



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

**AKUT PESTİSİT ZEHİRLENMELERİNDE
ZEHİRLENMENİN ŞİDDETİ, AKUT İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLER VE ERİTROSİT KOLİNESTERAZ
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Meryem GENÇ KARANLIK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet SEBE

ADANA-2011



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

**AKUT PESTİSİT ZEHİRLENMELERİNDE
ZEHİRLENMENİN ŞİDDETİ, AKUT İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLER VE ERİTROSİT KOLİNESTERAZ
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Meryem GENÇ KARANLIK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet SEBE

BİLİMSEL ARAŞTIRMA FONU TF2009LTP22

ADANA-2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimimde her zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ahmet SEBE'ye ve tezimin belirlenmesinde katkıda bulunan Sayın Doç. Dr. Salim SATAR'a teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık eğitimim boyunca bana engin bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimime katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Yüksel GÖKEL'e, Sayın Doç. Dr. Zeynep KEKEÇ'e, Sayın Prof. Dr. H. Levent YILMAZ'a teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm acil tıp ekibine, daima desteği ile yanımda olan ve kişiliğimde beni ben yapan anneme, babama tüm aileme ve bütün değerlerimi paylaştığım sevgili eşim Ali'ye, tanelerim olan Yağmur ve Çınar'ıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Meryem Genç KARANLIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.	II
TABLO LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VI
ABSTRACT AND KEYWORDS	VII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Pestisit zehirlenmesi	3
2.1.1. İnsektisitler	3
2.1.1.1. Organik Fosfatlar	3
2.1.1.1.1.Tosikokinetikler ve Organizmaya Giriş Yolları	3
2.1.1.1.2.Toksikodinamikler ve Etki Mekanizması	4
2.1.1.1.3.Kimyasal Sınıflama	5
2.1.1.1.4. Klinik Bulgular	7
2.1.1.1.4.1. Musakrinik bulgular	8
2.1.1.1.4.2. Nikotinik Bulgular	8
2.1.1.1.4.3. Santral Sinir Sistemi Bulguları	8
2.1.1.1.4.4. Organofosfat Bileşiklerinin Diğer Etkileri	9
2.1.1.1.4.4.1. İntermediate sendrom	9
2.1.1.1.4.4.2. Gecikmiş polinöropati	10
2.1.1.1.4.4.3. Bağışıklık	10
2.1.1.1.4.4.4. Metabolizma ve endokrin	10
2.1.1.1.4.4.5. Kalp	11
2.1.1.1.4.4.6. Üreme	13
2.1.1.1.5. Tanı	13
2.1.1.1.6. İzlem ve Tedavi	15
2.1.1.1.6.1. Antidot tedavisi	17
2.1.1.1.6.1.1. Atropin	17
2.1.1.1.6.1.2.Glikopirolat	18
2.1.1.1.6.1.3.Skopalamin	18
2.1.1.1.6.1.4.Oksimler(kolinesteraz reaktivatörleri)	18
2.1.1.1.6.1.5.Diazepam	20
2.1.1.2. Karbamatlar	21
2.1.1.2.1. Epidemiyoloji	21
2.1.1.2.2. Patofizyoloji	21
2.1.1.2.3. Klinik Bulgular	21
2.1.1.2.4. Tanı	22
2.1.1.2.5. Tedavi	22
2.1.1.2.6.Takip ve Taburculuk	22
2.2.Akut Faz Reaksiyonu	22
2.2.1. Akut Faz Yanıtı	23
2.2.2. İnflamatuvar Yanıtta Lökositlerin Rolü	24

2.2.3. Fibrinojen	26
2.2.4. C-Reaktif Protein	28
2.2.5. Sitokinler	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Eritrosit Kolinesteraz Düzeyinin Ölçülmesi	32
3.2. Laboratuvar	33
3.3. İstatistiksel Analiz	33
4.BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1: Organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması	6
Tablo 2: Organofosfat zehirlenmesinde tedavi.....	16
Tablo 3: Sitokinler	29
Tablo 4 : Glaskow Koma Skalası.....	34
Tablo 5 : Hastaların Genel Özellikleri	36
Tablo 6: Eritrosit kolinesteraz ve serum kolinesteraz düzeyleri ile cinsiyet ve ventilatör ihtiyacı arasındaki ilişki	37
Tablo 7: Kolinesteraz düzeyleri ve akut inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki.....	37
Tablo 8: Ölen ve yaşayan hastalarda cinsiyet ve ventilatör ihtiyaçlarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 9: Ölen ve yaşayan hastaların serum kolinesteraz eritrosit kolinesteraz düzeylerinin karşılaştırılması	39
Tablo 10: Ölen ve yaşayan hastalarda demografik özelliklerin karşılaştırılması	40
Tablo 11:Ölen ve taburcu olan hastalarda trombosit, ferritin ve fibrinojen arasındaki ilişki	40
Tablo 12: Ölen ve taburcu olan hastaların sitokin düzeyleri arasındaki ilişki	41

KISALTMA LİSTESİ

- AChE:** Asetil kolinesteraz
ACTH: Adrenokortikotropik hormon
AFR: Akut faz reaktanı
AV: Atriyovenriküler
CRP: C-reaktif protein
EKG: Elektrokardiyografi
ICAM: İnter sellüler adhezyon molekülü
IL: İnterlökin
MSS: Merkezi sinir sistemi
NTE: Nöropati target esteraz
OP: Organofosfat
PAM: Pralidoksim
SAA: Serum amiloid A
TdP: Torsades de pointes
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
TSH: Troid stimule edici hormon
VCAM: Vasküler hücre adhezyon molekülü

ÖZET

Akut Pestisit Zehirlenmelerinde Zehirlenmenin Şiddeti, Akut İnflamatuvar Belirteçler ve Eritrosit Kolinesteraz Düzeyi Arasındaki İlişki

Amaç: Organofosfat zehirlenmelerinde akut inflamatuvar yanıt ile ilgili bilgiler sınırlı yayın ve olgu raporlarına dayanmaktadır. Biz, çalışmamızda organofosfat zehirlenmelerinde eritrosit kolinesteraz ile akut inflamatuvar belirteçler arasında bir ilişki olup olmadığını ve bu ilişkinin organ hasarı üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak yapılan çalışmaya iki yıl boyunca organik fosfat zehirlenmesi ile acil servise gelen 39 hasta alındı. Yaşı, cinsiyeti, hastanede kalış süresi, solunum desteği ihtiyacı kaydedildi ve hastaların başvuru anında alınan eritrosit kolinesteraz düzeyi ile klinik ve akut inflamatuvar ölçütler arasında istatistiksel bir bağlantı olup olmadığı değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama eritrosit kolinesteraz düzeyleri $15,37 \pm 6,97$ U/grHb idi. Mortalite yüzdesi % 12,8 idi. Eritrosit kolinesteraz ve serum kolinesteraz düzeyi ile fibrinojen değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki bulundu. Akut inflamatuvar belirteçlerden İnterlökin-1 ile serum kolinesteraz düzeyi arasında anlamlı bağlantı tespit edildi. Ölen hastalar ile yaşayan hastaların eritrosit kolinesteraz düzeyleri ve sitokin düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda ölen hastaların serum kolinesteraz düzeyi yaşayan hastalara göre daha düşüktü. Hastaların eritrosit kolinesteraz düzeyi ile fibrinojen arasında anlamlı ilişki bulunurken, diğer sitokinler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak, bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut inflamatuvar belirteçler, eritrosit kolinesteraz, organofosfat zehirlenmesi, serum kolinesteraz

ABSTRACT

Relation Between Severity of Poisoning, Acute Inflammatory Markers and Erythrocyte Cholinesterase Level in Acute Pesticide Poisonings

Purpose: Knowledge on acute inflammatory response in organophosphate poisonings are based on limited publications and case reports. In our study, we aimed to explore whether there is a relation between erythrocyte cholinesterase and acute inflammatory markers in organophosphate poisonings, and the impact of such relation on organ damage.

Materials and Methods: 39 patients who were admitted to emergency department in the last two years due to organic phosphate poisoning were included to the study, which was carried out prospectively. Their ages, genders, durations of hospital stay and ventilator support needs were recorded, and it was evaluated whether there was a statistical connection between the clinic and acute inflammatory criteria and the erythrocyte cholinesterase level of the patients, which were taken during their application to the hospital.

Findings: The average erythrocyte cholinesterase level of the patients was $15,37 \pm 6,97$ U/grHb. The mortality rate was % 12,8. When the erythrocyte cholinesterase and serum cholinesterase level was evaluated with fibrinogen, a statistically significant relation was found. A significant connection was detected between interleukin-1, one of the acute inflammatory markers, and serum cholinesterase level. No relation was detected between the erythrocyte cholinesterase level and cytokine levels of patients who deceased and patients who survived.

Conclusion: In our study, the serum cholinesterase level of the patients who deceased was lower, when compared to the patients who survived. While a significant relation was found between the erythrocyte cholinesterase level of the patients and fibrinogen, no significant relation was found between other cytokines. However, more studies are needed on the subject.

Keywords: Acute inflammatory markers, erythrocyte cholinesterase level, organophosphate poisoning, serum cholinesterase

1.GİRİŞ

Organik fosfat bileşikleri, dünya çapında yaygın olarak kullanılan insektisitlerdir. Organofosforlu insektisitler meyve, sebze ve diğer tarım ürünlerinin korunması amacıyla tüm dünyada 1970'lerden beri kullanılmaktadır. Ülkemiz dünyada tarımın yoğun olarak yapıldığı bir ülkedir ve Çukurova bölgesi ülke bazında tarım açısından en yoğun yerdir. Dolayısıyla bu bölgede tarım ilaçları da daha yoğun ancak bilinçsiz olarak kullanılmaktadır. Bu bilinçsiz kullanımdan dolayı birçok zehirlenme vakası meydana gelmektedir. Tarımda ve evlerde haşere etkilerinin kontrol altına alınmasında artan miktarda kullanılmaktadırlar.¹ Organik fosfat zehirlenmesi gelişmekte olan ülkelerde önemli bir önlenabilir sağlık problemidir. Maruziyet veya inhalasyon yoluyla kazara zehirlenmeler olsa da genellikle ciddi zehirlenmeler intihar amaçlı alımdan sonra meydana gelmektedir.² Geçmişte yüksek oranda ölüm rapor edilmiş ve bu, tanı gecikmesine ve hatalı tedaviye bağlanmıştır.³ Bu bileşimlerle birlikte olan kardiyak komplikasyonlar genellikle ağır ve ölümcül olabilir. Eğer erken tanı konulursa ve uygun tedavi edilirse bu komplikasyonlar potansiyel olarak önlenabilir.⁴

Pestisitler; insektisitleri, herbisitleri ve rodentisitleri kapsar.⁵ Pestisitler grup-özel toksisitelere sahiptirler ve hem lokal hem de sistemik etkileri görülebilir. Pestisit zehirlenmesinde destekleyici bakımın önemi büyüktür fakat bazı bileşikler için antidotların kullanımı zaruridir. Pestisitlerin bir alt grubu olan insektisitlerin bugün kullanılan beş ana grubu organik fosfatlar (OP), karbamatlar, organoklorinler, piretroidler ve neonikotinoidlerdir. Organik fosfat ve karbamat pestisitleri kolinesteraz inhibitörleridir. Artmış etkinlikleri ve çevrede ve insan dokusunda süreklilik göstermemelerinden dolayı organoklorin insektisitlerin yerine geçmişlerdir.⁶

Organofosfat insektisitleri, kolinerjik sinapsta aşırı uyarıma neden olan asetilkolinesteraz (AChE) ve kolinesteraz enzimlerini inhibe eder.⁷ Klinik seyir arasındaki farklar, farklı organofosfat insektisitlerin özelliklerine ve onların AChE'ı düşürücü etkilerine dayanmaktadır.^{8,9} Bilindiği gibi herediter eksiklik, karaciğer bozukluğu, malnutrisyon, demir eksikliği anemisi, kokain, morfin, kodein ve süksinilkolin gibi ilaçlar tarafından indüklenen serum kolinesterazı yüksek derecede değişkenlik gösterir; bu da eğer geçmişteki seviyesi bilinmiyorsa organofosfat

zehirlenmesinde bu enzimi kötünün iyisi bir belirteç yapar.¹⁰ Nourira ve arkadaşları¹¹ 30 hastayı içeren çalışmalarında akut organofosfat zehirlenmesinde serum kolinesteraz seviyesinin prognostik değere sahip olmadığını göstermişlerdir. Buradan, muskarinik ve nikotinik reseptörlerde inhibisyonu yansıtan eritrosit kolinesteraz ölçümünün klinik bakıda daha güvenilir ve daha anlamlı sonuçlar sağlayabileceği sonucu çıkmaktadır.^{10,12} Ayrıca pestisit zehirlenmeli hastalarda nöromusküler fonksiyonun ve eritrosit kolinesteraz aktivitesinin daha detaylı araştırılması göstermektedir ki eritrosit kolinesteraz serum kolinesteraz yerine geçen bir belirteç olabilir.^{13,14} Koma, mekanik ventilasyon, hipoksemi, bradikardi ve hipotansiyon varlığı ile eritrosit kolinesteraz aktivite düşüklüğü arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca eritrosit kolinesterazın aşırı düşüklüğü ile ölüm arasında da anlamlı bir şekilde bağlantı bulunmuştur.¹⁵

Organik fosfat zehirlenmesi, zamanında ve doğru tedavi edilmesi gereken aksi takdirde ölümlü sonuçlanan kritik bir hastalıktır. Kritik hastalıklarda sitokinler hücreler düzeyinde mevcut duruma yanıt veren proteinlerdir. Sitokinler, hücreler düzenleyici proteinler olup, fonksiyonlarına göre proinflatuar ve inflamatuvar olmak üzere çeşitli uyarılara karşı inflamasyona cevap olarak başlıca nötrofil, makrofaj ve endotel hücrelerinden sentez edilirler. İnterlökin-6 (IL-6) ve Tümör nekrozu faktörü (TNF) gibi sitokinler proinflatuar sitokinler olarak bilinir. IL-6 ve TNF- α 'nın sinerjik etkileri vardır. TNF, interlökin-1(IL-1) ve interlökin-6(IL-6) 'nın sekresyonunu uyarmaktadır.¹⁰⁰

Yapılan çalışmalarda CRP yüksekliğinin organik fosfat zehirlenme şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁵ Yine bir diğer çalışmada IL-10 düzeyinin organik fosfat zehirlenmesinde doku hasarlanması ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bir diğer akut faz reaktanı olan beyaz küre sayısının ise organik fosfat şiddet skorunun yüksek olduğu zehirlenme vakalarında belirgin arttığı ve tedavi ile düştüğü gösterilmiştir.⁴⁶

Biz bu çalışmada organik fosfat zehirlenmesi sonrası zehirlenmenin şiddeti ile doğrudan bağlantılı olan eritrosit kolinesteraz düzeyi ile akut inflamatuvar belirteçlerin arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pestisit Zehirlenmesi

Pestisitler; insektisitleri, herbisitleri ve rodentisitleri kapsar.⁵ 2008'den bu yana Zehir Kontrol Merkezi Amerikan Cemiyetinin Toksik Maruziyet Gözetim Sistemi 93.000'den fazla pestisit maruziyeti rapor etmişlerdir ve bunların 43.000'den fazlası 6 yaş altı çocuklardır.²⁰ Pestisit zehirlenmesi kasıtlı, kazara ve mesleki maruziyetle meydana gelebilir. Pestisitler grup-özel toksisitelere sahiptirler ve hem lokal hem de sistemik etkileri görülebilir. Pestisit zehirlenmesinde destekleyici bakımın önemi büyüktür, ancak bazı bileşikler için antidotların kullanımı zaruridir.⁶

2.1.1. İnsektisitler

İnsektisitlerin beş ana grubu vardır; organik fosfatlar, karbamatlar, organoklorinler, piretroidler ve neonikotinoidlerdir. Organik fosfat ve karbamat, kolinesteraz inhibitörleridir. Dünyada her yıl 30.000'den fazla pestisit zehirlenmesine bağlı ölüm meydana gelmekte ve bunların çoğunluğu insektisitler ile olmaktadır.²¹

2.1.1.1. Organik Fosfatlar

Organofosfat bileşikleri dünyada yaygın olarak kullanılan insektisitlerdir. Tarımda ve evlerde haşere etkilerinin kontrol altına alınmasında artan miktarda kullanılmaktadırlar.¹ Organik fosfat zehirlenmesi, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir önlenabilir sağlık problemidir. Maruziyet veya inhalasyon yoluyla kazara zehirlenmeler olsa da genellikle ciddi zehirlenmeler özkıyım amaçlı alımdan sonra meydana gelmektedir.² Geçmişte yüksek oranda ölüm rapor edilmiş ve bu, tanı gecikmesine ve hatalı tedaviye bağlanmıştır.³

2.1.1.1.1. Toksikokinetikler ve Organizmaya Giriş Yolları

Organofosfat bileşikleri mukozalar, deri, gastrointestinal sistem, göz ve solunum sisteminden hızla emilebilir. Solunum yolu ile zehirlenmelerde belirtiler hızlı başlar. Hastanın ortamdan uzaklaştırılması etkiyi azaltabilir. Deri yolu ile olan zehirlenmelerde emilim yavaştır, ancak hastaneye daha geç geldikleri için daha ciddi olabilir. Ağız yolu

ile alımlar ya yanlışlıkla çocuk ve yaşlılar tarafından alınmasıyla ya da özkıyım amacıyla alınması şeklinde oluşur. Parenteral alımlar ile ilgili olgular bildirilmiştir. İntravenöz (IV) alımlarda bulgular erken başlar ve daha ağır seyreder.

