

Amitraz Zehirlenmesinde Klinik, Hematolojik, Biyokimyasal Bulguların Karşılaştırılması ve Nalokson'un Tedaviye Etkisi: Deneysel Çalışma

Comparison of clinical, hematologic, biochemical findings in amitraz poisoning and the effect of naloxone to the treatment: Experimental study

Metin Topal¹, Hayri Levent Yılmaz², Salim Satar¹, Akkan Avcı¹, Deniz Satar³

¹Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Birimi, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Histoloji Birimi, Adana, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amitraz zehirlenmesinde naloksonun tedaviye katkı sağlayıp sağlamayacağını ve klinik ve laboratuvar bulgularını araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Deneyde ortalama ağırlıkları 220-260 gr olan Wistar albino tipi 60 adet ergin, dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. 1. 3. ve 4. gruplara orogastrik yoldan 800 mg/kg dozunda amitraz verildi. 2. grup ise kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm gruplarda solunum ve kalp hızlarındaki değişiklik her 20 dakikada bir kaydedildi. Üçüncü ve 4. gruplardaki sıçanlarda zehirlenme bulguları görülünce tedaviye başlandı. Tedavi amacıyla peritonici yolla 20 ml/kg serum fizyolojik ve kalp hızları 250 atım/dakika altına düşünce 0,1 mg/kg atropin verildi. Dördüncü gruba 3. gruptaki tedaviye ek olarak 0,3 mg/kg nalokson uygulandı. Tüm hayvanlardan anestezi sonrası hematolojik ve biyokimyasal inceleme için kalp içi yoldan kan örneği alınarak hayvanlar öldürüldü. Hematolojik incelemede tam kan sayımı yapıldı. Bk, Rbc, Hgb, Hct, Trombosit sayısı değerlendirildi. Biyokimyasal incelemede BUN, krea, Glukoz, Na⁺, Ca⁺⁺, SGOT, SGPT değerlerine bakıldı. Elde edilen veriler SPSS 13.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hematolojik değerlendirmede Bk, Rbc, Hgb, Hct değerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlenmiştir (p<0,05). Biyokimyasal değerlendirmede BUN, kreatinin, Glukoz, Na⁺, SGOT, SGPT değerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlenmiştir (p<0,05). Nalokson tedavisinin destek tedaviye üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Sonuç olarak, amitraz zehirlenmesinde hematolojik (Bk değerlerinde klinik olarak anlamlı) ve biyokimyasal değerlerde değişiklik olmaktadır ve bu değişiklik destek tedavisi ile düzelmektedir. Naloksonun tedaviye ek bir katkısı yoktur. CAYD 2015;2(2):71-6.

Anahtar Kelimeler: Amitraz, nalokson, tedavi, zehirlenme

ABSTRACT

Objectives: We aimed to determine if naloxone has any additive effect in the treatment of amitraz poisoning and clinical and laboratory findings of the toxicity in our study.

Methods: In the experiment 60 adult female Wistar Albino rats of which mean weight 220- 260 gr were used. The rats were divided to four groups. Eight hundred mg/kg amitraz was administered to groups 1. 3. and 4. by orogastric route while group 2 was control. The change in respiratory and heart rates of four groups were recorded every twenty minutes. When toxicity symptoms in groups 3 and 4 were observed, the treatment was initiated. As treatment 20 ml/kg normal saline and 0,1 mg/kg atropine was administered when heart rate decreased under 250 beats/minutes intraperitoneally. 0.3 mg/kg naloxone was given additionally to group 4. All of the rats were sacrificed under general anesthesia by obtaining intracardiac blood samples for hematological and biochemical analyses. Complete blood count (CBC) which contains white blood cell (Wbc), red blood cell (Rbc), hemoglobin (Hgb), hematocrit (Hct) and platelet (Plt) values as biochemical analyses blood urea nitrogen (BUN), creatine (crea), sodium (Na⁺), calcium (Ca⁺⁺), glucose (Glu), serum glutamic oxalasetic transaminase (SGOT), serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) values were assayed. The data were evaluated by SPSS 13.0.

Results: In hematological evaluation there was statistically significant difference between groups for the values of Wbc, Rbc, Hct, Hgb as well as in the biochemical evaluation for BUN, crea, Glu, Na, SGOT, SGPT (p<0.05). Naloxone treatment was not superior to supportive treatment statistically.

