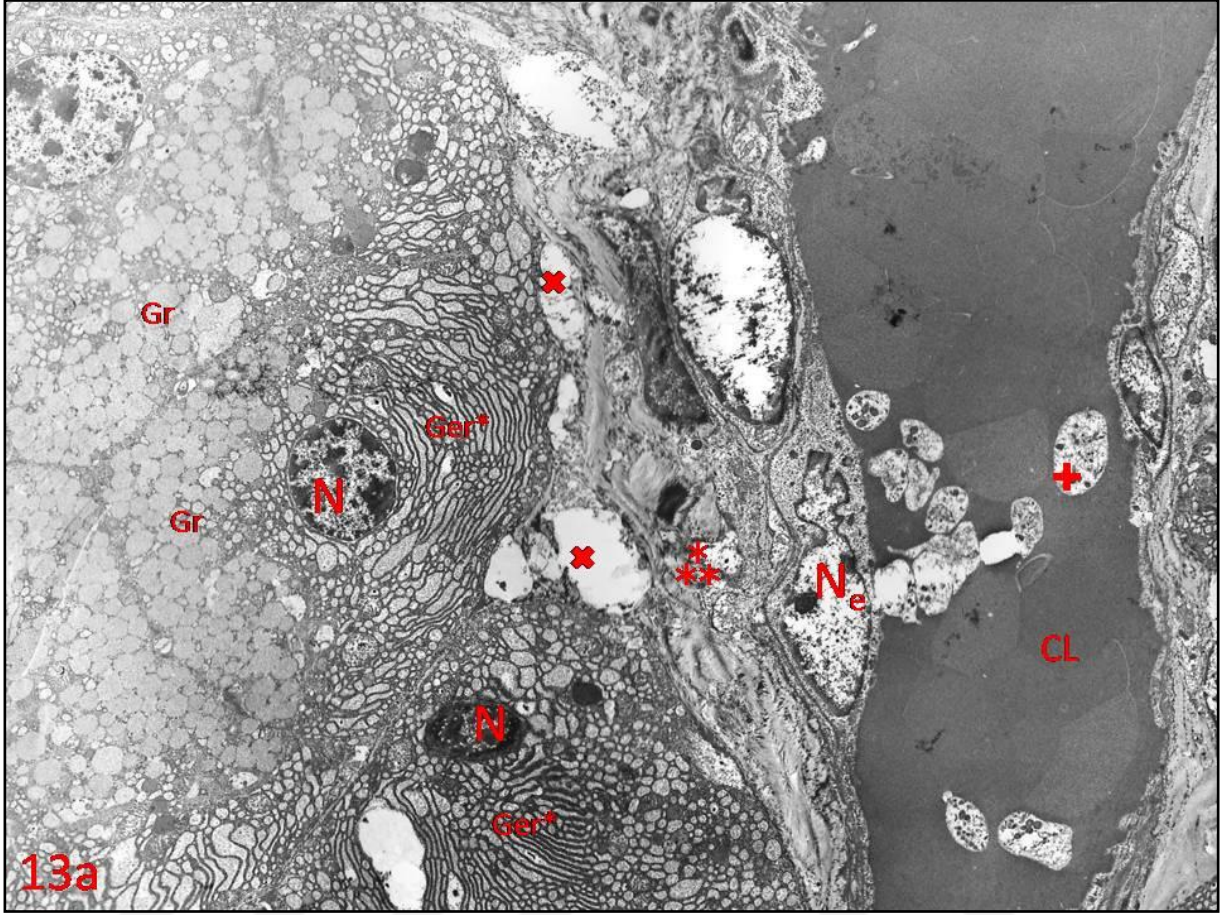
Metil paratasyonla zehirlenen 1. gruptaki ratların parotis bezinde asinüslerin ince yapısı, bağ dokusu ve salgı kanalı ince yapısı değerlendirildi.

Asinüsleri oluşturan hücrelerde ökromatik çekirdek yapıları belirgindi. Hücre sitoplazmasının salgı granülleri ve genişlemiş GER tübülüsleri ile dolu olduğu görüldü. Asiner hücreler bazal membran arasında yer yer açılmalar saptandı. Kapiller lümeninde eritrosit stazı ve endotel hücre çekirdeklerinde karyolizis saptandı. kapiller lümende ayrıca granüler madde içeren sitoplazmik artıklar izlendi (Resim 4. 13a). Salgı kanalının lümeninde genişleme görülürken hücrelerin apikal yüzünde mikrovilluslarda bazı alanlarda silinme belirgindi. Hücrelerin yan yüz özelleşmelerinin normal yapıda olduğu gözlemlendi (Resim 4. 13b).

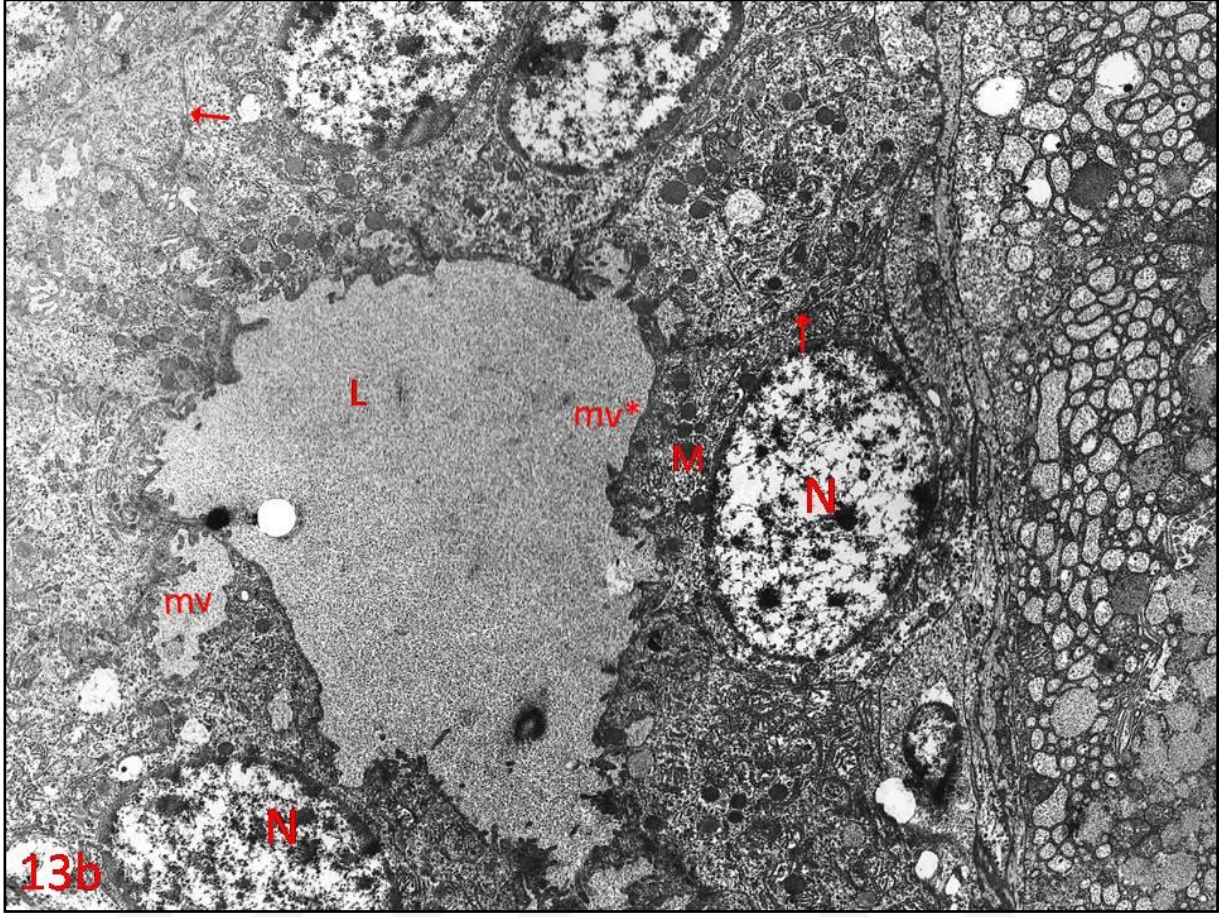
Geleneksel tedavi yöntemi uygulanan 2. grupta asiner hücrelerin çekirdeklerinde kromatin kondensasyonu ile birlikte sitoplazmada GER tübülüsleri aşırı genişlemiş oldukları belirlendi (Resim 4. 14a). Salgı kanalında lümenin bir önceki gruba karşın daha dar olduğu görülürken hücre üst yüzünde mikrovillusların korunmuş olduğu belirlendi (Resim 4. 14b).

Lipit emülsiyon tedavisi uygulanan 3. grupta asiner hücre sitoplazmasında bazı hücrelerin sitoplazmalarında granüler görünümlü madde birimleri saptandı. Asinüsler arasında tipik çekirdek yapısı ve belirgin GER tübülüsleri ile plazma hücreleri izlendi. Bağ dokusunda hücre içinde sıvı birikiminin yoğun dejenerasyonunu gösteren hücre ayırt edildi. (Resim 4. 15a). Salgı kanalı yapısının lümeninin bu grupta da genişlemiş olduğu ve mikrovillusların metil paratasyon grubuna benzer şekilde silindiği dikkati çekti. Hücreler arası bağlantı birimleri normal yapıdaydı (Resim 4. 15b).

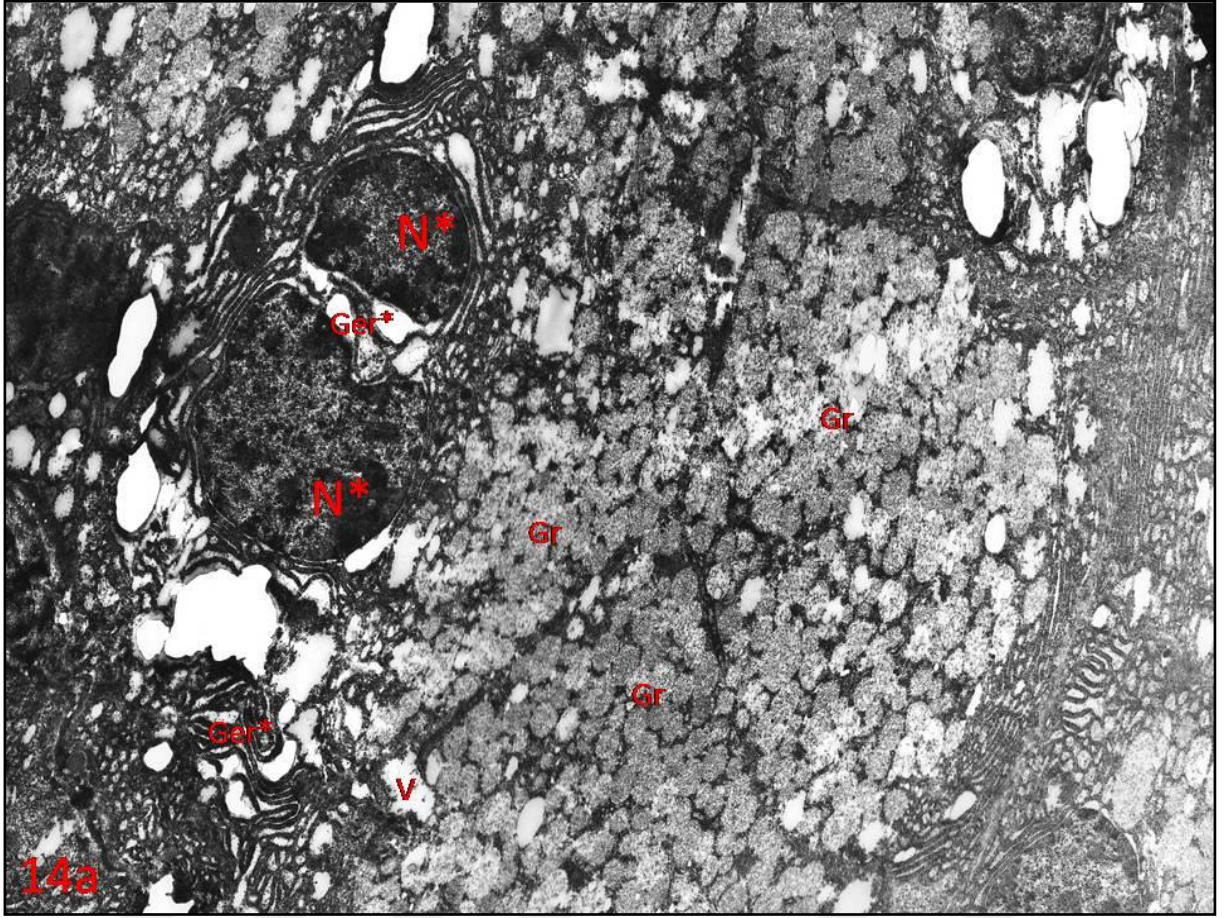
Sonuç olarak metil paratasyon zehirlenmesi ile asinüslerde görülen yapısal hasarda her iki yöntemin de etkin olmadığı izlenirken kanal yapısının yalnızca geleneksel tedavi uygulanan grupta göreceli olarak daha düzenli olduğu saptandı.



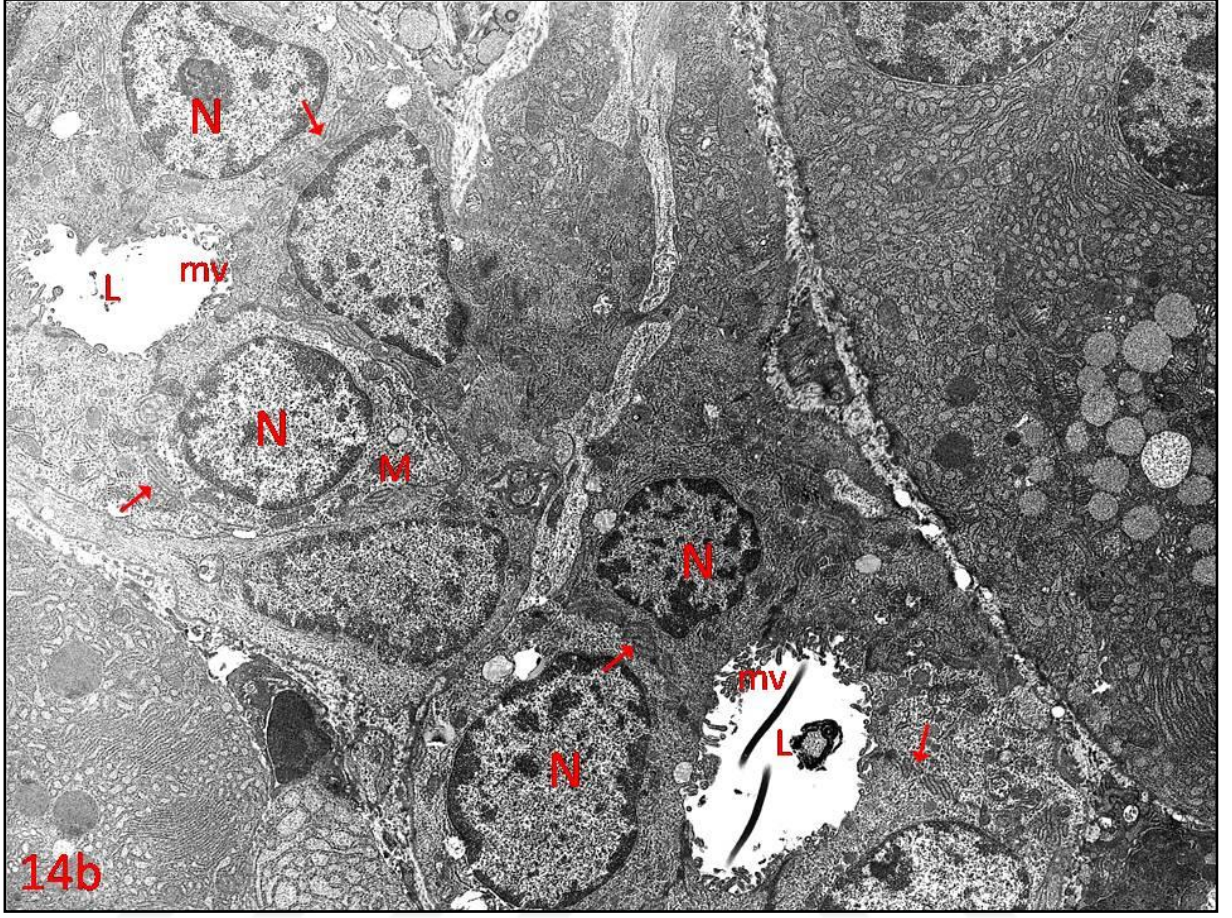
Resim 4. 13a. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) - Parotis Bezi Asinüs İnce Kesidi: Asinüsü oluşturan ökromatinden zengin asiner hücre çekirdekleri(N), sitoplazmada aktif GER tübülsleri (GER*), salgı granülleri (Gr)izlenirken hücreler ve bazal membran(BM) arasında açılmalar (x), görülüyor. Asinüsü çevreleyen bağ dokusundaki damar endotel hücre çekirdeğinde (Ne) karyolizis ve lümendeki (CL) eritrosit stazı ve platelet parçaları (+) ayırt ediliyor (Uranyl Asetat - Kurşun Sitrat X 2784).



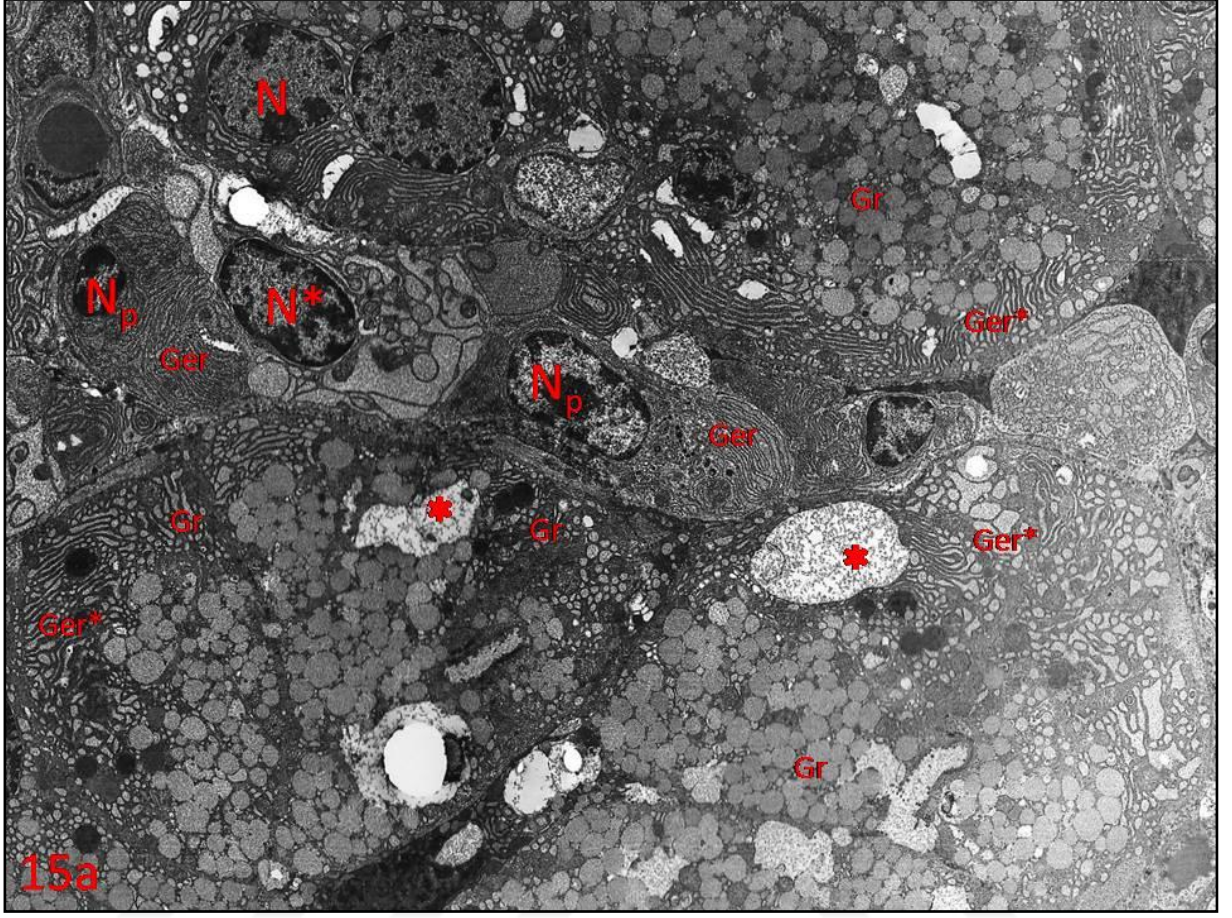
Resim 4. 13b. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) - Parotis Bezi Salgı Kanalı İnce Kesidi: Kanalı oluşturan ökromatinden zengin hücre çekirdekleri(N), sitoplazmada mitokondriyonlar ve hücre yan yüzünde normal yapıdaki bağlantı birimleri izleniyor. Salgı kanalının lümeninde (L), mikrovillusların (mv) yer yer silindiği alanlar ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 2784).