Organik fosfor bileşikleri yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte dağılır ve birikir. Bileşikler fosfat üzerinde bulunan atomlara göre sınıflandırılırlar. Dört atomu da oksijen içerenlere fosfatlar, kükürt içerenlere fosfotioatlar, azot içerenlere fosforamidler, azot ve kükürt içerenlere fosforamidotionatlar, karbon içerenlere fosfonatlar, karbon ve kükürt içerenlere fosfonotionatlar denmektedir. Fosfotioatlar (P=S) fosfatlardan (P=O) daha lipofildir. Bu nedenle yağ dokusunda daha fazla birikim gösterirler. Fosfotioatlar sitokrom P450'ye bağımlı olarak oluşan oksidatif desülfürasyon ile aktif fosfatlara dönüşürler. Bu yüzden bu grupta belirtiler daha geç oluşur. Eğer bileşik yağda çözünen veya metabolik aktivasyon gerektiren gruplardan birinde yer almıyorsa belirtiler 12 saat içinde görülür. Yağ dokusunda depolandıkları için organizmadan uzaklaştırılmaları yavaştır ve daha lipofilik olanlarda birkaç gün alabilir.^{22,23}

2.1.1.1.2. Toksikodinamikler ve Etki Mekanizması

Organofosfat ve karbamat bileşikleri asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederler.⁵ Asetilkolinesteraz (gerçek veya eritrosit asetilkolinesterazı) başlıca eritrosit membranında, sinir dokusunda ve iskelet kasında bulunur. Serum kolinesteraz (psödokolinesteraz veya butirilkolinesteraz) serum, karaciğer, pankreas, kalp ve beyinde bulunur. Kolinesteraz inhibisyonu, asetilkolin reseptörlerinin aşırı uyarılması ile sonuçlanan sinir sinapslarında ve nöromusküler kavşakta asetilkolin birikimine neden olur. Asetilkolin; merkezi, otonomik ve somatik sinir sisteminde major nörotransmitterdir. Kolinesterazın rolü, asetilkolini inaktif komponentleri olan asetik asit ve koline hidrolize etmektir. Başlangıçta oluşan asetilkolinin bu aşırı stimülasyonunu merkezi sinir sisteminde (MSS), otonomik gangliyonlarda, parasempatik ve bazı sempatik sinir sonlarında ve somatik sinirlerde kolinerjik sinaptik iletimin paralizisi takip eder. Asetilkolin fazlalığı santral ve periferik klinik toksidrom olarak ortaya çıkan kolinerjik krize neden olur. Motor son plaklarda asetilkolin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan nikotinik (sempatomimetik) etkiler, kas fasikülasyonları ile sonuçlanan iskelet kaslarının persistan depolarizasyonu, kas güçsüzlüğü, hipertansiyon ve taşikardidir. Düz kaslardaki potansiyel postganglionik

parasempatik aktiviteye bağlı muskarinik etkiler, tüm organlarda (örneğin akciğer, gastrointestinal, göz, mesane, sekretuar bezler) düz kas kontraksiyonlarına ve bradiaritmiye neden olur veya ventriküler disritmilerle sonuçlanan sinüs nodu ve AV nod iletiminin zayıflamasına sebep olabilir. Asıl belirti ve bulgular nikotinik ve muskarinik reseptörler arasındaki dengeye bağlıdır.^{6,24}

Organofosfat-kolinesteraz bağı, farmakolojik müdahale olmaksızın spontan geri dönmez ve 24-48 saatlik devamlı bağlanmada kolinesterazda geri dönüşümsüz yıkım oluşturur. Buna “yaşlanma” (aging) adı verilir. Yaşlanma, enzimin spontan ya da oksime bağlı olarak aktive olamadığı bir durumdur ve fosforil grubu enzime bağlı kalarak, kalıcı kimyasal değişikliğe yol açar. Yaşlanma, ajanlara göre farklı zamanlarda olur. Yaşlanmadan kurtuluş yalnızca yeni enzim üretimiyle sağlanır. Yaşlanma ne kadar hızlı olursa, reaktivasyon tedavileri o kadar az etkili olur. Oksimlerin etkili olabilmesi için bu süreçten önce uygulanmaları gerekir. Karbamat-kolinesteraz bağı 4-8 saatte spontan geri döner ve normal kolinesteraz molekülü çöker.^{6,25}

Organofosfat ve karbamatlar aynı patofizyolojik mekanizmaya ve benzer klinik özelliklere sahiptirler. Bununla beraber, karbamatlar daha az toksik ve MSS’ne zayıf nüfuz ederler ve benzer olmasına rağmen daha kısa ve iyi huylu klinik gidiş gösterirler.⁶

2.1.1.1.3. Kimyasal Sınıflama

Organik fosfor bileşiklerinin değişken olması nedeniyle zehirlenmelerin derecesi değişkenlik göstermektedir. Organik fosfor bileşiklerinin yıkımı bileşikler arasında farklılıklar göstermekle beraber esas olarak karaciğerde hidroliz ile oluşur. Bazı organik fosfor bileşiklerinin yıkımları yavaştır ve yağ dokusunda önemli miktarda birikirler. Metilparation ve diazinon gibi bazı bileşiklerin lipid çözünürlükleri yüksektir ve yağ dokusundan yeniden salınımına bağlı olarak gecikmiş toksisite bulgularına yol açabilirler. Birçok bileşik tionlardan (P=S) oksonlara (P=O) kolaylıkla dönebilirler. Bu dönüşüm doğada oksijen ve ışığın, vücutta ise karaciğer mikrozomlarının etkisi ile oluşur. Oksonlar tionlardan daha toksiktir, fakat oksonlar daha kolay yıkıma uğrarlar.^{1,26,27} Dünya Sağlık Örgütü’nün organofosfat bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre yaptığı sınıflama Tablo 1’ de görülmektedir.^{27,29}

Tablo 1. Organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması^{27,29}

Sınıf Ia. Aşırı tehlikeli	Kimyasal özellik	Sınıf Ib. Çok tehlikeli	Kimyasal özellik
<i>Chlorfenvinphos</i>	Fosfat	<i>Azinphos-ethyl</i>	Fosfonotionat
<i>Coumaphos</i>	Fosfotioat	<i>Azinphos-methyl</i>	Fosfotioat
<i>Demeton</i>	Fosfotioat	<i>Bromophos-ethyl</i>	Fosfotioat
<i>Disulfoton</i>	Fosfotioat	<i>Demeton-S-methyl</i>	Fosfotioat
<i>Ethoprophos</i>	Fosfotioat	<i>Dichlorvos</i>	Fosfat
<i>Fenamiphos</i>	Fosforamid	<i>Diclotophos</i>	Fosfat
<i>Fensulfothion</i>	Fosfotioat	<i>Fenthion</i>	Fosfotioat
<i>Fonophos</i>	Fosfonotionat	<i>İsofenphos</i>	Fosforamidotionat
<i>Leptophos</i>	Fosfonotionat	<i>Methamidophos</i>	Fosforamidotionat
<i>Mephosfolan</i>	Fosforamid	<i>Methidathion</i>	Fosfotioat
<i>Mevinphos</i>	Fosfat	<i>Monocrotophos</i>	Fosfat
<i>Parathion</i>	Fosfotioat	<i>Omethoate</i>	Fosfonotionat
<i>Parathion-methyl</i>	Fosfotioat	<i>Pirimphos-ethyl</i>	Fosfotioat
<i>Phorate</i>	Fosfotioat	<i>Propetamphos</i>	Fosforamidotionat
<i>Phosfolan</i>	Fosfonoamidotionat	<i>Thiometon</i>	Fosfotioat
<i>Phosphamidon</i>	Fosfat	<i>Triazophos</i>	Fosfonat
<i>Prothoate</i>	Fosfotioat	<i>Vamidothion</i>	Fosfotioat
<i>Sulfotep</i>	Fosfotioat		
<i>TEPP</i>	Fosfat		
<i>Terbufos</i>	Fosfotioat		
<i>Trichloronat</i>	Fosfonotioat		
Sınıf II. Orta derecede tehlikeli	Kimyasal özellik	Sınıf III. Hafif tehlikeli	Kimyasal özellik
<i>Chlorpyrifos</i>	Fosfotioat	<i>Acephate</i>	Fosforamidotionat
<i>Diazinon</i>	Fosfotioat	<i>Bromophos</i>	Fosfotioat
<i>Dichlofenthion</i>	Fosfotioat	<i>Malathion</i>	Fosfotioat
<i>Dimethoate</i>	Fosfotioat	<i>Pirimphos-methyl</i>	Fosfotioat
<i>Ethion</i>	Fosfotioat	<i>Trichlorfon</i>	Fosfonat
<i>Fenitrothion</i>	Fosfotioat		
<i>Phosmet</i>	Fosfotioat	Sınıf IV. Akut tehlike olasılığı yok	Kimyasal özellik
<i>Phoxim</i>	Fosfonoamidotionat	<i>Chlorphoxim</i>	Fosfotioat
<i>Profenofos</i>	Fosfotioat	<i>Chlorpyrifos methyl</i>	Fosfotioat
<i>Prothiofos</i>	Fosfotioat	<i>Temephos</i>	Fosfotioat
<i>Sulprofos</i>	Fosfotioat	<i>Tetrachlorvinphos</i>	Fosfat

Organofosfat insektisitler, normal olarak ester, tiol ester veya fosfor içeren asitlerden elde edilen asit-anhidritlerdir.^{26,27} Organik fosfatlar AChE ve diğer kolinesterazlarla etkileşir. Oksonların AChE'yi baskılaması ilerleyici bir reaksiyondur. Zehirlenme sırasında dolaşan oksonlar başlangıçta artar ve zirve yaparlar. Sonra emilen

bileşiğın miktarı ve bazı metabolik faktörlerin etkisi ile azalma gösterirler. Ancak AChE'nin baskılanması bu azalma sırasında da artarak devam eder. Bu nedenle herhangi bir zamanda ölçülen okson düzeyleri ile inhibisyonun derecesi arasında ilişki bulunmayabilir. İnhibisyon kümülatif bir etkinin sonucudur. Bileşiğın büyük çoğunluğu organizmadan atılınca kadar bu ilerleyici inhibisyon devam edebilir. Oksonların organizmadan temizlenme hızı bileşiğın özelliğine göre farklılıklar gösterir. Diklorvos birkaç saatte temizlenirken, klorpirifos, dimetoat gibi lipofilik fosforotioatlarda yağ dokusundan yeniden dağılım nedeniyle inhibisyon günlerce devam edebilir.^{1,26,28}

Enzimin reaktivasyonu spontan gelişen bir olaydır. Enzimin yeniden aktivasyonu deasetilasyon ve defosforilasyon ile olur. Reaktivasyonun hızı bileşiğın kimyasal yapısı ile yakından ilişkilidir. Dimetil fosforil AChE'nin spontan reaktivasyonu oldukça hızlıdır (yaklaşık yarı ömrü bir saat). Bu yüzden diklorvos gibi dimetil fosforil insektisitler vücuttan oldukça hızlı bir şekilde uzaklaştırılırlar. Buna karşılık paration ve diazinon gibi dietil fosforil grubu insektisitlerde yarılanma ömrü uzamaktadır. Protifos gibi bir alkil grubuna sahip olup sülfür ile fosfora bağlanan çok az bileşikte reaktivasyon daha hızlı olabilir. N-alkil fosforamidat grubu bileşiklerin ise spontan reaktivasyonunun olmadığı kabul edilmektedir.^{1,26,28} AChE'nin reaktivasyonu hidrolitik bir reaksiyondur. Bu reaksiyon oksimlerle hızlandırılabilir. Reaktivasyonun derecesi inhibe olan enzimin kimyasal yapısına (dimetil fosforil veya dietil fosforil), reaktivatörün yapı ve konsantrasyonuna ve zamana bağlıdır. Ancak bu reaktivasyon her zaman konsantrasyona bağlı gelişmeyebilir. Çünkü oksimler enzimi fosforil-enzim-oksime kompleksine dönüştürür. Bu kompleks enzim için potent bir inhibitördür. Ancak stabilitesi iyi olmadığı için çabuk kaybolur. Dolayısıyla tekrar inhibisyon bulguları ortaya çıktığında bu komplekse bağlamaktan çok, reinhibisyon düşünülmelidir. Yine de bazen oksim enjeksiyonu kolinerjik krizlere yol açabilmektedir.^{1,26,28,30}

2.1.1.1.4. Klinik Bulgular

Organofosfat zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgular sinir kavşaklarında asetilkolin birikimi sonucu meydana gelir.^{1,33,34} Klinik bulgu, spesifik ajanlara, absorbe edilen miktara ve maruziyet şekline bağlıdır.^{7,31} Zehirlenen hastaların çoğu ilk 8-24 saatte semptomatik hale gelirler. Ancak, yağda çözünürlüğü yüksek bileşiklerin yağ dokusundan yeniden dağılımı tekrarlayan veya gecikmiş belirti ve bulgulara neden

olabilir.³² Belirtilerin başlangıç zamanı değişkendir ve solunum yoluyla en hızlı, transdermal emilimle en yavaştır. Yine de dermatit veya deride açıklıklar olması emilimi hızlandırabilir.⁶

Asetilkolin parasempatik sinir sistemi, sempatik sinir sisteminin otonomik ganglionları ve motor son uçlarda transmitter olarak görev alır. Bu kolinerjik reseptörler veya sinapslar muskarinik (kalp, düz kaslar ve salgı bezleri) ve nikotinik (otonom ganglionlar ve motor son uçlar) olarak ayrılırlar. Klinik bulgular muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları olarak ayrılırlar.^{1,26,33}

2.1.1.1.4.1. Muskarinik Bulgular

Asetilkolinin muskarinik reseptör uyarımı ile vücutta salgı artışı, tükürük artışı, göz yaşarması, aşırı terleme, idrar kaçırma, ishal, karın ağrısı, kusma ve bradikardi ile sonuçlanır. Şiddetli zehirlenmelerde bradikardi veya taşikardi meydana gelebilir.³⁵ Asetilkolin fazlalığından kaynaklanan bronkospazm ve bronkore hipoksi ve taşikardiye neden olabilir. Miyozis, buhar yoluyla maruziyet sonrası görülen yaygın bir bulgudur ve genellikle bulanık görme ile sonuçlanır.³⁶

2.1.1.1.4.2. Nikotinik Bulgular

Asetilkolin sempatik ganglion ve adrenal medulladaki nikotinik reseptörlerde presinaptik nörotransmitterdir. Aşırı uyarım sonucu solgunluk, midriazis, taşikardi ve hipertansiyon meydana gelir. Genellikle parasempatik uyarım baskındır fakat karışık otonomik etkiler yaygındır. Nöromusküler kavşaktaki nikotinik uyarım kas fasikülasyonu, kramp ve kas güçsüzlüğü ile sonuçlanır. Bu hastalık tablosu paralizi ve reflekslerin alınamamasına kadar ilerleyebilir ve bu da nöbet aktivitesinin fark edilmesini zorlaştırabilir. Solunum kası paralizi akut solunum yetmezliği ve ölüme neden olabilir.⁶

2.1.1.1.4.3. Santral Sinir Sistemi Bulguları

Merkezi sinir sisteminde kolinerjik deşarjın meydana getirdiği belirtiler; anksiyete, uykusuzluk, emosyonel labilite, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, mental konfüzyon, delirium, halüsinasyon ve nöbettir. Organk fosfat bileşikler dolaşım ve solunum merkezlerini baskılayarak komaya yol açabilirler.⁶

2.1.1.1.4.4. Organofosfat Bileşiklerinin Diğer Etkileri

2.1.1.1.4.4.1. İntermediate sendrom

Organofosfat maruziyetinden sonraki 1-4. günleri içerisinde meydana gelebilir ve bunların yaklaşık % 20 kadarı ağızdan alım sonrası zehirlenen hastalarda bildirilmiştir.^{37,38} Boyun fleksör kasların, kranial sinirlerle uyarılan kasların, proksimal uzuvların ve solunum kaslarının paralizisi görülür ve solunum desteği gerekebilir. Bu hastalarda genellikle kolinerjik fazlalığın belirti veya bulguları yoktur. Elektromiyografi tanıda yardımcı olabilir.³⁹ Agresif, erken antidot tedavisi ve destekleyici ölçümler bu hastalık tablosunun şiddetini önleyebilir veya iyileştirebilir.