Conclusion: In conclusion hematological and biochemical values varies in amitraz poisoning and this can be cured by supportive treatment. Naloxone has no additive effect to the treatment. CAYD 2015;2(2):71-6.

Key words: Amitraz, naloxone, treatment, poisoning

Kayıt Tarihi: 14.05.2015

Kabul Tarihi: 02.07.2015

İletişim: Hayri Levent Yılmaz, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Acil BD, Adana, Türkiye 01330 Adana - Türkiye

GİRİŞ

Amitraz genel olarak ksilen veya petrol ürünleri ile formüle edilen formamidine grubu sentetik bir insektisit, akarisit veteriner ilacıdır. Çiftlik hayvanlarında kene ve bit tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁻⁴ Amitraz zehirlenmeleri çoğunlukla Türkiye’den bildirilmektedir ve olguların çoğunluğu çocuklardan oluşmaktadır.³ Amitraz alfa-2 (α -2) adrenerjik agonisttir ve etkileri diğer alfa 2 adrenerjik agonist klonidin’e benzemektedir. Zehirlenenlerde merkezi sinir sistemi bulguları (koma-konvülsiyon), miyozis, solunum baskılanması, bradikardi, hipotansiyon, hiperglisemi, poliüri, kusma görülmektedir.² Amitraz zehirlenmesinin tedavisi birincil olarak destekleyici ve bulguya yöneliktir. Bugüne kadar insanlarda özgül bir karşıt madde bildirilmemiştir. Klonidin zehirlenmesi de aynı mekanizma ile etki gösterdiğinden amitraza benzer olarak letarji, koma, bradikardi, hipotansiyon, solunum baskılanması, hipotermi görülmektedir. Klonidin’in nörolojik, solunumsal ve kardiyovasküler etkilerini değiştirmede nalokson kullanılmıştır ve nalokson tedavisiyle olumlu yanıtlar alınmıştır.⁵⁻⁷ Naloksonun klonidin etkisini antagone etmesi nedeniyle benzer etki mekanizması olan amitraz zehirlenmesinde de kullanılabileceği varsayımıyla amitraz zehirlenmesinde de naloksonun tedaviye katkı sağlayıp sağlayamayacağını ve zehirlenmenin klinik ve laboratuvar bulgularını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kullanılan Deney Hayvanı ve

Hayvan Bakımı

Deneyde ortalama ağırlıkları 220-260 gr olan Wistar albino tipi ergin, dişi sıçanlar kullanıldı. Etik kuruldan izin alındıktan sonra sıçanlar, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi DeneySEL Tıp ve Araştırma Merkezi’nde üretilen hayvanlardan sağlandı. Ortam sıcaklığı $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ’de sabit tutuldu. Havalandırma pencere tipi aspiratörlerle sağlandı. Odanın pencereleri siyah boyanmış olup, aydınlık ve karanlık döngüsü otomatik denetleyici bir aygıt ile 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlandı (0600-1800 aydınlık, 1800-0600 karanlık). Tüm sıçanların su ve besin alımları serbest olarak sağlandı. Deney süresince sıçanlarda zehirlenme bulguları görüldükten sonra tedavi boyunca ağızdan beslenmeleri kesildi.

Deneyin Yapılışı

Deney kapsamına 60 adet dişi sıçan alındı. Sıçanlar her grupta toplam 15 adet olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Birinci grupta sıçanların ilk andaki dakika solunumsayıları v enabız sayıları belirlenip kaydedildi ve daha sonra orogastrik yoldan % 98,9 saflıktaki amitraz (Pestenal; Sigma-Aldrich) 800 mg/kg dozunda verildi. Daha sonra her 20 dakikada bir solunum ve kalp hızları kaydedildi. Amitrazın yol açtığı bulgular (hareketlerinin yavaşlaması, solunum ve nabız sayıları) gözlemlendi. Zehirlenme bulgularının tam olarak ortaya çıkmasından sonra sıçanlar öleyazarken anestezi eşliğinde kalp içi yoldan kan örneği alındı. Alı-