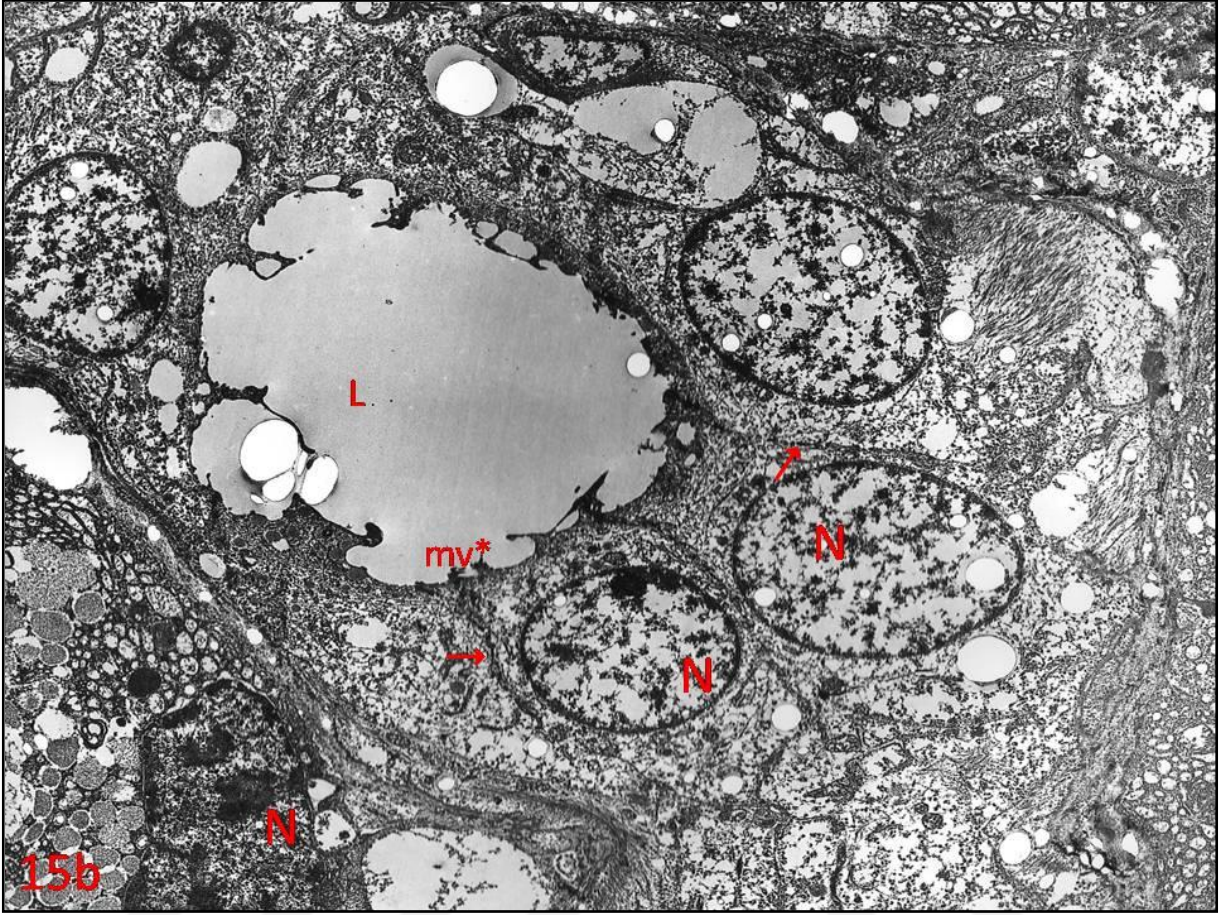
Resim 4. 14a. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin – Pralidoksim Grubu) - Parotis Bezi Asinüs İnce Kesidi: Asinüsü oluşturan kromatin kondensasyonu izlenen hücre çekirdekleri(N*), sitoplazmada genişlemiş GER tübülsleri (GER*), salgı granülleri (Gr) izleniyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 2784).



Resim 4. 14b. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin – Pralidoksim Grubu) - Parotis Bezi Salgı Kanalı İnce Kesidi: Kanalı oluşturan ökromatinden zengin hücre çekirdekleri(N), sitoplazmada mitokondriyonlar ve hücre yan yüzünde normal yapıdaki bağlantı birimleri izleniyor. Salgı kanalının lümeninde (L), mikrovillusların (mv) ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 2784).



Resim 4. 15a. Üçüncü Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu) - Parotis Bezi Asinüs İnce Kesidi: Asinüsü oluşturan asiner hücre çekirdekleri(N), sitoplazmada aktif GER tübülsleri (GER*), salgı granülleri (Gr)izlenirken bazı hücrelerin sitoplazmasında granüler madde birikimi (*) görülüyor. Asinüsler arası bağ dokusunda sitoplamalarındaki GER tübülsleri ile izlenen plazma hücreleri (Np) arasında sitoplazmasında dejeneratif değişimler sergileyen hücre yapısı (N*) dikkati çekiyor (Uranil Asetat- Kurşun Sitrat X 2784).



Resim 4. 15b. Üçüncü Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim + Lipid Emülsiyonu Grubu) - Parotis Bezi Salgı Kanalı İnce Kesidi: Kanalı oluşturan ökromatinden zengin hücre çekirdekleri(N), sitoplazmada mitokondriyonlar ve hücre yan yüzünde normal yapıdaki bağlantı birimleri izleniyor. Salgı kanalının lümeninde (L), mikrovillusların (mv) yer yer silindiği alanlar ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 2156).

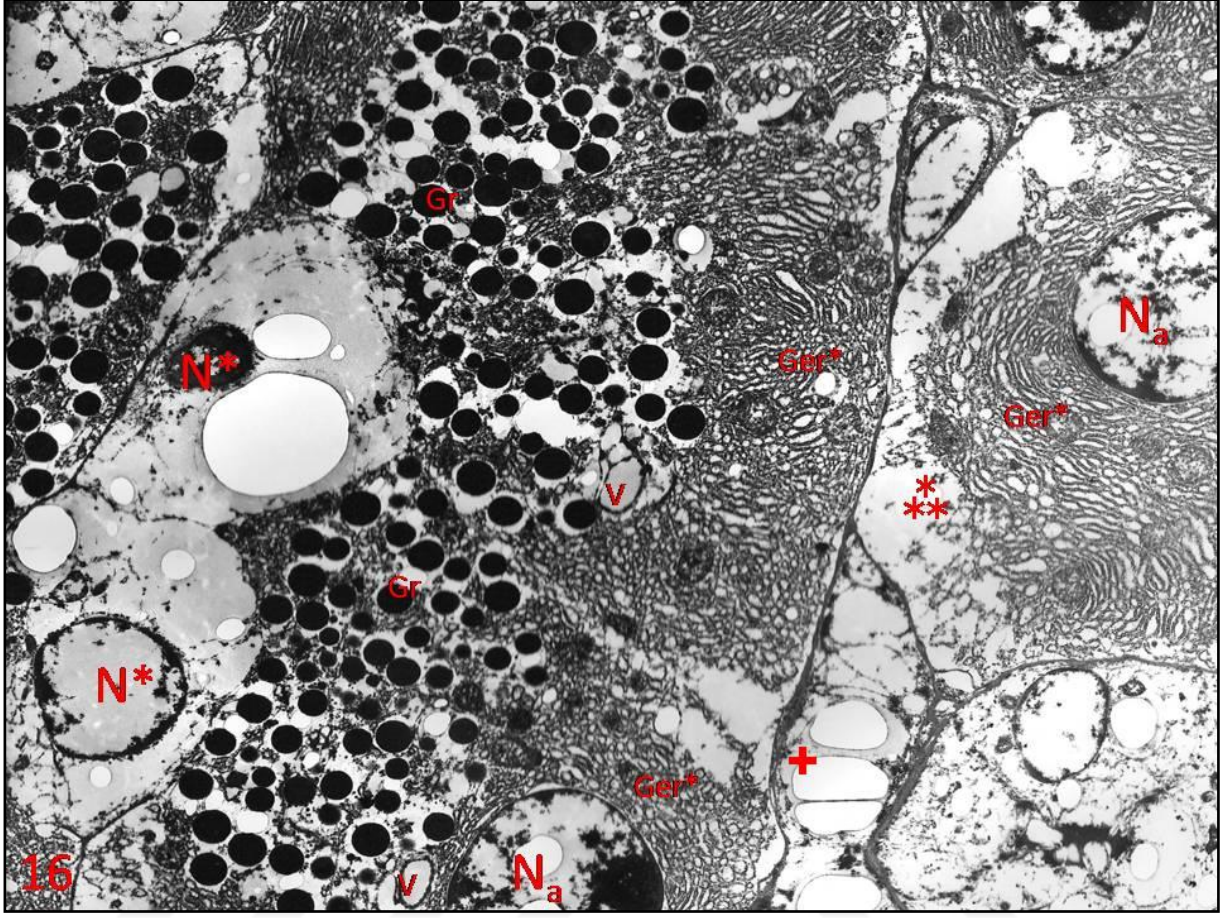
4. 3. 6. Pankreas

Metil paratyonla zehirlenmesinde pankreas asiner hücre çekirdeğinde karyoreksis görüldü. Hücre sitoplazmasında elektron yoğun zimogen granüller, aktif sentez aşamasında oldukları izlenen genişlemiş GER tübülüsleri, ve vakuoller görüldü. Bazı asiner hücreler arasında yer yer açılmalar görülürken, bazı asiner hücrelerin bazal membranla olan bağlantısını yitirdiği gözlemlendi. Asinüs lümeninde izlenen sentroasiner hücre çekirdeğinde karyolizis belirgindi. Hücre sitoplazmalarında sıvı birimi saptandı. asinüsler arasındaki bağ dokusunda ödem belirgindi (Resim 4. 16).

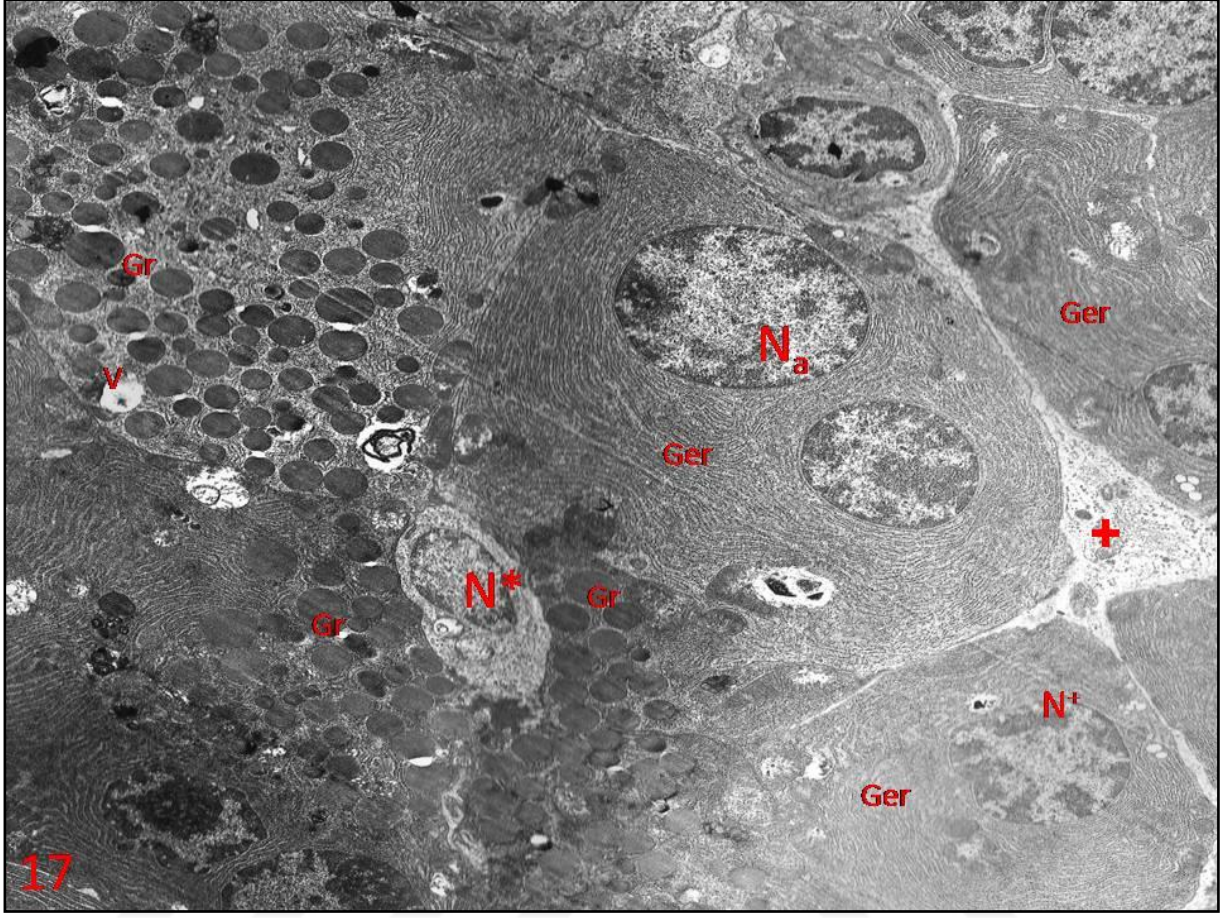
Geleneksel tedavi yönteminde pankreas asinüs yapısının biraz daha korunmuş olduğu belirlendi. Asiner hücre sitoplazmalarında GER tübülleri ve salgı granülleri ile dolu oldukları belirlendi. Hücre sitoplazmasında birkaç vakuol dışında dejeneratif bir bulgu saptanmadı. Asinüs lümenindeki sentroasiner hücre çekirdeğinin bir önceki gruba normal hücresel özelliklere sahip olduğu görüldü. Asinüsler arasındaki bağ dokusundaki ödem tedavi uygulanmayan gruba göre azalmıştı (Resim 4. 17).

Lipid emülsiyon tedavisi uygulanan grupta genel yapının metil paratyon grubuna göre biraz daha korunmuş olduğu saptandı. Diğer gruplardan ayrıcalık olarak asiner hücre sitoplazmalarında belirgin vakuolizasyon izlenirken ve asinüsler arasındaki bağ dokusunda ödem görülmedi (Resim 4. 18).

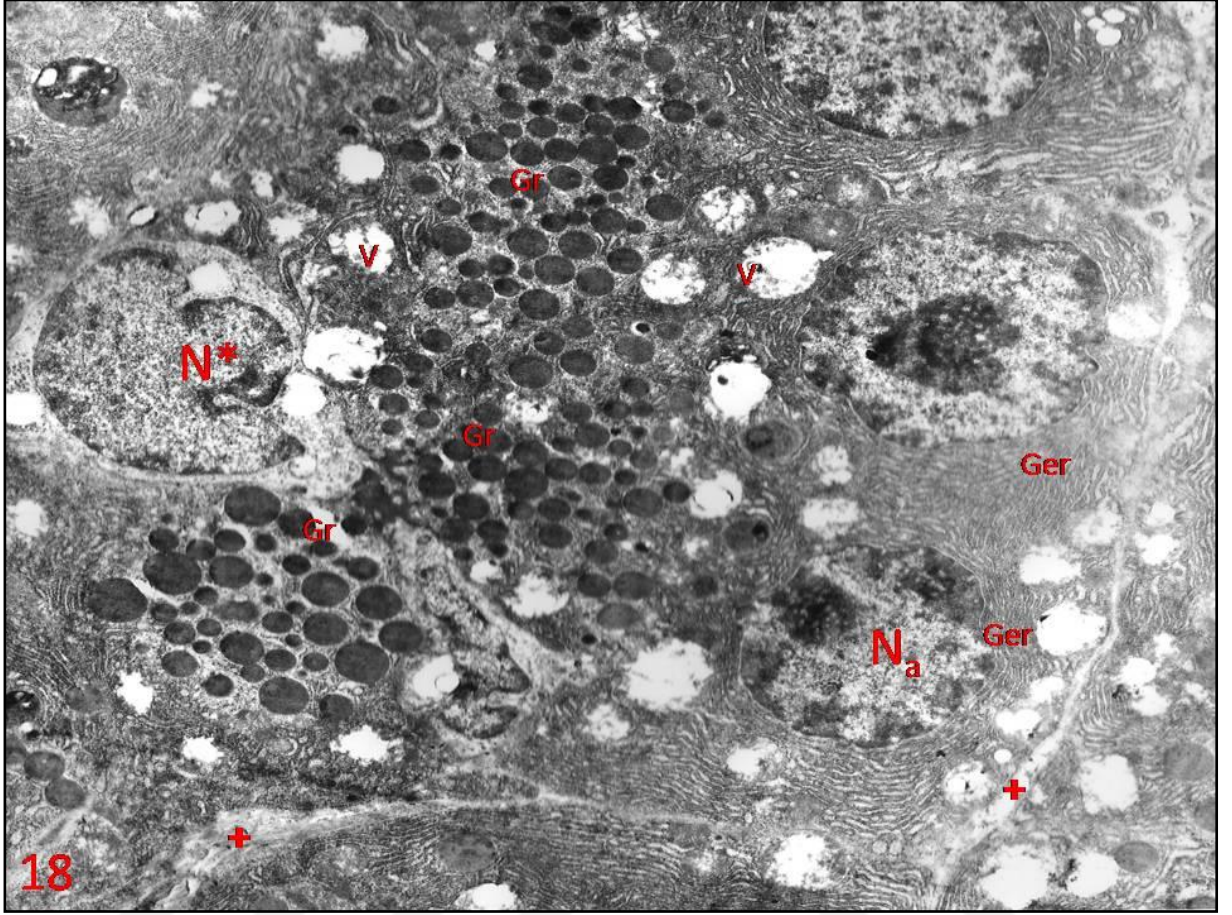
Sonuç olarak gruplar arasındaki en belirgin yapısal değişikliğin asinüsler arasındaki ödemin şekillenmesi olduğu saptandı. Geleneksel tedavi ve lipid emülsiyon tedavisinin birlikte uygulandığı grupta bağ dokusundaki ödemin azaldığı saptandı



Resim 4. 16. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) - Pankreas Bezi Asinüs İnce Kesidi: Asinüsü oluşturan hücre çekirdeğinde karyolizis (N_a), sitoplazmada aktif GER tübülüsleri (GER*), salgı granülleri (Gr) ve vakuoller (V) görülüyor. Asinüs lümenindeki sentroasiner hücre çekirdeğinde karyolizis, izlenirken hücre içi, sıvı birikimi nedeniyle sitoplazmik organeller izlenemiyor. Asinüsü çevreleyen bağ dokusunda (+) ödem izlenirken asinüs hücresinin bazalinde hücre içi sıvı birikiminin (***) belirgin olduğu görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 2784).



Resim 4. 17. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin - Pralidoksim Grubu) - Pankreas Bezi Asinüs İnce Kesidi: Asinüsü duvarındaki ökromatinden zengin hücre çekirdeği (N_a), sitoplazmayı kaplayan aktif GER tübülüsleri (GER), salgı granülleri (Gr) ve vakuol (V) görülüyor. Asinüs lümenindeki normal yapıdaki sentroasiner hücre çekirdeği (N*) görülüyor. Asinüsü çevreleyen bağ dokusunda ödem (+) ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 2784).



Resim 4. 18. Üçüncü Grup (Metil Paratiyon + Atropin – Pralidoksim + Lipit Emülsiyonu Grubu) - Pankreas Bezi Asinüs İnce Kesidi: Asinüsü oluşturan hücre çekirdeği (N_a), sitoplazmayı kaplayan GER tübülsleri (GER), salgı granülleri (Gr) ve vakuoller (V) görülüyor. Asinüs lümenindeki sentroasiner hücre çekirdeği (N*) görülüyor. Asinüsü çevreleyen bağ dokusunda diğer gruplara karşın azalan ödem (+) ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 2784).

