

*Derleme*

**Organik Fosfor Zehirlenmelerinde Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar**

*Review*

**Current Approaches in Diagnosis and Treatment of Organophosphate Poisoning**

**Öznur ULUDAĞ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

**Adıyaman Üniv Sağlık Bilim Derg, 2015; 1(2):126-138**

**Yazışma:** Yrd. Doç.Dr. Öznur Uludağ

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, 02100 Adıyaman

**Tel:**0416-2231690

**Fax:**2231693

**e-posta:**uludagoznur@gmail.com

## **Özet**

Tarımda üretimi arttırmak için; zararlı organizmaları kontrol altına almak ve zararlarını azaltmak amacıyla organik fosfor bileşikler sık kullanılmaktadır. Bu bileşikler oldukça toksik olup maruziyetinde mortalitesi çok yüksektir. Aynı zamanda kitle imha aracı olarak kimyasal silah yapımında da kullanılmaktadır. Özellikle ekonomisi tarıma dayalı toplumlarda kaza veya intihar amaçlı girişimlerde sık rastlanan önemli ve önlenebilir zehirlenme nedenlerinden birisidir. Bu makalede yoğun bakım tedavisi gerektiren zehirlenmeler içerisinde ön sıralarda bulunan organik fosfor bileşiklerinin genel özellikleri, toksik etkileri, zehirlenmelerinde tanı ve tedavide dikkat edilmesi gereken hususlar, güncel tedavi yaklaşımları ile ortaya konulmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:**Pestisit,insektisit, organik fosfor, zehirlenme, yoğun bakım

## **Abstract**

Organic phosphorus compounds are commonly used in agriculture to increase yield; to control harmful organisms; and to decrease their damages. These compounds are very toxic and exposure is associated with very high mortality rates. It is also used for production of chemical weapons for mass destruction. Especially in countries whose economies are dependent on agriculture accidental or suicidal use is a common and preventable cause of poisoning. Aim of this study is to review general features, diagnosis, and current treatment approaches of intoxication with organic phosphorus compounds which is one of the leading causes of intoxications that require treatment in intensive care unit.

**Keywords:** Pesticide, insecticide, organic phosphorus, intoxication, intensive care unit

## **Giriş**

Pestisitler; insan, hayvan ve bitkilere karşı zararlı organizmaları kontrol altına almak amacıyla kullanılan bileşiklerdir. Bu grup içerisinde böcekleri öldürmek için kullanılan insektisitler; tarım, hayvancılık ve yaşam alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsektisitler, etki mekanizmaları ve kimyasal yapılarına göre antikolinesterazlar, organoklorlar, piretrinler-piretroidler, amitrazlar ile diğerleri alt başlığında yer alan avermektinler ve neonikotik asitler gibi farklı gruplar altında sınıflandırılmaktadır (1). Antikolinesteraz grubundaki insektisitler, organik fosfor bileşikler ve karbamatlar olarak iki grup olup genellikle yumuşak vücutlu böceklerin kontrolü için tarımda kullanılırlar. Her

iki grupta önemli derecede değişen toksisiteye sahiptir. Fosfor içerenler organik fosforlu bileşikler, OC=ON bağı olanlar karbamat olarak isimlendirilmiştir. Bu kimyasal farklılık, organik fosfat zehirlenmelerinde tedavide kullanılan antidotların karbamat tipi insektisitlerle gelişen zehirlenmelerde etkisiz olması nedeni ile önemlidir (2).

Organik fosfor içeren insektisitlerin uygulanması esnasında yapılan yanlışlıklar ve intihar amaçlı kullanımı ile bubleşiklere maruz kalınması sonucu toksisite gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakım tedavisi gerektiren zehirlenmeler içerisinde pestisit zehirlenmeleri ilaç zehirlenmelerinden sonra ikinci sırada yer almakta, pestisit gruplarının dağılımında organik fosfatlara bağlı zehirlenmeler ilk sırada bulunmaktadır (3,4,5,6). Zehirlenme basit klinik bulgularla ölüm arasında geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Bu derlemede özellikle ekonomisi tarıma dayalı ülkelerde sık kullanılmasına bağlı olarak kaza veya intihar amaçlı zehirlenmelere neden olan organik fosfor bileşiklerinin genel özellikleri, toksik etkileri, zehirlenmelerinde tanı ve tedavide dikkat edilmesi gereken hususlar, güncel tedavi yaklaşımları ile ortaya konulmaya çalışılmıştır.