nan kan örnekleri hematolojik ve biyokimyasal inceleme yapılmak üzere EDTA’lı tüpe ve düz cam tüpe konuldu. İkinci grup kontrol grubu olarak değerlendirildi. İlk andaki dakika solunum ve kalp hızları kaydedilerek anestezi sonrası hematolojik ve biyokimyasal inceleme için kalp içi yoldan kan örneği alındı. Üçüncü gruba orogastrik yoldan 800 mg/kg amitraz verildi. Sıçanlarda zehirlenme bulguları görülünce tedaviye başlandı. Tedavi amacıyla periton içi yolla 20 ml/kg serum fizyolojik ve kalp hızları 250 atım/dakika altına düşünce destek tedavisi amacıyla 0,1 mg/kg atropin verildi. Solunum ve kalp hızlarındaki değişiklik her 20 dakikada bir kaydedildi. Deney sonrası yaşayan sıçanlardan 72. saatte anestezi sonrası hematolojik ve biyokimyasal inceleme için kalp içi yoldan kan örneği alındı. 4. gruba 3. gruptaki tedaviye ek olarak aynı zaman da nalokson 0,3 mg/kg dozunda verildi ve nalokson aynı dozda 30 dakika sonra tekrar edildi. Solunum ve kalp hızlarındaki değişiklik her 20 dakikada bir kaydedildi. Deney sonrası yaşayan sıçanlardan 72. saatte anestezi sonrası hematolojik ve biyokimyasal inceleme için kalp içi yoldan kan örneği alındı.

Deneyde anestezi amacıyla ksilazin 10 mg/kg (Rompun %2’lik, Bayer) ve 80 mg/kg ketamin (Ketalar, Parke-Davis) periton içi yolla verildi.

Biyokimyasal ve Hematolojik Analizler

Anestezi altındaki her bir sıçandan enjektör yardımı ile kalp içi yoldan alınan kan örnekleri cam tüpler içerisine konuldu. Bu örnekler 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar pastör pipeti ile çekilerek ependorf tüplerine konuldu ve incelenmek üzere -200°C ’de derin dondurucuda bekletildi.

Alınan örnekler, merkez laboratuvarında COBAS Integra 800 cihazında Roche’un kitleri kullanılarak değerlendirildi. Serumlar oda sıcaklığında bekletilerek çalışmaya uygun hale getirildi. Biyokimyasal değerlendirme enzimatik kolorimetrik yöntem ile yapıldı. Serumda glukoz (Glu), sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{++}), kan üre azotu (BUN), kreatinin (krea), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT) değerlerine bakıldı. Hematolojik değerlendirme için kan örnekleri EDTA’lı tüpe konuldu. Kan örnekleri LH720 Beckman Coulter cihazında otomatik olarak değerlendirildi. Elde edilen değerler Tablo 2. ve 3.’te belirtilen normal referans aralıkları dikkate alınarak analiz edildi.⁸⁻¹⁰ Tablo 4.’te ise ratların normal solunum sayıları ve kalp tepe atımları belirtilmiştir.^{9,10}

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi Stastical Package of Scientific Sciences (SPSS) 13.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı. Analizde varyansların homojen olmadığı Levene yöntemi ile ortaya konulduktan sonra tek yönlü varyans analizine alternatif olarak kullanılan parametrik olmayan Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yapılan Kruskal Wallis testi sonucunda gruplar arasındaki farklılığı ortaya koymak için parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi (multiple comparisons test) uygulandı. $p < 0,05$ altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi DeneySEL Tıp ve Araştırma Merkezi'nden elde edilen 60 adet Wistar albino dişi sıçan alındı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı.

Grupların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin karşılaştırmaları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Hematolojik Değerlendirme

Hematolojik değerlendirmede beyaz küre sayısı (Bk), kırmızı küre sayısı (Rbc), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct) değerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Ancak trombosit sayısında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bk değeri 1. grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde düşük belirlenmiştir. 2, 3, ve 4. gruplar

arasında Bk değeri birbirleri ile benzerlik göstermektedir. Amitraz Bk sayısını düşürmektedir. Destek tedavisi veya "destek+nalokson tedavisi" verilen sıçanlarda bu değer yükselmektedir.