Mekanizması tartışmalı olmasına rağmen intermediate sendromun nedeni olarak bazı faktörler suçlanmaktadır.^{40,41}

1. Ağır olgularda dolaşan oksonlara bağlı uzamış inhibisyon,
2. Oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi,
3. Uzamış nikotinik uyarının neden olduğu fonksiyonel paralizi,
4. Postsinaptik asetil kolin reseptörlerinin fonksiyonel sayısının azalması
5. Postsinaptik asetil kolin reseptörlerinde desensitizasyon ya da down regulasyon olması
6. Yetersiz oksim tedavisi

Bazı hayvan çalışmalarında motor plakta ve iskelet kasında lokal nekrotik hasar oluşabileceği gösterilmiştir. Ancak De Bleeker ve arkadaşları intermediate sendrom gelişiminin uzamış kolinesteraz inhibisyonuna eşlik ettiğini, kas biyopsileri ile gösterilen kas nekrozuna bağlı olmadığını bulmuşlardır.⁴⁰ Yazarlar bunun en iyi açıklamasının pre ve postsinaptik kas iletiminin bozulması olabileceğini belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar elektrofizyolojik bozukluğun oksim tedavisi ile düzeldiğini ve elektrofizyolojik monitörizasyonla bu etkinin gösterilebileceğini bildirmektedir.^{27,40,42}

2.1.1.1.4.4.2. Gecikmiş Polinöropati

Bu komplikasyon ender olarak görülmektedir. Uygun tedavi ile hastaların çoğunda bu olay görülmemektedir. Genellikle organik fosfor bileşiğine maruz

kalınmasından sonraki 14-28. günlerde görülmektedir. Periferik kas güçsüzlüğü simetrik ve duysal bozukluk eşlik edebilir. Ancak duysal bozukluk motor bozukluktan daha hafiftir. Bu olaydan sinir dokusunda bulunan nöropati “target” esteraz (NTE) enziminin fosforilasyonu sorumlu olabilir ve membrana bağlı yüksek katalitik esteraz aktivitesine sahiptir. Ancak fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir.^{1,22,27,43,44}

Organik fosfor bileşiklerinde AChE (toksik bileşikler) inhibisyonu veya NTE (nörotoksik bileşikler) fosforilasyonu daha belirgin olabilir. Hastalarda ağır basan bulgulara göre nörotoksik veya nöropatik bileşiklerle zehirlenme olduğu sonucuna varılabilir. Paraokson ve malaokson daha çok nörotoksik, mipafoks ise daha çok nöropatik etkilere sahiptir.^{1,22,27,43,44}

2.1.1.1.4.4.3. Bağışıklık

Organik fosfor bileşikleri bağışıklık sistemi üzerine yan etkilere sahip olabilir. Bu etkinin nedeni asetilkolinin immün sistem üzerine olan direkt etkileri veya toksik kimyasal stresin bir sonucu olabilir. Parationun farelerde koyun eritrositlerine karşı IgM ve IgG cevabını baskıladığı gösterilmiştir. Baskılanma kolinerjik cevap oluşturan dozlarda gözlenmiştir. Organik fosfor ile ilgili işlerde çalışanlarda nötrofil kemotaksisinin bozulduğu bulunmuştur. Lökosit düzeyi normal olanlarda veya takipte normale inenlerde prognoz daha iyi, lökosit düzeyi yüksek olan veya takipte yükselenlerde kötü olarak bulunmuştur.^{1,45,46,47}

2.1.1.1.4.4.4. Metabolizma ve endokrin

Hiperglisemi, sık rastlanılan bir özelliktir. Bazı hastalarda nonketotik hiperozmolar koma ve glikozüri bildirilmiştir. Zehirlenme sırasında pankreatit gelişimi olabilir. Bazı hastalarda hiperpotasemi gösterilmiştir. Zehirlenme hormonlar üzerine de etkiler göstermektedir. Kolinesteraz inhibitörlerinin hipofiz-tiroid ve hipofiz-adrenal aksı değiştirdiği gösterilmiştir. ACTH'nin diüenal ritminin bozulduğu ve zehirlenme sırasında serum düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde kortizol ve prolaktin düzeyleri de yükselmektedir. Bunun nedeni yapımlarının artması veya yarı ömürlerinin azalması olabilir. Tiroid fonksiyonları üzerine farklı etkiler görülebilir. Ratlarda malathiona bağlı T3 ve T4 düşüklüğü ve TSH yüksekliği gösterilmiştir. Bu

etkilerin nedeni stres, asetilkolinin direkt etkileri veya organik fosfor bileşiklerinin direkt etkileri olabilir.^{1,48}

2.1.1.1.4.4.5. Kalp

Organofosfat zehirlenmesi ile ilişkili kardiyak komplikasyonlar genellikle şiddetli ve ölümcül olabilir. Bu komplikasyonlar çoğunlukla erken tanı ve uygun tedavi ile önlenabilir.

Hem sempatik hem de parasempatik aşırı aktivitenin miyokard hasarına yol açtığı gösterilmiştir.^{50,51} Organofosfat zehirlenmesi ile ilişkili kardiyak toksisite birden fazla mekanizma ile meydana gelmektedir. Olası mekanizmalar; sempatik ve parasempatik aşırı aktivite, hipoksemi, asidoz, elektrolit bozukluğu ve bileşiklerin miyokardiyuma direk toksik etkisidir.¹⁶

Organofosfat zehirlenmesindeki kardiyak etki sinus taşikardisi şeklinde görülen sempatik tonusda ve ST-T segment değişiklikleri, atriyo-ventriküler iletide anormallikler ve aritmilerle kendini gösteren parasempatik tonusda artıştır. Özellikle QT mesafesinde uzama ve ani ölüm OP zehirlenmesinde gelişen kardiyak özelliklerdir.^{19,49}

Organofosfat zehirlenmesinin birçok kardiyak bulguları vardır. Ludomirsky ve arkadaşlarına göre kardiyak toksisitenin üç fazı tanımlanabilir;¹⁷

Faz 1: Hipertansiyon ve sinüs taşikardisinin olduğu kısa başlangıç periyodu. Bunlar nikotinik etkilere bağlanmaktadır ve sempatotonik kontrol altında olan ve asetilkolin ile aktive edilen adrenal medulladan aşırı katekolamin salınması ile meydana gelen bir feokromasitoma benzeri durum olabilir.⁵²

Faz 2: Hipotansiyon ve sinüs bradikardisi ile karakterize uzamış periyod. Bu etkilerin aşırı parasempatik aktiviteye bağlı olduğu düşünülmektedir. Ve genellikle elektrokardiyografik ST-T segment değişiklikleri ve değişen derecelerde AV ileti bozuklukları eşlik eder. Bu bulguların klinik önemi genellikle zehirlenmenin şiddeti ile ilişkilidir.

Faz 3: QT uzaması, polimorfik taşikardi (Torsades de Pointes, TdP) ve ani kardiyak ölüm bu fazın karakteristikleridir. Üçüncü faz, zehirlenmenin birkaç saati sonrasında görülebilir fakat bazen klinik zehirlenme belirtilerinin hafiflediği 1-15 günler

içerisinde de meydana gelebilir.^{53,54} Akut fazda tedavi etkin olsa dahi geç aritmiler görülebilir.

Genel olarak şiddetli OP zehirlenmesinde QT uzaması sıklığı zehirlenmenin şiddetine ve maruz kalınan ajanın tipine göre % 20'den % 80'e kadar değişmektedir. Bu değişiklikler genellikle zehirlenmeden sonraki ikinci veya üçüncü günlerden önce başlamaz ve hatta daha sonra görülebilir. Bu değişiklikler OP zehirlenmelerinden sonraki iki haftada düzelebilir.^{18,19,85}

Şiddetli vakalarda kardiyak aritmi sıklığı fazladır. Buna rağmen toplam ventriküler aritmi sıklığı ile kolinerjik sendrom veya AChE inhibisyonu arasında sadece kısmi ilişki vardır.⁵⁶ Diğer yandan organofosfat maruziyet dozu ile kardiyak etki arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur bu nedenle kolinesteraz inhibisyonundan çok organofosfatın direk toksik etki olasılığı üzerinde durulmaktadır.⁵⁷ QT uzaması ve aritmiler şiddetli zehirlenmelerde klinik olarak yaygındır. OP zehirlenmesindeki QT uzamasındaki kesin mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. QT uzamasındaki tetikleyici faktörler ve TdP'deki yüksek risk nedenleri ileri yaş, kadın cinsiyet, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül hipertrofisi, iskemi ve özellikle hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit anormallikleridir.¹⁰⁶ Çoğu konjenital uzun QT sendromları ventriküler repolarizasyonu azaltan ya Na^+ ya da K^+ iyon kanal fonksiyon bozukluklarını içerirler. Çoğunlukla potasyum dış kanallarının inhibisyonu ile olan benzer değişiklikler metabolik anormallikler gibi edinsel faktörler veya organofosfatları içeren çeşitli ilaçlarla meydana gelebilir. Bununla birlikte OP zehirlenmesindeki iyon kanal bozukluğu halen bilinmemektedir. Katyonların hücre içi fazlalığı ventriküler repolarizasyonu geciktirir ve QT uzamasına neden olur ve erken artdepolarizasyonları tetikleyebilir. EKG'de patolojik uzun U dalgası olarak görülen bu erken artdepolarizasyonlar başlangıç amplitüde ulaşabilir ve ventriküler aritmileri tetikleyebilir.^{107,108}

Yapılan bir çalışmada şiddetli OP zehirlenmelerinde EKG'de QT uzaması sıklığında artış olmakla birlikte QT uzaması olan şiddetli zehirlenen hastalarda mortalite oranının hafif zehirlenen hastalara göre belirgin derecede fazla olduğu gösterilmiştir.⁶²

2.1.1.1.4.4.6. Üreme

Hayvan çalışmaları gebelik sırasında organofosfat bileşiğine maruz kalmanın prenatal ve postnatal ölümlere ve konjenital anomalilere yol açtığını göstermiştir. Ancak ikinci trimesterden sonra normal doğum gerçekleşme olasılığı yüksektir.^{1,58}

Organofosfat zehirlenmeleri, bunların dışında da çeşitli bulgulara yol açabilir. Zehirlenme sırasında bilateral vokal kord paralizi, izole bilateral larengeal sinir paralizi ve termoregülatuar merkezin bozulmasına bağlı hipotermi görülebilir. Uzun süreli temas, optik fonksiyonları bozabilir. Ayrıca, artrit ve serebellar ataksi de bildirilmiştir.¹

2.1.1.1.5. Tanı

Tanı; anamneze, anlamlı toksidromun varlığına, kolinesteraz ölçümüne ve spesifik bileşiklerin referans laboratuvar ölçümüne dayanmaktadır. Akut ve kronik zehirlenmelerin ikisinde de değişken olabilen klinik bulguların çokluğuna bağlı olarak tanı genellikle zordur. İnfluenza ve viral hastalıklar gibi yanlış teşhisler koyulabilir. Toksisitenin derecesi özellikli bulguların varlığına dayanabilir ve hafif, orta ve şiddetli toksisite şeklinde tanımlanır.^{6,59}

Birçok olguda maruz kalınan bileşiğin ismini öğrenmek olasıdır ve bu durumda tanı koymak kolaylaşır. Hastayı değerlendiren kişi bileşiğin ismini öğrenmek veya ambalajını görmek için ısrarcı olmalıdır. Çünkü her insektisit ve her kolinesteraz inhibitörü organik fosfor değildir. Ancak bu her zaman güvenilir olmayabilir bunun için klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirme yapmak gerekmektedir.

Klinik Tanı

Miyozis, bradikardi, sekresyon artışı, ile gelen her hastada kolinerjik zehirlenme akla gelmeli ve tanının dışlanması gerekmektedir. Hastaların kusmuğunda, mide yıkama sıvısında, nefesinde tipik organofosfatların kokusunun duyulması önemlidir.⁶⁰

Kolinerjik toksidrom, muskarinik, nikotinik ve santral nörolojik bulguların baskınlığına ve zehirlenmenin şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Santral nörolojik bozuklukların ayırıcı tanısında mental durum değişikliklerinin toksik olmayan bütün nedenleri, koma ve nöbetler vardır. Muskarinik belirtiler astımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığının aktivasyonunu, kardiyojenik akciğer ödemi, akut gastroenteriti,

mantar zehirlenmesini taklit edebilir ve birincil olarak kardiyak bradikardi veya hipotansiyon görülür. Miyozis geç görülebilir ve oküler maruziyet kalıcı miyozise neden olabilir. Nikotinik belirtiler çizgili kas disfonksiyonu ve solunum yetmezliğinin diğer nedenlerini taklit edebilir. Nikotinik uyarının baskın olduğu bulgu ve belirtilerde semptomimetik toksinler ve çekilme sendromu gibi sempatik hiperaktivitenin diğer nedenleri de düşünülmelidir. Glokom, miyastenia graves ve alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan kolinerjik ajanlar da göz önünde bulundurulmalıdır.^{6,59}

Laboratuvar tanısı

Serum ve eritrosit kolinesterazın fonksiyonel ölçümlerinin tanıda değişken yararları vardır.

Eritrosit kolinesteraz enzimatik aktivitesi, sinaptik kolinesteraz inhibisyonunun doğru göstergesidir fakat serum kolinesterazın ölçümü ve ulaşılabilirliği daha kolaydır. Semptomatik hastalığın oluşumunda kolinesteraz inhibisyonunun derecesi değişkendir, fakat belirtiler genellikle enzim düzeyi normal değer % 50 altına düştüğü zaman görülür. Teorik olarak kolinesteraz seviyeleri toksisite ile ilişkili olmalıdır fakat normal aralıklarda değerlere sahip semptomatik hastalarla yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Çünkü referans ölçümlerde geniş bir bireysel farklılık vardır ve laboratuvarlar arasında normal aralıkların standardizasyonu zayıftır.⁶

Yaşlanma oluşmadan önce pralidoksim verilmedikçe, serum kolinesteraz 4-6 haftada eritrosit kolinesterazı ise 90-120 günde normale değerine döner. Akut organofosfat zehirlenmesinde serum kolinesteraz seviyesi düşük prognostik değere sahiptir ve atropin ihtiyacı veya mekanik ventilatör ihtiyacı ile orantılı değildir.¹¹ Kronik maruziyette olduğu gibi kolinesteraz fonksiyonu azar azar düşerse klinik belirtiler kendini göstermeyebilir. Serum kolinesteraz seviyeleri genetik farklılıklarda, kronik hastalıklarda, karaciğer bozukluğunda, sirozda, malnutrisyonda ve düşük serum albumin varlığında, enfeksiyonda ve gebelikte düşer. Eritrosit kolinesteraz enzimi ise hemoglobinopati gibi eritrosit yaşam döngüsünü etkileyen durumlardan etkilenir.^{6,60}

Rutin laboratuvar test anormallikleri tanısız değildir fakat pankreatit, hipoglisemi veya hiperglisemi, lökositoz ve anormal karaciğer fonksiyonunu gösterebilir.⁶¹ Şiddetli vakalarda göğüs radyografisi akciğer ödemini gösterebilir. EKG anormallığı olabilir ve zehirlenmenin derecesi ve neticesi ile ilişkili olabilir. Yaygın anormallikler ventriküler

disritmi, torsades de pointes ve idioventriküler ritimdir. Atriyovenriküler bloklar ve QT mesafesi uzaması yaygındır.⁶²

Elektromyografi nöromusküler kavşakta asetilkolinesteraz inhibisyonunu tespit edebilir.⁶

Farmakolojik tanı

Organik fosfor zehirlenmesinden şüphelenilen olgularda laboratuvar testleri yapılamıyorsa 1 mg atropin IV yapılır. Eğer antikolinerjik bulgular gelişmezse antikolinesteraz zehirlenmesinden şüphelenilmelidir.²⁷

2.1.1.1.6. İzlem ve Tedavi

Hastaların izlemi için aşağıdaki göstergeler seçilebilir.

1. Klinik bulgular (bradikardi, miyozis, hipersekresyon, fasikülasyon vb.)
2. Eritrosit kolinesterazı,
3. Serum kolinesterazı,
4. Organik fosfor düzeyinin izlenmesi,
5. Oksim düzeyinin izlenmesi,
6. Atropin düzeyi

Klinik bulgular ve serum kolinesterazının izlenmesi diğer yöntemlere göre daha kolay ve ucuzdur. Ancak hastanın gerçek durumu hakkında her zaman tam bilgi vermeyebilir. Bu göstergelerin yanında kan şekeri ve lökosit düzeylerinin izlenmesi de yardımcı olabilir. Ancak klinik göstergelerle birlikte kullanılmalıdır.^{33,26,47,63}

Tedavi; havayolu kontrolü, yoğun solunum desteği, genel destekleyici ölçümler, emilimin önlenmesi ve antidotların uygulanmasına dayanır.^{64,65} (Tablo2)

Hastanın solunum yolunun güvenliliğinin sağlanması gerekir. Gerekirse entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Ancak ağızdan ağıza solunum yaptırılmamalıdır. Bu hastalarda kusma, vokal kord paralizisi ve aspirasyon sık görüldüğünden hastanın başı yükseltilmeli ve yan yatırılmalıdır. Organofosfat bileşikleri deriden emilebilirler. Bu nedenle deri yolu ile zehirlenenlerde veya oral alımda giysilerine kusma sonucu mide içeriği bulaşanlarda giysiler çıkarılmalı ve deri sabunlu su ile yıkanmalıdır. Eğer inhalasyon ile zehirlenme oluşmuşsa hasta kontamine ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Yoğun bakım çalışanlarında organik fosfat

zehirlenmelerini takip sırasında zehirlenme bulguları gelişebilmektedir. Bu nedenle ortam iyi havalandırılmalıdır. Bakım yapan personel eldiven kullanılmalı ve ellerini bakım sonrası yıkamalıdır. Oral yolla zehirlenmelerde ilk dört saat içinde midenin yıkanması yararlı olabilir. Aktif kömür emilimi azaltmakta yardımcı olabilir. Eğer hastada konvülziyonlar varsa diazepam yararlıdır. Oligürik böbrek yetmezliği riskini azaltmak için sodyum bikarbonat verilebilir.^{1,27,33,66,67}

Tablo 2. Organofosfat Zehirlenmesinde Tedavi⁶

Dekontaminasyon	Sağlık çalışanlarının zehirlenmesini engellemek için koruyucu kıyafetler giyilmelidir.
	Bütün kıyafetler tehlikeli atık olarak yok edilmelidir.
	Hasta sabun ve su ile yıkanmalıdır.
	Tehlikeli olan su atığı yok edilmelidir
Monitörizasyon	Kardiak monitör, pulse oksimetre, % 100 oksijen.
Gastrik lavaj	Yararı ispatlanmamış.
Aktif kömür	Yararı ispatlanmamış.
Üriner alkalizasyon	Yararı ispatlanmamış.
Atropin(mg)	Yetişkinde IV 1mg veya daha fazla veya çocuklarda IV 0.01-0.04 mg/kg (fakat asla <0.1mg).Her 5 dakikada bir trakeobronşiyal sekresyonlar azalana kadar tekrar et.
Pralidoksim(gr)	Yetişkinlerde 1-2 gr veya çocuklarda 20-40 mg/kg (1 gr'a kadar) normal salin içerisinde 5-10 dakikada IV infüzyon.
	İnfüzyon devamı genellikle gerekir.
Nöbetler	Benzodiazepinler

2.1.1.1.6.1. Antidot tedavisi

Kolinerjik zehirlenmelerde kullanılan iki antidot vardır: 1. Atropin, 2. Oksimler. Atropin muskarinik reseptörler üzerinde asetilkoline karşı yarışmacı antagonisttir. Buna karşın paralizi, kas güçsüzlüğü ve AChE enziminin yeniden etkin hale gelmesine katkısı yoktur. Pralidoksim (PAM) ise hem muskarinik hem de nikotinik sinapslarda AChE aktif bölgesinde oluşan fosforilasyonu çözerek yeniden etkin hale gelmesini sağlayan nükleofilik bir oksimdir. Atropin ve PAM tedavisinin intravenöz yolla verilmesi yeğlenir, ancak kitle imha amaçlı toplu zehirlenmelerde intramusküler uygulamak daha uygun olabilir. Eğer intravenöz olarak verilecekse atropin ile PAM aynı yoldan verilmemelidir.⁶⁰ Diazepamın atropin ve oksim kombinasyonuna eklenmesinin daha yararlı olabileceği gösterilmiştir.¹

