

Causes of Death and Treatment of Organophosphorus Pesticide Poisoning

Organik Fosforlu Pestisit Zehirlenmelerinde Ölüm Nedenleri ve Tedavisi

Nalan Kozacı¹, Ayça Açıkalın Akpınar¹, Salim Satar¹, Ferhat İçme²

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

²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Abstract

Toxication caused by pesticides is a serious health problem in our country. Organophosphates are the leading cause of pesticide toxications in our country, as they are worldwide. These compounds lead to acetylcholine deposition by blocking acetylcholine esterase enzyme, causing muscarinic, nicotinic and central nervous symptoms due to continuous stimulation of the receptors. Mortality occurs in the early period due to acute cholinergic crisis or later in patients with intermediate syndrome. Death is caused by heart conduction disturbances and respiratory failure during the acute cholinergic crisis period, whereas it is due to respiratory failure in patients with an intermediate syndrome. Management of patients with pesticide poisoning should start by providing adequate respiratory and circulatory support followed by antidotes and other medical therapies. In this review, we have aimed to explain the properties and mechanisms of action of organophosphate compounds; with causes of mortality in the poisoning of these compounds and recent approaches for management of toxication. (*JAEM 2012; 11: 176-82*)

Key words: Organophosphorus compounds, poisoning, death

Özet

Ülkemizde pestisitler ile oluşan zehirlenmeler ciddi bir sağlık problemidir. Pestisit zehirlenmelerinde organik fosforlu bileşikler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ilk sıradadır. Bu bileşikler sinir kavşağında asetilkolinesteraz enzimini baskılayarak asetilkolin birikimine yol açar ve reseptörlerin sürekli uyarılmasına bağlı muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları oluştururlar. Zehirlenme sonucu ölüm erken dönemde akut kolinerjik krizde ve geç dönemde intermediate sendrom gelişen olgularda görülür. Akut kolinerjik kriz döneminde ölüm kalp iletim problemleri ve solunum yetmezliği sonucu olurken, intermediate sendrom gelişen olgularda solunum yetmezliğine bağlıdır. Bu nedenle tedavi, yeterli solunum ve dolaşımının sağlanması ile başlamalı beraberinde antidot ve diğer tedavi seçenekleri de uygulanmalıdır. Bu derlemede, organik fosforlu bileşiklerin genel özellikleri ve etki mekanizmaları anlatılarak zehirlenmelere bağlı ölümlerin oluş mekanizması ve tedavisindeki güncel yaklaşımlar üzerinde durulacaktır. (*JAEM 2012; 11: 176-82*)

Anahtar kelimeler: Organik fosforlu bileşikler, zehirlenme, ölüm

Giriş

Ülkemizde pestisitler ile oluşan zehirlenmeler ciddi bir sağlık problemidir, 2008 yılı ulusal zehir merkezi (UZEM) vaka başvurularında tarım ilaçları ile oluşan zehirlenmelerin ikinci sırada yer alması (%8.34) hem bu ilaçların kullanımının yaygınlığını hem de dikkatsiz kullanımlarını göstermektedir (1).

Pestisitler fungusit, herbisit, kemirgen mücadele ilaçları (rodentisit), kaçırcı/uzaklastıcı ilaçlar (repellent) ve insektisitler (böcek öldüren ilaçlar) olarak sınıflandırılır (2).

Insektisitler ise organik fosforlu bileşikler, karbamatlar, organoklorinler ve pretrinler olarak dört grupta toplanır (3). Organik fosforlu (OP) bileşikler ve karbamatlar sinir kavşağında asetil-kolinesteraz (AChE) enziminin baskılayarak asetilkolin (ACh) birikimine ve asetilkolin reseptörlerinin sürekli uyarılmasına neden olurlar (4, 5). Karba-

matlar organik fosforlu bileşiklere göre daha az toksiktir, insektisit ve herbisit olarak kullanılırlar. OP bileşikler ise ideal bir insektisit değildir, çünkü vektör seçicilikleri düşük, toksisiteyi çok yüksektir. İnsanlarda zehirlenmeye neden olurlar. Zehirlenmeleri tedavi edilmediğinde ya da yetersiz edildiğinde ölümle sonuçlanır (6).

Bu derlemede, organik fosforlu bileşiklerin genel özellikleri ve etki mekanizmaları anlatılarak zehirlenmelere bağlı ölümlerin oluş mekanizması ve tedavisindeki güncel yaklaşımlar üzerinde durulacaktır.

Organik Fosforlu Bileşikler

Organik fosforlu bileşikler ilk kez 1854'te Tetraetilpirofosfat (TEPP) olarak sentezlenmiştir. Bu bileşikler Almanya'da başlangıçta pestisit olarak daha sonra kimyasal silah olarak araştırılmıştır. Bu araştırmalar sırasında 1937 yılında sarin ve tabun üretilmiş, 1944'te somon bulunmuştur. OP bileşikler ilk kez 2. Dünya Savaşı'nda kimyasal silah olarak

Correspondence to / Yazışma Adresi: Nalan Kozacı, Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana, Türkiye
Phone: +90 322 226 98 23 e.mail: drkozac@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 09.10.2011 **Accepted / Kabul Tarihi:** 16.11.2011

©Copyright 2012 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available on-line at www.akademikaciltip.com

©Telif Hakkı 2012 Acil Tıp Uzmanları Derneği - Makale metnine www.akademikaciltip.com web sayfasından ulaşılabilir.

doi:10.5152/jaem.2012.005

kullanılmıştır. Sinir gazları olarak adlandırılan bu ajanlar ile 1994 ve 1995'te Japonya'da terörist saldırısı olmuştur (5, 7).