Rbc, Hgb, Hct değerlerinin analizi yapıldığında, 1. ve 2. gruplar kendi aralarında birbirine benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu benzerlik her 3 parametre açısından 3. ve 4. gruplarda da görülmüştür. Rbc, Hgb, Hct değerleri 1. ve 2. ile 3. ve 4. gruplar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermesine ($p<0,05$) rağmen Rbc, Hgb, Hct değerleri her dört grupta da normal değerler arasında olduğu saptanmıştır.

Biyokimyasal değerlendirme

Biyokimyasal değerlendirmede kan üre azotu (BUN), kreatinin, Glukoz (Glu), Sodyum (Na⁺), SGOT, SGPT de-

Tablo 1. Grupların biyokimyasal ve hematolojik verilerinin karşılaştırmaları

Özellik	Amitraz Grubu N:15 X ₁ ± SS	Kontrol Grubu N:15 X ₂ ± SS	Amitraz+Destek Tedavi Grubu N:15 X ₃ ± SS	Amitraz+Destek +Nalokson Tedavi- Grubu N:15 X ₄ ± SS	p
Bk(sayı/μL)	1833±1011 ^b	4483±2917 ^a	4306±2383 ^a	5386±2455 ^a	0,001
Rbc(sayı/μL)	7073333±446120 ^b	7294933±397173 ^b	8008666±576043 ^a	8392666±619705 ^a	<0,001
Hgb(g/dL)	13,50±0,76 ^b	13,34±0,74 ^b	14,79±1,04 ^a	15,43±1,27 ^a	<0,001
Hct(%)	37,82±2,30 ^b	39,72±2,31 ^b	43,36±3,07 ^a	45,65±3,49 ^a	<0,001
Trombosit(sayı/μL)	877666±225145	805800±331610	931866±225561	780200±181879	0,231
BUN (mg/dL)	29,40±6,23 ^{ab}	33,07±2,82 ^a	25,20±3,21 ^b	28,53±5,95 ^{ab}	0,008
Kreatinin(mg/dL)	0,65±0,11 ^a	0,48±0,12 ^b	0,51±0,16 ^b	0,49±0,10 ^b	0,001
Glu(mg/dL)	247,00±65,25 ^a	140,33±20,99 ^b	96,67±45,28 ^c	179,93±68,34 ^{ab}	<0,001
Na ⁺ (mmol/L)	136,93±2,40 ^c	141,13±2,13 ^b	145,33±4,66 ^a	139,27±6,31 ^{bc}	<0,001
Kalsiyum Ca ⁺ (mg/ dL)	10,48±0,96	9,95±0,32	10,19±0,57	10,07±0,57	0,421
SGOT(U/L)	283,33±119,36 ^a	157,07±71,51 ^b	212,20±81,99 ^{ab}	227,73±104,25 ^{ab}	0,001
SGPT(U/L)	128,07±110,46 ^a	65,00±16,96 ^b	45,07±17,65 ^b	51,67±16,75 ^b	<0,001

(X1:Amitraz grubu aritmetik ortalamaları, X2:Kontrol grubu aritmetik ortalamaları, X3:Amitraz+destek tedavi grubu aritmetik ortalamaları, X4:Amitraz+destek+nalokson tedavi grubu aritmetik ortalamaları, SS: Standart sapma, N:denek sayısı. a, b, c harfleri aynı satır içerisinde gruplar arasındaki varolan istatistiksel farklılıkları göstermek için kullanılmıştır. $p<0,05$ altında anlamlı)

Tablo 2. Ratlar için Normal Hematolojik Değerler

Kaynaklar	8. kaynak ⁸	9. kaynak ⁹	10. kaynak ¹⁰
Eritrosit Sayısı (×10 ⁶ /μL)	6,6-9,0	5,4-8,5	5-10
Lökosit Sayısı (×10 ³ /μL)	7,3-12,66	6,6-12,6	3-17
Hemoglobin (g/dL)	13,8-16,4	11,5-16	11-19
Hematokrit (%)	41,1-51,1	37-49	40-54
Trombosit Sayısı (×10 ³ /μL)	84-124	150-460	200-1500

Tablo 3. Ratlar İçin Normal Serum Biyokimyasal Değerleri

Kaynaklar	9. kaynak ⁹	10. kaynak ¹⁰
BUN (mg/dL)	11-23	16-19
Kreatinin (mg/dL)	0,4-1,4	0,5-1,4
Glukoz (mg/dL)	80-300	114-143
Na ⁺ (mEq/L)	142-154	143-150
Kalsiyum (Ca ⁺⁺) (mg/dL)	9,1-15,1	10,5-13,0
SGOT (IU/L)	45,7-80,8	40-53
SGPT (IU/L)	17,5-30,2	26-37