2.1.1.1.6.1.1. Atropin

Atropin, santral ve periferik muskarinik reseptörlerin yarışmacı bir antagonistidir. Aşırı parasempatik uyarılma sonucu meydana gelen muskarinik ve santral etkileri tersine çevirmek için kullanılır. Antimuskarinik ilaçların prototipidir. Muskarinik agonistler ve organik fosfat pestisitleri ve organik fosfat kimyasal savaş sinir ajanları gibi asetilkolinesteraz inhibitörlerine maruziyette semptomatik tedavide kullanılan hem santral hemde periferik muskarinik reseptörlerin yarışmacı antagonistidir.⁶⁸ Atropin bir belladon alkaloididir. Karaciğerde yarıya yakını esterazlar tarafından hidrolize edilir, geri kalanı idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü 2–5 saattir. Atropinin toksik etkileri antikolinerjik özelliği ile ilişkilidir. Taşikardi, midriazis, cilt kuruluğu, hiperemi, trakea ve bronş mukoza salgılarını inhibe edici etkileri vardır. Santral sinir sisteminde sanrı, deliryum ve koma oluşturur. Solunum merkezini inhibe eder. Atropin sadece postsinaptik muskarinik reseptörde etkili olduğu için kas güçsüzlüğü, paralizi ve asetilkolinesteraz üzerine etkisi yoktur. Atropin için tedavinin etkili olduğunu gösteren bulgu trakeobronşial sekresyonun ortadan kalkmasıdır. Taşikardi, atropin için bir komplikasyon değildir. Ağır vakalarda yüzlerce miligram atropine ihtiyaç duyulabilir.^{68,70} Başlangıç dozu olarak hafif-orta zehirlenmelerde 1-2 mg IV ve şuuru kapalı ciddi zehirlenmelerde 3-5 mg IV önerilmektedir. Bu doz ihtiyaca göre her 3-5 dakikada iki katına çıkarılabilir.^{71,72} Yeterli atropinizasyona ulaşıldıktan sonra etkisini

sürdürmek için uygun dozda atropin infüzyonuna devam edilmesi gereklidir. Ancak hastanın durumuna göre doz bireyselleştirilmelidir.^{1,27,33,73,74}

2.1.1.1.6.1.2. Glikopirolat

Periferik etkileri atropin kadar güçlüdür. Ancak kan-beyin bariyerini geçişi iyi olmadığı için santral sinir sistemi etkileri için uygun değildir. Oral, IV veya intramusküler kullanılabilir. Santral sinir sistemi bulguları yoksa atropin yerine kullanılabilir. Muskarinik etkiler ortaya çıkıncaya kadar her 10-15 dakikada bir 1 mg bolus olarak verilebilir.^{1,74}

2.1.1.1.6.1.3. Skopolamin

Santral ve periferik etkilere sahip bir antimuskarinik ajandır. Kan-beyin bariyerini geçişi iyidir. Santral sinir sistemi bulgusu olanlarda kullanılmalıdır. Tek dozu 0.25 mg olarak hastaneye gelişte yapılır.⁷

2.1.1.1.6.1.4. Oksimler (kolinesteraz reaktivatörleri)

İnhibe olan asetilkolinesterazı reaktif ederler. Bu bileşikler aktive kolinesterazların onarılması ve atropinin düzeltemediği nikotinik etkilerin geri döndürülmesinde yararlıdırlar.²⁷

Oksimler nükleofilik atak ile fosfatlanmış enzim fosfatını uzaklaştırır. Bu normal asetilkolinesteraz aktivitesini restore eder, fakat fosforile olmuş enzim “aged” (yaşlanmış) olduğu zaman fosfat grubu geri dönüşümsüz enzime bağlanır ve oksim terapisi etkisiz kalır. Bu zaman dilimi değişkendir ve ilk 48 saat önemlidir.⁶² Oksim tedavisinden yarar gören hastalarda tedavi süresinde azalma, ventilasyon ihtiyacının kalkması ve komplikasyonlarda azalma beklenmelidir. Oksim tedavisi intermediate sendrom tedavisi için de verilmelidir.^{7,73,75} Bazı olgularda oksim tedavisi başarısız olabilir.^{26,76,78} Bu başarısızlığın nedenleri:

1. Doz yetersiz olabilir. Oksimler için gerekli en düşük plazma düzeyi 4 mg/L’dir. Ancak bazı organik fosfor bileşikleri için bu düzey yetersiz kalabilir. Ağır olgularda daha yüksek düzeyler gerekebilir.

2. Organizmadan hızla atılabilirler. Bu olgularda AChE yeniden inhibe olacaktır. Genellikle yüksek dozda organik fosfor alımı durumlarında görülmektedir. Bundan dolayı, başlangıç dozunu takiben sürekli infüzyon daha yararlı olabilir.

3. Tedavide geç kalınmış veya tedavi erken kesilmiş olabilir.

4. DG70 butirilkolinesteraz mutasyonu olanlarda oksimlerce oluşturulan reaktivasyona direnç olabilir.

Oksimlerin Zararlı Etkileri: Hastaların % 10’unda geçici olarak hepatotoksisite görülebilir. Bu olay olasılıkla oksimlerin dozu ile ilişkilidir. Diğer bir etki fosforile oksimlerin neden olduğu AChE inhibisyonudur.^{73,77,79}

Sık Kullanılan Oksimler

Pralidoksim: Pralidoksim organik fosfat veya karbamat insektisitlerine maruziyet saptanan veya şüphelenilen ve nöromusküler yorgunluk veya önemli miktarda atropin gerektiren hastalarda uygulanmalıdır. Pralidoksimin en uygun dozu bilinmemektedir. Genel olarak yetişkinde 100 ml % 0,9 sodyum klorid solusyonu içinde 1-2 gram dozun 15-30 dakikada verilmesi başlangıç olarak önerilmektedir. Pediatrik dozu 20-40 mg/kg (en fazla 2 gram) 30 dakikanın üzerinde yükleme dozu şeklindedir.⁸⁰ Bu başlangıç dozları ile kas yorgunluğu ve fasikülasyonlar geçmemiş ise 1 saat içinde tekrarlanabilir. Alternatif olarak yükleme dozu sonrası sürekli olarak sürdürülen infüzyonun sınırlı sayıda yetişkin ve çocuklarda güvenilir ve etkili olduğu bildirilmiştir.^{81,84} Önerilen infüzyon dozu 500 mg/saat şeklindedir. Tedaviye çoğu vakada 24 saat devam edilir.⁸²

Obidoksim: IV bolus dozu 250 mg’dır. 0.4 mg/kg/saat dozunda infüzyonla devam edilebilir. 14 gr’a kadar kullanılmıştır. Ancak yüksek dozlarda hepatotoksisite riski yüksektir.

HI-6 diklorid: IV bolus dozu 500 mg’dır. Üst limiti bilinmemektedir.

HLö-7: Kullanılan etkili oksimlerden birisidir.⁷⁹

Metamidofos zehirlenmelerinde, obidoksim ve pralidoksimin etkinliđi benzerdir ve diğer oksimlerden daha iyidir. Paraokson zehirlenmelerinde, en etkin oksim obidoksimdir. Klorfenvinfos, diklorvos, malaokson gibi diğer organik fosfat zehirlenmelerinde obidoksim ve HLö-7 diğer oksimlere göre daha etkili bulunmuştur.^{73,77,79}

2.1.1.1.6.1.5.Diazepam

Tam olarak anlaşılmamakla birlikte ağır olgularda antidot tedavisine eklenmesi yararlı olmaktadır. Diğer antikonvülzanlardan daha etkilidir. Asetilkolin tarafından uyarılan sekonder GABA-erjik yolun anti-GABA-erjik özelliğinden dolayı etkilendiği düşünölmektedir. Diazepam istenmeyen bazı santral sinir sistemi olaylarını da etkileyebilir.¹

Organofosfat Zehirlenmesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

De Silva ve arkadaşları oksim tedavisinin tek başına atropin kullanımına bir üstünlüğü olmadığını bildirdiler.⁷⁵ Ancak bu çalışmada oksim dozunun yetersiz olduğu yönünde tartışmalar mevcuttur. Oksim konsantrasyonu ve kolinesteraz aktivitesinin artışının klinik düzelme ile korele olduğu bulunmuştur. Bu bulgu De Silva ve arkadaşlarının tezi ile çelişmektedir. Ancak randomize kontrollü çalışma yapmak etik olmadığı için bu konu tartışmalı olarak kalmaya devam edecektir.^{75,84}

Kontrolsüz çalışmalar bikarbonat tedavisinin mortaliteyi % 85 oranında azalttığını göstermiştir. pH'daki her 1 ünitelik artışın organofosfatların hidrolizini on kat arttırdığı belirtilmektedir.²⁷

Kiss ve Fazekas, IV magnezyum tedavisinin organik fosfor bileşiğinin Na-K-ATPaz üzerine olan direkt toksik etkiyi engellediğini ve ventriküler erken atımları düzelttiğini rapor etmişlerdir.⁸⁵

Magnezyum aynı zamanda asetilkolin salınımını da baskılamaktadır.^{1,86}

Farelerde yapılan çalışmada önceden klonidin verilmesinin organik fosfat zehirlenmesinin toksik bulgularına karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Bu etki olasılıkla asetilkolin salınımı ve postmuskarinik reseptörlerin blokajına bağlıdır. Benzer şekilde önceden atropin ve sodyum florid verilmesi de atropinin etkilerini arttırmaktadır. Floridin nöromusküler bileşke ve sempatik ganglionlardaki nikotinik

reseptörlerde antidesensitizan etkisi olduğu düşünülmektedir.^{1,87,88} Ancak tüm bu ajanlarla ilgili daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Yapılan bir çalışmada taze donmuş plazmanın yeterli düzeyde kolinesteraz aktivitesi gösterdiğini ve organik fosfat zehirlenmesi olan hastalarda kullanımının morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği göstermiştir. Ancak bu bulguların başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekir.⁸⁹

2.1.1.2. Karbamatlar

2.1.1.2.1. Epidemiyoloji

N-metil karbamatlar (karbaril, pirimikarb, propoksur, trimetakarb) organofosfat bileşikleri ile kuvvetli ilişkili olan kolinesteraz inhibitörleridir.⁵ İlaç şeklinde kullanılanlar fizostigmin, pridostigmin ve neostigmindir.

2.1.1.2.2. Patofizyoloji

Karbamatlar dermal, inhalasyon ve gastrointestinal maruziyet sonrası toksik olabilirler.

Karbamatlar karbamilasyon yoluyla kolinesteraz enzimine geçici ve geri dönüşümlü bağlanırlar ve inhibe ederler. Bu olay kolinesteraz enziminin etkin bölgesinde bir serin hidroksil artığına geçici bağlanması ile meydana gelir. Karbamat-kolinesteraz bağının hızlı, kendiliğinden hidrolizini içeren karbamil-kolinesteraz bağının ayrılması ile enzim aktivitesinin yenilenmesi dakikalardan birkaç saate kadar geçen bir zamanda meydana gelir. Bu nedenle yaşlanma olayı görülmez. Karbamat zehirlenmesinde organofosfat zehirlenmesinden farklı olarak enzimin normal fonksiyon görmesi için tekrar sentezlenmesi gerekmemektedir.⁶

2.1.1.2.3. Klinik Bulgular

Yetişkinlerde, akut karbamat zehirlenmesi belirtileri organofosfat zehirlenmesinde görülen kolinerjik kriz ile benzerdir fakat daha kısa sürelidir. Çünkü karbamatlar santral sinir sistemine etkili bir şekilde girmezler, daha az santral toksisite görülür ve nöbetler meydana gelmez. Ancak çocuklarda santral sinir sistemi depresyonu ve nikotinik etkilerin üstünlüğü ile karbamatların prezentasyonu farklılık gösterir.³⁷

2.1.1.2.4. Tanı

Karbamat maruziyetinden 4-8 saat sonra kolinesteraz seviyeleri ve böylece enzimatik aktivite kendiliğinden normale döner. Kolinesteraz aktivitesinin ölçümü genellikle kullanışlı olmaz çünkü hızlı dekarbamilasyon nedeniyle nispeten normal olacaktır.⁶

2.1.1.2.5. Tedavi

Karbamat zehirlenmesinin birincil tedavisi, organofosfat bileşiklerindeki ile aynıdır. Antidot atropindir ve muskarinik belirtilerde verilir. 24 saat içinde karbamile olmuş asetilkolinesteraz kompleksinin kendiliğinden ayrışması ve fonksiyonunun geri gelmesi için beklerken çoğunlukla gereklidir. Tedaviye genellikle 6-12 saatten fazla ihtiyaç duyulmaz. Karbamat zehirlenmesinde PAM kullanımı tartışmalıdır.^{90,91} Karbamatın kolinesteraza bağlanma yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve geri dönüşümlüdür; bu nedenle PAM'e az ihtiyaç duyulur. Bazı insan vaka raporları ve hayvan çalışmaları PAM'in karbaril gibi monometilkarbamat toksisitesini potansiyelize edebileceğini önermektedir.⁹¹ Bu anlamda zehirlenme vakasında bilinen etken karbaril ise pralidoksim kullanımından sakınılmalıdır. Yine de bir organofosfat bileşiği ve karbamatın birlikte olduğu zehirlenmelerde veya insektisit tipini biliniyorsa pralidoksim kullanılmalıdır.⁶

2.1.1.2.6. Takip ve Taburculuk

Karbamat zehirlenmesinde geçici kolinesteraz inhibisyonu ve hızlı enzim yenilenmesi nedeniyle mortalite ve morbidite genellikle az sayıdadır. Karbamatlar organofosfat bileşiklerine göre daha az toksiktirler ve klinik seyiri daha iyidir. Çoğu hasta ilk 24 saatte tamamen iyileşir. Hafif zehirlenmelerde gözlem yeterlidir ve takip sonrası hastalar taburcu edilebilir. Olası eşlik eden maruziyeti veya inaktif madde toksisitesini veya hidrokarbon gibi araçları değerlendirmek için orta derecedeki zehirlenmeler 24 saat gözlem gerektirebilir.⁶

2.2. Akut Faz Reaksiyonu

İnflamasyonun kusursuz bir tanımını vermek güçtür. Yüzyıllar boyunca inflamasyon, kızarıklık, şişlik, ağrı ve ısı artışı gibi bilinen klinik terimlerle

tanımlanmıştır. Işık mikroskopunun bu alanda kullanılması, inflamatuvar hücreler yoluyla infiltrasyon gibi histolojik bir tanımlamaya yol açmıştır.

Modern çağda inflamasyon, biyokimyasal yapılar ve moleküler düzeylerde gözlenen değişikliklerle tanımlanmaktadır. İnflamatuvar sürecin karmaşıklığı içinde inflamasyonun alışılacık doku zedelenmesine lokal tepki tanımı, gerçek anlamını yansıtmaktan uzaklaşmaktadır. İnflamasyonun böylesine belirsiz bir tanımı laboratuvar testleriyle değerlendirilmesinin güçlüğüne açıkça ortaya koymaktadır.⁶⁷ Tüm sorunlara rağmen hekimler akut faz yanıtını kullanarak inflamasyon derece ve düzeyi hakkında bilgi sahibi olmaya çalışmaktadırlar.⁵⁵

2.2.1. Akut Faz Yanıtı

İnflamatuvar uyarıyı izleyen birkaç saat içinde toplu halde akut faz reaksiyonu (AFR) olarak adlandırılan çok sayıda sistemik ve metabolik değişimler kendini göstermeye başlar. AFR'nun birçok elementi inflamatuvar uyarının stresine karşı erken savunma veya uyum mekanizmalarını temsil eder ve doğuştan olan immün cevabı oluşturan unsurlar olarak kabul edilir.⁵⁵

Akut faz reaksiyonunun ana bileşeni hepatositler yoluyla plazma proteinlerinin sentezinin değişiklikleridir. Bu akut faz reaktanları doku zedelenmesinden sonra plazma konsantrasyonları ve kinetiklerinde çeşitli değişiklikler gösterebilirler. Seruloplazmin ve kompleman bileşenleri gibi bazı konsantrasyonlar normalin yüzde 50 üzerine çıkarken; α 1-asit glikoprotein, haptoglobulin ve fibrinojen gibiler birden fazla katlanarak artmaktadır. İnsanlarda iki temel akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) sıklıkla yüzlerce kat artarak sağlıklı durumlarda olması gerekenin üstüne çıkarken; ciddi inflamatuvar durumlarda 1000 kattan daha fazla artış gösterir. Buna karşın albumin, transferrin gibi negatif akut faz proteinleri düşüş gösterebilir.⁵⁵

Hepatositlerle akut faz protein sentezi, inflamatuvar sürece katılan sitokinler yolu ile oluşur ve aktive olmuş monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından salınır. İnterlökin-6 (IL-6) akut faz değişikliklerinin temel indükleyicisidir. İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi diğer sitokinler daha sınırlı rol oynar. Bu etkiler IL-1 reseptör antagonisti ve çözünebilir sitokin reseptörleri gibi sitokin fonksiyonunun modülatörlerinden ve diğer humoral moleküllerden etkilenir.⁵⁵

IL-1, IL-6 ve TNF- α özellikle akut faz yanıtın sürdürülmesinde önemlidir. Oksidatif stresin kan-beyin bariyerinin membran ve protein içeriklerine direk etkisi dışında inflamatuvar sitokin üretimini tetikleyici ve mikroglialar ile lökositlerden proteaz salınımını arttırıcı etkisi vardır. Sitokinlerde kan-beyin bariyerinden sızıntıya neden olurlar. Ayrıca membran adhezyon moleküllerinin yoğun sentezlenmesini arttırarak lökosit birikimine neden olur. Gerek hücre içi adhezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından yoğun üretilmesi, gerekse endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak oynaklığı ve bulguların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. İskemik inme geçirenlerde CRP ve SAA yüksek olarak bulunmaktadır. Ayrıca yüksek CRP düzeyi ile kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aspirin ve statinlerin CRP' yi düşürerek inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir.⁸³