### **Kimyasal Özellikleri**

Organik fosfor bileşikleri fosforik asit ve fosfotyonik asit türevleridir. Bileşiklerin etkisi yan zincirler tarafından belirlenir ve bileşikler fosfat üzerinde bulunan atomlara göre adlandırılır. Dört atomu oksijen içerenler fosfatlar, kükürt içerenler fosfotioatlar, azot içerenler fosforamidler, azot ve kükürt içerenler fosforamidotionatlar, karbon içerenler fosfonatlar, karbon ve kükürt içerenler fosfonotionatlar olarak isimlendirilmektedir. Bu bileşikler karaciğer, böbrek ve yağ dokusunda dağılır ve birikir. Kükürt bağı bulunan fosfotioatlar (P=S) oksijen bağı olan fosfatlardan (P=O) daha lipofiliktir. Daha fazla yağ dokusunda birikir ve bu grupta belirtiler daha geç ortaya çıkar. Yağ dokusunda depolandıkları için organizmadan uzaklaşmaları yavaştır. Özellikle metilparation ve diazinon yağ dokusunda yeniden salınımına bağlı olarak gecikmiş toksisite bulgularına yol açabilirler. Organik fosfor bileşiklerinin yıkımı karaciğerde hidroliz ile meydana gelir. Doğada ışık ve oksijen, vücutta karaciğer mikrozomlarının etkisi ile bileşikler tionlardan (P=S) oksonlara (P=O) metabolize olarak aktif hale dönebilirler. Oksonlar tionlardan daha toksiktir ancak daha kolay yıkıma uğrarlar. Zehirlenme bulgularının ortaya çıkış süresi oksonların dolaşımında artış süresi ile ilişkilidir. Oksonların organizmadan temizlenme hızı bileşiğin özelliğine göre farklılık gösterir. Diklorvos birkaç saatte temizlenirken, klorpirifos ve dimetoat gibi lipofilik fosfotioatların yağ dokusunda yeniden dağılımı nedeni ile inhibisyonu günlerce devam edebilir

## *Uludağ*

(7,8,9).İki yüzden fazla organik fosfor bileşiği mevcut olup en sık kullanılanları diazinon, orton, malation, paration ve klorpirifostur (10).

### **Etki Mekanizması**

Asetilkolin sinir sisteminde majör nörotransmitterdir. Asetilkolin, kolinesteraz enzimi ile inaktif bileşenleri olan kolin ve asetik asite hidrolize olur. Kolinesteraz enziminin iki şekli vardır: asetilkolinesteraz (AChE) sinir dokusundaki eritrositlerde bulunurken psödokolinesteraz (plazma kolinesteraz) beyin, kalp, karaciğer, pankreas ve serumda bulunur. Kolinesterazın rolü, asetilkolinin kolin ve asetik asite hidrolizidir. Organofosfatlar asetilkolinesterazın aktif bölümündeki serin aminoasitine kovalen fosfat bağı ile bağlanarak geriye dönüşümsüz bir baskılanma yaparlar.Kolinesterazın inhibisyonu, sinir sinaplarında ve nöromuskuler kavşakta asetilkolinin artmasına yol açarak asetilkolin reseptörlerinin uyarılmasına neden olur.Asetilkolin reseptörlerinin sürekli uyarımı ile motor son plaklarda asetilkolin birikimine bağılı olarak merkezi sinir sisteminde, otonomik gangliyonlarda, parasempatik ve sempatik sinir sonlarında ve somatik sinirlerde, yaygın kolinerjik sinaptik paralizi ile santral ve periferik klinik belirtiler ortaya çıkar. Parasempatik aktiviteye bağılı muskarinik etkiler ve sempatik aktiviteye bağılı nikotinik etkiler görülür. Asıl semptom ve bulgular muskarinik ve nikotinik reseptörler arasındaki dengeye bağılıdır. Organik fosfor kolinesteraz bağı, antidot tedavisi olmadan kendiliğinden geri dönmez ve 24-48 saatlik devamlı bağlanmada kolinesterazda geri dönüşümsüz yıkım oluşur. Fosforile olan enzimin bir kısmı oksimlen tarafından defosforile edilir. Enzim-fosforil bağı fosforil ekinden bir alkil grubunu kaybeder ve güçlenir. Bu olaya ''yaşlanma-aging'' denir. Yaşlanma enzimin spontan veya oksime bağılı olarak aktive olamadığı bir durum olup fosforil grubu enzime bağılı kalır. Kalıcı kimyasal değişiklikler oluşur. Yaşlanma ne kadar hızlı gelişirse tedavi o kadar az etkili olur(11). Yaşlanma olayı zamana bağımlı gelişen bir olaydır, ajanlara göre farklı zamanlarda oluşur ve nükleofilik ajanların reaktif etme yeteneğinin kaybını ifade eder. Kimyasal bileşiğin yapısı, Ph veya ısı ile ilişkilidir (12,13).