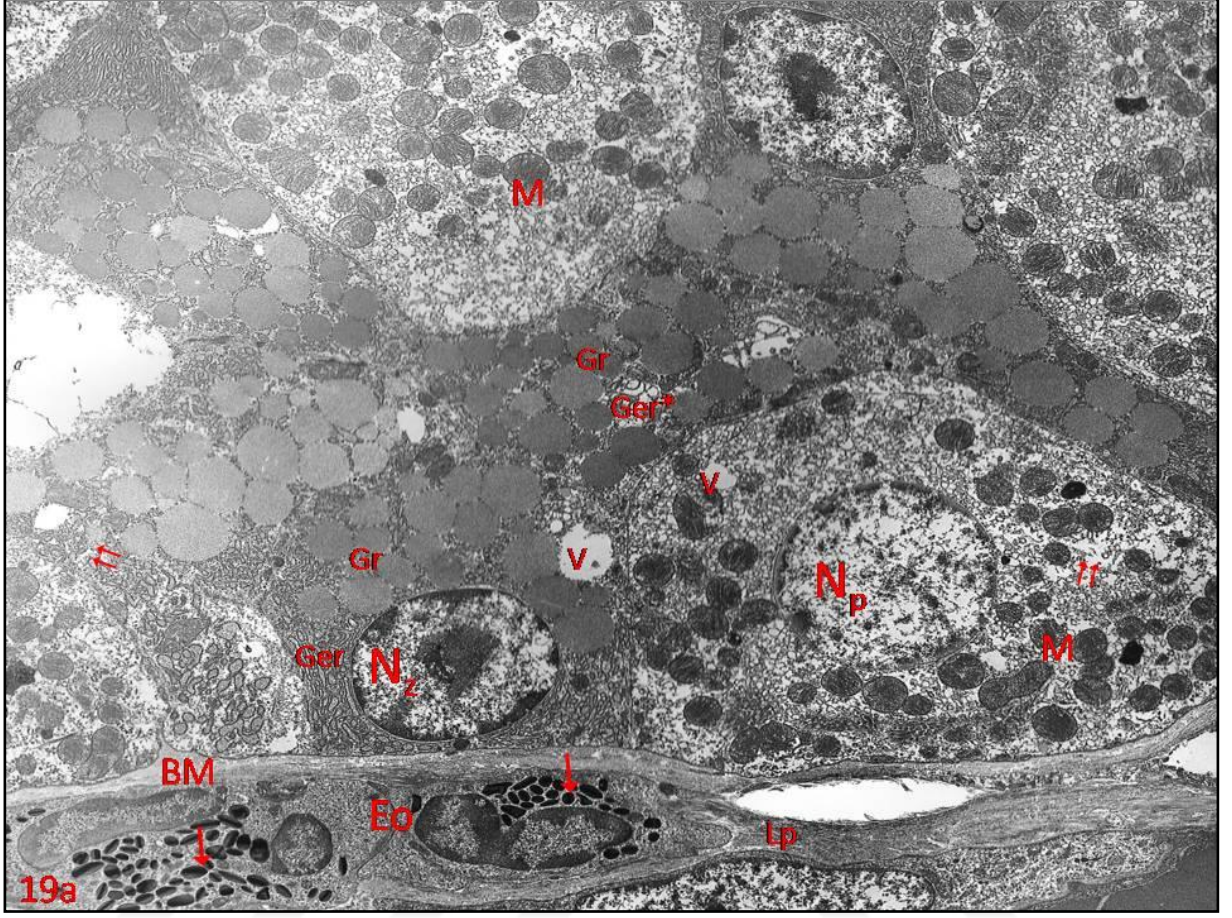
4. 3. 7. Mide

Subletal doz metil paratyon uygulanan grupta mide ince kesitinde esas hücreler, çekirdek yapıları, salgı granülleri ve GER tübüleriyle ayırt edildiler. Sitoplazmada yer yer genişlemiş GER tübüleri ve vakuol ayırt edildi. Paryetal hücreler hücre içi kanal sistemleri ve yoğun matriksli mitokondriyonları ile normal yapıda görüldü. Mide bezleri arasındaki bağ dokusunda tipik granülleri ile eozinofiller saptandı (Resim 4. 19a). Büyük büyültmeli resimde normal yapıdaki esas ve paryetal hücreler arasında hücre içinde sıvı birikimi izlenen ve normal sitoplazmik görünümünü yitiren dejeneratif hücre belirlendi. Bağ dokusunda eozinofiller ile birlikte plazma hücresi saptandı (Resim 4. 19b).

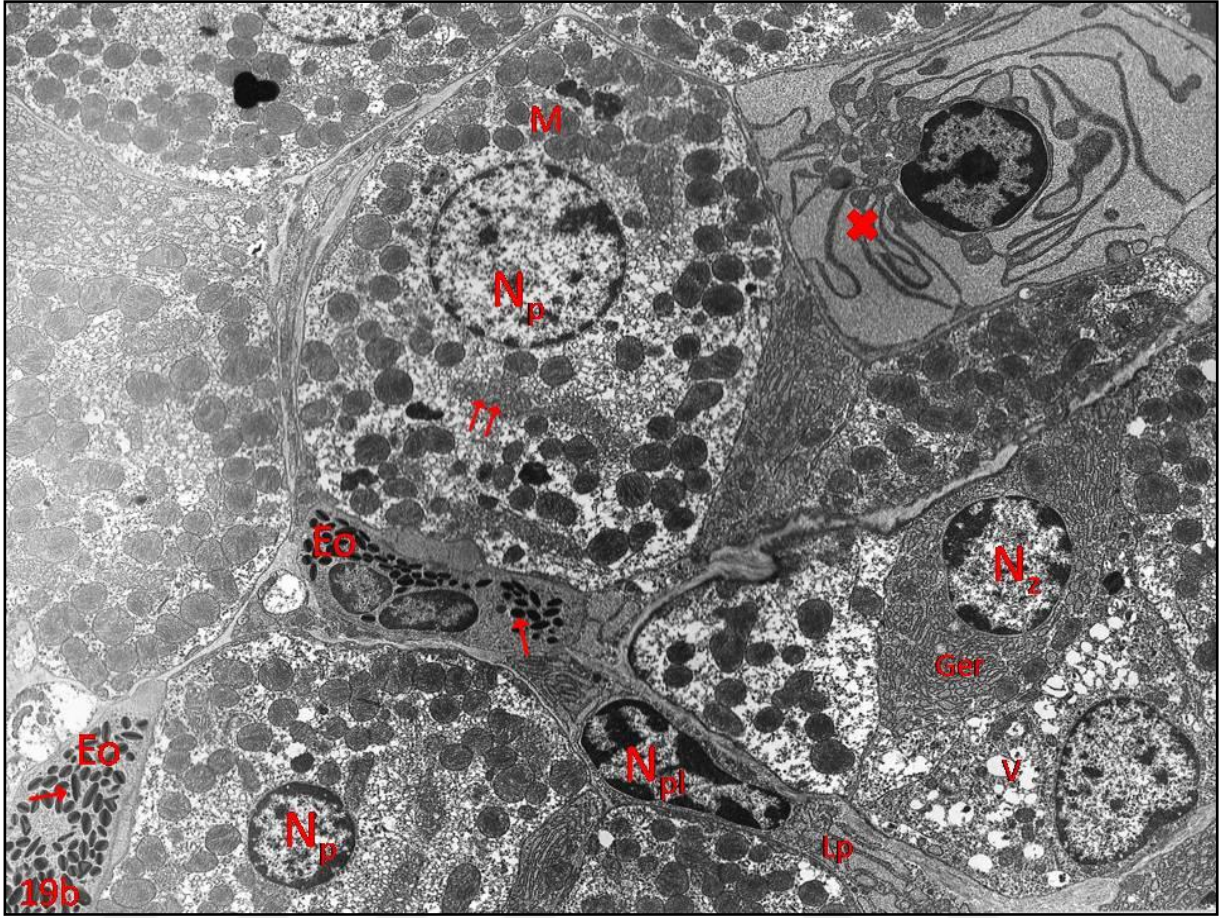
Geleneksel tedavi grubunda bir önceki gruptan farklı olarak esas hücre sitoplazmasındaki GER tübülüslerinin yer yer genişledikleri görüldü. Bazı hücre çekirdeklerinin karyolizise uğradığı izlenirken, yer yer vakuollerin şekillendiği ayırt edildi. Ara bağ dokusunda yine tipik granül yapılarıyla eozinofiller görüldü. (Resim 4. 20a-20b).

Lipid emülsiyonu tedavisi uygulanan grupta diğer iki gruba benzer bulgular saptandı. Esas hücreler ve paryetal hücreler normal yapıda izlenirken bağ dokusunda eozinofil hücreleri ve otofajik vakuol içeren dejeneratif bağ dokusu hücresi görüldü (Resim 4. 21a- 21b).

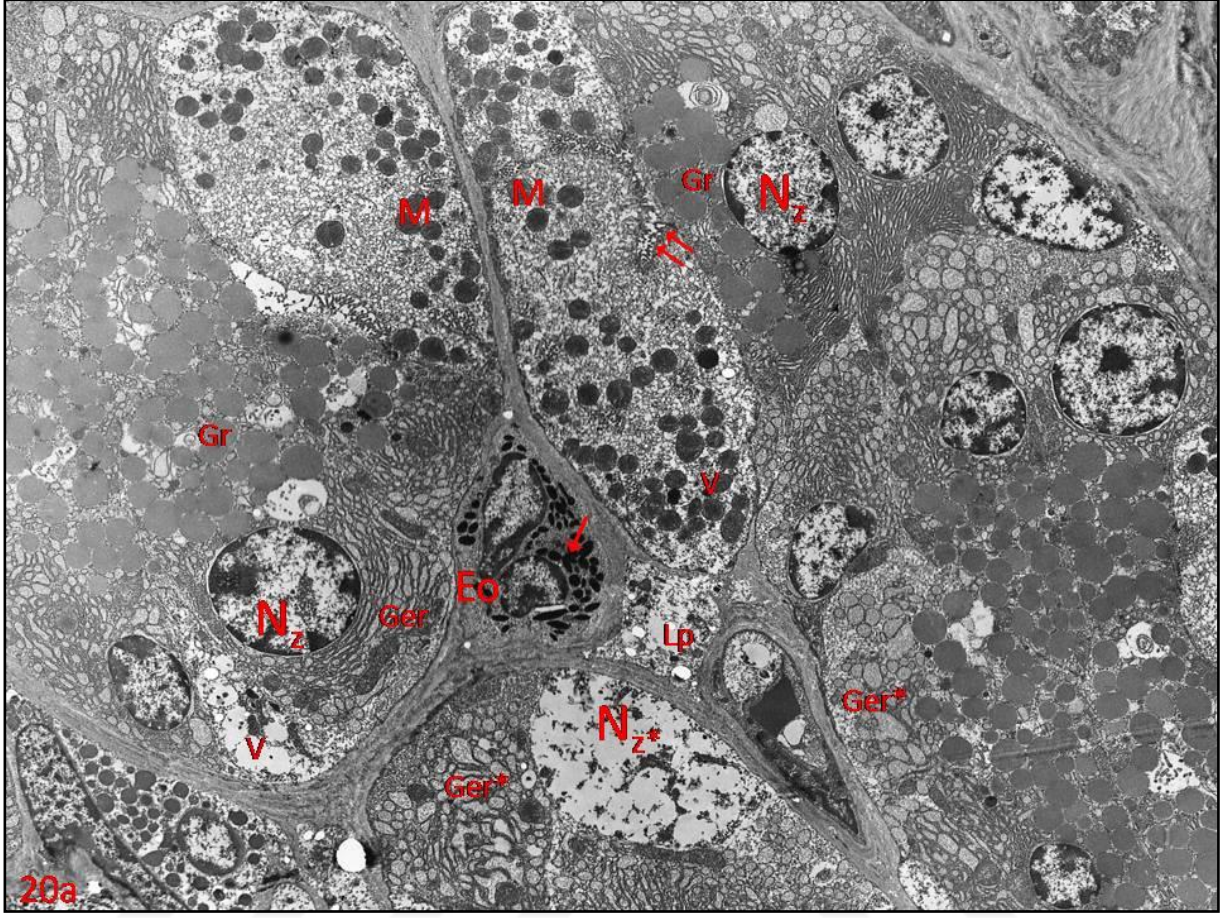
Subletal doz metil paratyon uygulaması yapılan grupta belirgin yapısal bir dejenerasyon görülmezken, uygulanan tedavi yöntemleri arasında mide dokusu ince yapısında farklılık saptanmadı.



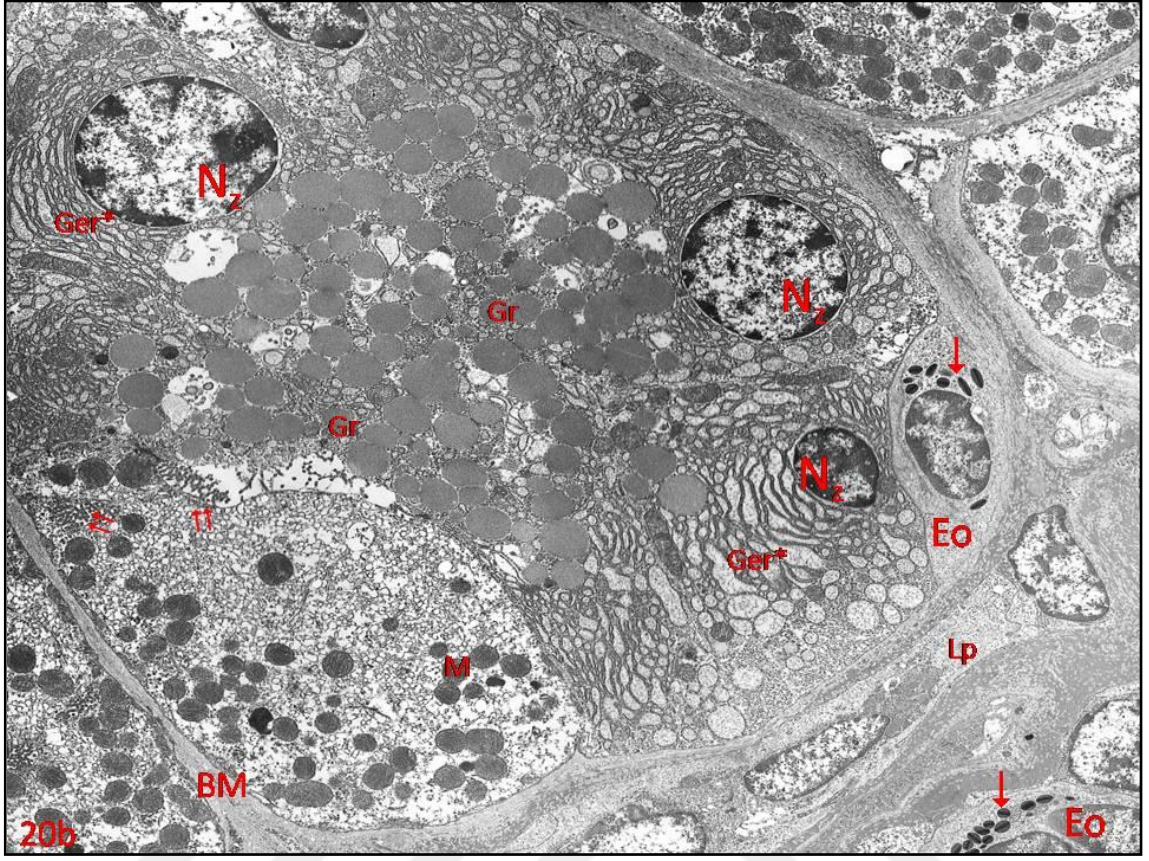
Resim 4. 19a. Birinci Grup (Metil Paratasyon Grubu) - Mide Bezi İnce Kesidi: Mide bezinin alt bölümüne yerleşik olarak görülen zimogen hücrede ökromatinden zengin çekirdek (N_z), sitoplazmada GER tübülüslerinin yer yer genişlemiş (GER^*) oldukları izlenirken salgı granülleri (Gr) ve vakuoller (V) görülüyor. Bezin duvarında ökromatik çekirdeği (N_p), sitoplazmasındaki mitokondriyonlar ve hücre içi kanal sistemi ile paryetal hücre ayırt ediliyor. Bezi çevreleyen lamina propriada tipik granül yapısı ile (\rightarrow) eozinofiller (Eo) görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 2156).



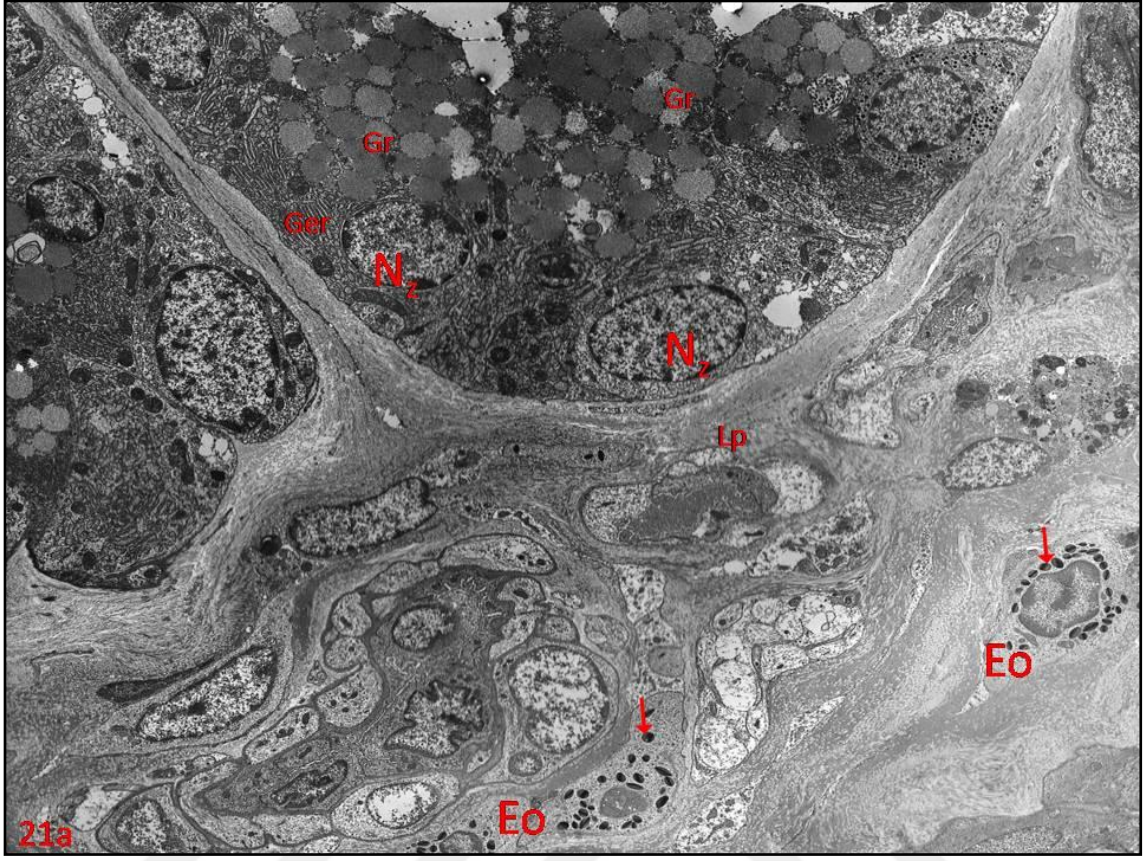
Resim 4. 19b. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) - Mide Bezi İnce Kesidi: Aynı grubun farklı alan değerlendirmesinde mide bezinde zimogen hücrelerde ökromatinden zengin çekirdek (N_z), sitoplazmada GER tübülüsleri görülüyor. Ökromatinden zengin çekirdek yapılarıyla (N_p), sitoplazmasındaki mitokondriyonlar ve hücre içi kanal sistemi ile paryetal hücre ayırt ediliyor. Bezi çevreleyen lamina propriada (Lp) tipik granül yapısı ile (\rightarrow) eozinofiller (Eo), plazma hücresi (N_{pl}) ve belirgin dejenrasyon gösteren hücre (\times) ayırt ediliyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 2156).