Tablo 4. Ratlar İçin Normal Solunum Sayısı ve Kalp Tepe Atım Değerleri^{9,10}

Kalp Tepe Atımı (/dakika)	250-493
Solunum Sayısı (/dakika)	71-146

ğerlerinde gruplar arasında anlamlı ölçüde farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Ancak Ca⁺ değerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

BUN değeri 2. ve 3. gruplar arasında farklılık göstermektedir. 1. ve 4. gruplar arasında ise birbiri ile benzerlik göstermektedir. Kreatinin değeri açısından gruplar karşılaştırıldığında, 1. grupta belirgin şekilde yükselmiştir. 2. 3. ve 4. gruplar arasında ise benzerlik mevcut olup, tedavi edilen gruplarda düşüş saptanmıştır.

SGOT ve SGPT değerleri 1. grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca amitraz verilen, ancak tedavi uygulanmayan 1. grupta SGOT ve SGPT değerleri, amitraz verilen ve tedavi uygulanan 3. ve 4. gruplara göre istatistiksel yönden anlamlı olarak yükseklikte ($p<0,05$). 3. ve 4. gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında birbirine benzerdir. Tedavi alan 3. ve 4. gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Na⁺ değerlendirildiğinde 1. grupta normalden düşük değerde bulunmuştur. 3. grupta ise Na⁺ değeri normalden yüksek bulunmuştur. 1. ve 3. gruplar birbirinden farklıdır ($p<0,05$). 1. ve 4. gruplar kendi aralarında benzerlik gösterirken, 2. ve 4. gruplarda kendi aralarında benzerdir.

Glukoz değeri amitraz alan 1. grupta, 2, 3 ve 4. gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. 1. grup diğerlerinden farklıdır ($p<0,05$). Herhangi bir glukoz düşürücü tedavi verilmemesine rağmen sadece destek tedavisi ile normal düzeylere dönmüştür. 2. ve 4. grup kendi aralarında benzerlik gösterirken, 3. grupta en düşük seviyededir ve diğer gruplarla benzerlik göstermemektedir.

3. ve 4. gruplara dakika solunum sayıları 70/dk'ın altına ve dakika kalp hızları 250/dk'nın altına düşünce tedavi verilmeye başlandı. Tedaviye başlama zamanı 3. ve 4. grupta aynı idi. Ortalama tedaviye başlama zamanı 80.dakikadır. Gruplar arasında tedaviye başlama zamanı açısından fark bulunmamıştır.

Amitraz verilen tüm sıçanların 15-30. dakikalarda hareketlerinde azalma meydana geldi. Her iki grupta da letal

dozda amitraz verildikten sonra sıçanların dakika solunum ve kalp hızları benzer şekilde giderek azalmaktadır. Tedavi uygulandıktan sonra ise dakika solunum ve kalp hızları yükselmeye başlamıştır. Dakika solunum ve kalp hızları normal seviyelere geldikten sonra ise tekrar düşüş gözlenmemiştir ve dengeli olarak devam etmiştir. Tedavi alan her iki grupta benzer sonuç alınmıştır. Hiçbir sıçanda nöbet olmadı ve tüm sıçanlar 72 saat yaşadı.

TARTIŞMA

Ağızdan ilaç alımı sonrası belirtilerin ortaya çıkması arasındaki süre literatürde 30-180 dakika arasındadır.^{2,11-18} Yapılan bir çalışmada 12 ise 5 dakika-6 saat, cilt yoluyla alımda 5 dakika-24 saat olarak bildirmiştir. Damar içi yolla alımı takiben bilinç kaybı 1-2 dakika olarak bildirilmiştir.¹⁹ Sıçanlarda yapılan bir deneysel çalışmada zehirlenmenin şiddeti ve mortalitesinin amitrazın ağızdan, kas içi veya periton içi yol ile oluşmasına bağlı olmadığı, alınan doz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁰ Bizim çalışmamızda bulgular olarak hareketlerde yavaşlama, solunum sayıları ve kalp tepe atımlarında azalma saptadık. Bu bulgular deneyin 15-30. dakikalarında ortaya çıktı.