### **Klinik Özellikleri**

Organik fosfat zehirlenmelerinde mortalite oranı alınan maddeye, absorbe edilen miktara, maruziyet şekline, hastanın ek hastalıklarına, zehirlenme ile hastaneye müracaat arasında geçen süreye, solunum desteği, entübasyon ihtiyacı ve mekanik ventilatörden ayrılma ile ilgili faktörlere bağılı olup ortalama %3-25 arasındadır (11).

## *Uludağ*

Organik fosfor bileşikleri deri, mukoza, göz, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemden hızla emilebilir. Deri yolu ile meydana gelen zehirlenmelerde emilim yavaştır. Hastalar hastaneye daha geç geldikleri için durum daha ciddi olabilir. Solunum yolu ile olan zehirlenmelerde belirtiler hızlı başlar, hastanın ortamdan uzaklaştırılması etkiyi azaltabilir. Ağız yolu ile alımlar intihar amaçlı veya çocuk ve yaşlı popülasyonunda kaza ile olur. Hastaların çoğunda semptomlar 8-24 saat içinde görülür. Yağda çözünürlüğü yüksek olan bileşiklerde yağ dokusundan yeniden dağılım nedeni ile belirtiler gecikebilir veya yenileyen klinik bulgulara rastlanabilir.

Klinik semptom ve bulgular asetilkolinin sinir kavşaklarında birikiminin yansımasıdır (12). AChE enziminin baskılanması sinir kas kavşağında asetilkolinin birikmesine ve sürekli etkin kalmasına sebep olur. Bu durum postsinaptik sinir hücrelerinin sürekli depolarizasyonuna yol açar. Periferik sinir sisteminde muskarinik bölgeler, sempatik ve parasempatik ganglionlar ile sinir-kas kavşağında nikotinik bölgeler ve merkezi sinir sistemi etkilenir. Muskarinik bölgeler üzerine etkisi devamlı iken nikotinik bölgelere önce uyarıcı sonra baskılayıcı etkide bulunur. Klinik bulgular muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları olarak ayrılır:

*Muskarinik Bulgular:* Bronş sekresyonlarında artış, aşırı terleme, tükürük salgısında artış, göz yaşarması, miyozis, bronkokonstrüksiyon, karın ağrısı, bradikardi, sık idrara çıkma, diyare.

*Nikotinik Bulgular:* Fasikülasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü, paralizi, nadiren kan basıncında yükselme ve taşikardi.

*Santral Sinir Sistemi Bulguları:* Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, anksiyete, ağır olgularda lipofilik bileşiklerin merkezi nöronlara girişine bağlı olarak konfüzyon, psikoz, konvülsiyon ve koma ile solunum merkezi depresyonu.

Muskarinik bulgular hafif zehirlenmelerde, nikotinik ve merkezi sinir sistemi bulguları ağır zehirlenmelerde görülür.

Zehirlenme kliniğinin düzelmek üzereyken yeniden belirgin hale gelmesine ''*Intermediate(ara) Sendrom*'' denir. Akut organik fosfat zehirlenmesini takiben 1-4 günde meydana gelir. Mekanik ventilatörden ayrılan hastaların %10-40'ında görülmektedir. Yüksek toksik etkili, lipofilik özellikli organofosfatlar ile olan zehirlenme olgularında bildirilmektedir. Solunum kaslarının yorgunluğu ile birlikte solunum fonksiyonunun kaybı anlamına gelir. Erişkin hastalarda bildirilmektedir. Sendromun nedenleri tartışmalı olup

## **Uludağ**

dolaşan oksonlara bağlı uzamış inhibisyon, oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi ve yetersiz oksim tedavisi gibi faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Elektromiyografi (EMG) ile nöromuskuler bileşkedeki problemin gösterilmesi tanıda yardımcı olabilir. Erken antidot tedavisi bu sendromu önleyebilir (11,13).