Akut faz proteinleri, sürekli bir düzen içinde değişmez, bu da yapının dengelenmesi için muhtemelen sitokinlerin etkileşimini ve değişik birlikteliklerini, hatta değişen koşullarda ayarlanmasını içeren bağımsız ayarlanmış mekanizmaları gösterir. Bilimsel varsayımlar, akut faz protein konsantrasyonundaki değişimlerin, doku zedelenmesinin yol açtıkları ile baş edebilmek için fonksiyonel kapasitede gelişmeye yol açtığını düşündürmektedirler. Akut faz proteinlerine atfedilen fonksiyonel etkinlikler arasında konak savunmasına direk katılım (örn. kompleman yolağının aktivasyonu ile) proteinaz inhibisyonu ve antioksidan aktivite vardır. Akut faz proteinlerinin in-vitro etkileri in-vivo olaylara uygun olmayabilir ve bazı olgularda AFR yarar yerine zarar verebilir.⁵⁵

2.2.2. İnflamatuvar Yanıtta Lökositlerin Rolü

Dokuda lökositlerin birikmesi, inflamatuvar yanıt için gerekli bir olaydır. Mononükleer fagosit sistem, monoblastlar, promonositler ve monositlere ek olarak retiküloendotelal sistemin farklı doku makrofajlarından oluşur. Makrofajlar nötrofil fonksiyonlarının çoğuna sahip uzun süre yaşayan fagositik hücrelerdir. Ayrıca nötrofillerden farklı olarak birçok immünolojik ve inflamatuvar olaya katkıda bulunan sekreter hücrelerdir. Monositler, nötrofillere göre daha yavaş bir diapedesis ile dolaşımı terk ederler. Kandan dokuya geçtikten sonra farklı anatomik bölgelere özgün fonksiyonlar kazanmış makrofajlara dönüşürler . Alveolar makrofajlar, karaciğer kupfer

hücreleri, splenik makrofajlar, peritoneal makrofajlar, kemik iliği makrofajları, lenfatik makrofajlar, beyin mikrogial hücreleri ve dendritik makrofajlar hepsi özelleşmiş fonksiyonlara sahiptirler. Makrofajlardan salınan ürünler arasında lizozim, nötral proteazlar, asit hidrolaz, arjinaz, kompleman parçaları, enzim inhibitörleri, bağlanma proteinleri, nükleozidler ve sitokinler (TNF- α , IL-1, -6, -8, -10, -12, -15, -18) yer alır.⁹³

Genel olarak monosit-makrofajlar, doğal immünite ile ilgili savunmanın ilk basamağında yer alırlar. Bununla birlikte, lipopolisakkaritlere bağlanma T lenfositlerine antijen sunma gibi fonksiyonların ve IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12 gibi T ve B lenfositlerin antijen-özgün aktivasyonunda merkezi rol oynayan faktörlerin sekresyonunu yönlendirerek, kazanılmış immün yanıtın ortaya çıkmasında en önemli rolü oynarlar. Önceleri monosit-makrofajların immün sistemin esas antijen sunan hücreleri oldukları düşünülmüş olsada, şu anda; dendritik/Langerhans hücrelerinin vücuttaki en güçlü ve en etkili antijen sunan hücreler oldukları açıktır. Monosit-makrofajlar antikorla-kaplanmış bakterileri, tümör hücrelerini ve bazı otoimmün hastalıklarda normal hemotopoetik hücreleri yok etme gibi doğal immün fonksiyonlara aracılık ederler. Aktive makrofajlar antijen-özgün olmayan litik aktivitede rol oynayabilirler ve tümör hücrelerini antikor yokluğunda ortadan kaldırabilirler. Bu aktivitelere geniş ölçüde sitokinler (TNF- α ve IL-1) aracılık ederler.⁶⁹

Nötrofil proteazlar, antimikrobial etkilerinin ötesinde önemli roller oynar: aynı zamanda kazanılmış ve doğal immün yanıtı güçlendirir veya baskılar. Örneğin fagositoz sırasında salınan laktoferrin, TNF- α , IL-1 ve IL-2'nin salınımını azaltarak lenfosit proliferasyonunu inhibe edebilir. Proteinaz-3, monosit ve nötrofillerde membrana bağlı TNF- α ve IL-1'in serbest kalmasını sağlayarak bu sitokinlerin aktif formlarının salınmasını güçlendirdiği bildirilmiştir. Jelatinaz-B'nin pasif durumdaki IL-1'i aktif formuna dönüştürdüğü ve IL-8 aktivitesini; bu kemoatraktanı bölüp, salınımını artırma yoluyla nötrofil akımını arttırarak güçlendirdiği gösterilmiştir. Bir çalışma serisinde nötrofil elastazın, makrofajlar üzerindeki fosfatidilserin reseptörlerini bölme ve bozma yetenekleri sayesinde, proinflamatuvar bir rol oynadıkları öne sürülmüştür. Apoptotik hücreler membran değişikliklerine girerek fosfatidilserin'in kendi reseptörü ile etkileşmesi, Tümör Büyüme Faktörü (TGF- β) oluşturma yolunda, inflamasyonu baskılayan bir makrofaj yanıtına neden olur. Nötrofil elastazın varlığı bu etkileşimleri bozarak inflamasyonun sürmesine izin verebilir.⁵⁵

2.2.3. Fibrinojen

Plazma fibrinojen değerleri yeni tanımlanmış risk faktörlerinden olup artmış düzeyleri aterosklerotik iskemik inme riski ve iskemik kardiyomiyopati riskini arttırmaktadır. Fibrinojen düzeyleri sıkı genetik kontrol altında olmasına rağmen çevresel faktörler de plazma düzeyini çok etkiler. Kan viskozitesini değiştirir ve kırmızı kürelerin ve trombositlerin agregasyonunu etkiler. Sigaranın bırakılması, egzersiz, hormon replasman tedavisi ve fibrat tedavisi plazma fibrinojen düzeylerini düşüren girişimlerdir. Fibrinojen düzeyinin 3,6 g/L düzeyinin üzerinde olması halinde geçici iskemik atak ve inme için OR 1,8'dir.⁹⁴

2.2.4. C-Reaktif Protein

C-reaktif protein (CRP) tüm insanların plazmasında eser miktarda mevcuttur. 23 k-D subünitlerine kovalent olmayan bir bağla bağlanan 5 benzer altbirim içeren bir pentamerdir.⁵⁵ Akut hastalığı olan bireylerin serumlarında streptococcus pneumoniae'nın hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlanabilen bir madde varlığı ilk kez 1930'da tanımlandı. Daha sonra bunun bir protein olduğu gösterildi ve C-reaktif protein adı verildi. İnflamatuar yanıtta artacak olan ilk akut faz proteinlerinden ve aynı zamanda en dramatik konsantrasyon artışı gösterenlerden biridir. Belli başlı sentez yeri karaciğerdir.⁹⁸

C-reaktif protein en önemli aktivasyon fonksiyonları, birçok biyolojik ligand ile etkileşimden ve Fc-gama reseptörüne bağlanarak immün sistem hücreleri ile etkileşiminden sonra C1q'dan başlamak üzere⁹⁹ klasik kompleman yolunu harekete geçirmesidir. Böylece CRP doğal ve sonradan gelişen immünite arasındaki boşlukta köprü kurar ve erken etkili inflammatuar yanıt sağlayabilir. CRP'nin diğer fonksiyonları ise anti inflammatuar olmasıdır, bu CRP'nin inflammatuar olayların seyri sırasında birçok patofizyolojik rolünün olabileceğini akla getirmektedir.⁵⁵ Akut inflammatuar uyarıyı takiben CRP konsantrasyonları, doku zedelenmesinin yaygınlığı ile orantılı olarak 2-3 gün içerisinde, hızlı bir şekilde en üst düzeye ulaşır. Eğer devamlı bir uyarı yoksa CRP düzeyleri oldukça hızlı bir şekilde düşer. Yarılanma süresi 18 saat kadardır. Ancak aktif romatoid artrit veya pulmoner tüberküloz gibi kronik inflammatuar durumlarda veya yaygın malign hastalık varlığında serum CRP konsantrasyonları devamlı olarak yüksek seyreder.⁵⁵ Diüurnal, mevsimsel ritimler, yaş faktörleri CRP seviyesini etkilemez.¹⁰⁰ CRP

konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez hızıdır. Buda direk olarak CRP üretimini tetikleyen patolojik sürecin yoğunluğunu yansıtır. Üretimi arttıran uyarı ortadan kalktığı zaman dolaşımdaki CRP konsantrasyonu hızla düşer. Buda hızlı gözlem ve karar gerektiren serebrovasküler olaylarda önemli bir tedavi ve prognostik yaklaşım sağlayabilir.¹⁰⁰

İmmünoassey veya lazer nefelometri ile doğru bir şekilde ve uygun bir maliyetle serum CRP düzeyleri ölçülebilir. Sağlıklı erişkinlerde genellikle CRP'nin serum düzeyleri 0.2 mg/dl'nin altındadır. 1 mg/dl ile 10 mg/dl arasındaki değerler orta derecede artış, 10 mg/dl'nin üzerindeki değerler ise belirgin artış olarak kabul edilmektedir. 15-20 mg/dl kadar yüksek olan CRP değerleri bize bakteriyel enfeksiyonların varlığını gösterir.⁵⁵

C-reaktif protein düzeylerinin klinik yorumunda muhtelif farklılıklar vardır. Laboratuvar birimleri farklı olabilir ve nüfus çalışmaları birbiri ile uyumsuz, normalden farklı dağılımlar gösterebilir. Bu yüzden CRP verilerinin değerlendirilmesinde parametrik istatistiksel testler uygun değildir. Normal yaşlanma ile CRP düzeyinde önemli sayılabilecek bir artış gözlenmiştir. Bunun nedeni düşük dereceli inflamatuvar olayların neden olduğu yaşla-ilişkili hastalıkları yansıtmaları olabilir.⁵⁵ CRP'nin belirlenmesi 1. Organik hastalıkların taranmasında 2. İnflamatuvar hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde 3. Romatolojik hastalıklar, malign hastalıklar ve cerrahi sonrası araya giren enfeksiyonların saptanması 4. Bakteriyolojik inceleme için örnek almanın güç olduğu ve yenidoğan sepsisi ve menenjitte yönetiminde klinik olarak yararlıdır. Kordon kanında CRP konsantrasyonu düşüktür fakat rahim içi enfeksiyonlarda çok yüksek seviyelere ulaşabilir. Vajinal doğumdan sonra yenidoğanda CRP düzeyleri birkaç gün yüksek seyreder, daha sonra normalin altına iner, 1-2 hafta içinde normal erişkin düzeyine ulaşır.⁹⁸

Enfeksiyöz vaskülitler, enfeksiyonlar ve iskemik inme için önemli risk faktörleridir. Bu durum hemostaz dengesini koagülasyona doğru kaydıran tromboplastin veya inflamatuvar sitokinler gibi aktive olmuş monosit ürünleri nedeniyle olabilir. Akut faz proteinlerinin artmış sentezi ve lökositöz gelişmesi kanın akışkanlığını kötü yönde etkiler. Akut faz proteinleri inmede son yıllarda tekrar önem kazanmıştır. Bunlardan en önemlisi şüphesiz CRP'dir.

2.2.5. Sitokinler

Sitokinler, çok çeşitli hematopoetik ve hematopoetik olmayan hücre tipleri tarafından üretilen çözünabilir proteinlerdir. Hem doğal hem de kazanılmış immün yanıt için kritik önem taşırlar. Birçok immün, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalık durumunda görev alırlar. Sitokinler immün sistem hücrelerinin büyüme gelişme ve aktivasyonunun düzenlenmesinde ve inflamatuvar yanıtın oluşumunda rol alırlar. Farklı sitokinler benzer fonksiyonlara sahip olmakla birlikte bir sitokin birçok farklı hücre üzerinde etki gösterme yeteneğine sahiptir. Bu özellik sitokin reseptörünün birçok hücre tarafından içerilmesiyle mümkündür ve sitokin ağlarının oluşmasına yol açar.⁶⁹ (Tablo3). Sitokinler, genel olarak hücreler aktivasyon, büyüme, farklılaşma, fonksiyonel hücre yüzeyi molekül ekspresyonu ve hücreler efektör fonksiyona yol açan gen aktivasyonu üzerinden etkilerini gösterirler. Bu bağlamda sitokinlerin immün yanıtlarının düzenlenmesinde ve birçok hastalığın patogeneğinde dramatik etkileri vardır.⁶⁹ Sitokinlerin etkileri şunlar olabilir;

1. Hedef hücre sitokini salgılayanla aynı olduğunda otokrin,
2. Hedef hücre yakınında olduğunda parakrin,
3. Sitokin dolaşıma katıldığında ve kaynağından uzakta etki ettiğinde endokrin etki denir.⁶⁹

Sitokinlerin temel aminoasit dizilimleri göz önünde bulundurulduğunda 5 reseptör grubu vardır. Sitokinlerin plazma konsantrasyonları ve sitokin reseptörleri klinik olarak oldukça yararlıdır. Ancak plazma yarı ömürlerinin kısalığı, bloke edici faktörlerin varlığı, doğal inhibitörler ve diğer teknik nedenler ile sayısal değer olarak ölçümlerinde sorunlar vardır. IL-6 inflamatuvar uyarıya, başlangıçta çok hızlı değişikliklerle ve CRP ve SAA'dan daha fazla oranlarda yanıt verebilir. Akut ve kronik inflamasyon ve travma, IL-6 düzeylerinde artma ile birlikte hastalığın seyri ve şiddeti ile uyumludur. Farklı hastalıklarda değişik şekilde sitokin cevaplarının saptanması nedeni ile sitokinlerin tanısal değeri olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak sitokin ve reseptörlerinin ölçümlerinin yüksek maliyeti, sınırlı kullanılabilirliği ve standardizasyonunun olmaması nedeniyle halen klinik kullanımda ümit verici görünmemektedir⁵⁵.

Tablo 3. Sitokinler¹⁰¹

Sitokin	Reseptör	Hücre Kaynağı	Hücre Hedefi	Biyolojik Aktivite
TNF- α	TNF-R1, TNF-R2	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, NK, T hücreleri, B hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, timus epitelyal hücreleri	Eritrositler hariç tüm hücreler	Ateş, anoreksi, şok, kapillar sızma sendromu, lökosit sitotoksitesini artırır. NK hücre fonksiyonunu, akut faz protein sentezini, proinflatuvar sitokin yapımını artırır.
TNF- β	TNF-R1,	T ve B hücreleri	Eritrositler hariç tüm hücreler	Hücre sitotoksitesi, lenf düğümü ve dalak gelişimi
IL-1 α , β	Tip1,2 IL-1R	Monosit/makrofajlar, B hücreleri, fibroblastlar, timus epitelyal hücreleri, endotelyal hücreler	Bütün hücreler	Adezyon molekülü sentezi, nötrofil ve makrofaj göçünü artırır. Şok ve ateşi taklit eder. Hepatik akut faz reaktanların sentezini artırır. Hematopoezi kolaylaştırır.
IL-2	IL-2R	T hücreleri	Monosit/makrofaj T hücreleri, B hücreleri	T ve NK hücre aktivasyonu ve
IL-3	IL-3R	NK, T hücreleri, mast hücreleri	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, eozinofiller, kemik iliği progenitörleri	Hemopoetik progenitörlerin sitümlasyonu
IL-4	IL-4R	T hücreleri, mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, endotelyal hücreler	Monosit/makrofaj, NK, T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, endotelyal hücreler	Yardımcı T hücre çoğalması ve farklılaşmasını, B ve plazma hücre farklılaşması. Fakat T hücre ve monosit üzerine anti-inflatuvar etkisi vardır.
IL-5	IL-5R	T hücreleri, mast hücreleri, eozinofiller	Eozinofiller, bazofiller	Eozinofil aktivasyonu ve migrasyonunu düzenler
IL-6	IL-6R	Monosit/makrofajlar, B hücreleri, hepatosit	Monosit/makrofaj, T hücreleri, B hücreleri, hepatosit	Akut faz protein yapımı, T, B hücresi, miyelom hücresi ve osteoklastın büyümesi ve farklılaşması
IL-7	IL-7R	Kemik iliği timus epitelyal hücreleri	T hücreleri, B hücreleri, kemik iliği hücreleri	B, T ve NK hücre prokürsörlerinin farklılaşması, T ve NK hücrelerinin aktivasyonu
IL-8	CXCR1 -CXCR2	Monosit/makrofaj, T hücreleri, nötrofiller, fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler	Monosit/makrofaj, T hücreleri, nötrofiller, bazofiller ve endotelyal hücreler	Nötrofil, monosit ve T hücrelerinin tutunma ve migrasyonunu artırır. Bazofilden histamin salınımını uyarır. Anjiyogenezisi stimüle eder. Hepatik prekürsörlerin proliferasyonunu baskılar.
IL-9	IL9R	T hücreleri	Mast hücreleri, B B hücreleri, kemik iliği progenitörleri	Mast ve T hücre büyüme ve çoğalması, IgG ve IgE yapımı, onkogeneze IL-4 ile birlikte çalışır
IL-10	IL-10R	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, NK, T hücreleri, B hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, timus epitelyal hücreleri	Monosit/makrofaj, mast hücreleri, T hücreleri, NK hücreleri	B ve mast hücre aktivasyon ve farklılaşmasını uyarır. Ancak T hücre farklılaşmasını inhibe eder. Makrofaj proinflatuvar sitokin inh.