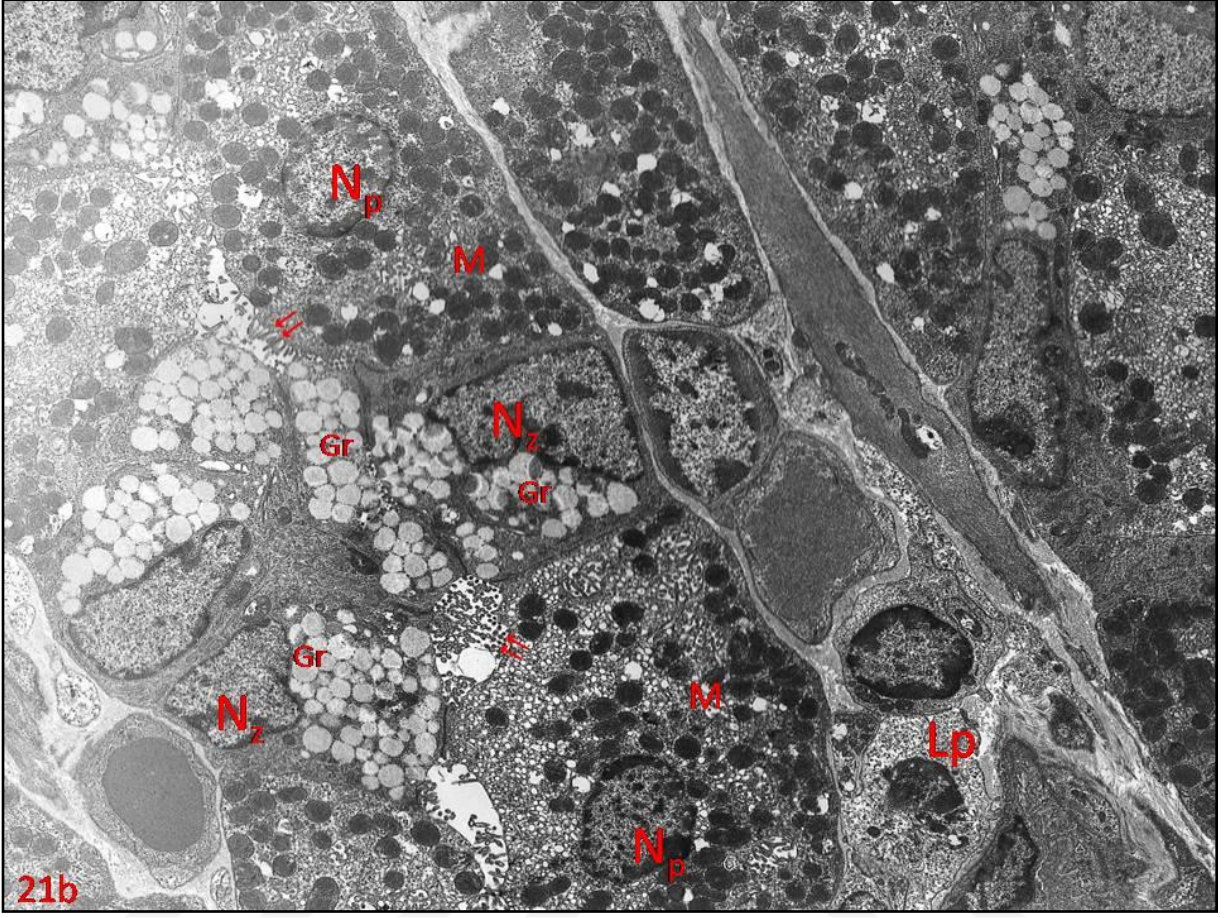
Resim 4. 20a. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin – Pralidoksim Grubu) - Mide Bezi İnce Kesidi: Mide bezinde ökromatinden zengin çekirdek (N_z) ve karyolizisli çekirdek (N_z*) yapısıyla zimogen hücrelerde, sitoplazmada GER tübülslerinin yer yer genişlemiş (GER*) oldukları izlenirken salgı granülleri (Gr) ve vakuoller (V) görülüyor. Bezin duvarında sitoplazmasındaki mitokondriyonlar ve hücre içi kanal sistemi ile paryetal hücre ayırt ediliyor. Bezi çevreleyen lamina propriada tipik granül yapısı ile (→) eozinofil (Eo) görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 1670).



Resim 4. 20b. İkinci Grup (Metil Paratyon + Atropin – Pralidoksim Grubu) - Mide Bezi İnce Kesidi: Mide bezinin alt bölümüne yerleşik olarak görülen zimogen hücrede ökromatinden zengin çekirdek (N_z), sitoplazmada GER tübülüslerinin yer yer genişlemiş (GER*) oldukları izlenirken salgı granülleri (Gr) görülüyor. Bezin duvarında ökromatik çekirdeği (N_p), sitoplazmasındaki mitokondriyonlar ve hücre içi kanal sistemi ile paryetal hücre ayırt ediliyor. Bezi çevreleyen lamina propriada tipik granül yapısı ile (→) eozinofiller (Eo) görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat X 2156).



Resim 4. 21a. Üçüncü Grup (Metil Paratiyon + Atropin – Pralidoksim + Lipit Emülsiyonu Grubu) - Mide Bezi İnce Kesidi: Mide bezinde ökromatinden zengin çekirdek (N_z) yapısıyla zimogen hücrelerde, sitoplazmada GER tübülüslerinin izlenirken salgı granülleri (Gr) ve vakuol (V) görülüyor. Bezi çevreleyen lamina propriada (Lp) tipik granül yapısı ile (→) eozinofil (Eo) görülüyor (Uranyl Asetat - Kurşun Sitrata X 1670).



Resim 4. 21b. Üçüncü Grup (Metil Paratiyon + Atropin – Pralidoksim + Lipit Emülsiyonu Grubu) - Mide Bezi İnce Kesidi: Mide bezinde ökromatinden zengin çekirdekleriyle (N_z), zimogen hücre sitoplazmalarında GER tübülsleri ve salgı granülleri (Gr) görülüyor. Bezin duvarında ökromatik çekirdeği (N_p), sitoplazmasındaki mitokondriyonlar ve hücre içi kanal sistemi ile paryetal hücre ayırt ediliyor. Bezi çevreleyen lamina propriada doğal yapısal özellikleriyle görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata X 2156).

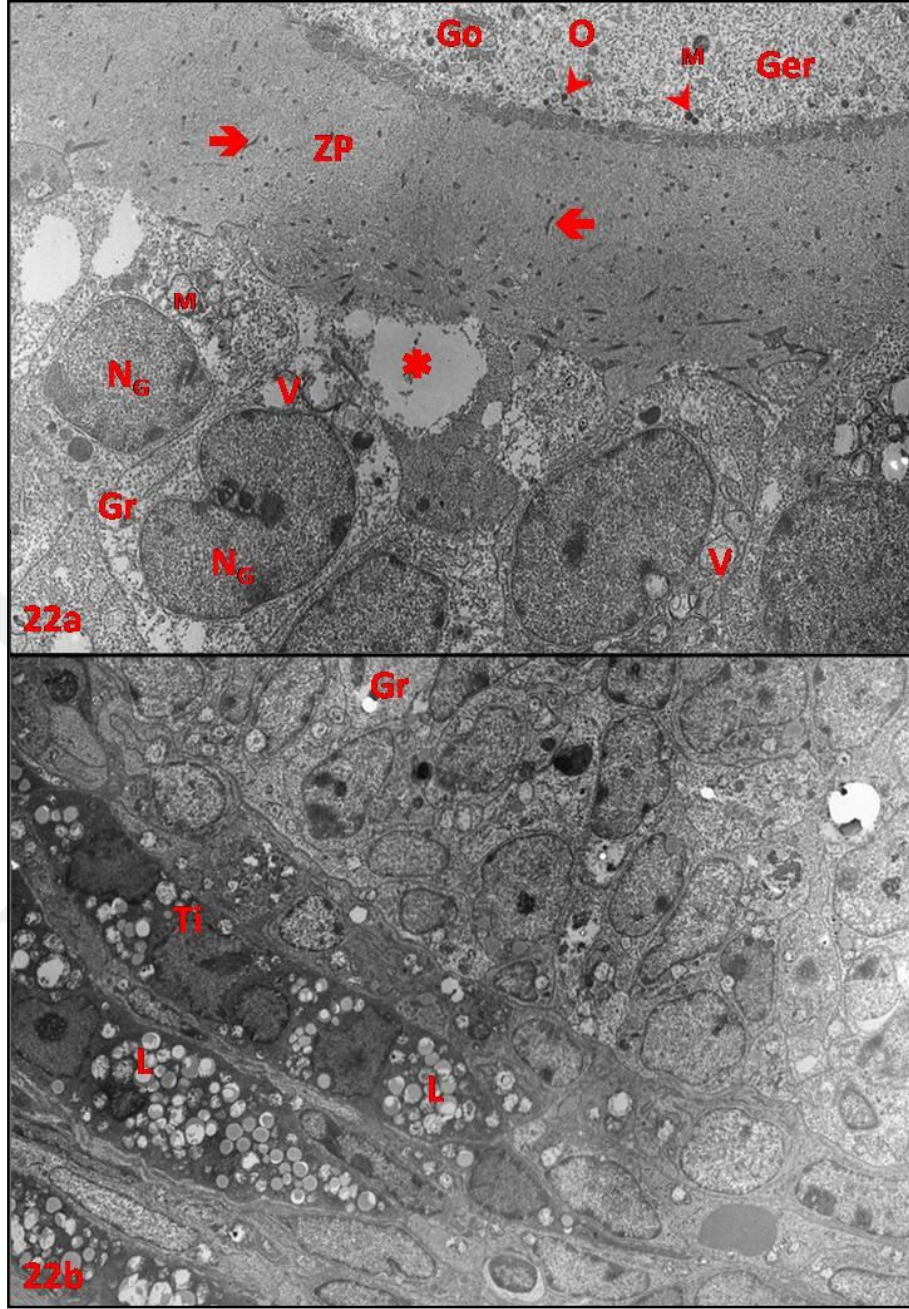
4. 3. 8. Ovaryum

Metil paratyonun subletal dozda uygulandığı deney grubunda ovaryum ince kesitinde gelişmekte olan primer folliküllerde oosit sitoplazması, zona pellusida, granüloza hücreleri ve teka interna katmanı değerlendirildi. Oosit sitoplazması golgi bileşiği, granüllü endoplazma retikulum sisternaları, mitokondriyonlar ve elektron yoğun kortikal granüller ile ayırt edildi. Sitoplazmanın Zona pellusidaya komşu olan bölümünde sitoplazmik uzantıların tübüler kese görünümünde ve çok sayıda olduğu belirlendi. Orta dereceli elektron geçirgen olan Zona pellusida içersinde oosit ve granüloza hücrelerinin sitoplazmik uzantıları ayırt edildi. Granüloza hücrelerinin zona pellusida ile olan bağlantılarının yer yer kesintiye uğradığı belirlendi. Hücre çekirlerinin heterokromatinden zengin olduğu ayırt edildi. Bazı granüloza hücrelerinde vakuollerin şekillendiği görüldü (Resim 4. 22a). Granüloza hücrelerine komşu teka interna hücre sitoplazmasında çok sayıda lipid damlacıkları gözlendi. Hücrelerin aktif sentez aşamasında olduğu düşünüldü (Resim 4. 22b).

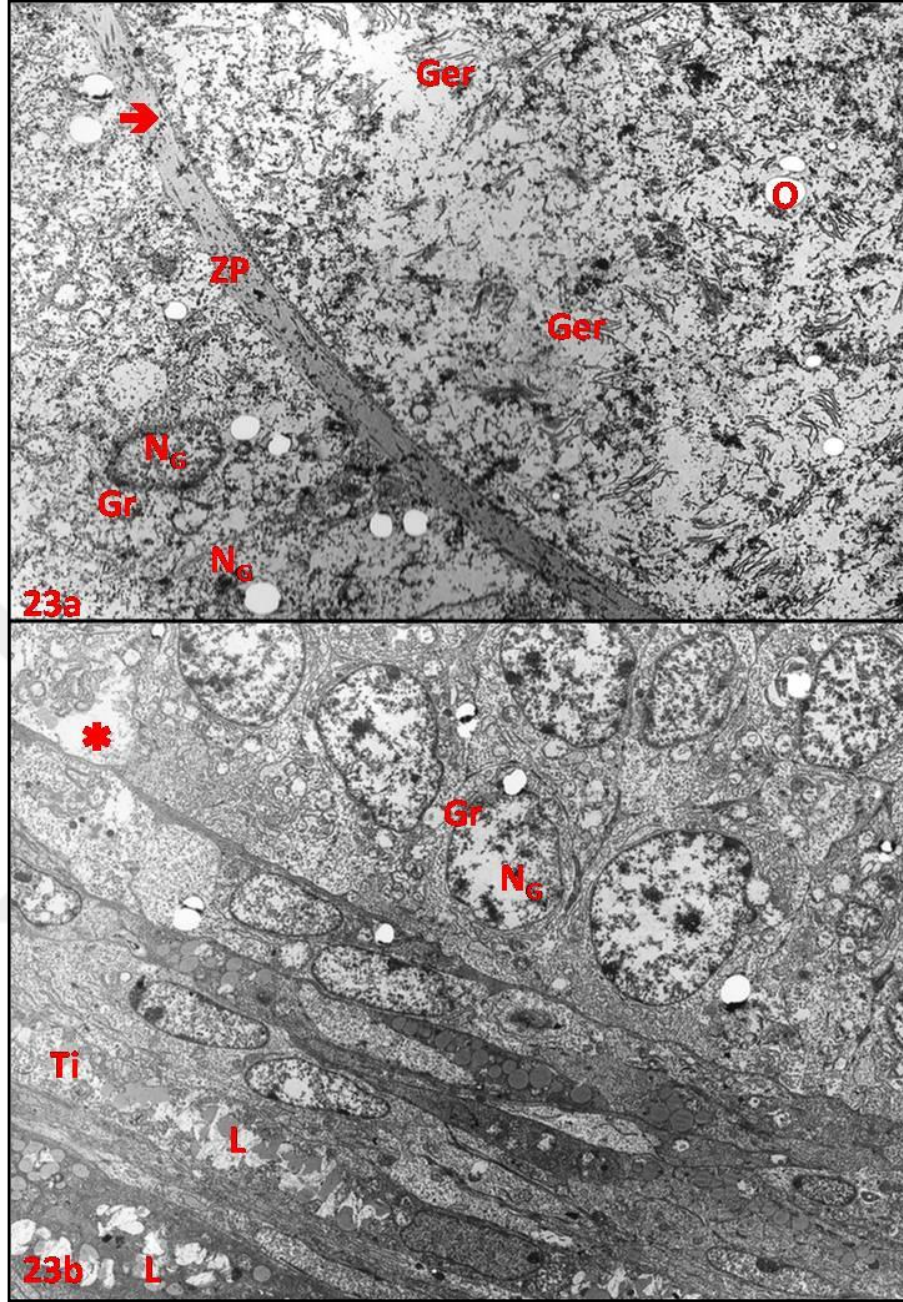
Atropin-pralidoksim tedavisi uygulanan grupta gelişmekte olan primer follikül de oosit sitoplazmasının Granüllü endoplazma retikulumlarından zengin olduğu görüldü. Zona pellusidada oosit ve granüloza hücrelerinin sitoplazmik uzantıları izlendi. Granüloza hücrelerindeki vakuolizasyon bu grupta daha yaygındı. Granüloza hücrelerindeki bu değişiklikler follikülün atreziye gittiğini düşündürdü. Teka interna hücrelerindeki lipid damlalarının yer yer parçalandığı bu grupta da belirlendi (Resim 4. 23a-23b).

Lipid emülsiyonu uygulanan grupta primer follikülde genel yapının diğer gruplara karşın biraz daha korunmuş olduğu belirlendi. Oosit sitoplazması ve zona pellusidanın normal düzenlenim gösterdiği izlendi. Zona pellusidanın granüloza hücreleri ile yakın temasta olduğu görülürken granüloza hücrelerindeki çekirdekçiklerin şekilleri nedeniyle bölünme evresinde oldukları ve follikül gelişimin ileri evreye taşındığı gözlendi (Resim 4. 24a-24b)

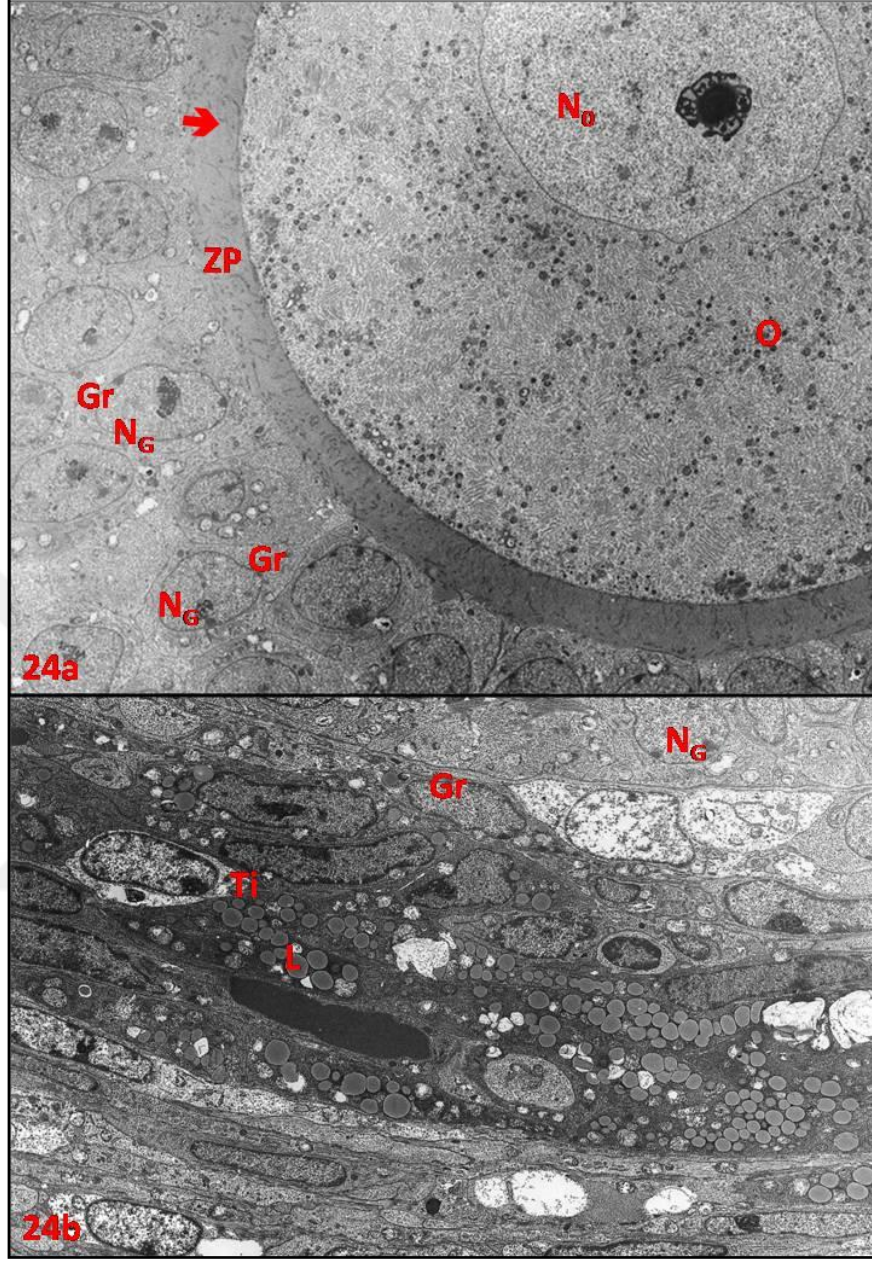
Ovaryum folliküllerinin döngüsel değişikliklerden kaynaklanan yapısal farklılıkları göz önünde bulundurularak gruplar arasında belirgin bir yapısal fark izlenmedi.



Resim 4. 22a-b. Birinci Grup (Metil Paratyon Grubu) Ovaryum İnce Kesidi: a; Gelişmekte olan primer follikülden alınan kesitte oosit sitoplazmasında (O), GER tübüleri, Golgi bileşği (Go), Mitokondriyon (M), kortikal Granüller (▶) görülüyor. Oositi çevreleyen zona pellusida'da (ZP) mikrovillus yapıları (➔) görülüyor. Zona pellusida ve Granüloza hücreleri (Gr) arasında açılmalar (*) ve Heterokromatik çekirdekleri (NG) ile sitoplazmasında vakuol oluşumu görülen garnüloza hücreleri görülüyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat - 22a X 2784), b; granüloza hücrelerini (Gr) çevreleyen Teka interna hücre sitoplazmalarında lipit damlacıkları izleniyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat - 22b X 1670).



Resim 4. 23a-b. İkinci Grup (Metil Paratiyon + Atropin – Pralidoksim Grubu) Ovaryum İnce Kesidi: a; Gelişmekte olan primer follükülden alınan kesitte oosit sitoplazmasında (O), GER tübülleri görülmüyor. Oositi çevreleyen zona pellusida'da (ZP) mikrovillus yapıları (➔) izleniyor. Heterokromatik çekirdekleri (N_G) ile grnuloza hücreleri izleniyor (Uranil Asetat- Kurşun Sitrat- 23a X 2156), b; Granuloza hücrelerinin (Gr) Teka interna katmanına komşu olduğu alanda açılma (*) ve teka interna hücre sitoplazmasında parçalanmış lipid damlacıkları izleniyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrat - 23b X 1670).



Resim 4. 24a-b. Üçüncü Grup (Metil Paratiyon + Atropin – Pralidoksim + Lipit Emülsiyonu Grubu)
Ovaryum İnce Kesidi: a; Gelişmekte olan primer follükülden alınan kesitte normal çekirdek yapısı (No) ve hücrel bileşenleri ile oosit sitoplazması (O) görülüyor. Oositi çevreleyen zona pellusida'da (ZP) mikrovillus yapıları (→) görülüyor. Heterokromatik çekirdekleri (Ng) ile sitoplazmasında granüloza hücreleri izleniyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata - 24a X 1293), b; granüloza hücrelerini (Gr) çevreleyen Teka interna hücre sitoplazmalarında lipid damlacıkları izleniyor (Uranil Asetat - Kurşun Sitrata - 24b X 1670).

5. TARTIŞMA

Abdullat ve arkadaşları akut organofosfat-karbamat zehirlenmelerinde seri olarak ölçülen plazma kolinesteraz aktivitesiyle antidotal tedavinin etkinliğinin değerlendirilebileceğini ifade etmiştir. Yazarlar, 29 yaşında organofosfat zehirlenmesi şüphesiyle izlenen bir kadın hastada oksim tedavisinden 2-4 saat sonra ölçülen bütirikolinesteraz aktivitesinin, ilk ölçülen ve normal aktivitenin ciddi inhibisyonunu gösteren ölçüme göre hızlı ve belirgin olarak artış gösterdiğini tespit etmiş; bu artışa hastanın klinik belirti ve bulgularındaki düzelmenin de eşlik ettiğini belirtmiştir (108).