Amitraz verilerek yapılan bir hayvan çalışmasında²⁰ sıçanlar üzerinde lökopeni ve normokrom normositer anemi saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda hematolojik parametreler içinde sadece BK değeri üzerine amitrazın klinik ve istatistiksel olarak anlamlı düşürücü etkisinin olduğunu ve tedavi grubunda bu etkinin düzeldiğini saptadık. trombosit sayısı değerlerinin literatüre paralellik gösterdiğini saptadık. Anemi açısından karşılaştırılan değerlerin ise klinik önem göstermediğini ve saptanan değişikliklerin bu değerlerin normal sınırları içerisinde olduğunu tespit ettik.

Kreatinin değeri 1. grupta yükselmişken 3. ve 4. gruplarda ise düşerek normal değerlere yaklaşmıştır. Kreatinin

değerinin tedavi verilmeyen amitraz uygulanan grupta (1. grupta) yüksek kalması amitrazın nefrotoksik etkisini göstermektedir. Amitraz böbreklerden atılır. Böbrek işlev testlerinin amitraz zehirlenmesinde değişmediği bir çok çalışmada belirtilmiştir.^{2,3,11-13,21} Ancak yapılan bir çalışmada²⁰ sıçanlara değişik yol ve dozda amitraz verilmiş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde hepatonefrotoksiste ile birlikte miyozit bulunmuştur. Amitrazın antidiüretik hormon sekresyonunu azaltıcı etkisi de birlikte düşünüldüğü takdirde kreatinin değerinin takip edilmesi gerekmektedir.

Yapılan bir çalışmada¹² 3 olguda hiponatremi bulunmuştur. Çalışmamızda Na⁺ değeri tedavi uygulanmayan amitraz grubunda göreceli olarak düşük bulunmuş, ancak tüm gruplarda normal değerler arasında olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda amitraz ile zehirlenen sıçanlarda hiperglisemi saptanmıştır. Herhangi bir glukoz düşürücü tedavi verilmeden destek tedavisi alanlarda glukoz seviyesi normal düzeylerde bulunmuştur. Amitraza bağlı hiperglisemi insülin sekresyonunun baskılanmasına ve glukagon sekresyonunun uyarılmasına bağlıdır. Daha önceki çalışmalarda hipergliseminin tedavi edilmesinin gerekmediği gösterilmiştir.^{2,11,13,15,21-23} Fareler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada²⁴ amitrazın glukoz seviyesine etkisinin olmadığını, ancak organik çözücü olan dimetilsülfoksitin hipoglisemi yaptığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak farelerde hiperglisemi saptamamışlardır. Amitraz verilen farelerde glukoz seviyesinin artmayışını dimetilsülfoksite bağlamışlardır.

SGOT ve SGPT değerleri çalışmamızda 1. grupta belirgin olarak yükselmiştir. Tedavi verilen gruplarda ise düşmüştür. SGOT ve SGPT değerlerinde artış hepatoselüler zararlanmanın göstergesidir. Amitraz hepatik glutasyon aktivitesini azaltarak karaciğerde toksik etkilere yol açar. Yapılan bir çok çalışmada^{11,20,21,24} karaciğer işlev bozukluğu saptanmıştır.

Amitraz zehirlenmesinin özgül karşıt maddesi yoktur. Tedavi destekleyici ve belirtilere yöneliktir. Özellikle solunumsal, kardiyak ve santral sinir sistemi izlem ve değerlendirmelerine önem verilmelidir. Destekleyici tedavi; oksijen, kan basıncı desteklenmesi, sıvı verilmesini içermelidir. Amitraz zehirlenmesinde atropin kullanılması tartışmalıdır. Ancak çoğu çalışmada miyozis ve bradikardi için atropin kullanılmıştır. Atropin vagal uyarıdan kaynaklanan bradikardi ve atriyoventriküler blokta ilk tedavidir. Santral α-2 adrenerjik agonist ilaçlar vagusun dorsal motor çekirdeğini uyararak bradikardiye neden olabilir. Hsu ve arkadaşları²⁵ hayvanlarda amitraza bağlı bradikardinin 0,045 mg/kg atropin ile düzeldiğini göstermiştir. Çalışmamızda da amitraz alan sıçanlarda bradikardi geliştiğini saptadık. Bradikardi geliştiğinde 0,1mg/kg atropin verdik. Atropin verilmesi ile birlikte dakika kalp atım hızlarının yükseldiğini ve 3. saatin sonunda kararlı seviyede kaldığını saptadık. Amitraz zehirlenmesine bağlı semptomatik bradikardi yeterli oksijenasyon ve solutma sağlanmasına karşın devam ediyorsa tedavide atropinin göz önüne alınması gerektiği sonucuna vardık.