Nörotoksik sendrom olan '' *organofosfat nedenligecikmiş periferik nöropati* '' akut zehirlenmeden 2-3 hafta sonra oluşur. Alt ekstremitelerin paralizisi ile karakterizedir. Periferik kas güçsüzlüğü simetriktir ve duyuşal bozukluk eşlik edebilir. Gecikmiş bilateral rekürren laringeal sinir paralizisi ile sendrom belirlenebilir. Sinir dokusunda bulunan nöropati target esteraz (NTE) enziminin fosforilasyonuna bağlı olduğu düşünölmektedir.

Organik fosfor zehirlenmelerinin uzun dönem sonucunda '' *süreğen organofosfat kaynaklı nöropsikiyatrik bozukluk* '' olarak tanımlanan kronik, nörolojik ve nörodavranışsal bozukluklar görölebilmektedir.

Böcek zehiri üreten fabrika işçileri veya tarım işçileri gibi uzun süreli az miktarlarda organik fosfor alımına maruz kalan kişilerde grip benzeri belirtiler, baş ağrısı, bitkinlik, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, hiperaktivite, davranış ve huy değışiklikleri ortaya çıkabilir.

Erken dönemde sempatik uyarıma bağlı olarak sinüs taşikardisi, geç dönemde parasempatik uyarılmaya bağlı sinüs bradikardisi, AV bloklar, PR uzaması, QT uzaması, ST ve T dalga değışiklikleri gözlenebilir. Akciğer grafisinde infiltrasyonlar, atelektazi, pnömotoraks bulguları görölebilir. Akciğer ödemi gelişebilir.

## **Laboratuvar Özellikleri**

Tanıda en fazla kolinesteraz ölçümü yardımcı olur. Asetilkolinesteraz enzim baskılanma düzeyini daha iyi yansıtmamasına rağmen ölçüm tekniğı zor ve pahalı olduğu için klinikte izlem ve taburculuk için plazma kolinesteraz ölçümü daha sık kullanılmaktadır. Kolinesteraz enzim düzeyleri için normalin %25-50'si kadar azalmışsa hafif, %10-25'i kadar azalmışsa orta,%10 düzeyinin altına düşmüşse ağır şiddette zehirlenmeden bahsedilir. İdrar tetkiklerinde proteinüri, glikozüri ve bazen rabdomiyoliz sonucu miyoglobininüri görölebilir. Periferik yaymada sola kayma saptanabilir. Lökosit sayısı yüksek, trombosit sayısı düşük olabilir. Kronik durumlarda hemoglobin sayısında düşüş gözlenebilir. Bazı olgularda koagülasyon testleri bozulabilir. Elektrolit bozuklukları görülür. Kan gazı incelemesinde hipoksi ve metabolik asidoz gözlenebilir.

## **Uludağ**

Kolinesteraz inhibitörlerinin hipofiz-tiroid ve hipofiz-adrenal aksı değiştirdiği gösterilmiştir. Adrenokortikotropik hormon, kortizol ve prolaktin düzeyleri zehirlenme sırasında yükselmektedir. Ratlarda malationa bağlı T3 ve T4 düşüklüğü ile TSH yüksekliği gösterilmiştir. Serum amilazı hastaların çoğunda yükselir. Pankreatit gelişebilir. Hiperglisemi sık görülür. Adrenal medulladan katekolamin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipoglisemi daha nadir görülür. Kolinerjik uyarıyla salınan insülin etkisiyle olduğu öne sürülmektedir. Bazı hastalarda nonketotik hiperozmolar koma ve glikozüri bildirilmiştir (14).

## **Tanı**

Anamnez tanıda önemlidir. Alınan veya maruz kalınan bileşiğin ismini öğrenmek veya ambalajını görmek ilk yapılacak işlemdir. Çünkü her insektisit organik fosfor değildir. Aşırı sekresyon artışı ve toplu iğne başı büyüklüğünde pupil semptomları olan her hastada organik fosfor zehirlenmesi olabilir düşüncesi ile dikkatli bir öykü almak gerekir. Yakın zamanda çevrenin organik fosfor yapısındaki insektisitlerle ilaçlanması, ormanda gezi veya piknik öyküsü, tarla veya bahçeden yeterince yıkanmadan meyve-sebze yeme gibi durumlar dikkatle soruşturulmalıdır. Organik fosfor bileşiklerinin kokuları tipiktir. Tanıda yardımcı olsa da karakteristik değildir. Hastanın nefesinde, mide sıvısı kokusunda veya giysilerinde sarımsak benzeri bir koku bulunur (12,15).