Cander ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları retrospektif bir çalışmada akut organofosfat zehirlenmesi nedeniyle Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servis Yoğun Bakım ünitesine Ocak 2006- Ocak 2009 tarihleri arasında kabul edilen 25 hastanın serum asetilkolinesteraz ve lökosit düzeyleriyle Glasgow Koma Skalasının prognostik değerleri ele alınmıştır. Çalışma kapsamına alınan, ortalama yaşı 37.8 olan 25 hastanın 3'ü eks olurken 4 hasta başka kliniklere devredilmiş; 18 hasta da yoğun bakım ünitesinden taburcu edilmiştir. Ölen hastalar arasında en düşük ortalama kolinesteraz düzeyi 1768 IU/L olarak ölçülmüştür. Taburcu edilen hastalar arasındaysa ortalama asetilkolinesteraz düzeyi 3841 IU/L olarak hesaplanmıştır. Buna göre eks olan hastalarla taburcu olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ve asetilkolinesteraz düzeyinin organofosfat zehirlenmesi tanısında kullanılabileceği ancak prognostik değeri bulunmadığı sonucuna varılmıştır (109).

Nouira ve arkadaşları 1994 yılında akut organofosfat zehirlenmesinde serum kolinesteraz düzeyinin prognostik değerini belirlemeyi amaçlayan bir çalışma yayınlamıştır. Tunus'daki Munastır Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım ünitesine Kasım 1989-Kasım 1992 tarihleri arasında kabul edilen 30 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve tüm hastaların yoğun bakıma giriş saatinde serum kolinesteraz düzeyi ölçülmüştür. Hastalar orta-ciddi (Grup 1 - 18 hasta) ve yaşamı tehdit eden (Grup 2 - 12 hasta) zehirlenmeler olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı ve zehirlenme bulgularını dindiren toplam atropin dozu, zehirlenmenin ciddiyetini belirleyen kriterler olarak kabul edilmiştir. 2 grup arasında ortalama serum kolinesteraz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olmakla birlikte 2. grupta ortalama serum kolinesteraz aktivitesinin daha az düştüğü dikkati çekmiştir. (2.

grupta 611 ± 575 U/L, 1. grupta 448 ± 409 U/L; değerlendirmeyi yapan laboratuvarın normal değer aralığı 3500-8500 U/L) Mekanik ventilasyon uygulanan grupla uygulanmayan grup arasında da serum kolinesteraz düzeyi yönünden anlamlı fark saptanmamış (Sırasıyla 565 ± 571 , 470 ± 409 U/L) ve toplam atropin ihtiyacıyla serum kolinesteraz düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Sonuç olarak zehirlenme zamanıyla yoğun bakıma kabul arasındaki ortalama süre 2.5 saat olan bu çalışmadaki akut organofosfat zehirlenmesi olgularında, serum kolinesteraz düzeyiyle zehirlenmenin klinik ciddiyeti arasında bağıntı bulunamamıştır ve kolinesteraz düzeyinin yalnızca zehirlenmeyi gösteren bir marker olarak dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (110).

Na Jiang ve arkadaşları 2010 yılında yayınlanan çalışmada indirgenmiş glutatyonun ratlarda metil paratiyon tarafından indüklenen karaciğer hasarını azalttığını göstermeyi amaçlamış ve bu amaçla 80 tane Sprague-Dawley cinsi rat incelemeye tabi tutmuştur. 8 rat kontrol grubu olarak ele alınırken 24 rata 15 mg/kg olacak şekilde tek doz intragastrik metil paratiyon uygulanmıştır. Yalnızca metil paratiyon uygulanan ratlarda plazma kolinesteraz aktivitesinin kontrol grubundaki ratlara göre belirgin olarak inhibe olduğu bulunmuştur (111).

2011 yılında Yuan Du ve arkadaşlarının yayınladığı, metil paratiyona bağlı akciğer hasarı üzerine sodyum aescinate tarafından sağlanan koruyucu etkiyi konu alan çalışmada kırk tane Sprague-Dawley cinsi rat ele alınmıştır. Kontrol grubunda ve yalnızca metil paratiyon uygulanan grupta sekizer adet rat yer almıştır. Metil paratiyon kilograma 15 mg olacak şekilde intragastrik olarak tek doz uygulanmıştır ve uygulama sonrasında bu gruptaki ratlarda ortalama plazma asetilkolinesteraz aktivitesinin kontrol grubuna göre belirgin olarak inhibe olduğu bulunmuştur. Plazma asetil kolinesteraz düzeyi kontrol grubunda 13.98 ± 4.08 U/ml (13980 ± 4080 U/L), metil paratiyon uygulanan grupta 2.66 ± 1.99 U/ml (2660 ± 1990 U/L) (kontrol grubuyla karşılaştırıldığında $p < 0.01$) olarak ölçülmüştür (112).

Çalışmamızda plazma kolinesteraz aktivitesinin ölçümünde kullanılacak kan örnekleri, sakrifikasyon esnasında kardiyak ponksiyonla, intoksikasyonun 12. saatinin başında alınmıştır. Plazma asetilkolinesteraz aktivitesi bakımından, toksik doz metil paratiyon verilen ama tedavi uygulanmayan grup referans alındığında, gruplar arasında belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Yalnızca metil paratiyon uygulanan kontrol grubu ile geleneksel yöntemle tedavi edilen ve ek olarak lipid emülsiyonu verilen gruplar

arasında 12 saat sonra pseudokolinesteraz seviyesinde fark olmaması her iki tedavinin de bu sürede etkin enzim seviyesini sağlamadığını öngörmüştür. Bu aynı zamanda tüm ratlarda organofosfat intoksikasyonunun gerçekleştiğini doğrulayan bir bulgu olarak yorumlanabilir. Zehirlenen her üç grup karşılaştırıldığında tedavi alan gruplarda her ne kadar pseudokolinesteraz seviyelerinde göreceli olarak yükselme olsa da aralarında istatistiki fark olmaması 12 saatlik tedavinin etkinliğini tartışmayı gerektirdiği gibi verilen metil paratyon toksik dozunun letal dozlarda ya da tekrarlayan toksik dozlarda verilmesi ile aydınlanabilir.

Pseudokolinesteraz aktivitesinin, tedavi altında, organofosfatla yeniden karşılaşma olmadığı sürece, birkaç gün içerisinde (çoğu hastada 48 saat içerisinde) normal seviyeye döneceği bildirilmektedir (7, 11, 30). Çalışmamızda uygulanan tedaviyle, Yuan Du ve arkadaşlarının hiçbir tedavi ajanı uygulanmayan ratlarda 24 saatin sonunda elde ettiği 13980 ± 4080 U/L'lik psödokolinesteraz düzeyine ulaşamaması; tedavi süresinin 12 saatle sınırlı tutulmasına bağlanmıştır (112). Bununla beraber antidotal tedavi uygulanan 2. ve 3. grupta, kontrol grubuna göre psödokolinesteraz düzeylerinde Abdullat ve arkadaşlarının öne sürdüğü biçimde yükselmeyi gösteren, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark ifade etmemekle birlikte geleneksel tedavi uygulanan 2. gruptaki ratların ortalama psödokolinesteraz düzeyinin (1165.4 U/L), metil paratyon uygulanan 1. gruptaki ratlarınkine (945.4 U/L) göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Lipit emülsiyonu uygulanan 3. grupta ise ortalama psödokolinesteraz düzeyinin (907.6 U/L) ilk 2 gruptan daha düşük olarak saptanmıştır. Bu durumun, yüksek olasılıkla, tedavinin başlangıcında tek yol olan kuyruktaki damar yolundan ilk önce lipidin; ardından geleneksel tedavinin verilmesiyle doğrudan ilişkili ya da daha düşük olasılıkla lipidin özellikle atropinle olacak şekilde geleneksel tedavi ajanlarıyla sistemik ve dolaylı olarak etkileşmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Weinberg ve arkadaşları, lipit emülsiyonunu genel anestezi altındaki ratlara sağ internal jugüler vane yerleştirilen kateterden dakikada 3 ml/kg infüze edilecek şekilde 5 dakika süreyle uygulamıştır. Bu çalışmada kullanılan diğer ajan olan bupivakain ise ratlara sağ internal iliak vane yerleştirilen kateter aracılığıyla uygulanmıştır. Bania ve arkadaşları lipit emülsiyonunu farelere 15 ml/kg dozundan intraperitoneal yolla tek seferde uygulamıştır. Söz konusu çalışmada zehirlenme modelini oluşturan ajan olan

paraoxon ise farelere subkutan yolla tek seferde uygulanmıştır. Bu iki çalışmayla karşılaştırıldığında çalışmamızda 3 ml/kg dozundan bir defada uygulanan lipit emülsiyonu diğer çalışmalara göre daha düşük düzeyde kalmıştır. Öncelikle ratlarda olası hipervoleminin önüne geçmek adına bu doz tercih edilmiş olsa da anestezi altında olmayan ratlara periferik intravenöz yoldan lipit emülsiyonu uygulandığı esnada gelişen aşırı ajitasyon daha fazla miktarda lipit emülsiyonunun bu yolla uygulanmasını olanaksız kılmıştır. Deneyde kullanılan atropin sülfat, suda çözünürlüğü yüksek olan bir ajandır. Pralidoksim ise yağda çözünürlüğü zayıf olan bir ajandır. Bu durumda aynı yoldan uygulanan lipit emülsiyonu içerisinde atropinin çözünmesi olası gözükmemekle birlikte pralidoksimin zayıf da olsa çözünmüş olma olasılığı bulunmaktadır. Bu zayıf olasılığın, lipit emülsiyonu grubunda elde edilen düşük ortalama psödokolinesteraz düzeyinin sebeplerinden biri olabileceği düşünülmüştür. Sonuçta Weinberg ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi lipit emülsiyonunu santral venöz yoldan uygulamak hem daha yüksek dozda emülsiyon uygulanmasını sağlayacak hem de periferik venöz yolların tıkanma riskini ortadan kaldıracaktır. Bununla birlikte lipit emülsiyonuyla eş zamanlı ya da ardışık olarak kullanılacak diğer ajanların lipit emülsiyonundan farklı yollarla uygulanması da tedavi başarısını arttıracaktır (59, 94, 113, 114).

Akademik Acil Tıp Topluluğunun (SAEM) 2005 yılında yapılan toplantısında Bania ve arkadaşları tarafından sunulan bildiriye, 60 adet Swiss Weber cinsi fareye 15 ml/kg dozundan %20 lipit emülsiyonu ya da 15 ml/kg %0.9 salinin intraperitoneal olarak tek seferde yapıldığı ve 20 dakika sonra tek doz subkutan paraoxon (paratyonun biyoaktif metaboliti) uygulandığı ifade edilmiştir. Farelerin paraoxon uygulamasından sonra tremor veya ölümün ortaya çıkış zamanını tespit etmek için 1 saat süreyle devamlı monitörize edildiği çalışmada paraoxonun LD₅₀ değeri lipit emülsiyonu ve salin uygulanan gruplarda up-down yöntemiyle belirlenmiştir. Buna göre lipit emülsiyonu grubunda LD₅₀ 1.52 mg/kg (1.44-1.60); salin grubunda 1.29 mg/kg (1.12-1.46) (p=0.34) olarak saptanmış; ortanca survi lipit emülsiyonu grubunda 50.2 dk. (43-57); salin grubunda 45 dk. (38-52) (p=0.68) olarak saptanmıştır. Sonuç olarak letal doz paraoxon uygulanan bu çalışmada lipit emülsiyonu yaşamda kalım üzerine etkin bulunmamıştır (94).

Çalışmamızda letal doz uygulanmadığı için lipit emülsiyonunun metil paratiyona bağlı mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte geleneksel tedavi uygulanan grupla lipit emülsiyonu uygulanan gruptaki psödokolinesteraz düzeyleri arasında ve gözlenen klinik bulgular arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bania ve arkadaşlarının lipit emülsiyonunun organofosfat intoksikasyonundaki LD₅₀ değerini yükseltme açısından tespit edemediği anlamlı fark, bizim çalışmamızda da psödokolinesteraz düzeyinde ve gözlenen klinik bulgular arasında tespit edilememiştir.

16 numaralı tabloda yer alan kolinesteraz düzeylerine bakıldığında kontrol grubundaki en düşük kolinesteraz düzeyi 1. ratta görülürken en yüksek kolinesteraz düzeyinin 3. ratta ölçüldüğü dikkati çekmiştir (sırasıyla 678 IU/L, 1188 IU/L). Kolinesteraz aktivitesi en fazla düşen ratta, kontrol grubundaki diğer ratlara göre daha fazla klinik bulgunun gözlenmiş olması dikkat çekicidir. Bununla birlikte Aygun ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanan çalışmasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Haziran 1999-Ocak 2001 tarihleri arasında başvuran 32 akut organofosfat zehirlenmesi olgusu değerlendirilmiş ve sonuç olarak düşük serum asetilkolinesteraz düzeyiyle zehirlenmenin ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır. Aygun ve arkadaşları, düşük plazma kolinesteraz düzeylerinin organofosfat zehirlenmesi tanısını desteklediğini belirtmiş ve tedavi altında aşamalı olarak yükselmeyen kolinesteraz düzeylerini kötü prognozla ilişkili bulmuştur (115).

Enzim ve klinik bulgular değerlendirildiğinde en beklenmedik bulgu belirgin hematüri (2. grup , n=3) olmuştur. İleride yapılacak olan çalışmalarda hematüriye yönelik inceleme yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

2. gruptaki ratlarda ölçülen plazma kolinesteraz aktivitesini gösteren 17 numaralı tabloya göre en düşük düzey 1. ratta ölçülmüştür (937 IU/L). En yüksek değerse 4. ratta ölçülmüştür (1373). 2. gruptaki en düşük psödokolinesteraz aktivitesine (937 IU/L) sahip olan 1. ratta gözlem süresince damar yolu problemi yaşanmamıştır. 1 numaralı tabloda belirtildiği üzere ilk 30 dakikada intravenöz olarak yapılması gereken ajanlar uygulanmış; sonrasında intraperitoneal uygulamaya geçilmiştir. Tüm ajanlar planlanan zamanlarda ve dozlarda verilmiştir. Ratta belirgin hematüri gözlenirse de tedavi altında idrarın normal rengine döndüğü gözlenmiştir. Ratta kısa süreyle tremor ve solunum paterninde değişiklik gözlenirse de tedaviyle birlikte bu bulgular düzelmiştir. Sık

ürinasyon dikkat çeken bir parametre olmuştur. 2. gruptaki 2. ratta psödokolinesteraz aktivitesi 1183 IU/L olarak ölçülmüştür. 2 numaralı tabloda yer aldığı gibi ratta damar yolu problemi yaşanmamıştır. Tüm ajanlar uygun dozlarda ve uygun yollarla zamanında uygulanmıştır. Pollaküri ve büyük kırmızı gözler deney süresince devam etmiştir. İdrar bir süre hematürik olsa da tedavi altında idrarın normal rengine döndüğü gözlenmiştir. Kısa süreli solunum patern değişikliği, tremor, irritabilite ve sonrasında yürümekte güçlük gözlene de tedaviyle bu bulgular da düzelmiştir. 2. gruptaki 3. ratta ait klinik gözlem 3 numaralı tabloda yer almıştır. Bu ratta plazma kolinesteraz aktivitesi 1089 IU/L olarak ölçülmüş olup klinik takibinde pollaküri ve büyük kırmızı gözler dikkati çekmiştir. 2. gruptaki 4. ratta kısa süreli tremor, ürinasyon, hematüri ve kırmızı büyük gözler izlenmiştir. Bu gruptaki 5. ratta kısa süreli tremor ortaya çıkmıştır. 7. ratta pollaküri ve kırmızı büyük gözler izlenmiştir. 2. gruptaki 6. ratta da pollaküri dikkat çekmiştir. 7. doz IV atropin uygulamasının ardından damar yolu çıkmıştır ve antidot uygulamasına intraperitoneal yoldan devam edilmiştir. Bu grubun ikinci en düşük psödokolinesteraz aktivitesine (998 IU/L) sahip olan bu rattaki aktivite düşüklüğünün intravenöz yoldan verilmesi gereken 3 doz atropinin intraperitoneal yoldan verilmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

3. gruptaki 1. ratta lipit emülsiyonu uygulamasının hemen ardından irritabilite ve aşırı ajitasyon ortaya çıkmıştır. Bunlar da ilaç uygulama zamanlarında aksaklığa neden olmuştur. Pollaküri ayırt edici parametrelerden birisi olmuştur. 3. gruptaki 2. ratta da lipit emülsiyonu uygulamasından sonra irritabilite ve aşırı ajitasyon gözlenmiş; bundan dolayı da zaman aksaklığı yaşanmıştır. 6. doz intravenöz atropin uygulamasının ardından damar yolu çıkmıştır. İlaç uygulamalarına intraperitoneal yoldan devam edilmiştir. Psödokolinesteraz düzeyi bu ratta 910 IU/L olarak ölçülmüştür. Aşırı ajitasyon ve irritabilite 3. ratta da gözlenmiştir. Eş zamanlı başka ratta damar yolu açıldığı için bu ratta atropin uygulama zamanında aksaklık yaşanmıştır. 2. doz atropinden sonra ratta damar yolu çıkmış; uygulamalara intraperitoneal olarak devam edilmiştir. Bu ratta psödokolinesteraz düzeyi 667 IU/L olarak ölçülmüştür. 3. gruptaki 4. ratta ilk IV atropin yapıldığı esnada belirgin olarak çevreye ilgisizlik dikkati çekmiştir. 3 dakika sonra ratta ajite olduğu gözlenmiştir. Gözlem süresince 3. gruptaki 5. ve 6. ratlarda herhangi bir problem ayırt edilmemiştir. Bununla birlikte gruptaki en düşük psödokolinesteraz aktivitesi 6. ratta ölçülmüştür (312 IU/L). 7. ratta damar yolu

üstündeki kuyruk derisinde ratın ısırığına bağlı delik gözlenmiş; intravenöz uygulamalar bitinceye kadar dışardan bası yapılarak uygulamaya devam edilmiştir.

3. gruptaki ratlarda lipit emülsiyonu uygulamasının hemen ardından gözlenen aşırı ajitasyon ve ratların damar yolunun yer aldığı kuyruk bölgesine doğru hamle yapması, lipit emülsiyonunun damar yolunda irritasyon yapmış olabileceğini düşündürmüştür.

İntravenöz yoldan uygulanması gereken atropin dozlarının ratların damar yollarının çıkması nedeniyle intraperitoneal olarak uygulandığı deneklerde gözlenen nispeten daha düşük psödokolinesteraz düzeyleri; atropinin intraperitoneal yerine intravenöz yoldan uygulanması gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu durumun tek istisnası en düşük psödokolinesteraz düzeyinin deney sırasında herhangi bir damar yolu problemi yaşanmayan 3. gruptaki 6. ratta saptanması olmuştur.

Değerlendirme kolaylığı, düşük maliyeti ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle çalışmamızda psödokolinesteraz enzim aktivitesinin ölçümü tercih edilmiştir. Enzim aktivitesini etkileyen faktörlerden infeksiyon, gebelik, ilaç kullanımı (morfin, kodein, süksinilkolin), malnütrisyon ve karaciğer yetmezliği durumlarının çalışmamızda yer alan ratlarda olmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte enzim aktivitesinin ratlarda olan ve bizim bilmediğimiz kronik hastalıklardan, genetik kusurlardan, düşük serum albumininden, neoplazilerden ve hipersensitivite reaksiyonlarından etkilenmiş olma olasılığı bulunmaktadır.

Yürümez ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan çalışmada ülkemizde bir üniversite hastanesi acil servisine Ocak 1995-Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran, bilinen bir organofosfatla zehirlenmiş 220 olgu retrospektif olarak taranmış; %59.5'i kadın, %40.5'i 15-24 yaş grubunda olan olgularda sıklık sırasına göre gözlenen bulguların miyozis (%74.5), solunum sistemi bulguları (%54.6), taşikardi (%35.4), emezis (%32.7), bilinç kaybı (%30.4), hiperhidroz (%28.6), hipertansiyon (%14.5), fasikülasyon (%8.2), bradikardi (%5), ateş (%4.5), diare veya üriner inkontinans (%2.7), konvülziyon (%1.8) ve hipotansiyon (%1.8) olduğu saptanmıştır. %75.9'luk bir oranla en sık özkıyım girişimine bağlı zehirlenme olgusu gözlenirken tüm olguların %86.5'i zehri oral yoldan almıştır. %44.5'i kırsal kesimden, %55.5'i kentten gelen olguların en sık metil-paratyon, diazinon ve diklorvos ile zehirlendiği saptanmıştır. 220 olgudan 20'sinin eks olduğu; bunlardan 9'unun ani solunum ve kardiyak arrestine, 5'inin

solunum yetmezliğine, 5'inin septik şoka ve 1'inin santral sinir sistemi depresyonuna bağlı kaybedildiği bildirilmiştir (116).