IL-1; hipotalamusta ateş mekanizmasının başlatılması, kemik iliğinden lökositlerin hareketi, lenfosit ve nötrofillerin aktivasyonu gibi pek çok fonksiyona sahiptir. TNF- α , IL-1'in birçok etkisini arttıran bir pirojendir. Gram negatif şok patogenezinde, toksik oksijen ürünlerinin yapımında etkilidir. TNF- α ek olarak, birçok kronik hastalıkta görülen aşırı tüketime (Kaşeksi) neden olan katabolik değişiklikleride arttırır.⁹³ Ayrıca TNF- α , IL-1 ve diğer sitokinler tarafından fibroblastların taklit edilmeleri, matriks parçalanmasını taklit ederek fibroblastın proinflamatuvar aktivitesiyle sonuçlanır. Parçalanmış kollejen peptitleri ve fibronektin, kemotaktik özellikleriyle lenfosit ve monosit toplanmasını sağlarlar. TNF- α ve IL-1'in ikisi de fibroblastların IL-6 üretimini taklit ederler. IL-6 hepatositlerde akut faz proteinlerinin en önemli arttırıcısıdır ve plazma hücre çoğalmasının önemli bir destekleyicisidir.¹⁰²

İskemik beyin hasarında, inflamasyon hem hastalık patogenezinde hemde klinik seyir ve prognozda rol oynayan bir faktör olarak önem kazanmaktadır. İskemik beyin hasarına ikincil akut faz cevabı, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği veya fibrinojen yüksekliği ile tespit edilmiştir. Proinflamatuvar sitokinler içinde en çok çalışılanlar IL-6, TNF- α ve IL-1 β 'dir. Bunlar başlıca monositlerce üretilir, ancak az olarak fibroblast, endotel hücreler veya mikroglialar tarafından üretilebilir.¹⁰⁰ IL-1, özellikle IL-1 β santral sinir sisteminde mikrogliyal hücreler, astrositler, nöronlar ve endotelyal hücreler tarafından sentezlenir. Nöronal hasar olduğu zaman üretimi artar. Beyinde üretilen IL-1'in iskemi sonrası akut nörodejenerasyonda ve eksitotoksik hasarda aracılık ettiği gösterilmekle birlikte, belirleyici seviye halen bilinmemektedir.¹⁰⁰

Tümör nekroz faktör- α aktivitesi serebrovasküler hastalıklarda yüksek olarak gösterilmiştir. Beyin Omirilik Sıvısı (BOS), trombosit aktive edici faktör (PDGF) seviyeleri ile TNF- α seviyeleri paralel bir artış göstermektedir. İnme risk faktörleri taşıyan hayvanların, serebral hasar sonrası protrombotik, proinflamatuvar ve kemotaktik mediyatörleri kontrol grubundan daha fazla salgıladığı tespit edilmiştir.¹⁰⁰ İskemik inmenin akut fazında IL-6'nın periferik kanda hızlı bir yükselişi tespit edilmiştir. Bu durumun beyin hasarının erken fazında mononükleer fagositlerin aktivasyonunu gösterdiği düşünülmüştür. İnme hastalarında IL-6; enfarkt hacmi, vücut ısısı, glukoz ve fibrinojenle korele bulunmuştur. IL-6 immünregülatuar, trofik ve proinflamatuvar özellikler taşıyan bir sitokindir. BOS'ta IL-6'nın Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumlu vaskülitlerde önemli olduğu kanıtlanmıştır. IL-6 aktivitesi ile, SSS hastalık

aktivitesi paralellik göstermektedir. IL-8 seviyeleride BOS'ta yüksek bulunmuştur. BOS'ta iskemik serebral lezyonlu hastalarda ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve PECAM-1 (platelet endotelyal hücre adhezyon molekülü) düzeyleride yüksek bulunmuştur.¹⁰⁰

Kemokin terimi ise, sitokinlerin, hücreler arasında kemotaksiye aracılık eden özgün bir grubu için kullanılmaktadır. IL-8 interlökin olarak isimlendirilmiş tek kemokindir. Heparin bağlama özelliğine sahip, bazik polipeptit yapısında olan bir sitokindir ve akut inflamasyonlarda damarlar arası trafiği kontrol eder. Kompleks düzenleyici etkileşimler (Agonist/Antagonist) süren inflamatuvar yanıtları baskılamak için vardır. Bu durum sıklıkla sitokin etki yollarını düzenleyen antagonist sitokinlerin ve çözünür reseptörlerin paralel sekresyonu ile başarılıdır. Böylece Th-1'in (T helper-1) TNF- α ve IL-1 üzerinden yaptığı yanıtlar kısmen Th-2 (T helper-2) tipi sitokinleri (IL-4 ve IL-10) ile baskılanır. Th-2 yanıtları, Th-1 yanıtlarını dengeler ve Th-2 yanıtın eksik olduğu durumlarda, abartılı Th-1 yanıtı gözlenebilir. Benzer düzenleyici halkalar diğer lökositler için çalışır, TNF- α ve IL-10'un makrofaj sitokin salınımı ve etki fonksiyonu üzerine dengeleyici etkileri mevcuttur.¹⁰³ İnhibitör sitokin aktiviteleri genellikle proinflamatuvar sitokinlere göre tanımlanır. Örneğin IL-10, TNF- α ve IL-1 β 'nin pek çok inflamatuvar etkilerine karşı koyar. Adhezyon-molekül ve MHC (hücrel tanımlayıcılar) sentezini azaltır, fakat B hücre aktivasyonunu ve immünglobülin sekresyonunu güçlü bir şekilde aktive eder. Benzer olarak normalde proinflamatuvar bir unsur olarak kabul edilen TNF- α T hücre fonksiyonunun ayarlanmasında önemli bir role sahip olabilir. Önemli bir nokta inflamasyonun en uygun şekilde baskılanması için sitokin birlikteliklerinin gerekliliğidir.(örn, IL-4, IL-10 ve IL-11 birlikteliklerini içeren kombinasyonlar). Antiinflamatuvar sitokinlerin yalnız başına uygulanmasının kronik hastalıklar bağlamında pek etkisi yoktur.¹⁰³

Yeni olarak lökositler arasında denge etkileşimlerin ayarlanmasında sitokinlerin rolü ortaya çıkmıştır. Böylece anti-inflamatuvar yollar, hücre temasını takiben, sitokin-aktif T hücreleri ile IL-10 salınımını monositler üzerinden arttırabilirler. Örnek olarak kısmen T hücre bağımlı olan romatoid artrit, sinovyal membranın IL-10 salınımı, TNF- α salınımının ayarlanması için geri bildirim olacaktır.¹⁰³

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, prospektif olarak ve 2 yıl süresince acil servise organik fosfat zehirlenmesi ile gelen hastaları içerecek şekilde planlandı. Çalışma süresince acil servise organik fosfat zehirlenmesi ile getirilen, organik fosfat alım hikâyesine ve klinik özelliklerine göre tanı konulan ve tedavi başlanan hastalar çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, hastanede kalış süresi, solunum desteği ihtiyacı, sonlanım, solunum sayısı, yattığı süre boyunca verilen toplam atropin ve PAM miktarı, gelişteki kardiyak bulgular kaydedildi ve hastanın başvuru anında alınan eritrosit kolinesteraz düzeyi ile yukarıda sözü edilen klinik ölçütler ile arasındaki klinik ilişki arasında istatistiksel bir bağlantı olup olmadığı değerlendirildi. Analiz için acil servise başvuru anında antidotal tedavi başlanmadan önce nabız sayısı, kan basıncı değeri ve elektrokardiyografik değişiklikler kayıt altına alındı. Elektrokardiyografide; ritim, nabız, PR mesafesi, QRS süresi, Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT mesafesi, ST-T değişiklikleri, sağ dal bloğu, sol dal bloğu, sağ aks sapması, sol aks sapması değerlendirildi. Ölen hastalar ile ilişki ayrıca değerlendirildi. Özgeçmişlerinde kalp hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Kliniğimize organofosfat zehirlenmesi nedeniyle gelen hastalar acil serviste rutin ilk acil müdahaleleri yapıldıktan sonra acil servise yatırıldı. Nazogastrik sonda takılarak % 0,9 serum fizyolojik ile mide yıkama işlemi yapıldı. Venöz damar yolu açıldı ve 2000-2500 /m²/gün olacak şekilde % 0,9 serum fizyolojik ve % 5 Dextroz solüsyon infüzyonu başlandı. Atropin hastaların sekresyonları kuruyuncaya kadar intravenöz yoldan puşe verildi. Sonra 1 mg/kg/gün dozunda devamlı infüzyon uygulandı. Hastalara uygulanan atropin dozu hastaların klinik izlemelerine göre puşe ya da infüzyon halinde artırılarak veya azaltılarak düzenlendi. Hastaların bir kısmına ilk geliş anında PAM 2 gr uygulandı ve sonrasında infüzyon olarak verildi.

3.1.Eritrosit Kolinesteraz Düzeyinin Ölçülmesi

Kantitatif olarak yapılan kolinesteraz ölçümü Ellman ve arkadaşları yönteminden uyarlanmıştır.⁹⁶ Kan kolinesteraz aktiviteleri 30°C'de incelenmiştir. Eritrosit kolinesterazın normal değeri ortalama 18,42±4,81 olarak alınmıştır.⁹⁷

3.2. Laboratuvar

Serum kolinesteraz: Roche Cobe İntegra 800 cihazı ile S-butyrylthiocholine iodide yöntemi ile çalışıldı. Normal Değeri 6400-15500 IU/L dir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden acil servise başvurudan ve tanı konulduktan sonra ve hastaların taburculuklarında önce çalışmada kullanılmak üzere kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinden C-reaktif protein (CRP), beyaz küre (WBC), fibrinojen, trombosit, interlökin 6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10), tümör nekroz factor-alfa (TNF- α) düzeyleri çalışıldı. Alınan kan örneklerinin analizi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi merkez laboratuvarında çalışıldı.

Beyaz küre ve trombosit için kan örnekleri EDTA' lı tüpe alındı ve örnekler otomatik hematoloji analizi yapan Symex XT-2000i (Roche®) markalı alet ile çalışıldı. Analiz lazer empedans flow sitometri yöntemi ile yapıldı. WBC normal değeri 4-10 uL ve trombosit normal değeri 150-500 uL idi. Fibrinojen için kan örneği 0.8 ml sitrat dolu olan tüpe 1.2 ml kan eklenerek MDA Fibriguik® markalı alet ile enzimatik polimerizasyon yöntemi ile çalışıldı. Fibrinojen normal değerleri 200-250 mg/dL idi. CRP monoklonal antikor yöntemi ile Dade Behring BN II (Roche®) ile çalışıldı ve referans aralığı BCR CRM 470' e göre standardize edildi. CRP normal değerleri 0-8.2 mg/L idi. İnterlökin ve TNF- α düzeyleri ise ELİSA yöntemi ile çalışıldı. IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri klinik olarak değerlendirildi.

3.3. İstatiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18,0 paket programı kullanıldı. Cinsiyet, ventilatör ihtiyacı gibi kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, serum-eritrosit kolinesteraz gibi sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemede varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu,

varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Tablo 4.Glasgow koma skalası⁴

GÖZ AÇMA		PUAN
	Kendiliğinden	4
	Sözle	3
	Ağrıyla	2
	Yanıtsız	1
SÖZEL YANIT		
	Uyanık, her şeyin farkında	5
	Her şeyin farkında değildir; bilinçsiz konuşur	4
	Anlamsız konuşur	3
	Homurdanma ve anlamsız sesler çıkarma	2
	Yanıtsız	1
MOTOR YANIT		
	Emirlere uyar	6
	Ağrının yerini belirler	5
	Ağrıyla fleksiyon yanıt	4
	Anormal fleksiyon postür	3
	Ekstansiyon postürü	2
	Yanıtsız	1

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 39 hasta alındı. Aynı dönemde zehirlenme nedeni ile 851 hasta gelmişti ve çalışmaya alınan hastalar bu olguların % 4,6'sını oluşturdu. Hastaların 19'u (% 48,7) kadın, 20'si (% 51,3) erkek idi. Yaş ortalaması $35,82 \pm 19,57$ yıl idi.

Acil servise ilk gelişlerinde 7 (% 17,94) hastanın şuur bozukluğu veya solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatör ihtiyacı mevcuttu. Otuz iki (% 82,06) hastanın ise mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı.

Hastalara atropin tedavisi verildi. Hastalara verilen toplam ortalama atropin miktarı $330,82 \pm 662,87$ mg idi. Yirmi dört hastamıza $1,59 \pm 1,73$ gr ortalama ile pralidoksim tedavisi verildi.

Başvuru anında ortalama eritrosit kolinesteraz düzeyleri $15,37 \pm 6,97$ U/gr Hb idi.

Tüm hastaların ortalama yatış süreleri $88,85 \pm 22,07$ gün idi.

Otuz dokuz hastanın 5'i (% 12,8) eksitus oldu.

Hastaların genel özellikleri Tablo 5'de belirtilmiştir.

Hastaların eritrosit kolinesteraz düzeyleri ile cinsiyet ($p=0,411$) ve ventilatör ihtiyacı ($p=0,603$) değerlendirmeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bununla beraber plazma kolinesteraz ile de cinsiyet ($p=0,749$) ve ventilatör ihtiyacı ($p=0,322$) arasında da bir ilişki saptanmadı (Tablo 6).

Çalışmamıza alınan hastaların bakılan eritrosit kolinesteraz ve serum kolinesteraz düzeyleri ile fibrinojen değeri ($p=0,013$ ve $p=0,029$) arasında negatif ve anlamlı bir ilişki gözlemlendi. Ayrıca serum kolinesteraz ve IL-1 ($p=0,032$) arasında da anlamlı bir ilişki vardı.

Eritrosit kolinesteraz ile bakılan diğer akut faz belirteçlerinden beyaz küre ($p=0,340$), CRP ($p=0,394$), IL-6 ($p=0,755$), IL-10 ($p=0,532$), TNF- α ($p=0,365$) ve ferritin ($p=0,232$) ile herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 5. Hastaların genel özellikleri

Hasta sayısı (n=)	39
Yaş(yıl) (Ort ±SS)	35,82±19,57
Med (min-max)	33 (15-82)
Cinsiyet (K/E)	19 (% 48,7)/ 20 (% 51,3)
Geliş GKS (Ort ±SS)	13,49±3,13
Med(AS-ÜS)	15 (3-15)
Mekanik Ventilator ihtiyacı (var/yok)	7 (% 17,94) / 32 (% 82,06)
Yatış süresince verilen toplam atropin miktarı (mg) (Ort ±SS)	330,82±662,87
Med (AS-ÜS)	40 (0-2560)
Yatış süresince verilen toplam PAM miktarı (gr) (Ort ±SS)	1,59±1,73
Med (AS-ÜS)	2 (0-8)
Serum kolinesteraz (U/L) (Ort ±SS)	1153,31±1495,55
Med(AS-ÜS)	410 (31-5751)
Eritrosit kolinesteraz (U/gr Hb) (Ort ±SS)	15,37±6,97
Med(AS-ÜS)	13,33 (4,44-38,14)
Hastanede yatış süresi(gün) (Ort ±SS)	88,85±22,07
Med(AS-ÜS)	3 (1-137)
Sonlanım(eksitus/taburcu)	5 (% 12,8)/ 34 (% 87,2)

(K/E:Kadın/Erkek, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, AS: Alt sınır, ÜS: Üst sınır, Med: Median, PAM: Pralidoksim, GKS: Glasgow koma skalası)

Tablo 6. Eritrosit kolinesteraz ve serum kolinesteraz düzeyleri ile cinsiyet ve ventilatör ihtiyacı arasındaki ilişki

		Eritrosit kolinesteraz (U/grHb) (Ort±SS) Med (AS-ÜS)	p	Serum kolinesteraz (U/l) (Ort±SS) Med (AS-ÜS)	P
Cinsiyet	E	16,0±6,2 16,7 (7,8-26,7)	0,411	1183,0±1585,7 351,5 (70-5751)	0,749
	K	14,7±7,8 11,9 (4,4-38,1)		1122±1437,3 410,0 (31-5262)	
Mekanik Ventilatör ihtiyacı	Olan hastalar	13,5±5,2 11,9 (8,5-21,4)	0,603	524,0±554,7 279,0 (31-1498)	0,322
	Olmayan hastalar	15,8±7,3 15,2 (4,4-38,1)		1291,0±1604,1 503,5 (70-5751)	

AS : Alt sınır, ÜS : Üst sınır

Tablo 7: Kolinesteraz düzeyleri ve akut inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki

	Eritrosit kolinesteraz (U/gr Hb) r (p)	Serum kolinesteraz (U/l) r (p)
Beyaz küre	-0,157 (0,340)	- 0,180 (0,272)
Fibrinojen	-0,395 (0,013)	-0,350 (0,029)
CRP(mg/l)	-0,140 (0,394)	-0,288 (0,075)
IL – 1	0,277 (0,088)	0,345 (0,032)
IL – 6	-0,052 (0,755)	0,108 (0,513)
IL – 10	0,103 (0,532)	0,211 (0,197)
TNF – α	0,149 (0,365)	0,018 (0,912)
Ferritin	-0,196 (0,232)	-0,285 (0,079)

Hastaların cinsiyetleri ile ölümleri arasında bir ilişki bulunmadı($p=0,342$), ancak ölen hastalarda anlamlı bir şekilde ventilatör ihtiyacı artmıştı($p=0,002$). (Tablo 8)

Tablo 8: Ölen ve yaşayan hastalarda cinsiyet ve ventilatör ihtiyaçlarının karşılaştırılması

		Eksitus Sayı (%)	Taburcu Sayı (%)	P
Cinsiyet	Erkek	4 (% 20)	16 (% 80)	0,342
	Kadın	1 (% 5,3)	18 (% 94,7)	
Mekanik Ventilatör ihtiyacı	Olan hastalar	4 (% 57,1)	3 (% 42,9)	0,002
	Olmayan hastalar	1 (% 3,1)	31 (% 96,9)	