Kolinerjik bulgu ve belirti gösteren hastalara tanı için atropin tolerans testi yapılabilir. Hastaya 1 mg atropin intravenöz yolla verilir. Antikolinerjik bulgular gelişmemesi, klinik bulgularda düzelme olması ve yan etki görülmemesi durumunda antikolinesteraz zehirlenmesinden şüphelenilebilir (16).

Plazma ve eritrosit kolinesteraz düzeyleri tanıda yardımcı, tedavide yol göstericidir. Klinik toksisite, eritrositlerdeki asetilkolinesterazda organofosfatın toksik etkisine göre değişir. Kolinesteraz inhibisyonunun derecesi hastalığın semptomatik olmasında önemlidir. Kolinesteraz düzeyinde % 60 düşme durumunda, başağrısı ve parasempatik stimülasyon gelişir. % 60-90 azalmada kas zafiyeti, tremor, nöropsikiyatrik semptomlar oluşur. % 90 azalmadan sonra nöbet, solunum yetmezliği, siyanoz, pulmoner ödem, koma ve ölüm meydana gelebilir (17).

## **Ayrırcı Tanı**

Kolinerjik etkili ilaç alımı ( betanekol, pilokarpin ), muskarinik etkili mantar yenilmesi gibi kolinerjik zehirlenme yapan nedenler öncelikle ayırt edilmelidir. Kas-sinir kavşağında

yetersiz asetilkolin salınımı ile karakterize presinaptik anormallik olan Eaton-Lambert Sendromu, kas-sinir kavşağında asetilkolin reseptörlerinin işlev bozukluğu ile karakterize postsinaptik anormallik olan Myastenia Gravis Sendromu, nöropati döneminde Guillan Barre Sendromu ayırıcı tanıda önemlidir. Hemoglobino patilerde AChE, kronik hastalık, karaciğer disfonksiyonu, siroz, malnutrisyon, neoplazi, infeksiyon, gebelik ve serum albümin düşüklüğü durumlarında plazma kolinesteraz düzeylerinde düşüklük görülebileceği unutulmamalıdır.

## **Tedavi**

Dekontaminasyon, absorpsiyonun engellenmesi, hava yolu, solunum ve dolaşımı içeren genel destek tedavisi ile antidot verilmesini içerir. Temas etme şekline göre absorpsiyonun önlenmesine yönelik girişimler uygulanmalıdır. Dermal temasta hastanın bütün giysileri ve takıları çıkarılıp tüm vücut bol miktarda sabunlu su ile yıkanmalıdır. Dekontaminasyon saçlı deri, tırnaklar, deri ve konjoktivayı içermelidir. Hastaya müdahale eden sağlık çalışanları sekonder kontaminasyonu önlemek amacı ile koruyucu olarak önlük, maske, eldiven kullanılmalıdır. Kontamine su güvenli ve ayrı bir şekilde atılmalıdır (18). Oral temasta gastrik lavaj veya aktif kömür uygulanmalıdır. Bu hastalarda mide barsak peristaltik hareketleri arttığı için katartik kullanımı önerilmemektedir. İnhalasyon yolu ile olan temasta hasta kontamine ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Aşırı havayolu sekresyonlarını ve bronkospazmı azalttığı için oksijen tedavisi yapılmalıdır. Koma, nöbet, aşırı sekresyon, şiddetli bronkospazm ve solunum yetmezliği durumlarında endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilatör tedavisi uygulanmalıdır. Nöromuskuler blokaj ihtiyacı durumunda nondepolarizan ajanlar tercih edilmelidir.