Klonidin amitraz zehirlenmesine benzer bulgular yapan santral α-2 adrenerjik agonisttir. Nalokson klo-

nidinin nörolojik, solunumsal ve kardiyovasküler etkilerini düzeltmede kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda nalokson ile tedavide önemli yanıtlar alınmıştır, ancak yanıt alınamayan çalışmalar da vardır.⁵⁻⁷ Köpekler üzerinde yapılan bir deneySEL çalışmada²⁷ yohimbin ve diğer dört antagonistin etkileri incelenmiştir. 3 mg/kg amitraz damar içi yoldan verildikten 5 dakika sonra 0,1 mg/kg yohimbin, 3,3 mg/kg tolazolin, 1 mg/kg prazosin, 0,04 mg/kg atropin ve 1 mg/kg nalokson verilmiş ve mekikten sakınma (*shuttleavoidance*) yanıtlarına bakılmıştır. Amitraz verildikten sonra mekikten sakınma yanıtları azalmıştır. Sadece yohimbin amitraza bağlı mekikten sakınma yanıtının azalmasını etkili olarak tersine çevirmiştir. α adrenerjik antagonist tolazolin, α-1 adrenerjik antagonist prazosin, muskarinik antagonist atropin ve opiyat antagonisti nalokson ise amitrazın etkisini tersine çevirmemiştir. Bulgularına göre amitraza bağlı mekikten sakınma yanıtının azalması α-2 adrenerjik uyarılma nedeniyle olur ve α-1 adrenerjik, muskarinik veya opiyat reseptörlerine bağlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Amitraz zehirlenmesi belirti ve bulgularının klonidin zehirlenmesine benzemesi nedeniyle tedavide nalokson kullanabileceğimizi varsaydık. Bu varsayım ile letal dozda amitraz verilen sıçanların bir grubuna destek tedavisi diğer gruba ise destek tedavisi ile birlikte nalokson 0,3 mg/kg dozunda verdik. Naloksonu 30 dakika sonra etki süresinin kısalığı nedeniyle tekrarladık. Sıçanların dakika solunum ve kalp hızlarını karşılaştırdık. Sadece destek tedavisi verilen grup ile destek tedavisi ile birlikte nalokson tedavisi verilen grupta dakika solunum ve kalp hızlarının birbirine benzer şekilde arttığını saptadık. Her iki grupta da ortalama tedaviye başlama süresi aynı idi. 3. saatin sonunda kararlı seviyeye ulaşan dakika solunum ve kalp hızları 72. saate kadar devam etmiştir. Destek tedavisine ek olarak nalokson verilen grup ile sadece destek tedavisi alan grup karşılaştırıldığında birbirinden farklı olmadığı ve nalokson uygulanmasının tedaviye erken yanıt alınmasında etkili olmadığını saptadık.

Sonuç olarak amitraz zehirlenmesi ile ortaya çıkan hematolojik-biyokimyasal anormallikler ve klinik bulgu ve belirtiler destekleyici tedavi ile düzeltilmektedir, ancak yaptığımız deneySEL çalışmada sıçanlarda, amitraz sonrası görülen santral sinir sistemi baskılanma bulgularını geri döndürmek amacıyla uyguladığımız nalokson varsayılan etkiyi göstermemiştir.