Ölen hastaların ilk geliş anında bakılan ortalama serum kolinesteraz düzeyleri $145,2 \pm 111,7$ (31-279) idi ve yaşayan hastalara göre anlamlı bir şekilde düşüktü($p=0,006$). Eritrosit kolinesteraz düzeyleri ölen hastalarda ortalama $14,6 \pm 5,96$ (7,8-21,4) U/grHb ve yaşayan hastalarda ortalama $15,5 \pm 7,1$ (4,4-38,1) U/grHb idi. Ölen ve yaşayan hastalar arasında ortalama eritrosit kolinesteraz düzeyi arasında bir fark bulunmadı($p=0,984$). (Tablo 9)

Tablo 9: Ölen ve yaşayan hastaların serum kolinesteraz ve eritrosit kolinesteraz düzeylerinin karşılaştırılması

	Eksitus (Ort $\pm$ SS) Med (AS-ÜS)	Taburcu (Ort $\pm$ SS) Med (AS-ÜS)	P
Serum kolinesteraz (U/l)	145,2 $\pm$ 111,7 93,0(31-279)	1301,6 $\pm$ 1548,4 675,5(70-5751)	0,006
Eritrosit kolinesteraz (U/grHb)	14,6 $\pm$ 5,96 12,5(7,8-21,4)	15,5 $\pm$ 7,1 14,2(4,4-38,1)	0,984

AS : Alt sınır, ÜS : Üst sınır

Ölen ve yaşayan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş(p=0,054), solunum sayısı(p= 0,887) ve GKS'nda (p=0,117) bir fark görülmedi ancak yatış süresi ortalama 41,6 $\pm$ 54,4 günle ölen hastalarda daha uzundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,027)(Tablo 10)

Ölen ve taburcu olan hastalarda trombosit (p=0,031)ve fibrinojen(p=0,011) düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken, ferritin düzeyi ile anlamlı ilişki tespit edilmedi.(p=0,275)(Tablo 11)

Tablo 10: Ölen ve yaşayan hastalarda demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Eksitus (Ort ±SS) Med (AS-ÜS)	Taburcu (Ort ±SS) Med (AS-ÜS)	P
Yaş(yıl)	58,8±25,5 65,0(15-82)	32,44±16,5 32,5(15-78)	0,054
Yatış süresi(gün)	41,6±54,4 21,0(1-137)	4,0±3,9 3,0(1-22)	0,027
Solunum sayısı(/dk)	20,4±11,1 22,0(7-35)	22,3±6,8 22,0(0-44)	0,887
GKS	10,4±4,2 8,0(7-15)	13,9±2,7 15,0(3-15)	0,117
Atropin miktarı (mg)	1803,0±805,3 1830(575-2560)	114,3±225,1 25(0-1115)	0,001

GKS: Glaskow koma skalası**Tablo 11:Ölen ve taburcu olan hastalarda trombosit, ferritin ve fibrinojen arasındaki ilişki.**

	Eksitus (Ort ±SS) Med (AS-ÜS)	Taburcu (Ort ±SS) Med (AS-ÜS)	P
Trombosit	173,4±30,64 172 (136-210)	230,5±75,53 231,50 (17-351)	0,031
Ferritin	139,1±133,40 73,4 (25,3-350,7)	69,9±57,14 60,95 (2,6-236,1)	0,275
Fibrinojen	426,5±145,20 429,6 (252,1-645,6)	273,2±73,65 263,52 (134,17-465,65)	0,011

AS : Alt sınır, ÜS : Üst sınır

Ölen ve taburcu olan hastaların sitokin düzeylerinden IL-1(p=0,139), IL-10 (p=0,89), CRP(p=0,081), TNF- α (p=0,074) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (Tablo 12)

Tablo 12. Ölen ve taburcu olan hastaların sitokin düzeyleri arasındaki ilişki

	Eksitus (Ort $\pm$ SS) Med (AS-ÜS)	Taburcu (Ort $\pm$ SS) Med (AS-ÜS)	P
IL-1	45,4 $\pm$ 98,74 1,90 (0-222)	89,7 $\pm$ 210,35 4,50 (1-845)	0,139
IL-10	2,64 $\pm$ 2,36 1,4 (0,7-5,5)	38,45 $\pm$ 104,78 6,2 (0-598,7)	0,089
CRP	10,9 $\pm$ 16,88 3,19 (3,1-41,1)	5,2 $\pm$ 5,72 3,13 (0,1-27,3)	0,081
TNF- α	1,96 $\pm$ 2,73 0,5 (0-6,30)	21,97 $\pm$ 78,80 4,9 (0-459)	0,074

AS : Alt sınır, ÜS : Üst sınır

5. TARTIŞMA

Organofosfat bileşikleri, tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır ve özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık zehirlenme nedenlerinden birisidir. Zehirlenmeler genellikle tarım işçilerinde ve çocuklarda yaygındır.²² Çukurova bölgesi tarımsal faaliyetlerin yaygın olduğu bir bölgedir. Bu nedenle OP zehirlenmesiyle acil servislere sık başvuru olmaktadır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada 1997-2006 yılları arasında acil tıp servisine başvuran zehirlenme hastalarının % 23,9' unu organofosfat zehirlenmeleri oluşturduğu saptanmıştır.⁹² Bizim çalışmamızda da 2 yıllık dönemde 39 hasta çalışmaya alındı ve zehirlenme vakalarının % 4,6' ini oluşturmaktaydı. Bizim çalışmamızda vaka yüzdelerinin düşük olması pestisit satışlarının kontrol altına alınması ve yakın hastanelerde zehirlenme vakalarının artık takip ediliyor olması ile açıklanabilir.

Organofosfat insektisitleri, AChE ve kolinesteraz enzimlerini inhibe ederek kolinerjik sinapsta aşırı uyarıya neden olurlar.⁷ Serum kolinesterazı sık kullanılan bir belirteç olmasına rağmen aslında herediter eksiklik, karaciğer bozukluğu, malnutrisyon, demir eksikliği anemisi, kokain, morfin, kodein ve süksinilkolin gibi ilaçlar nedeniyle yüksek derecede değişkenlik gösterir. Bu nedenle eğer geçmişteki düzeyi bilinmiyorsa organofosfat zehirlenmesinde bu enzimi ancak kötünün iyisi bir belirteç yapar.¹⁰ Nourira ve arkadaşları¹¹, 30 hastayı içeren çalışmalarında akut organofosfat zehirlenmesinde serum kolinesteraz seviyesinin prognostik değere sahip olmadığını bildirmiştir. Buradan, muskarinik ve nikotinik reseptörlerde inhibisyonu yansıtan eritrosit asetilkolinesteraz ölçümünün klinik uygulamada daha güvenilir ve daha anlamlı sonuçlar sağlayabileceği sonucu çıkmaktadır.^{10,12} Bu bağlamda Bissbort¹⁰ ve Lotti'nin¹⁰⁴ yaptıkları çalışmalarda eritrosit asetilkolinesteraz seviyesindeki düşme ile santral sinir sistemi depresyonu ve erken solunum yetmezliği bağlantılı idi. Fakat bizim elde ettiğimiz verilerde hastaların mekanik ventilatör ihtiyacı, santral sinir sistemi bulguları ile eritrosit kolinesteraz arasında anlamlı bir bağlantı yoktu.

Çalışmalarda serum kolinesteraz ölçümlerinin organofosfat zehirlenmesi tanısında yardımcı olabileceğini ve zehirlenmenin prognozunu değerlendirmede bir parametre olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.^{34,110} Aygün ve arkadaşları⁶³ akut organofosfat zehirlenmesinde çok düşük kolinesteraz düzeyinin tanıyı desteklediğini ve zayıf

prognozu bildirmektedirler. Chaung ve arkadaşları⁶² da serum kolinesteraz ile klinik şiddet arasında bir ilişki olduğunu bildirdiler. Bizim yaptığımız çalışmada ölen hastaların ortalama serum kolinesteraz düzeyi $145,2 \pm 111,7$ (31-279) idi ve yaşayan hastaların düzeyine göre anlamlı bir şekilde düşüktü ($p=0,006$).

Glaskow ile değerlendirilen nörolojik durum, sonuçların major belirleyicisidir. Bu durum Valantin, Metnitz PG ve arkadaşları yaptığı çalışmada GKS nörolojik durumun tespiti için iyi bir skorelama sistemi olsa da mortalite tahmin modelleri içinde zayıf bir noktaya sahip olduğu bulunmuştur. Bunun sebebi nörolojik muayenin yapıldığı anda hastanın entübe ve paralize olmasının da etkisi vardır. GKS'nin kaydedilmesinde ve kaydeden kişiler arasındaki görüş farklılıkları da sebepler arasında olabilir.¹⁰⁵Yapmış olduğumuz çalışmada GKS, eksitus olan hastalarda (GKS=10,4) taburcu olan hastalarda (GKS=13,9) idi. Taburcu ve eksitus olan hastalarda arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Sitokinler, küçük proteinler olup kendine özgü aminoasit dizilimi ve hücre yüzeyi reseptörü mevcuttur. Bu proteinler birçok değişik hücrelerde özellikle makrofaj ve lenfositlerde üretilmekte ve hemen hemen tüm doku ve organ sistemleri üzerine etkili olmaktadır. Özgün antijene karşı yüzey reseptörleri olan T hücreleri hücre yüzeyindeki antijen ile direkt etkileşebilir. T hücresi, antijen fragmanı ve majör histokompatibilite kompleks antijeninden meydana gelmiş bileşiği tanır. Bu etkileşim, antijen sonucu hücreden interlokin-1 (IL-1) salınımı ile sonuçlanır. IL-1, T hücresi ile etkileşir ve aktive eder. Mononükleer fagositler ayrıca B hücre çoğalmasını arttıran IL-6, alfa interferon tümör nekroze edici faktör (TNF) ve aktive olduğunda hücre membranını eriten C elemanlarını da salgılar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hemen tüm sitokinlerin genleri eksprese olmaktadır. Bazı sitokinler konakçı yararına aktivite gösterirken bazıları ise zararlı olabilmektedir. İnsanlara verilen bazı sitokinlerin primer biyolojik etkileri “proinflamatuvar” ve “antiinflamatuvar” olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Proinflamatuvar grupta; TNF- α , IL-1, IL-8, IL-9 makrofaj inflamatuvar protein (MIP), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) yer alır. Antiinflamatuvar grupta; transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), IL-4, IL-6, IL-10 bulunur.¹⁰⁹ Deney hayvanlarında yaratılan gram negatif sepsis ve şokta TNF- α düzeyinin hızla arttığı gösterilmiş ve bu endotoksin enjekte edilen insanlarda da saptanmıştır.¹¹¹ Daha sonra yapılan çalışmalarda TNF- α 'nin gram pozitif sepsiste de

üretildiği ve düzeyinin hipotansiyonun derecesiyle paralellik gösterdiği gözlenmiştir.¹¹² Enfeksiyon hastalıklarının dışında travma, yanıklar, akut romatoid artrit atakları ve transplant rejeksiyonu olan hastalarda da TNF düzeyinin arttığı bildirilmektedir.¹¹³ Septik olgularda ise TNF- α düzeyinin hipotansiyon ve organ yetmezliğinin derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır.¹¹⁴ Bizim yaptığımız çalışmada IL-1 ve serum kolinesteraz düzeyi arasında anlamlı bir ilişki varken ($p=0,032$), TNF- α , IL-6, IL-10 düzeyleri ile organofosfat zehirlenme ciddiyeti ve serum-eritrosit kolinesteraz düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Ferritin, tüm vücut demirinin % 15-20'ni oluşturur. Hemoglobinden sonra organizmada en fazla demir bulunduran yapıdır. Ferritin depo demirin % 65'ni oluşturan, demir ve apoprotein kompleksidir. Karaciğer hasarında ve hematolojik malignitelerde yükselebileceği gibi inflamasyon varlığında akut faz yanıt olarak yükselir. Aulbert ve Steffens tarafından yapılan çalışmada; 535 hastada ferritin düzeyine bakılmış, % 54 hastada ferritin düzeyi yüksek bulunmuş, serum ferritin konsantrasyonunun hastalığın aktivitesini yakinen takip ettiği, tedavi öncesi artmış serum ferritin seviyelerinin tedavi sonrası tamamen normalleştiği görülmüş, remisyonda olan hastaların ferritin seviyelerinin normalleştiği, progresyonda ise tekrar artışa geçtiği ifade edilmiştir.¹¹⁵ Bizim çalışmamızda ferritin düzeyi ile serum kolinesteraz ve eritrosit kolinesteraz düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Eksitüs ve taburcu olan hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

C-reaktif protein, akut faz proteinidir. Çeşitli bakteri, mantar ve parazitlerin hücre duvarındaki polisakkaritlere bağlanarak bunların immün sistem tarafından eliminasyonunu artırır. Vücutta başta enfeksiyon olmak üzere bütün enflamasyonlarda CRP düzeyi artar. Katabolizması sabit olduğu için CRP düzeyini belirleyen tek şey karaciğerdeki sentez hızıdır.¹¹⁶ CRP değerindeki artış diğer inflamatuvar belirteçlerde olduğu gibi hastalığın şiddetiyle doğru orantılıdır. Jensen JU ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP'nin yoğun bakım hastalarında mortalitenin belirteci olduğu gösterilmesine karşın^{117,118,119} bunun aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur.^{120,121} Çalışmaya aldığımız hastalarda CRP düzeyi ile serum ve eritrosit kolinesteraz düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çalışmaya aldığımız 39 hastadan 5'i takipleri sırasında öldü. Ölen hastalardan 4'ünün ilk gelişlerinde mekanik ventilatör ihtiyacı vardı (% 57,1). Ölen hastaların hastanede yatış süreleri ortalama $41,6 \pm 54,4$ gün idi. Ve yatışları süresince verilen toplam atropin miktarı $1803,0 \pm 805,3$ mg idi. Elde ettiğimiz bu verilere göre çalışmamızdaki ölen hastalar ile yaşayan hastalar karşılaştırıldığında ventilatör ihtiyacı ($p=0,002$), yatış süreleri ($p=0,027$) ve ihtiyaç duyulan toplam atropin miktarı ($p=0,001$) anlamlı derecede farklı idi. Tzeng-Jih ve arkadaşlarının⁹⁵ yaptıkları çalışmada ise ölen hastaların yatış süreleri daha kısa olmakla birlikte ventilatör ihtiyacı ve verilen toplam atropin miktarında yaşayan ve ölen hastalar arasında fark yoktu.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza toplam 39 hasta alındı.
2. Hastaların 5'i (% 12,8) eksitus oldu.
3. İlk başvuru anında ortalama eritrosit kolinesteraz $15,37 \pm 6,97$ U/gr Hb idi.
4. Ortalama yatış süreleri $88,85 \pm 22,07$ gün idi.
5. Fibrinojen düzeyi yüksekliği ile eritrosit kolinesteraz ve serum kolinesteraz düşüklüğü ($p=0,01$ ve $p=0,029$) arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi.
6. Serum kolinesteraz düşüklüğü ve IL-1 ($p=0,032$) arasında da anlamlı bir ilişki bulundu.
7. Eritrosit kolinesteraz ile bakılan diğer akut faz belirteçlerinden beyaz küre ($p=0,340$), CRP ($p=0,394$), IL-6 ($p=0,755$), IL-10 ($p=0,532$), TNF- α ($p=0,365$) ve ferritin ($p=0,232$) arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmadı.
8. Organofosfat zehirlenmesinde mortaliteyi etkileyen birçok faktör vardır. Bizim çalışmamızda serum kolinesteraz düzeyi, mekanik ventilatör ihtiyacının varlığı, tedavi için atropin ihtiyacı ve hastaların hastanede yatış süresi, mortalite üzerinde etkili faktörlerdi.

KAYNAKLAR

1. Karalliedde L, Senanayake N. Organophosphorous poisoning. *Br J Anaes* **1989**; 63:736-750.
2. Dutoit PW, Maller FO, Ventonder WM, Ungerer MJ. Experience with intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *S Afr Med J* **1981**; 60:227-229.
3. Wyckoff DW, Davies JE, Barquet A, Davis JH. Diagnostic and therapeutic problems of parathion poisoning. *Ann Intern Med* **1968**; 68:875-882.
4. Saadeh AM, Farsakh NA, Al-Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* **1997**; 77:461-464.
5. Costa L G. Basic toxicology of pesticides. *Occup Med* **1997**; 12:251.
6. Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, Herbicides and Rodenticides. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency Medicine: a Comprehensive Study Guide*. 6th Ed. New York: McGraw-Hill Co, **2004**; 1134-43.
7. 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 study. *Lancet* **2005**; 366:1452-1459.
8. Wadia RS, Bhirud RH, Gulavani AV, Amin RB. Neurological manifestations of three organophosphate poisons. *Indian J Med Res* **1977**; 66:460-468.
9. Yang D, Lu X, Zhang W, He F. Biochemical changes in primary culture of skeletal muscle cells following dimethoate exposure. *Toxicology* **2002**; 174:79-85.
10. Bissbort SH, Vermaak WJ, Elias J, Bester MJ, Dhatt GS, Pum JK. Novel test and its automation for the determination of erythrocyte acetylcholinesterase and its application to organophosphate exposure. *Clin Chim Acta* **2001**; 303:139-145.
11. Nouira S, Abroug F, Elatrous S, et al. Prognosis value of serum cholinesterase in organophosphate poisoning. *Chest* **1994**; 106:1811-1814.
12. Thiermann H, Szinicz L, Eyer P, Zilker T, Worek F. Correlation between red blood cell acetylcholinesterase activity and neuromuscular transmission in organophosphate poisoning. *Chem Biol Interact* **2005**; 345-347.
13. Worek F., Szinicz L, Thiermann H. Estimation of oxime efficacy in nerve agent poisoning: a kinetic approach. *Chem Biol Interact* **2005**; 15:157-158.
14. Arsov Z, Zorko M., Schara M. Inhibition of erythrocytes acetylcholinesterase by n-butanol at high concentrations. *Arch Biochem Biophys* **2005**; 437:78-84.
15. Brahmi N, Mokline A, Kouraichi, M, Ghorbel H, Blél Y, Thabet H, Hedhili A, Amamou A. Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesterase in acute organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* **2006**; 24 (7): 822-827.
16. Karki P, Ansari JA, Bhandary S, Koirala S. Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J* **2004**; 45(8): 385-390.
17. Ludomirsky A, Klein H, Sarelli P, Becker B, Hoffman S, Taitelman U., Barzilai, J., Lang, R., David, D., DiSegni, E. and Kaplinsky, E. Q-T prolongation and polymorphous (torsade de pointes) ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. *Am J Cardiol* **1982**; 49:1654-1658.
18. Lyzhnikov EA, Savina AS, Shepelev VM. Pathogenesis of disorders of cardiac rhythm and conductivity in acute organophosphate insecticide poisoning. *Cardiologia* **1975**; 15:126-129.
19. Kiss Z, Fazekas T. Arrhythmias in organophosphate poisonings. *Acta Cardiol* **1979**; 34:323-330.