Antidot tedavisi atropin ve oksim uygulamasından oluşur. Atropin, santral sinir sisteminde ve periferik muskarinik reseptörlerde bulunan asetilkolinin kompetitif antagonistidir. Muskarinik ve aşırı parasempatik stimülasyonun santral etkilerini geri döndürmek için kullanılır. Atropin dozu intravenöz uygulamada erişkinler için 1-3 mg, çocuklar için 0,02 mg/kg' dır. Atropin dozuna 3-5 dakika içinde yeterli cevap gözlenmezse doz iki katına çıkarılır ve 5-10 dakikada bir muskarinik semptomlar kaybolana kadar tekrarlanır. Atropin dozu ve veriliş sıklığı veya atropin uygulaması yapmama kararı akciğer sekresyonları ve tükürük miktarı gözlenerek belirlenebilir. Taşikardi veya midriyazis saptanması atropin ihtiyacının azaldığı anlamına gelmemektedir. Taşikardinin nedeni atropinizasyonun yetersiz uygulanması ile aşırı sekresyonun oluşturduğu solunum sıkıntısı, solunum kasları paralizisi ve sempatik uyarılmadır. İlk 24 saatte atropin ihtiyacı fazla iken



sonraki saatlerde azalır. Aralıklı atropin uygulaması yeterli olmayan olgularda 0,02-0,08 mg/kg/saat dozunda sürekli atropin infüzyonu yapılabilir. Atropin ihtiyacı kalmayan hastalarda doz azaltılarak kesilmelidir. Herhangi bir dozda atropinin idiyosenkrazik etkisi ortaya çıkabilir. Atropine bağlı yan etkiler toksik ve alerjik olmak üzere iki türlü olabilir. Toksik reaksiyon ilacın antimuskarinik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Genel tedavi edici dozlarda görülür. Alerjik reaksiyonlar yerel belirtilerden anafilaksi şeklinde sistemik reaksiyonlara kadar gidebilir. Ancak nadir görülmektedir. Tedavi sırasında doz bireyselleştirilmelidir. Alternatif antimuskarinik ilaçlar glikopirolat ve skopolamindir. Glikopirolat periferik, skopolamin periferik ve merkezi etkili antimuskarinik ilaçlardır. Glikopirolat sadece periferik kolinerjik bulguların olduğu hastalarda atropin yerine kullanılabilir. Dozu 0,05 mg/kg'dır. Glikopirolat merkezi sinir sistemine geçmediği için atropin tedavisinin en önemli istenmeyen etkisi santral antikolinerjik sendrom gelişme olasılığı önlenir. Kanıtlanmış atropin alerjisi olan hastalarda benzodiyazepin veya skopolamin ile glikopirolat kombinasyonu alternatif tedavi uygulamasıdır (12,16,19).

Diğer antidotal tedavi ajanı olan oksimler, organik fosfor içeren insektisitlerin inhibe ettiği asetilkolinesterazı reaktif ederler. Aktive kolinesterazların onarılması ve atropinin düzeltmediği nikotinic etkilerin geri döndürülmesinde faydalıdır. Oksim uygulamasının etkinliği asetilkolinesteraz inhibitörünün formuna ve konsantrasyonuna, plazma oksim konsantrasyonuna, oksim tedavisinin süresine bağlıdır. Oksimler sadece asetilkolinesteraz yaşlanmamış formda ise faydalıdır. Organik fosfatlara bağlı kas paralizi ile muskarinik, nikotinic ve santral sinir sistemi semptomlarını iyileştirir. Oksim tedavisinin etkili olduğu olgularda tedavi süresinde kısılma, ventilasyon ihtiyacının kalkması ve komplikasyonlarda azalma beklenir. Akut zehirlenmelerde kronik zehirlenmelerden daha etkilidir. İdeal tedavi akut zehirlenmelerde 24-36 saat içinde uygulanmasıdır. En yaygın kullanılan madde pralidoksimdir (PAM). Önerilen doz erişkin hastalarda 1 gr, çocuk hastalarda 20-40 mg/kg'dır. Normal serum fizyolojik içinde %5 solüsyon olarak, 30 dakikalık infüzyon şeklinde intravenöz yolla uygulanır. PAM 24-48 saat için her 6-8 saatte bir semptomlar kaybolana kadar verilebilir. Devamlı infüzyon şeklinde de uygulanabilir. Dünya Sağlık Örgütü 30 mg/kg yükleme dozundan sonra 8 mg/kg/saat devamlı infüzyon şeklinde uygulanmasını önermektedir. Devamlı infüzyon serum fizyolojik ile %2,5 solüsyon şeklinde hazırlanmalıdır. Etkisi hızlıdır, PAM tedavisine yanıt olan kas zafiyetinde ve fasikülasyonlarda azalma uygulamadan 10-40 dakika içinde meydana gelir. Kan-beyin bariyerini geçmediği halde MSS etkilerini geriye döndürebilir. Benzodiyazepinlerle kombine kullanıldığında hıçkırık,