Çalışmamıza dahil edilen 21 denekten 9 ratta pollaküri, 3 ratta belirgin hematüri, 6 ratta irritabilite-ajitasyon, 2 ratta çevreye ilgide-tepkilerde azalma, 2 ratta solunum paterninde değişiklik, 5 ratta tremor, 1 ratta yürümede güçlük ve 4 ratta kırmızı-büyük gözler dikkat çeken klinik bulgular olmuştur. Yürümez ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen kardiyak arrest, solunum yetmezliği, konvülziyon, diare, bilinç kaybı ve fasikülasyon deneklerimizde gözlenmemiştir. Ratlarda kusma yeteneği olmadığından dolayı kusma, belirleyici bir klinik bulgu olmamıştır. Miyozis ve hiperhidroz ratlarda saptanması mümkün olmayan bulgular olarak kabul edilmiştir. Ateş, bradikardi, taşikardi, hipertansiyon ve hipotansiyon da monitörizasyon gerektiren işlemler olduğundan ve deneyde ratların anestezi altında olmadığı göz önünde bulundurulup monitörizasyon planlanmadığından değerlendirilmemiştir.

Metil paratizon dışında herhangi bir ajan uygulanmayan kontrol grubunda daha az klinik bulgu gözlenmesi, verilen metil paratizon dozunun letal olmaması yalnız toksik doz olması ve belirgin olmayan bulguların gözden kaçmış olabilmesi şeklinde yorumlanmıştır. Diğer gruplarda gözlenen bulguların tedavide kullanılan ajanlara bağlı olduğu düşünülmüş ve bu konuda ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Deney hayvanlarının kullanımında 3R kuralından biri olan "Reduction" (Azaltma) kuralına uymak bakımından hayvan sayısı en düşük düzeyde tutulmuştur. Bu açıdan hiçbir ajan verilmeyen kontrol grubu oluşturulmamış; bunun yerine kontrol grubu yalnızca metil paratizon verilen ratlardan oluşturulmuştur. Geleneksel tedavinin ve lipit emülsiyonunun etkinlikleri bu gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Satar ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan çalışmasında akut organofosfat zehirlenmesinin rat böbreği üstündeki ultrastrüktürel etkilerini konu alan bir deney yapılmıştır. 34 adet erkek Wistar albino rat çalışmaya dahil edilmiş; 4 gruba ayrılan ratlardan 1. gruba bir organofosfat bileşiği olan metamidofos, bu bileşik için LD₅₀ değerine karşılık gelen 30 mg/kg dozundan gavajla uygulanmıştır. 2. gruba 1. gruba uygulanan ajana eşit volümde yalnız %0.9 salin uygulanırken 3. gruba aynı dozda metamidofos uygulanmasının yanı sıra intraperitoneal olarak atropin-pralidoksim uygulanmış; 4. grupta yer alan ratlara 3. gruptaki ratlara uygulanan ajanların eşit

hacminde, aynı yollarla %0.9 salin uygulanmıştır. 1. grupta yer alan ratlarda 8 dakika sonra kolinerjik kriz belirtileri ortaya çıkmış ve o anda ratlar 2. gruptaki ratlarla birlikte sakrifiye edilmiş olup 3. ve 4. gruptaki ratlar ise 4 gün sonra sakrifiye edilmiştir. Elektron mikroskobu altında yapılan incelemelerde yalnızca metamidofos uygulanan 1. grupta podosit ve silit porların foot prosese tutunduğu; bazal membranların normal yapıda olduğu; proksimal ve distal tübüler yapıların normal görünümde olduğu dikkati çekerken salin uygulanan 2. grupta da sitoplazmik organeller ve tübüler epitelin çekirdekleri normal yapıda değerlendirilmiş; yine bu gruptaki ratlarda renal korpusküllerde glomerüler kapillerler, bazal membran ve podositler intakt olarak gözlenmiştir. Metamidofosla birlikte atropin-pralidoksim uygulanan 3. grupta glomerüler kapiller duvarın, bazal membranın ve podositlerle proksimal-distal tübüler hücrelerin normal yapıda olduğu gözlenmiş; salin uygulanan 4. grupta da glomerüler ve tübüler komponentlerde histolojik anormalliğe rastlanmamıştır. Sonuç olarak çalışmada yer alan hiçbir grupta böbrekte histopatolojik anormalliğe rastlanmamış; 1. gruptaki ratların sakrifikasyon süresinin organofosfatlı bileşiğin uygulanmasının yalnızca birkaç dakika sonrasına karşılık geldiğine ve 3. gruptaki ratlara uygulanan antidotların histopatolojik onarıma izin vermiş olabileceğine dikkat çekilmiştir (117).

Donchev ve arkadaşlarının 1975 yılında yayınladığı antikolinesteraz maddelerle olan akut zehirlenmeyle ilgili çalışmada böbrek ultrastrüktüründe podositlerde vakuolizasyon ve lizozomların aktivitesinde bir artışın eşlik ettiği tübül epitelinin mitokondrilerinde destrüksiyon ayırt edilmiştir (118).

Hettwer'in 1975 yılında yayınlanan makalesinde organofosfatla zehirlenmiş Sprague-Dawley ratlarının böbreği elektron mikroskobu altında incelenmiş; proksimal ve distal tübülün epitel hücrelerinde dikkat çekici uzantı izlenmiştir. Kompartmanlar arası boşlukta şişme, iki nefron segmentinin epitel hücrelerindeki mitokondrilerde şişme, bu mitokondrinin destrüksiyonuna bağlı kristalların azalması, miyelin figürlerin oluşması endoplazmik retikulum ve golgi kompleksindeki şişme elektron mikroskopik incelemede ayırt edilen diğer bulgular olarak bildirilmiştir (119).

Çalışmamızda yalnız metil paratiyon uygulanan 1. grupta yapılan ultrastrüktürel incelemede tübül yapısının oldukça dejeneratif özellikler gösterdiği, proksimal tübülde bazal membran yapısının ondulalı yapı sergilediği, tübülü oluşturan hücrelerde hücre sınırlarının belirsizleştiği, sitoplazmanın yoğun matriksli mitokondriyonlarla dolu

olduğu ve böbrek interstisyumunda demnin varlığı gözlenmiştir. Podositlerin sitoplazmik içeriğinin Bowman boşluğunu kapladığı izlenmiştir. Geleneksel tedavi uygulanan 2. grupta glomerüle komşu tübüllerde hücre bütünlüğünün korunamadığı, sitoplazmik içeriğin tübül lümenine dağılım gösterdiği, bu alanlarda krista yapıları belirgin mitokondriyonların ve lizozomların bulunduğu gözlenmiştir. Lipit emülsiyonu uygulanan 3. grupta glomerülü çevreleyen alanda podosit primer uzantılarının şişerek bu alanı kapladıkları grlmştir. Çalışmamızdaki ratların böbrek ince kesitlerinde gözlenen subendotelyal, mezengial madde birikiminin deney yapıldığı sırada 19 aylık olan ratlarda yaşlanmaya bağlı olarak geliştiği dşnlmştir.

Kalender ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan çalışmasında vitamin E'nin organofosfatlı bir insektisit olan diazinon tarafından indüklenen hepatotoksisite üzerine protektif etkisini saptamak amaçlanmıştır. 96 adet erkek Wistar cinsi rat, eşit sayıda 4 gruba ayrılmış; kontrol grubu kabul edilen 1. gruba günde 1 kez yalnız 10 mg/kg mısır yağı gavaj yoluyla verilmiş; 2. gruba haftada 2 kez yalnız 200 mg/kg vitamin E gavaj yoluyla verilmiş; 3. gruba günde 1 kez yalnız 10 mg/kg diazinon, mısır yağı içinde gavaj yoluyla verilmiş; 4. gruba haftada 2 kez 200 mg/kg vitamin E; her gün gavaj yoluyla mısır yağı içinde uygulanan 10 mg/kg diazinondan 15 dakika önce gavaj yoluyla verilmiştir. 1. 4. ve 7. haftanın sonunda her gruptan 8 rat disseke edilmiş ve elde edilen karaciğer dokuları elektron mikroskobu altında incelenmiştir. 1. ve 2. gruplarda hepatositlerde anormallik izlenmemiş; hücre içerisinde endoplazmik retikulumun ve mitokondrinin dolu olduğu; büyük ve yuvarlak nucleusun hücrenin ortasında yer aldığı dikkati çekmiştir. 1. hafta sonunda diazinon uygulanan 3. grupta mitokondride hafif şişme ve zayıf piknotik nucleus gözlenmiş; diazinonla birlikte vitamin E uygulanan 4. grupta patolojik bulguya rastlanmamıştır. 4. hafta sonunda diazinon uygulanan 3. grupta mitokondrinin şiştiği gözlenmiş; vitamin E uygulanan 4. grupta patolojik bulgu saptanmamıştır. 7. haftanın sonunda diazinon uygulanan 3. grupta mitokondride sıra dışı şişme, endoplazmik retikulumda hafif şişme, mitokondrial kristanın ayrılması ve nükleusta kromatin dansitesinin homojenitesinin kaybolması dikkat çekmiştir. 4. grupta 7. haftanın sonunda bazı mitokondrilerde gözlenen şişmenin dışında hepatositler normal olarak izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, histopatolojik analiz karaciğer fonksiyon testlerini de içeren biyokimyasal analizle birlikte değerlendirildiğinde diazinonun toksik

dozunun hepatositleri etkilediği; vitamin E'nin bu toksisiteyi azalttığı ancak tamamen engellemediği ifade edilmiştir (120).

Kerem ve arkadaşlarının 2007 yılında çalışmasında ratlarda akut fenthion toksisitesinin karaciğer-böbrek fonksiyon ve histolojisi üzerine etkileri ele alınmıştır. 90 tane erkek Wistar cinsi rat üzerinde gerçekleştirilen çalışmada her biri eşit sayıda rat içeren gruplara sırasıyla 25, 50, 75, 100 mg/kg fenthion; kontrol grubuna ise 1 ml salin intraperitoneal olarak uygulanmıştır. 24 saatlik süre sonunda bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde (AST, ALT, GGT), yüksek doz fenthion uygulanan (75 veya 100 mg/kg) gruplarda istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmış; düşük doz uygulanan (25 veya 50 mg/kg) gruplarda ise kısmen yükselme tespit edilmiştir. 24 saatin sonunda bakılan böbrek fonksiyon testlerinde (BUN, kreatinin, ürik asit) tüm gruplarda serum ürik asit düzeyinde kontrol gruplarına göre anlamlı fark saptanmazken BUN ve kreatinin değerlerinin yüksek doz fenthion uygulanan gruplarda belirgin olarak yükseldiği; düşük doz uygulanan gruplardaysa yükselmenin olduğu ancak kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri dışında 24 saatin sonunda plazma kolinesteraz aktivitesine de bakılmış ve yüksek doz fenthion uygulanan gruplarda enzim aktivitesinde anlamlı düşüş dikkati çekmiştir. Işık mikroskobu altında, 24 saatin sonunda yapılan histolojik analizde 25 veya 50 mg/kg fenthion uygulanan grupların karaciğer dokularında yalnız konjesyon, Kupffer hücre aktivasyonu ve kimi kez ılımlı santral lobüler hasar gibi minimal hücrenel değişiklikler izlenmiş; 75 veya 100 mg/kg fenthion uygulanan gruplarda ise hepatositlerde şişme ve vakuolizasyonla kimi kez ılımlı santral lobüler hasar gibi orta derecede (grade 2-3) karaciğer hasarını gösteren değişiklikler dikkati çekmiştir. 24 saat sonunda bakılan renal dokularda 25 veya 50 mg/kg fenthion uygulanan gruplarda tübüler dilatasyon ve kortekste atrofi gibi minimal değişiklikler izlenirken, 75 veya 100 mg/kg fenthion uygulanan gruplarda renal tübül hücrelerinin parankimatöz dejenerasyonu ve proksimal tübüller arasında infiltrasyon gözlenmiştir. Sonuç olarak organofosfatlı bir bileşik olan fenthionun yüksek dozunun böbrek ve karaciğer üzerinde toksik etkisi olduğu saptanmıştır (121).

Tos-Luty ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan çalışmasında ratlarda malatyonun dermal ve oral toksisitesi incelenmiştir. Bu amaçla karaciğer, böbrekler, kalp ve akciğerler elektron mikroskobu altında değerlendirilmiştir. Dermal uygulamada,

karaciğerde gerileyen değişiklikler yalnızca yüksek doz uygulamadan sonra, hepatositlerde parankimatöz dejenerasyon olarak görülmüştür. Dermal olarak düşük doz malatyon uygulanan grupta karaciğerde ergastoplazma tübüllerinde genişleme, hepatosit mitokondrilerinde hafif şişme görülmüştür. Yüksek doz uygulanan grupta ise ergastoplazma kanallarının oldukça genişlediği ayırt edilmiştir. Oral yoldan malatyon uygulanan grupta karaciğerde ince subkapsüler infiltrasyonlar ve tekli hepatositlerin diffüz parankimatöz dejenarasyonu izlenmiştir. Hepatositlerin submikroskopik yapısında sitoplazmada hücre organeli kalıntıları ve lipid vakuolleri içeren parlak alanlar gözlenmiş; mitokondride şişme olduğu ve kristallerin hasarlandığı ayırt edilmiştir (122).

Ulusoy ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan çalışmasında bir organofosfat bileşiği olan diazinonun rat hepatositlerine olan etkisi elektron mikroskobu altında incelenmiştir. Ratlara günlük 15 mg/kg diazinon mısır yağı içinde oral intübasyon yoluyla 5 hafta boyunca verilmiş; 1. hafta sonunda patolojik bulgu gözlenmezken mitokondrilerde 2. hafta sonunda hafif şişme, 3. hafta sonunda aşırı şişme, 4. hafta sonunda hepatositlerde şişme, 5. hafta sonunda hepatositlerde piknotik çekirdek, mitokondrilerde şişme-vakuolizasyon ve sitoplazmada vakuolizasyon izlenmiştir (123).

Çalışmamızda 1. grupta karaciğer hücre sitoplazmaları yoğun matriksli mitokondriyonlar, ökromatinden zengin çekirdek yapısı ve belirgin çekirdekçikleriyle izlenmiş olup bazı hücrelerin sitoplazmasında lipid damlacıkları ayırt edilmiştir. Bunlarla birlikte sinozid lümeninin genişlediği ve lümeninde granüler materyal dolu sitoplazmik artıklarla birlikte dejeneratif hücre varlığının yanı sıra çekirdeği karyolizise uğrayan Kupffer hücresi izlenmiştir. Hücrelerin birbirine bakan yüzünde safra kanaliküllerinde genişleme, mikrovilluslarda silinme ve Disse aralığında genişleme olduğu görülmüştür. Geleneksel tedavi uygulanan 2. grupta hepatositler, normal çekirdek yapıları, yoğun matriksli mitokondriyonları ve granüllü endoplazmik retikulumları ile ayırt edilmiştir. Çalışmamızda lipid emülsiyonu uygulanan grupta karaciğer hücrelerindeki mitokondriyon dağılımı diğer gruplara karşın daha az olarak saptanmış olup hücre sitoplazmasında lipid damlacıkları ve vakuoler oluşumlar gözlenmiştir. Aynı grupta safra kanalikülleri ve disse aralığının ilk 2 gruba göre daha dar olması ve diğer gruplarda silinme nedeniyle ayırt edilemeyen hepatositlerin mikrovilluslarının bu alanlarda belirgin olarak izlenmesi sonucunda atropin-

pralidoksimle birlikte uygulanan lipit emülsiyon tedavisinin daha etkin bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

Yavuz ve arkadaşları 2008 yılında yayınlanan organofosfat zehirlenmesine bağlı miyokard hasarı üzerine difenhidraminin etkisini konu alan çalışmada, 24 tane Sprague-Dawley cinsi ratı 3 eşit gruba ayırmış; 1. gruba herhangi bir zehirleyici ya da tedavi edici ajan uygulamamış; 2. gruba 0.8 g/kg fenthion ile bu uygulamadan 30 dakika sonra 3 ml/kg salin; 3. gruba 0.8 g/kg fenthion ile bu uygulamadan 30 dakika sonra 30 mg/kg difenhidramin (3 ml/kg içinde) uygulamıştır. Çalışmada 24 saatin sonunda ratların kardiyak dokuları histolojik hasar açısından incelemeye tabi tutulmuş ve dokularda ödem, vasküler konjesyon, vakuolizasyon, tromboz, inflamasyon ve nekrozun varlığı derecesi değerlendirilmiştir. Sonuçta organofosfat olarak 0.8 g/kg fenthion uygulanan 2. gruba ait dokularda ışık mikroskopi ile miyokard hasarını gösteren inflamasyon, vakuolizasyon, ödem ve nekroz herhangi bir ajan uygulanmayan 1. gruba göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (124).

Tos Luty ve arkadaşlarının malatyon zehirlenmesi çalışmasında ratların kalp dokusu da incelenmiş ve kardiyomiyositlerin fokal parankimatöz dejenerasyonu tekli bazofillerin varlığı ayırt edilmiş olup submikroskopik çalışmada özellikle sarkolemma altında sarkoplazma ve mitokondrielerde şişme ayırt edilmiştir (122).

Çalışmamızda yalnız metil paratyon uygulanan grupta miyositlerde çekirdek çevresinde sıvı birikimi ve irili ufaklı mitokondriyonların varlığıyla literatürdeki çalışmaya benzer şekilde bazı mitokondriyonlarda irileşme olduğu görülmüştür. Sarkoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon saptanmıştır. Bunların yanı sıra mitokondriyonların bir grubunda füzyon benzeri yakınlaşmalarla birlikte bazı mitokondriyonların birbirleriyle kaynaştıkları ve sonuçta dev mitokondriyonların şekillendiği saptanmıştır. Hücre içinde lipit damlası ayırt edilmiştir. Bazı alanlarda miyofibrillerdeki silinme sonucu hücre içi sıvı birikimi ayırt edilmiş olup silinmenin belirgin olduğu bölgelerde mitokondriyonların bu alanları doldurdukları saptanmıştır. Sonuçta kalp kasında miyofibril silinmesinin hücredeki enerji gereksiniminin artışına yol açtığı, mitokondriyonlarda kaynaşma ve dev mitokondriyon oluşumuna neden olduğu görülmüştür ve geleneksel tedavinin, kalp üzerinde lipit emülsiyonuna göre daha etkin bir yöntem olduğu belirlenmiştir.

Yurumez ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan, difenhidraminin organofosfat zehirlenmesine bağlı akut pankreatit üzerine engelleyici etkisini konu alan çalışmada 24 adet erkek Sprague-Dawley cinsi rat eşit sayıda 3 gruba ayrılmış; 1. gruba herhangi bir ajan verilmezken kontrol grubu olarak belirlenen 2. gruptaki ratlara 0.8 g/kg fenthion ile bu uygulamadan 30 dakika sonra 3 ml/kg salin; 3. gruptaki ratlara 0.8 g/kg fenthion ile bu uygulamadan 30 dakika sonra 30 mg/kg difenhidramin uygulanmıştır. 24 saatlik izlemin sonunda ratlar sakrifiye edilmiştir. Işık mikroskobu altında yapılan histopatolojik değerlendirmede yalnız fenthion uygulanan 2. gruptaki ratların pankreas dokusunda, herhangi bir ajan uygulanmayan 1. gruptaki ratların pankreas dokularına göre anlamlı derecede ödem, inflamasyon, vakuolizasyon ve nekroz saptanmıştır (125).

Ikizceli ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınlanan çalışmasında interlökin-10'un organofosfat intoksikasyonuna bağlı pankreas hasarı üzerine etkileri ele alınmış; 30 tane dişi Wister albino cinsi rat eşit 3 gruba ayrılarak 1. gruba hiçbir ajan verilmemiş; 2. gruba 0.8 g/kg fenthion intraperitoneal yolla uygulanmış; bu uygulamadan 30 dakika ve 3 saat sonra 6 ml/kg intraperitoneal salin uygulaması yapılmış; 3. gruba 0.8 g/kg intraperitoneal fenthionun yanı sıra bu uygulamadan 30 dakika ve 3 saat sonra 2 mcg/kg interlökin-10 intraperitoneal olarak uygulanmıştır. 6 saat süren gözlemin ardından tüm ratlar anestezi altında sakrifiye edilmiş; histopatolojik analiz için pankreas dokusu, amilaz ve glukoz seviyelerinin analizi için kan örnekleri alınmıştır. Organofosfat uygulanan gruplarda glukoz ve amilaz seviyesinin herhangi bir ajan uygulanmayan 1. gruba göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmış; ışık mikroskobu altında yapılan histopatolojik incelemede nekroz, inflamasyon ve vakuolizasyona rastlanmazken 1. gruptaki ratların pankreas dokularında, 2. gruptaki ratlarınkine oranla anlamlı derecede daha az ödem gözlenmiştir (126).