20. **Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL.** American Association of Poison Control Centers: 2008 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th annual report. *Clin Toxicol (Phila)* **2009**; 47:911-1084.
21. **Konradsen F.** Acute pesticide poisoning a global health problem. *Dan Med Bull* **2007**; 54(1):58-59.
22. **Kwong TC.** Organophosphate pesticides: Biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit* **2002**; 24:144-149.
23. **Güven M, Ünlühızcı K, Göktaş Z, Kurtoğlu S.** Intravenous organophosphate injection: An unusual way of intoxication. *Hum Exp Toxicol* **1997**; 16:279-80.
24. **Worek F, Kirchner T, Backer M, Szinicz L.** Reactivation by various oximes of human erythrocyte acetylcholinesterase inhibited by different organophosphorus compounds. *Arch Toxicol* **1996**;70:497-503.
25. **US EPA Office of Pesticide Programs.** FY 2002 Annual Report. Washington, DC: US Environmental Protection Agency. Eriřim: (<http://www.epa.gov/oppfead1/annual/2002/2002annualreport/>) **2010**.
26. **Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, Worek F, Eyer P, Felgenhauer N, Zilker T.** Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol Lett* **1999**;107:233-239.
27. **Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, Eyer P, Heath AJ, Lintenstein AD, Marrs TC; Szinicz L, Vale AJ, Haines JA.** Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* **2000**;12:22-37.
28. **Pope CN.** Organophosphorus pesticides: Do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* **1999**;2:161-181.
29. **WHO (2001).** The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification **2000-2002** (WHO/PCS/01.5), International Programme on Chemical Safety, Geneva.
30. **Storm JE, Rozman KK, Doull J.** Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology* **2000**;150:1-29.
31. **Aardema H, Meertens JH, Ligtenberg JJ, Peters-Polman OM, Tulleken JE, Zijlstra JG.et al:** Organophosphorus pesticide poisoning: cases and developments. *Neth J Med* **2008**;66:149-153.
32. **Deschamps D, Questel F, Baud FJ, Gervais P, Dally S.** Persistent asthma after acute inhalation of organophosphate insecticide. *Lancet* **1994**;344: 1712.
33. **Sungur M, Güven M.** Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* **2001**; 5:211-5.
34. **Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR.** Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* **1994**; 154:1433-41.
35. **Agarwal SB:** A clinical, biochemical, neurobehavioral, and sociopsychological study of 190 patients admitted to hospital as a result of acute organophosphorus poisoning. *Environ Res* **1993**;62: 63-70.
36. **Sidell, F R, Takafuji, E T, Franz, D R, Zajtcuk, R, Bellamy R F.** Part I: Warfare, Weaponary and the Casualty; Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Nerve Agents. *Textbook of Military Medicine*. United States of America: Office of The Surgeon General. Department of the Army **1997**:129-180.
37. **Karalliedde L, Baker D, Marrs TC.** Organophosphate induced intermediate syndrome: aetiology and relationships with myopathy. *Toxicol Rev* **2006**;25:1-14.
38. **Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N.** The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: a prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med* **2008**;5: 147.
39. **Jayawardane P, Senanayake N, Dawson A.** Electrophysiological correlates of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* **2009**;47:193-205.

40. **De Bleecker JL.** The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* **1995**;33:683-686.
41. **He F, Xu H, Qin F, Xu L, Huang J, He X.** Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning: an analysis of 21 cases. *Hum Exp Toxicol* **1998**;17:40-45.
42. **Besser R, Weileman LS, Gutmann L.** Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: Determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve* **1995**; 18:15-22.
43. **Ehrich M, Correll L, Veronesi B.** Acetylcholinesterase and neuropathy target esterase inhibitions in neuroblastoma cells to distinguish organophosphorus compounds causing acute and delayed neurotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* **1997**; 38:55-63.
44. **Eyer P.** Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds-a review. *Hum Exp Toxicol* **1995**; 14:857-64.
45. **Casale GP, Cohen SD, DiCapua RA.** The effects of organophosphate-induced cholinergic stimulation on the antibody response to sheep erythrocytes in inbred mice. *Toxicol Appl Pharmacol* **1983**; 68:198-205.
46. **Hermanowicz A, Kossman S.** Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: Role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. *Clin Immunol Immunopathol* **1984**; 33:13-22.
47. **Güven M, Dogukan A, Taskapan H, Çetin M.** Leucocytosis as a parameter in management of organophosphate intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* **2000**; 30:499-500.
48. **Güven M, Bayram F, Unluhizarci K, Kelestimur F.** Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* **1999**; 18:598-601
49. **Roth, A., Zellinger, I., Arad, M. and Atsmon, J.** Organophosphates and the heart. *Chest.* **1993**;103:(2) , pp. 576-582.
50. **Weidler DJ.** Myocardial damage and cardiac arrhythmias after intracranial hemorrhage: a critical review. *Stroke* **1974**; 5:759-64.
51. **Manning GW, Hall GE, Banting.** Vagus stimulation and the production of myocardial damage. *Can Med Assoc J* **1937**; 37:31408.
52. **Petroianu G., Toomes L. M., Petroianu A., Bergler W. and Rufer R.** Control of blood pressure, heart rate and haematocrit during high-dose intravenous paraoxon exposure in mini pigs. *J. Appl. Toxicol.* **1998**;18:(4) , pp. 293-298.
53. **Hassler C., Moutovic R., Hamlin R. and Hagerty, M.** Studies of the action of chemical agents on the heart. *Proceedings of the Sixth Medical Chemical Defense Bioscience Review.* **1987**; 551-554.
54. **Aberdeen Proving Ground, MD ; Sidell, F. R., Takafuji, E. T. and Franz, D. R. Zajtchuk, R. and Bellamy, R. F.** US Army Medical Research Institute for Chemical Defense , Nerve Agents.. *Textbook of Military Medicine. Part I: Warfare, Weaponary and the Casualty; Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare* **1997** 129-180. Office of The Surgeon General. Department of the Army, United States of America. , Bethesda, MD.
55. **Dinçel A.S, Sepici V.** İnflamasyonun labaratuvar değeriendirilmesi. Çev. Edt. Arasıl T. Kelley Romatoloji. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, **2006**, 720-725.
56. **Finkelstein Y, Kushnir A, Raikhlin-Eisenkraft B, Taitelman U.** Antidotal therapy of severe acute organophosphate poisoning: A multihospital study. *Neurotoxicol. Teratol.* **1989**;11(6):593-596.
57. **Ballantyne B, Marrs T.C..** Effects of organophosphates on the heart. In: *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*, Butterworth- Heinemann, Oxford. **1992**; pp. 87.
58. **Karalliedde L, Senanayake N, Ariaratnam A.** Acute organophosphorus insecticide poisoning during pregnancy. *Hum Toxicol* **1988**; 7:363-4.
59. **Aygün D.** Diagnosis in an acute organophosphate poisoning: report of three interesting cases and review of the literature. *Eur J Emerg Med* **2005**;12: 102-3.

60. Sebe A., Köseoğlu Z. Kolinerjik sendrom. Satar S. *Acilde Klinik Toksikoloji*. 1. Baskı, Adana: Nobel kitapevi, 2009, 185-190.
61. Singh S Bhardwaj U, Verma SK, Bhalla A, Gill K. Hyperamylasemia and acute pancreatitis following anticholinesterase poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2007;26:467-471.
62. Chuang FR, Jang SW, Lin JL, Chern MS, Chen JB, Hsu KT. QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 1996;14: 451-453.
63. 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.
64. Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ* 2007;334: 629-634.
65. Jokanovi M. Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. *Toxicol Lett* 2009;190: 107-115.
66. Guven M, Sungur M, Tanriverdi M, Eser B, Kekec Z. Evaluation of the patients with acute intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2002; 32: 169-72.
67. Fuortes LJ, Ayebo AD, Kross BC. Cholinesterase-inhibiting insecticide toxicity. *Am Fam Physician* 1993; 47:1613-20.
68. Longo VG. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev* 1966;18:965-996.
69. Canataroğlu A, Güvenç B. İmmün sistem hastalıkları. Çev. Edt Sağlıkler Y. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Nobel tıp kitapevleri. 15. baskı, Adana, 2004,1805-1830
70. Dikart W L, Kiestra S H, Sangster B. The use of atropine and oximes in organophosphate intoxication: *J Toxicol Clin Toxicol*,1988;26:199-208.
71. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971;50:475-492.
72. 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;8:391-397.
73. Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris* 1998;92:375-378.
74. Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A. Adverse reaction to atropine and the treatment of organophosphate intoxication. *Isr Med Assoc J* 2002;4:535-539.
75. De Silva HJ, Wijewickrema R. Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? *Lancet* 1992;339:1136-1138.
76. Masson P, Froment MT, Bartels CF, Lockridge O. Importance of aspartate-70 in organophosphate inhibition, oxime re-activation and aging of human butyrylcholinesterase. *Biochem J* 1997;325:53-61.
77. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:803-816.
78. Khan S, Hemalatha R, Jeyaseelan L, Oommen A, Zachariah A. Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: A study of butyrylcholinesterase. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:169-174.
79. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: A systematic review of clinical trials. *Q J Med* 2002; 95:275-283.
80. Rotenberg J, Newmark J. Nerve agent attacks on children: Diagnosis and management. *Peds* 2003;112:648-658.

81. Uehara S, Hiromori T, Suzuki T, Kato T, Miyamoto J. Studies on the therapeutic effect of 2-pyridine aldoxime methiodide (2-PAM) in mammals following organophosphorous compound (op)-poisoning (report II): Aging of op-inhibited mammalian cholinesterase. *J Toxicol* **1993**;18:179-183.
82. Schexnayder S, James L, Kearns G, Farrar H. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* **1998**;36:549-555.
83. Utku U, Çelik Y. Strokta Etiyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. *Serebrovasküler Hastalıklar*, Edt. Balkan S. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**. 57-71
84. Willems JL, Langenberg JP, Verstraete AG, De Loose M, Vanhaesebroeck B, Goethals G, Belpaire FM, Buylaert WA, Vogelaers D, Colardyn F. Plasma concentrations of pralidoxime methyl sulfate in organophosphorus poisoned patients. *Arch Toxicol* **1992**;66:260-266.
85. Kiss Z, Fazekas T. Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia. *J Roy Soc Med* **1983**;76:983-984.
86. Petroianu G, Ruefer R. Beta-blockade or magnesium in organophosphorus insecticide poisoning. *Anaesth Intensive Care* **1992**;20:538-539.
87. Buccafusco JJ, Aronstam RS. Clonidine protection from the toxicity of soman, an organophosphate acetylcholinesterase inhibitor, in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* **1986**;239:43-47.
88. Clement JG, Filbert M. Antidote effect of sodium fluoride against organophosphate poisoning in mice. *Life Sci* **1983**;32:1803-1810.
89. Guven M, Sungur M, Eser B, Sarı İ, Çoban Ö. The human plasma in the treatment of organophosphate poisonings. *Intensive Care Med* **2003**;29(Suppl 1):112.
90. Lifshitz M, Rotenberg M, Sofer S, Tamiri T, Shahak E, Almog S. Carbamate poisoning and oxime treatment in children: a clinical and laboratory study. *Pediatrics* **1994**;93: 652-655.
91. Mercurio-Zappala M, Hack JB, Salvador A, Hoffman RS. Pralidoxime in carbaryl poisoning: an animal model. *Hum Exp Toxicol* **2007**;26: 125-129.
92. Satar S, Seydaoglu G, Akpinar A, Sebe A, Karakoc E, Gumusay U, Yilmaz M, Gokel Y. Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. *Bratisl Lek Listy* **2009**; 110(7):404-411.
93. Camcı C. Granülositler ve monositlerin hastalıkları . Çev. Edt Sağlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Nobel Tıp Kitapevleri. 15.baskı, Adana, **2004** ,366-374.
94. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* **1991**; 337:1521-1526
95. Tzeng-Jih Lin,¹ Donald-D Jiang,² Hon-Man Chan,¹ Dong-Zong Hung, and Hong-Ping Li. Prognostic Factors organophosphate poisoning between the death and survival groups. *Kaohsiung J Med Sci* **2007**;23:176-82.
96. Van Sitterd NJ. Manual Spectrophotometric Method for The Measurement of Erythrocyte and Plasma Cholinesterase(Modified Ellman Method).WHO, Manual of Analytical Methods. Course on Analytical Procedures for Assesment of Exposure to Organophosphorous Pesticides, Cremona, Italy, 2-6 September **1985**.
97. Tağa S., Dikmen N. Kolinesterazın Plazma,eritrosit,amnion sıvısında incelenmesi ve nöral tüp defektlerinde uygulanması. Bilim uzmanlığı tezi. ÇukurovaÜniversitesi Tıp Fakültesi,Adana, **1997**.
98. Demir S. Proteinler. Çev. Edt. Aslan T. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*. 5. baskı. Palme Yayıncılık, Ankara, **2005**, 325-351
99. Acalovschi D , Wiest T, Hartmann M, et al. Multiple levels of regulation of the interleukin-6 system in stroke. *Stroke*. **2003**;34(8):1864-9.
100. Öztürk Ş. İnmede biyolojik ve elektrofizyolojik tanı özellikleri. Edt Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Güneş Kitapevi, Antalya, **2005**, 263-288.

101. **Yoneda Y, Okuda S, Hamada R, et al.** Hospital cost of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Japanese stroke centers. *Health Policy* **2005**;73:202-1.
102. **Borman P.** Fibroblast fonksiyonu ve fibrozis. Çev. Edt. Arasıl T. *Kelley Romatoloji*. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, **2006**, 189-202
103. **Hakgüder A.** Sitokinler. Çev. Edt. Arasıl T. *Kelley Romatoloji*. 7. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, **2006**, 379-406.
104. **Lotti M.:** *Clinical toxicology of anticholinesterase agents in humans.* In: Krieger R.I, ed. *Handbook of pesticide toxicology*, 2nd ed. Academic Press San Diego **2001**:1043-1085
105. **Metnitz PG, Valentin A, Vesely H, Alberti C, Lang T, Lenz K, Steltzer H, Hiesmayr M.** Prognostic performance and customization of the SAPS II: results of a multicenter Austrian study. Simplified Acute Physiology Score. *Intensive Care Med*, **1999**; 25 (2): 192–7
106. **Al-Khatib S. M., LaPointe N. M., Kramer J. M. and Califf R. M.** What clinicians should know about the QT interval. *J. Am. Med. Assoc.* **2003**;289:(16) , pp. 2120-2127
107. **Khan I. A. and Gowda R. M.** Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int. J. Cardiol.* **2004**;95(1):1-6.
108. **Viskin, S.** Cardiac pacing in the long QT syndrome: Review of available data and practical recommendations. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2000**;11(5):593-600.
109. **Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, et al.** Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Crit Care* **2005**;9:R645-52.
110. **Merill DG, Mihm FG.** Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. *Crit Care Med* **1982**; 10:550–551.
111. **Shindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R.** Correlations and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF in human blood mononuclear cells. IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* **1990**; 76: 40-7.
112. **Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, et al.** Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Crit Care* **2005**;9:R645-52
113. **Dinarelli CA, Renfer L, Wolff SM.** Human leukocytic pyrogen: Purification and development of a radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci USA* **1977**; 74:4624-7
114. **Atkins E.** Pathogenesis of fever. *Physiol Rev* **1960**;40:580-646
115. **Aulbert E, Steffens O,** Serum ferritin-a tumor marker in malignant lymphomas *onkologie* **1990**;13 (2):102-8.
116. **Gümüşiş G, Doğanavşargil E.** Klinik Romatoloji 1. Baskı 4. Bölüm Romatolojik Hastalıklarda inceleme Yöntemleri **1999**: 147-150.
117. **Weitkamp JH, Stuber F, Bartmann P.** Pilot study assessing TNF gene polymorphism as a prognostic marker for disease progression in neonates with sepsis infection. **2000** Mar-Apr.; 28 (2): 92-96.
118. **Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Esperson K, Steffensen P, Tvede M.** Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit. Care Med.* **2006** Oct;34 (10):2596-2602.
119. **Seller-Perez G, Herrera-Gutierrez ME, Lebron-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martin-Hita L, Porras-Ballesteros JA.** Serum c-reactive protein as a marker of outcome and infection in critical care patients. *Med. Clin.* **2005** Dec 3; 125 (20): 761-765
120. **Bonig H, Schneider DT, Sprock I, Lemburg P, Gobel U, Nurnberger E.** Sepsis and multiorgan failure: predictors of poor outcome after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant.* **2000** May; 25 suppl 2: 332-334.
121. **Von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-sefat R, Pallua N.** Procalcitonin as a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns.* **1998** Dec; 24 (8): 745-750

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Meryem GENÇ KARANLIK

Doğum Tarihi ve Yeri : 09/01/1974 Antakya

Medeni Durumu : Evli

Adres : Adnan Kahveci Bulvarı 80001 Sok. Çam
Apt. Kat 2/2 Çukurova/ADANA

Telefon : 0 505 287 54 97

E-mail : meryemkaranlik@gmail.com.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi, Yıl : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997

Görev Yeri : 1- Kurucaşile Sağlık Ocağı/ BARTIN
2- Avsuyu Sağlık Ocağı / ANTAKYA
3- 7 No' lu Sağlık Ocağı / ANTAKYA
4-Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ İZMİR
5- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Anabilim Dalı / ADANA

Yabancı Dili : İngilizce