KAYNAKLAR

1. Ellenhorn MJ. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Ellenhorn's medical toxicology, 2nd ed. Williams & Wilkins, 1997; 1:1-148
2. Yilmaz HL, Yildizdas DR. Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. Arch Dis Child, 2003; 88:130-4.
3. Alex T. Proudfoot. Poisoning with Amitraz. Toxicol. Rev, 2003; 2:71-4
4. Silvia Franco Andrade MS. The Comparative Efficacy of Yohimbine and Atipemazole to Treat Amitraz Intoxication in Dogs. Vet Hum. Toxicol, 2003; 45:124-7

5. Erickson SJ, Duncan A. Clonidine poisoning--an emerging problem: epidemiology, clinical features, management and preventative strategies. *J Paediatr Child Health*, 1998; 34:280-2.
6. Tenenbein M. Naloxone in clonidine toxicity. *Am J Dis Child*, 1984; 138:1084-5
7. Cook P. Clonidine-induced unconsciousness: reversal with naloxone. *Anaesth Intensive Care*, 1987; 15:470-1
8. Mitchell MA, Tully TN. *Manual of exotic pet practice*. St Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2009.
9. Bayramiçli M. Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakil Modelleri. İstanbul. A4 Ofset Matbaacılık: 2005.
10. Campbell TW. Clinical chemistry of mammals: Laboratory animals and miscellaneous species. In: Thrall MA, editor. *Veterinary hematology and clinical chemistry*. USA: Blackwell publishing; 2006: 463-778.
11. Ertekin V, Alp H, Selimoglu MA, Karacan M. Amitraz poisoning in children: retrospective analysis of 21 cases. *J Int Med Res*, 2002; 30:203-5.
12. Kalyoncu M, Dilber E, Okten A. Amitraz intoxication in children in the rural Black Sea region: analysis of forty-three patients. *Hum Exp Toxicol*, 2002; 21:269-72.
13. Atabek ME, Aydin K, Erkul I. Different clinical features of amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol*, 2002; 21:13-6.
14. Aydin K, Per H, Kurtoglu S, Poyrazoglu MH, Narin N, Aslan D. Amitraz poisoning in children. *Eur J Pediatr*, 2002; 161:349-50.
15. Aydin K, Kurtoglu S, Poyrazoglu MH, Uzum K, Ustunbas HB, Hallac IK. Amitraz poisoning in children: clinical and laboratory findings of eight cases. *Hum Exp Toxicol*, 1997; 16:680-2.
16. Çaksen H, Odabaş D, Arslan Ş, Akgün C, Ataş B, Akbayram S, Tuncer O. Report of eight children with amitraz intoxication. *Human and Experimental Toxicology*, 2003; 22:95-7
17. Yaramis A, Soker M, Bilici M. Amitraz poisoning in children. *Hum Exp Toxicol*, 2000; 19:431-3.
18. Leung VK, Chan TY, Yeung VT. Amitraz poisoning in humans. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1999; 37:513-4.
19. Gursoy S, Kunt N, Kaygusuz K, Kafali H. Intravenous amitraz poisoning. *Clin Toxicol*, 2005; 43:113-6.
20. al-Qarawi AA, al-Damegh MS, Adam SE. Effects of amitraz given by different routes on rats. *Vet Hum Toxicol*, 1999; 41:355-7.
21. Avşaroğulları L, İkizceli İ. Acute amitraz poisoning in adults: Clinical features, laboratory findings, and management. *Clinical Toxicology*, 2006; 44:19-23
22. Doganay Z, Aygun D, Altintop L, Guven H, Bildik F. Basic toxicological approach has been effective in two poisoned patients with amitraz ingestion: case reports. *Hum Exp Toxicol*, 2002; 21:55-7.
23. Garnier R, Chataigner D, Djebbar D. Six human cases of amitraz poisoning. *Hum Exp Toxicol*, 1998; 17: 294
24. Filazi A, Sireli M, Kalkan F. The Influence of Amitraz on Biochemical Parameters in Mice. *Human and Experimental Toxicology*, 2003; 22:99-101
25. Hsu WH, Lu ZX, Hembrough FB. Effect of amitraz on heart rate and aortic blood pressure in conscious dogs: influence of atropine, prazosin, tolazoline and yohimbine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1986; 84:418-22
26. Hugnet C, Buronrosse F, Pineau X, Cadore JL, Lorgue G, Berny PJ. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *Am J Vet Res*. 1996; 57(10):1506-10.
27. Schaffer DD, Hsu WH, Hopper DL. The effects of yohimbine and four other antagonists on amitraz-induced depression of shuttle avoidance responses in dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990; 104:543-7