saldırıcılık ve nöbetler üzerine etkisi daha belirgindir. PAM'ın hızlı uygulanmasına bağlı olarak yan etkiler ortaya çıkabilir. Baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görme, laringeal spazm, kas rijiditesi, taşikardi, hipertansiyon, disritmiler, epigastrik rahatsızlık hissi, geçici nöromuskuler blokaj, solunum ve kalp durması görülebilir. Bu nedenle 200 mg/dk' dan hızlı verilmemelidir. Ayrıca aşırı dozda PAM uygulaması kolinesteraz inhibisyonu yapabilir. Oksimlerin dozu ve fosforile oksimlerin neden olduğu AChE inhibisyonuna bağlı olarak hastaların %10'unda geçici hepatotoksisite görülebilir (20,21). Obidoksim, tedavide kullanılan diğer bir oksimdir. Paraokson, malaoksan, diklorvos, klorfenvinfos gibi organik fosfor zehirlenmelerinde obidoksim en etkili oksimdir. Metamidofos zehirlenmelerinde PAM ve obidoksim benzer etkinlikte bulunmuştur (20,22).

Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile zehirlenmede nöbet gelişimi yaygın görülmektedir. Tedavisinde benzodiyazepinlerden diazepam kullanılmaktadır (23).

Sodyum bikarbonat ile alkalizasyonun oksimlere alternatif olarak kullanıldığını ve etkili olduğunu bildiren insan ve hayvan çalışmaları olmasına rağmen etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (23).

Magnezyum sülfatın organik fosforlu insektisitlerin etkisini asetilkolin salınımını inhibe ederek antagonize ettiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (24). Ayrıca intravenöz magnezyum tedavisinin organik fosfor bileşiğinin Na-K-ATPaz üzerine olan direkt toksik etkisini engellediği ve ventriküler erken atımları düzelttiği rapor edilmiştir (25).

Organik fosforlu bileşiklere bağlı zehirlenmelerde taze donmuş plazmanın tedavide atropin ve oksimlerle birlikte kullanımı ile butirikolinesteraz düzeyinde artma ve ara sendrom gelişme riskinde azalma gözlemlendiği de bildirilmiştir (26).

Deneyel olarak bakteriyel fosfotriesterazlar veya hidrolazların organik fosfatları hidrolizleme kapasitesini artırdığı gösterilmiştir (27).

Farelerde önceden klonidin verilmesinin asetilkolin salınımı ve postmuskaridik reseptörlerin blokajına bağlı olarak organik fosfor zehirlenmesinin toksik bulgularına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (28). Yine farelerde yapılan deneysel bir çalışmada önceden atropin ve sodyum florid verilmesinin atropinin etkilerini arttırdığı bildirilmiştir. Floridin nöromuskuler bileşke ve sempatik gangliyonlardaki nikotidik reseptörlerde antidesensitizan etkisi olduğu üzerinde durulmuştur (29).

## **Sonuç**

Ülkemizde dâhil olmak üzere ekonomisi tarıma dayalı gelişmekte olan ülkelerde organik fosfor bileşikleri içeren insektisitlere bağlı zehirlenmeler gelişmiş ülkelere göre çok daha fazla görülmektedir. Tıbbi, sosyal ve ekonomik yönden devam eden bu sorunun çözümü için insan ve çevre üzerine en az düzeyde toksik etkiye sahip ruhsatlı ürünler kullanılması, ilaçlama süresinin kısa tutulması, yasaklanmış maddelerin denetiminin kontrollü yapılması, bu bileşiklerin bilinçli kullanımı için toplumsal eğitimin artırılması gerekmektedir. Zehir danışma merkezlerinin sayısının artırılması ve zehirlenme tedavisinde kullanılan antidotlara erişimin kolaylaştırılması önem arz etmektedir. Bölgesel değişikliklerin göz önüne alınarak epidemiyolojik verilerin belirli aralıklarla tespiti için retrospektif ve prospektif çalışmalar yapılması, tedavide yeni uygulamalar için deneysel çalışmalara ağırlık verilmesi, intihar oranlarının azaltılması için bu maddelere ilişkin toplumsal duyarlılığın artırılması ile gelecek yıllarda organik fosfor bileşiklerine bağlı zehirlenme oranlarının azalacağı ümit edilmektedir.