1987 yılında Frick ve arkadaşları tarafından yayınlanan, subletal dozda uygulanan diazinonun kedi, köpek ve gine domuzu pankreasları üstündeki etkilerinin incelendiği çalışmada gine domuzu ve köpek pankreaslarında asiner hücrelerin vakuolizasyonu, interstisyel ödem ve akut ödematöz pankreatiti gösteren vaskülit izlenmiştir (127).

1990 yılında yayınlanan Liu ve arkadaşlarının in vitro çalışmasında yalnız organofosfat uygulanan kontrol grubunda yapılan elektron mikroskopik incelemede çok

sayıda zimogen granül ayırt edilirken Golgi kompleksleri ve mitokondri normal olarak izlenmiştir (128).

1993 yılında Goodale ve arkadaşları tarafından yayınlanan in vitro çalışmada organofosfat uygulanması sonucunda pankreas asiner hücresinde vakuol oluşumu ve zimogen granüller gibi ultrastrüktürel değişiklikler izlenmiştir (129).

Çalışmamızda 1. grupta pankreas asiner hücre çekirdeğinde karyoreksis görülmüştür. Hücre sitoplazmasında elektron yoğun zimogen granüller, vakuoller ve aktif sentez aşamasında oldukları izlenen genişlemiş GER tübülsleri ayırt edilmiştir. Bazı asiner hücreler arasında yer yer açılmalar görülürken, bazı asiner hücrelerin bazal membranla olan bağlantısını yitirdiği gözlenmiş olup asinüs lümeninde izlenen sentroasiner hücre çekirdeğinde karyolizisin belirgin olduğu saptanmıştır. Yalnız metil paratyon verilen ratların hücre sitoplazmalarında sıvı birimi saptanmış olup asinüsler arasındaki bağ dokusunda belirgin ödem izlenmiştir. Geleneksel tedavi uygulanan grupta bu ödemin daha az olduğu dikkati çekerken lipit emülsiyonu uygulanan grupta bu gruba göre belirgin vakuolizasyon olmasına karşın ödem görülmemiştir. Bu durum, organofosfatın pankreatik asinüsler arasındaki bağ dokusunda oluşturduğu ödemin tedavisine lipit emülsiyonunun katkısı olarak yorumlanmıştır.

2012 yılında yayınlanan çalışmada Finkelstein ve arkadaşları bir sinir ajanı ve aynı zamanda bir organofosfat bileşiği olan soman uygulanmış erişkin erkek Sprague Dawley cinsi ratların beyin dokularında amigdala, talamus ve hippokampusta ciddi hasar ile piriform kortexte masif nöronal kayıp saptamıştır. Çalışmada daha az nörotoksik bir başka organofosfat bileşiği olan paraoxon, 12 haftalık erkek Sprague-Dawley cinsi ratlara uygulanmış; bu ratların beyin dokularında da piriform kortexte önemli nöronal kayıp dikkati çekmiştir (130).

Grange-Messent ve arkadaşları tarafından bir antikolinesteraz bileşik olan somanın neden olduğu kan-beyin bariyeri değişikliğinin subselüler mekanizmaları incelenmiş, somanın kan-beyin bariyeri bütünlüğünü değiştirebileceği doğrulanmıştır. Soman ilişkili nöbet aktivitesinin endotelial sıkı bağlantılarda fark edilebilir yapısal değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte endotelial veziküllerin sayısında artış izlenmiştir (131).

Çalışmamızda yalnız metil paratyon verilen grupta damar endoteli yassı çekirdeği ve doğal düzenlenimindeki bağlantı birimleri ile izlenmiştir ancak kan-beyin

bariyerinin yapısına katılan gliya ayaklarında hücre içi sıvı birikimine bağlı belirgin genişleme saptanmıştır. Aynı genişlemenin geleneksel tedavi uygulanan grupta da olduğu gözlenmiştir. Lipit emülsiyonu uygulanan grupta ise önceki gruplarda görülen gliya ayakçıklarındaki genişlemenin belirgin olarak azaldığı dikkati çekmiştir. Metil paratyon zehirlenmesinin beyin dokusundaki dejeneratif etkisini kan- beyin bariyerinin bozunmasına neden olarak gerçekleştirdiği görülmüş; kan-beyin bariyerinin yapısına katılan gliya ayaklarında genişlemenin lipid emulsiyon tedavisinde belirgin olarak azaldığı izlenmiştir. Bu bulgular organofosfat zehirlenmesi olgusunda beyin dokusunun yapısal bütünlüğünün korunmasında atropin-pralidoksimle birlikte lipit emülsiyon tedavisinin daha etkin bir yöntem olacağını düşündürmüştür.

Astroff ve arkadaşlarının 1998 yılında yayınlanan çalışmasında 5 farklı organofosfatla (metil oksidemeton, fenamifos, kumafos, triklorfon ve triufos) zehirlenmiş Sprague-Dawley cinsi 240 ratta bu bileşiklerin potansiyel reproduktif, neonatal ve multijenerasyonel reproduksiyon toksisitesi değerlendirilmiştir. 2. jenerasyonun elde edilmesi için ratlar 21 güne varan bir fazda çiftleştirilmiştir. Bu faz süresince her sabah dişilerin vajinal smearları inseminasyon kanıtlarını görmek adına incelenmiştir. İnseminasyon kanıtlarının gözlemlendiği ilk gün, gestasyonun 0. günü olarak kabul edilmiştir. 20 günlük gestasyonu takip eden laktasyonun 21. günü anne ratlar; çiftleştirme fazının ertesinde ise erkek ratlar kurban edilmiştir. Kontrol grubu dahil 4 gruba ayrılan 2 jenerasyondaki ratlara diyetle gözlem süresince her gün düşük, orta veya yüksek doz bileşik verilmiştir. Ratların çiftleştirme öncesi erkek, çiftleştirme öncesi dişi, gestasyondaki dişi ve laktasyondaki dişi olma durumuna göre aktüel bileşik tüketimi 1. jenerasyonda kumafos için en düşük 0.07, en yüksek 4.21 mg/kg/gün; fenamifos için en düşük 0.17, en yüksek 5.90 mg/kg/gün; tribufos için en düşük 0.28, en yüksek 42.23 mg/kg/gün; triklorfon için en düşük 9, en yüksek 235 mg/kg/gün; metil oksidemeton için en düşük 1.0; en yüksek 30.98 mg/kg/gün olmuştur. Aktüel bileşik tüketimi 2. jenerasyonda kumafos için en düşük 0.06, en yüksek 4.12 mg/kg/gün; fenamifos için en düşük 0.17, en yüksek 5.80 mg/kg/gün; tribufos için en düşük 0.28, en yüksek 49.61 mg/kg/gün; triklorfon için en düşük 8, en yüksek 233 mg/kg/gün; metil oksidemeton için en düşük 0.20, en yüksek 32.49 mg/kg/gün olmuştur. Sakrifikasyon sonrasında ratların serviks, epididimis, over, pitüiter, prostat, testis, seminal vezikül, uterus ve vajina dokuları gross ve ışık mikroskobu ile histopatolojik olarak incelenmiş;

incelemenin sonucunda tüm bileşikler için kayda değer gros veya histopatolojik bulgu saptanmamıştır (132).

Rao ve Kaliwal'in 2002 yılında yayımlanan çalışmasında organofosfatlı bir pestisit olan monokrotofos, eşit sayıda fare içeren 6 gruba ayrılmış 60 adet Swiss albino cinsi dişi fareye 1.6, 3.3, 6.6, 10 ve 13 mg/kg vücut ağırlığı/gün dozunda oral olarak uygulanmış; 31. günde kurban edilen farelerin over dokuları ışık mikroskobu altında değerlendirilmiştir. 13 mg/kg ve 10 mg/kg monokrotofos uygulanan 2 grupta küçük, orta, geniş ve toplam sağlıklı folikül sayısında anlamlı düşüş saptanmış; buna benzer şekilde 6.6 mg/kg uygulanan grupta da küçük, orta ve toplam sağlıklı folikül sayısında anlamlı düşüş dikkati çekmiştir. 1.6 mg/kg ve 3.3 mg/kg uygulanan gruplarda sağlıklı folikül sayılarında anlamlı düşüş ve atretik folikül sayılarında anlamlı artış gözlenmezken 6.6, 10 ve 13 mg/kg uygulanan gruplardaki orta, geniş ve toplam atretik folikül sayılarında anlamlı artış tespit edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan farelerin over dokularında çok sayıda gelişmekte olan folikül, Graafian foliküller ve az sayıda atretik folikül gözlenmiş; 1.6 uygulanan grupta da çok sayıda gelişmekte olan folikül, Graafian foliküller ve atretik foliküllerin yanı sıra korpora lutea gözlenmiştir. Bu iki gruba benzer şekilde 3.3 mg/kg uygulanan grupta da gelişmekte olan foliküller, Graafian foliküller, korpora lutea ve atretik foliküller dikkati çekmiş; daha yüksek doz monokrotofos (6 mg/kg) uygulanan grupta daha az sayıda gelişmekte olan folikül, Graafian foliküller, korpora lutea ve çok sayıda atretik folikül izlenmiş; en yüksek doz monokrotofos uygulanan iki grupta (10 ve 13 mg/kg) ise çok az sayıda gelişmekte olan folikül ile korpora lutea ve çok miktarda atretik folikül gözlenmiştir (133).

Latendresse ve arkadaşları, 60 gün boyunca sanayide kullanılan plastikleştirici bir organofosfat bileşiği olan trikresil fosfattan verilen ratların overlerini elektron mikroskobu altında incelemiş; geniş lipit inklüzyonlarının doldurduğu sitoplazma ve girintili çıkıntılı çekirdek gözlemiştir. Mitokondri ve diğer organellerin normal görünümde olduğu, mitokondriyle kıyaslandığında lipit damlacıklarının geniş boyutta olduğu izlenmiştir (134).

Çalışmamızda yalnız metil paratyon uygulanan grupta bazı granüloza hücrelerinde vakuollerin şekillendiği ve granüloza hücrelerine komşu teka interna hücre sitoplazmasında çok sayıda lipid damlacıklarının olduğu gözlenmiştir. Oosit sitoplazması golgi bileşiği, granüllü endoplazma retikulum sisternaları, mitokondriyonlar ve elektron

yoğun kortikal granüller ile ayırt edilmiştir. Geleneksel tedavi uygulanan grupta granüloza hücrelerindeki vakuolizasyonun daha yaygın olduğu izlenmiş olup granüloza hücrelerindeki bu değişiklikler follikülün atreziye gittiğini düşündürmüştür. Lipit emülsiyonu uygulanan grupta oosit sitoplaması ve zona pellusidanın normal düzenlenim gösterdiği izlenmiştir. Ovaryum folliküllerinin döngüsel değişikliklerden kaynaklanan yapısal farklılıkları göz önünde bulundurulduğunda gruplar arasında belirgin bir yapısal fark izlenmemiştir.

Gulalp ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan çalışmasında 75 adet erkek Wistar cinsi rat üzerinde metil paratyon zehirlenmesinin parotis bezi ve pankreas fonksiyonlarındaki etkileri araştırılmıştır. Eşit sayıda denek içeren 5 gruba ayrılan ratlardan kontrol grubu dışındaki 2. gruba metil paratyon verilmeden 24 saat boyunca atropin ve pralidoksim verilmiş, 3. gruba metil paratyon verilmiş ancak atropin-pralidoksim verilmemiş, 4. gruba metil paratyon yanı sıra atropin-pralidoksim 24 saat boyunca verilmiş, son olarak 5. gruba metil paratyon ve beraberinde 96 saat boyunca atropin-pralidoksim uygulanmıştır. Söz konusu çalışmada amilaz, lipaz, asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz düzeyleri için ratlardan kan örnekleri alınmış ve sonuçta 2.,3.,4.,5. grupta amilaz düzeyleri belirgin yüksek bulunmuş, lipaz düzeyleri 3.,4.,5. grupta supranormal olarak saptanmış, asetilkolinesteraz düzeyleri 3. ve 4. grupta düşük olarak ölçülürken bütirilkolinesteraz düzeyleri kontrol grubu dışındaki 4 grupta da düşük olarak bulunmuştur. Ratların pankreas ve parotis bezleri ışık mikroskobu altında incelenmiş, incelenen dokularda 0.12 mg/kg MP'un gavaj yoluyla uygulandığı gruptaki ratların tamamında, MP+24 saat atropin-pralidoksim uygulanan gruptaki ratların 9 tanesinde parotis bezlerinde interstisyel ödem dikkati çekmiş olup MP+96 saat atropin-pralidoksim uygulanan gruptaki ratların tamamı ile MP+24 saat atropin-pralidoksim uygulanan gruptaki ratların 9 tanesinde nükleer hiperkromazi, genişleme, irregülerite ve binükleer hücreler gözlenmiştir. Bunların yanı sıra 0.12 mg/kg MP'un gavaj yoluyla uygulandığı gruptaki 6 ratta artmış sekresyonlarla duktal dilatasyon; MP verilmeden 24 saat atropin-pralidoksim verilen, MP+24 saat atropin-pralidoksim verilen ve MP+96 saat atropin-pralidoksim verilen gruplarda yer alan üçer ratta da inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Ratların pankreas dokularının incelemesinde artmış sekresyonla duktal dilatasyon 0.12 mg/kg MP uygulanan gruptaki 6, MP+24 saat atropin-pralidoksim verilen gruptaki 1 ratta izlenmiştir. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu

MP+96 saat atropin-pralidoksim verilen gruptaki 10, MP verilmeden 24 saat boyunca atropin-pralidoksim verilen gruptaki 5, 0.12 mg/kg MP ve MP+24 saat atropin-pralidoksim verilen gruplarda yer alan ikişer ratta ayırt edilmiştir. İnterstisyel hemoraji MP+24 saat atropin-pralidoksim verilen gruptaki 5, 0.12 mg/kg MP uygulanan gruptaki 3, kontrol grubundaki 1 ratta; interstisyel ödemse 0.12 mg/kg MP uygulanan gruptaki 4, MP verilmeden 24 saat atropin-pralidoksim verilen ve MP+24 saat atropin-pralidoksim verilen gruptaki üçer ratta dikkati çekmiştir (104).

Çalışmamızda metil paratyon zehirlenmesi parotiste asinüslerde görülen yapısal hasar üzerine her iki yöntemin de etkin olmadığı saptanmış olup parotisin kanal yapısının yalnızca geleneksel tedavi uygulanan grupta göreceli olarak daha düzenli olduğu izlenmiştir.

Tashev ve Markov 1991 yılında yayınlanan çalışmada organofosfatla zehirlenmiş 35 olguya gastroduodenoskopi yapmış; işlem sırasında alınan biopsilerin sonucunda ödem, siderofajların akümüasyonu ile tekli inflamatuvar infiltratlardan ciddi fibrino-süpüratif-nekrotik sürece varan çeşitli değişiklikler gözlemiş ve lezyonların ciddiyetinin zehirlenmenin ciddiyetiyle ilişkili olduğunu saptamıştır (135).

Çalışmamızda organofosfat uygulanan grupta midede belirgin yapısal bir dejenerasyon gözlenmezken, uygulanan tedavi yöntemlerinin mide dokusuna etkinlikleri konusunda farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda ratlara yalnız bir kez toksik doz metil paratyon uygulanması ve 12 saat gibi göreceli kısa çalışma süresinin belirlenmiş olması daha net sonuç elde etmede ve olası farklılıkları belirlemede sınırlayıcı olmuştur.

Letal doz metil paratyonun, letal doz metil paratyon sonrası uygulanacak geleneksel tedavi ve geleneksel tedaviye ek olarak lipit emülsiyonunun histolojik etkilerinin belirlenmesi literatüre yeni ve güçlü katkılar sağlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda dünya üzerinde her yıl milyonlarca zehirlenme olgusu ve buna bağlı binlerce ölüme neden olan organofosfat zehirlenmesinin geleneksel tedavi yöntemi olarak kabul edilen atropin-pralidoksim tedavisine ek olarak lipit emülsiyonu kullanımının olası katkısı araştırılmıştır.

Bir organofosfat bileşiği olan metil paratyonla zehirlenmiş ratların geleneksel tedavi uygulananlarında ölçülen psödokolinesteraz düzeyleri, geleneksel tedaviyle birlikte lipit emülsiyonu uygulanan grupla ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. 12 saatlik izlem süresi sonunda alınan kanlarda bakılan psödokolinesteraz düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı zamanda enzim aktivitelerinin uygulanan tedaviye rağmen normal sınırlara yükselmediği dikkati çekmiştir. Bu durum tedavi ile normale dönme zamanının ortalama 48 saati bulunduğu bilinen psödokolinesteraz düzeyinin, 12 saatlik gözlemin ardından ölçülmüş olmasına bağlanmıştır. Enzim aktivitelerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesinin, aynı damar yolundan uygulanan lipit emülsiyonuyla atropin-pralidoksimin olası etkileşmesine ve lipit emülsiyonunun damar yolunda tıkanıklık oluşturup atropin-pralidoksimin etki alanına geçişinde olası bir engellemeye yol açmış olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Ratlara ait 8 dokunun histopatolojik incelemesinin sonucunda lipit emülsiyonu tedavisinin, atropin-pralidoksim tedavisine göre beyinde kan-beyin bariyerinin yapısına katılan gliya ayaklarındaki genişlemeyi; karaciğerde safra kanalikülleriyle Disse aralığındaki genişlemeyi-mikrovilluslardaki silinmeyi ve pankreatik asinüsler arasında yer alan bağ dokusundaki ödemi azaltarak; metil paratyon zehirlenmesinin bu dokulardaki etkilerinin geri çevrilmesinde daha etkili olduğu kanısına varılmıştır. İncelenen diğer dokulardan geleneksel tedavi kalp üzerinde daha etkin bulunmuştur. Parotis bezinde üzerinde her iki yöntemin de etkin olmadığı ancak kanal yapısının geleneksel tedavi uygulanan grupta göreceli olarak daha düzenli olduğu ayırt edilmiştir. Mide ve overlerde tedavi açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. En belirgin yapısal dejenerasyonun saptandığı böbrekte her iki yöntemin de glomerül endotelinde meydana gelen yapısal hasar üzerine olumlu bir etki göstermediği; bununla birlikte lipit

emülsiyonunun pedisellerin normal düzenleniminin ve tübül doğal yapısının korunmasında göreceli olarak daha etkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya alınan ratların hiçbirinde organofosfata bağlı konvülziyon, solunum arresti ve eksitus gelişmemiştir. Klinik izlem süresince en beklenmedik bulgu hematüri olmuştur. Tedavi uygulanan ratlarda kontrol grubundaki ratlara göre daha fazla klinik bulgu gözlenmesi; bu bulguların metil paratiyondan çok tedavi ajanlarına bağlı ortaya çıkmış olma olasılığını akla getirmiştir. Hem beklenmedik hematürinin hem de tedavi uygulanan ratlarda kontrol grubundaki ratlara göre daha fazla klinik bulgu gözlenmesi durumunun açıklanması için yeni çalışmalar yapılmasına gerek olduğu sonucuna varılmıştır.

Düşük yan etki profiline sahip, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir ajan olan lipit emülsiyonunun karaciğer, beyin, pankreas ve göreceli olarak böbrek dokusundaki zehirlenme etkilerinin düzeltilmesine sağladığı katkılar bu çalışmayla ortaya konmuştur. Sonuç olarak lipit emülsiyonun organofosfat zehirlenmesi olgularının tedavisinde atropin-pralidoksime birlikte kullanımının yararlı olacağı kanısına varılmıştır. Lipit emülsiyonunun mümkünse uygulanacak diğer ilaçlardan farklı yoldan verilmesi ve ilaç uygulaması için geniş bir damar yolunun seçilmesi yararlı görülmüştür.

Daha uzun süreli ya da letal doz lipofilik organofosfat kullanılan, lipit emülsiyonu ile geleneksel tedavinin aynı damar yolundan verilmediği deneysel çalışmalar bilime bu konuda katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO) Safer Access to Pesticides: Community Interventions. Geneva, Switzerland: 1981.
2. Bertolote JM, Fleischmann A, Eddleston M, Gunnell D. Deaths from pesticide poisoning: a global response. *Br J Psychiatry*. 2006; 189: 201-3.
3. Özcan N, İkinciogulları D. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu Özeti. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009; 66: 29-58.
4. Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC Public Health*. 2007 21; 7: 357.
5. Azmak AD. Suicides in Trakya region, Turkey, from 1984 to 2004. *Med Sci Law*. 2006; 46: 19-30.
6. Park JH, Shin SD, Song KJ, Park CB, Ro YS, Kwak YH. Epidemiology and outcomes of poisoning-induced out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012; 83: 51-7.
7. Clark, RF. Insecticides: Organic Phosphorus compounds and Carbamates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Nelson LS, Howland MA, Hoffman RS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York, NY. McGraw-Hill. 2006: 1497-1512.
8. Gallo MA, Lawryk NJ: Organic phosphorus pesticides. In: Hayes WJ, Laws ER, eds. *Handbook of Pesticide Toxicology*. San Diego, CA. Academic Pres. 1991: 917-1090.
9. Mackey CL: Anticholinesterase insecticide poisoning. *Heart Lung* 1982; 11: 479-484.
10. Fredricksson T, Bigelow JK: Tissue distribution of P32 -labeled parathion. *Arch Environ Health* 1961; 2: 663-667.
11. Robey WC III, Meggs WJ. Pesticides. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Guide*. 7th ed. New York, NY. McGraw-Hill. 2011: 1297-305.