## **Kaynaklar**

1. Özkaya G, Çeliker A, Koçer-Giray B.İnsektisit zehirlenmeleri ve Türkiye'deki durumun değerlendirilmesi. *TurkHij Den BiyolDerg* 2013;70(2)75-102.
2. Tulunay M, Cuhruk H Dreisbach'ın zehirlenme el kitabı.13.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:123-32.
3. Çeliker A, Özkaya G, Nemutlu N, Hıncal F.A ten yearanalysis of pesticidepoisoningcases of Hacettepe drug and poisoninformationcenter. 5 th International Congress of TurkishSociety of Toxicology; October 30- November 2, Antalya-Turkey, 2003.
4. Duman ES, AA, Pembe O, Fatih S. Fatalpoisonings in the Aegeanregion of Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45: 106-8.
5. Yayci N, Baser L, İnanıcı MA, Cantürk G, Çolak B, Karapirli M. Acutepesticidepoisoningrelateddeaths in Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46: 342- 44.
6. Fedakar R, Türkmen, N. Fatalpoisonings in the South Marmara region of Turkey, 1996-2003. *Eur J Gen Med* 2008; 5: 1-8.
7. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* 2000; 12:22-37.
8. Pope CN. Organophosphorus pesticides: Do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 1999; 2:161-81.
9. Sams C, Mason HJ, Rawbone R. Evidenceforthe activation of organophosphatepesticidesbycytochromes P450 3A and 2D6 in humanlivermicrosomes. *ToxicolLett* 2000; 116:217-21.

10. US EPA Office of Pesticide Programs. FY 2002 Annual Report. Washington, DC: USEnvironmentalProtectionAgency. Erişim:<http://www.epa.gov/oppfead1/annual/2002/2002annualreport.pdf>.
11. Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, Herbicides and Rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *EmergencyMedicine: a ComprehensiveStudy Guide*. 6th Edn. McGraw-HillCo, New York, 2004;1134-43.
12. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care* 2001; 5:211-5.
13. Kraliedd L, Baker D, Marrs TC. Organophosphate-inducedintermediatesedrome: aetiology and relationshipswithmyopathy. *ToxicolRev* 2006,25(1):1-14.
14. Guven M, Bayram F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum ExpToxicol* 1999; 18:598-01.
15. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971; 50:475-92.
16. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. *Emerg Med* 2000; 12:22-37.
17. Worek F, Koller M, Thiermann H, SziniczL. Diagnosticaspects of organophosphatepoisoning. *Toxicology* 2005;214:182-9.
18. Butera R, Locatelli C, Barretta S. Secondaryexposure to malathion in emergencydepartmenthealthcareworkers. *ClinToxicol* 2002;40: 386.
19. Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A. Adverse reaction to atropine and the treatment of organophosphate intoxication. *Isr Med Assoc J* 2002; 4:535-9.
20. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acuteorganophosphoruspesticidepoisoning: a systematicreview of clinicaltrials. *QJM* 2002; 95: 275-83.
21. Shannon MW, Borron SW, Burns M. Haddad and Winchester'sClinical Management of Poisonings and DrugOverdose. Saunders; Elsevier, 2007.
22. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J ToxicolClinToxicol* 2002; 40:803-16.
23. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acuteorganophosphoruspesticidepoisoning. *Lancet* 2008; 371(16): 597-07.
24. Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesiumsulfate in the management of acutehumanpoisoningbyorganophosphorusinsecticides. *Hum ExpToxicol* 2004; 23: 565-9.
25. Kiss Z, Fazekas T. Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia. *J RoySoc Med* 1983; 76:983-4.
26. Guven M, Sungur M, Eser B, Sari I, Altuntas F. The effects of freshfrozenplasma on cholinesteraselevels and outcomes in patients withorganophosphatepoisoning. *J ToxicolClinToxicol* 2004; 42: 617-23.

27. Raushel FM. Bacterial detoxification of organophosphateneagents. *Curr Opin Microbiol* 2002; 5: 288-95.
28. Buccafusco JJ, Aronstam RS. Clonidine protection from the toxicity of soman, an organophosphate acetylcholinesterase inhibitor, in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239:43-7.
29. Clement JG, Filbert M. Antidote effect of sodium fluoride against organophosphate poisoning in mice. *Life Sci* 1983;32: 1803-10.