12. Steenland K, Jenkins B, Ames RG, O'Malley M, Chrislip D, Russo J. Chronic neurological sequelae to organophosphate pesticide poisoning. *Am J Public Health*. 1994; 84: 731-6.
13. Gadoth N, Fisher A: Late onset of neuromuscular block in organophosphorus poisoning. *Ann Intern Med* 1978; 88: 654-655
14. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Hardman JG, Limbird LE, eds: Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York, NY. McGraw-Hill. 2001: 175.
15. Nolan RJ, Rick DL, Freshour NL, Saunders JH. Chlorpyrifos: pharmacokinetics in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1984; 73: 8-15.
16. Costa LG. Basic toxicology of pesticides. *Occup Med*. 1997; 12: 251-68.
17. Sarıtaş A, Çakır Z, Aslan Ş. Organofosfat ve karbamat zehirlenmeleri. *EAJM* 2007; 39: 55-9.
18. Kubistova J. Parathion metabolism in female rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1959; 118: 308-16.
19. Rotenberg M, Shefi M, Dany S, et al. Differentiation between organophosphate and carbamate poisoning. *Clin Chim Acta* 1995; 234: 11-21.
20. Segall Y, Waysbort D, Barak D, et al. Direct observation and elucidation of the structures of aged and nonaged phosphorylated cholinesterases by 31P spectroscopy. *NMR, Biochemistry* 1993; 32: 13441-50.
21. Wilson IB, Hatch MA, Ginsburg S: Carbamylation of acetylcholinesterase. *J Biol Chem* 1960; 235: 2312-15.
22. E. Stedman, E. Stedman, E. Easson. Cholinesterase. An enzyme present in the blood serum of the horse. *Biochem J*. 1932; 26: 2056–2066.
23. O. Svensmark. Molecular properties of cholinesterases. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1965: Suppl: 245: 1–74.
24. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Mohamed F, Senarathna L, von Meyer L, Juszczak E, Hittarage A, Azhar S, Dissanayake W, Sheriff MH, Szinicz L, Dawson AH, Buckley NA. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005 28; 366: 1452-9.

25. Aardema H, Meertens JH, Ligtenberg JJ, Peters-Polman OM, Tulleken JE, Zijlstra JG. Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *Neth J Med.* 2008; 66: 149-53.
26. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med.* 1971; 50: 475-92.
27. Namba T. Diagnosis and treatment of organophosphate insecticide poisoning. *Med Times.* 1972 ; 100: 100-1.
28. Tattersall J. Seizure activity post organophosphate exposure. *Front Biosci.* 2009; 14: 3688-711.
29. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet.* 2008; 371: 597-607.
30. Coye MJ, Barnett PG, Midtling JE, Velasco AR, Romero P, Clements CL, Rose TG. Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analyses. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 438-42.
31. Hodgson MJ, Parkinson DK. Diagnosis of organophosphate intoxication. *N Engl J Med.* 1985; 313: 329.
32. Midtling JE, Barnett PG, Coye MJ, Velasco AR, Romero P, Clements CL, O'Malley MA, Tobin MW, Rose TG, Monosson IH. Clinical management of field worker organophosphate poisoning. *West J Med.* 1985; 142: 514-8.
33. Nelson TC, Burritt MF. Pesticide poisoning, succinylcholine-induced apnea, and pseudocholinesterase. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61: 750-2.
34. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ.* 2007 24; 334: 629-34.
35. Selden BS, Curry SC. Prolonged succinylcholine-induced paralysis in organophosphate insecticide poisoning. *Ann Emerg Med.* 1987; 16: 215-7.
36. Li Y, Tse ML, Gawarammana I, Buckley N, Eddleston M. Systematic review of controlled clinical trials of gastric lavage in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47: 179-92.
37. Guven H, Tuncok Y, Gidener S, Gelal A, Demetci M, Fowler J, Apaydin S, Keskin M. In vitro adsorption of dichlorvos and parathion by activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994; 32: 157-63.

38. Bowls BJ, Freeman JM Jr, Luna JA, Meggs WJ. Oral treatment of organophosphate poisoning in mice. *Acad Emerg Med.* 2003; 10: 286-8.
39. Zwiener RJ, Ginsburg CM. Organophosphate and carbamate poisoning in infants and children. *Pediatrics.* 1988; 81: 121-6.
40. du Toit PW, Müller FO, van Tonder WM, Ungerer MJ. Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *S Afr Med J.* 1981; 60: 227-9.
41. Warriner RA 3rd, Nies AS, Hayes WJ Jr. Severe organophosphate poisoning complicated by alcohol and turpentine ingestion. *Arch Environ Health.* 1977; 32: 203-5.
42. Eddleston M, Dawson A, Karalliedde L, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Buckley NA. Early management after self-poisoning with an organophosphorus or carbamate pesticide - a treatment protocol for junior doctors. *Crit Care.* 2004; 8: R391-7.
43. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley NA. Oximes in Acute Organophosphate Pesticide Poisoning: a Systematic Review of Clinical Trials. *QJM.* 2002; 95: 275–283.
44. Bismuth C, Inns, RH, Marrs, TC. Efficacy, toxicity and clinical uses of oximes in anticholinesterase poisoning. In: Ballantyne B, Mars TC, eds. *Butterworth Heinemann, Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates.* Oxford. 1992: 555-577.
45. Hobbiger F. Protection against the lethal effects of organophosphates by pyridine-2-aldoxime methiodide. *Br J Pharmacol Chemother.* 1957; 12: 438-46.
46. Schexnayder S, James LP, Kearns GL, Farrar HC. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998; 36: 549-55.
47. Sakurada K, Matsubara K, Shimizu K, Shiono H, Seto Y, Tsuge K, Yoshino M, Sakai I, Mukoyama H, Takatori T. Pralidoxime iodide (2-pAM) penetrates across the blood-brain barrier. *Neurochem Res.* 2003; 28: 1401-7.

48. 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: 110-5.
49. Medicis JJ, Stork CM, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR. Pharmacokinetics following a loading plus a continuous infusion of pralidoxime compared with the traditional short infusion regimen in human volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996; 34: 289-95.
50. Calesnick B, Christensen, Richter M. Human toxicity of various oximes. 2-Pyridine aldoxime methyl chloride, its methane sulfonate salt, and 1,1'-trimethylenebis-(4-formylpyridinium chloride). *Arch Environ Health.* 1967; 15: 599-608.
51. Xue SZ, Ding XJ, Ding Y. Clinical observation and comparison of the effectiveness of several oxime cholinesterase reactivators. *Scand J Work Environ Health.* 1985; 11 Suppl 4: 46-8.
52. Karalliedde L, Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J Anaesth.* 1989; 63: 736-50.
53. Mars TC, Maynard RL, Sidell FR. *Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment.* John Wiley and Sons. Chichester. 2007: 318.
54. Singh S, Bhardwaj U, Verma SK, Bhalla A, Gill K. Hyperamylasemia and acute pancreatitis following anticholinesterase poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2007; 26: 467-71.
55. Gokel Y, Gulalp B, Acikalin A. Parotitis due to organophosphate intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40: 563-5.
56. Futagami K, Hirano N, Iimori E, Motomura K, Ide M, Kataoka Y, Araki H, Gomita Y, Oishi R. Severe fenitrothion poisoning complicated by rhabdomyolysis in psychiatric patient. *Acta Med Okayama.* 2001; 55: 129-32.
57. Agostini M, Bianchin A. Acute renal failure from organophosphate poisoning: a case of success with haemofiltration. *Hum Exp Toxicol.* 2003; 22: 165-7.
58. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P, Pygon BH, Burton BK. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth.* 1997; 9: 668-70.

59. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998; 88: 1071-5.
60. Ozcan MS, Weinberg G. Update on the use of lipid emulsions in local anesthetic systemic toxicity: a focus on differential efficacy and lipid emulsion as part of advanced cardiac life support. *Int Anesthesiol Clin*. 2011; 49: 91-103.
61. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology*. 2006; 105: 217-8.
62. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009; 108: 1344-6.
63. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg*. 2008; 106:1578-80.
64. Litz RJ, Roessel T, Heller AR, Stehr SN. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipidemulsion injection. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1575-7.
65. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedford NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia*. 2007; 62: 516-8.
66. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia*. 2006; 61: 800-1.
67. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg*. 2008; 106: 1572-4.
68. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation*. 2009; 80: 591-3.

69. Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Huberlant V, Morunglav M, Hantson P. Lipid emulsion as rescue therapy in lamotrigine overdose. *J Emerg Med.* 2012; 42: 48-51.
70. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med.* 2008; 51: 412-5, 415.e1.
71. Finn SD, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia.* 2009; 64: 191-4.
72. Weinberg G, Di Gregorio G, Hiller D, Hewett A, Sirianni A. Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 737-8.
73. Blaber MS, Khan JN, Brebner JA, McColm R. "Lipid Rescue" for Tricyclic Antidepressant Cardiotoxicity. *J Emerg Med.* 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]
74. Boegevig S, Rothe A, Tfelt-Hansen J, Hoegberg LC. Successful reversal of life threatening cardiac effect following dosulepin overdose using intravenous lipid emulsion. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49: 337-9.
75. Jovic-Stosic J, Gligic B, Putic V, Brajkovic G, Spasic R. Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: a case report. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49: 426-30.
76. Moussot PE, Marhar F, Minville V, Vallé B, Dehours E, Bounes V, Ducassé JL. Use of intravenous lipid 20% emulsion for the treatment of a voluntary intoxication of flecainidewith refractory shock. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49: 514.
77. Jakkala-Saibaba R, Morgan PG, Morton GL. Treatment of cocaine overdose with lipid emulsion. *Anaesthesia.* 2011; 66: 1168-70.
78. Dagtekin O, Marcus H, Müller C, Böttiger BW, Spöhr F. Lipid therapy for serotonin syndrome after intoxication with venlafaxine, lamotrigine and diazepam. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77: 93-5.

79. McAllister RK, Tutt CD, Colvin CS. Lipid 20% emulsion ameliorates the symptoms of olanzapine toxicity in a 4-year-old. *Am J Emerg Med.* 2012; 30: 1012.e1-2.
80. Han SK, Jeong J, Yeom S, Ryu J, Park S. Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactantherbicide. *Clin Toxicol (Phila).* 2010; 48: 566-8.
81. Hillyard SG, Barrera-Groba C, Tighe R. Intralipid reverses coma associated with zopliclone and venlafaxine overdose. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 582-3.
82. Dean P, Ruddy JP, Marshall S. Intravenous lipid emulsion in propranolol [corrected] overdose. *Anaesthesia.* 2010; 65: 1148-50.
83. Engels PT, Davidow JS. Intravenous fat emulsion to reverse haemodynamic instability from intentional amitriptylineoverdose. *Resuscitation.* 2010; 81: 1037-9.
84. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med.* 2006; 13: 134-9.
85. Bania TC, Chu J, Perez E, Su M, Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med.* 2007; 14: 105-11.
86. Browne A, Harvey M, Cave G. Intravenous lipid emulsion does not augment blood pressure recovery in a rabbit model of metoprolol toxicity. *J Med Toxicol.* 2010; 6: 373-8.
87. Cave G, Harvey M. Lipid emulsion may augment early blood pressure recovery in a rabbit model of atenolol toxicity. *J Med Toxicol.* 2009; 5: 50-1.
88. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2003; 28: 198-202.
89. Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med.* 2007; 49: 178-85, 185.e1-4.
90. Harvey M, Cave G, Hoggett K. Correlation of plasma and peritoneal diasylate clomipramine concentration with hemodynamic recovery after intralipid infusion in rabbits. *Acad Emerg Med.* 2009; 16: 151-6.

91. Cave G, Harvey MG, Castle CD. The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study. *J Med Toxicol.* 2006; 2: 4-7.
92. Harvey MG, Cave GR. Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *J Med Toxicol.* 2008; 4: 71-6.
93. Bania T, Chu J: Hemodynamic effect of intralipid in amitriptyline toxicity. *Acad Emerg Med* 2006, 13: S177. [Abstract]
94. Bania TC, Chu J, Stolbach A. The effect of intralipid on organophosphate toxicity in mice. *Acad Emerg Med* 2005; 12: S12. [Abstract]
95. Cave G, Harvey M, Graudins A. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Emerg Med Australas.* 2011; 23: 123-41.
96. Dunn C, Bird SB, Gaspari R. Intralipid fat emulsion decreases respiratory failure in a rat model of parathion exposure. *Acad Emerg Med.* 2012; 19: 504-9.
97. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35: 152-61.
98. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: 2012 version. *Reg Anesth Pain Med.* 2012; 37: 16-8.
99. American College of Medical Toxicology. ACMT position statement: interim guidance for the use of lipid resuscitation therapy. *J Med Toxicol.* 2011; 7: 81-2.
100. AAGBI Safety Guideline: management of severe local anaesthetic toxicity. http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/la_toxicity_2010.pdf [Son Erişim Tarihi 8 Temmuz 2012]
101. Hiller DB, Di Gregorio G, Kelly K, Ripper R, Edelman L, Boumendjel R, Drasner K, Weinberg GL. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35: 140-4.
102. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg.* 2009; 108: 1344-6.

103. West PL, McKeown NJ, Hendrickson RG. Iatrogenic lipid emulsion overdose in a case of amlodipine poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010; 48: 393-6.
104. Gulalp B, Gokel Y, Gumurdulu D, Seydaoglu G, Daglioglu K, Dikmen N, Karcioglu O. The effect of parathion-methyl and antidotes on parotid and pancreatic glands: a pilot experimental study. *Int J Toxicol*. 2007; 26: 383-8.
105. Schmidt E et al. Proposal of Standart Methods for the Determination of Enzyme Catalytic Concentrations in Serum and Plasma at 370C. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 163-170.
106. Akkoyun I, Karabay G, Haberal N, Dagdeviren A, Yilmaz G, Oto S, Erkanli L, Akova YA. Structural consequences after intravitreal bevacizumab injection without increasing apoptotic cell death in a retinopathy of prematurity mouse model. *Acta Ophthalmologica*. 2010 Jul 30. [Epub ahead of print]
107. Kiray S, Onalan G, Karabay G, Zeyneloglu H, Kuscü E. Antioxidant prophylaxis for cellular injury in ovarian surface epithelium resulting from CO₂ pneumoperitoneum in a laparoscopic rat model. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284: 765-72.
108. Abdullat IM, Battah AH, Hadidi KA. The use of serial measurement of plasma cholinesterase in the management of acute poisoning with organophosphates and carbamates. *Forensic Sci Int*. 2006; 162: 126-30.
109. Cander B, Dur A, Yildiz M, Koyuncu F, Girisgin AS, Gul M, Okumus M. The prognostic value of the Glasgow coma scale, serum acetylcholinesterase and leukocyte levels in acute organophosphorus poisoning. *Ann Saudi Med*. 2011; 31: 163-6.
110. Noura S, Abroug F, Elatrous S, Boujdaria R, Bouchoucha S. Prognostic value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest*. 1994; 106: 1811-4.
111. Jiang N, Lu L, Wang T, Zhang L, Xin W, Fu F. Reduced glutathione attenuates liver injury induced by methyl parathion in rats. *Toxicol Mech Methods*. 2010; 20: 69-74.

112. Du Y, Wang T, Jiang N, Ren RT, Zhao DL, Li C, Fu FH. Protective effect of sodium aescinate on lung injury induced by methyl parathion. *Hum Exp Toxicol*. 2011; 30: 1584-91.
113. World Health Organization. International programme on chemical safety evaluation. Antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. Monograph on Atropine 2002. <http://www.inchem.org/documents/antidote/antidote/atropine.htm> [Son Erişim 8 Temmuz 2012]
114. Sriram D, Yogeewari P. Drug Metabolism and Prodrugs. In *Medicinal Chemistry, 2nd Edition*. Dorling Kindersley (India). 2010: 71.
115. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, Guven H, Onar M, Deniz T, Sunter T. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40: 903-10.
116. Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, Ikizceli I, Avsarogullari L, Ozkan S, Akdur O, Ozdemir C. Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients. *Intern Med*. 2007; 46: 965-9.
117. Satar S, Satar D, Mete UO, Suchard JR, Topal M, Kaya M. Ultrastructural effects of acute organophosphate poisoning on rat kidney. *Ren Fail*. 2005; 27: 623-7.
118. Donchev D, Petrova E, Sheikov N. Changes in renal ultrastructure in acute poisoning with anticholinesterase substances (an experimental study). *Arkh Patol*. 1975; 37: 53-7. [Abstract]
119. Hettwer H. Changes in the ultrastruct of the rat kidney after intoxication with organophosphates (author's transl). *Acta Histochem*. 1975; 52: 165-210.
120. Kalender S, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Açikgoz F, Durak D, Ulusoy Y, Kalender Y. Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. *Toxicology*. 2005 1; 211: 197-206.
121. Kerem M, Bedirli N, Gurbuz N, et al. Effects of acute fenthion toxicity on liver and kidney function and histology in rats. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2007; 37: 281–288.

122. Tós-Luty S, Obuchowska-Przebirowska D, Latuszynska J, Tokarska-Rodak M, Haratym-Maj A. Dermal and oral toxicity of malathion in rats. *Ann Agric Environ Med.* 2003; 10: 101-6.
123. Ulusoy Y, Toprak B, Uzunhisarcıklı M, Öğütçü A. Diazinonun Sıçan Hepatositleri Üzerine Etkisinin Elektron Mikroskobu ile İncelenmesi.. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 2004; 15: (1-2) (29-36)
124. Yavuz Y, Yurumez Y, Ciftci IH, Sahin O, Saglam H, Buyukokuroglu M. Effect of diphenhydramine on myocardial injury caused by organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46: 67-70.
125. Yurumez, Y, Yavuz Y, Sahin O, Ciftci IH, Ozkan S, Buyukokuroglu ME. Can Diphenhydramine Prevent Organophosphate-Induced Acute Pancreatitis? An experimental study in rats. *Pestic Biochem Physiol.* 2007; 87:271-75
126. Ikizceli I, Yurumez Y, Avsarogullari L, Kucuk C, Sozuer EM, Soyuer I, Yavuz Y, Muhtaroglu S. Effect of interleukin-10 on pancreatic damage caused by organophosphate poisoning. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2005; 42: 260-4.
127. Frick TW, Dalo S, O'Leary JF, Runge W, Borner JW, Baraniewski H, Dressel T, Shearen JG, Goodale RL. Effects of insecticide, diazinon, on pancreas of dog, cat and guinea pig. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1987; 7: 1-11.
128. Liu S, Oguchi Y, Borner JW, Runge W, Dressel TD, Goodale RL. Increased canine pancreatic acinar cell damage after organophosphate and acetylcholine or cholecystinin. *Pancreas.* 1990; 5: 177-82.
129. Goodale RL, Manivel JC, Borner JW, Liu S, Judge J, Li C, Tanaka T. Organophosphate sensitizes the human pancreas to acinar cell injury: an ultrastructural study. *Pancreas.* 1993; 8: 171-5.
130. Finkelstein A, Kunis G, Berkutzki T, Ronen A, Krivoy A, Yoles E, Last D, Mardor Y, Van Shura K, McFarland E, Capacio BA, Eisner C, Gonzales M, Gregorowicz D, Eisenkraft A, McDonough JH, Schwartz M. Immunomodulation by poly-YE reduces organophosphate-induced brain damage. *Brain Behav Immun.* 2012; 26: 159-69.
131. Grange-Messent V, Bouchaud C, Jamme M, Lallement G, Foquin A, Carpentier P. Seizure-related opening of the blood-brain barrier produced by the

anticholinesterase compound, soman: new ultrastructural observations. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1999; 45: 1-14.

132. Astroff AB, Freshwater KJ, Eigenberg DA. Comparative organophosphate-induced effects observed in adult and neonatal Sprague-Dawley rats during the conduct of multigeneration toxicity studies. *Reprod Toxicol*. 1998; 12: 619-45.

133. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Ind Health*. 2002; 40: 237-44.
134. Latendresse JR, Brooks CL, Capen CC. Pathologic effects of butylated triphenyl phosphate-based hydraulic fluid and tricresyl phosphate on the adrenal gland, ovary, and testis in the Fischer-344 rat. *Toxicol Pathol*. 1994 Jul; 22: 341-52.
135. Tashev TS, Markov D. Stomach and duodenal lesions in patients with acute organophosphorus pesticide poisonings. *Vutr Boles*. 1991; 30: 61-5.
[Abstract]