Son beş dekatta çok çeşitli OP bileşiği geliştirilmiş olup bugün 100'den fazlası tarım alanlarında insektisit olarak kullanılmaktadır. En sık kullanılanlar Diazinon, Orthene, Malathion, Parathion ve Chlorpyrifos'tur. Ayrıca Ekotiyofat ve izoflorafat göz tedavisinde Comaphos ve Trichlorfon ise hayvan bakımında parazitlerle mücadelede kullanılır (3, 4).

Kimyasal Özellikleri

Organik fosforlu bileşiklerin temel yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir. Fosfor molekülüne bağlı 'x' yada "ayrılan grup" bileşiğin çoğu özelliğini belirler. Bu bileşikler "x" pozisyonunda taşıdıkları moleküllere göre dört gruba ayrılır. Birinci grup fosforilkolinlerdir, x pozisyonunda dörtlü nitrojen grubu barındırır. Bu bileşikler kimyasal silah olarak geliştirilmiştir. Hem kolinesteraz inhibisyonu yapar hem de kolinerjik reseptörleri direk uyarırlar. İkinci grup florofosfatlar, x pozisyonunda florin ihtiva ederler. Birinci gruba benzer uçucu ve toksiktir. Kimyasal silah olarak kullanılır (örn. Soman, Sarin, Cyclosarin). Üçüncü grup x pozisyonunda halide, cyanide veya thiocyanata gibi çok güçlü elektronegatif molekül taşıyır, toksisitesi çok yüksektir (örn; Tabun). Bu bileşiklerin yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir (5, 6).

Dördüncü grup ise R1, R2 yan dallarına göre alt gruplara ayrılır. Birçoğunun yapısında fosfora çift bağlı sülfür atomu vardır. Bunların toksik hale gelmeleri için P=S grubunun P=O grubuna dönüşmesi gerekir. Çünkü, yalnızca P=O grubu bulunan bileşikler asetilkolinesterazı baskılayabilir. "Oksidatif desülfürasyon" olarak adlandırılan bu reaksiyon karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından katalizlenir. Örneğin Malathion ve Parathion'un oksidatif ürünleri Maloxon ve Paraxon'dur. Bununla birlikte sinir gazları (Sarin, Soman, Tabun) yapılarında P=O grubu buldurduğundan toksik hale gelmeleri için oksidatif desülfürasyona gerek yoktur, asetilkolinesteraza direk bağlanırlar ve dakikalar içinde etki gösterirler (4, 6, 7).

Organik fosforlu bileşiklerin yağda çözünürlüğünün yüksek olması hızlı emilmelerini sağlar. Örneğin solunum yolu ile emilim çok hızlıdır. Ağızdan fazla miktarda alındığında bulgular dakikalar içinde başlar. İntervenöz (IV) verildiğinde bulgular hemen başlar ve daha ağır seyredir (3, 5, 8, 9).

Bu bileşikler kan-beyin engelini kolaylıkla geçer, özellikle karaciğer ve böbrekte yüksek yoğunlukta birikirler. Başlıca karaciğerde esteraz hidrolizi ve konjugasyon ile yıkılırlar. Hidroliz ile etkisiz ürünlere dönüşür ve idrar, safra, dışkı yolu ile vücuttan atılırlar (7-9).

Zehirlenme

Pestisit zehirlenmelerinde organik fosforlu pestisitler (OPP) tüm dünyada ilk sırada yer almaktadır. Örneğin Japonya'da olguların %36'sı, İran'da %57'si, Sri Lanka'da %31'i OPP ile zehirlenmişlerdir (10-12). Ülkemizde de 2008 yılında UZEM'e yapılan pestisit zehirlenme başvurularının %47.66'sı insektisit, bunlarında %20.98'i OPP'dir (1).

Bu bileşikler ile tarım alanlarının ilaçlanmasında, endüstride ve bu ürünlerin taşınmasında, evde kaza sonucu zehirlenme oluşabilir. Toplam zehirlenmelerin yaklaşık beşte biri mesleki maruziyet sonucu olur, bu olgularda ölüm oranı <%1'dir (13). Kaza ile oluşan zehirlenmelerde klinik hafiftir fakat intihar girişimi sonucu oluşan zehirlenmelerde klinik şiddetlidir (3). Yetişkinlerde intihar girişimi ilk sırada yer alır, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorundur. Örneğin Sri Lanka'da bu oran %90'dır (13). İngiltere'de yapılan bir çalışmada

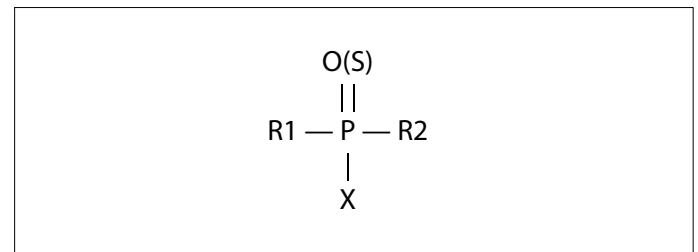
pestisitlere bağlı ölümlerin %73'ünde intihar girişimi olduğu gözlenmiştir (14). Ülkemizde bölgesel bir çalışmada intihar oranı %75.9 diğer bir çalışmada %68 olarak bulunmuştur (15, 16). En sık kullanılan yol ise ağızdan alımdır, bununla birlikte deriden, solunum yolundan, konjonktivadan temas sonrası zehirlenme oluşabilir (3). Enjeksiyon yolu zehirlenen olgularda bildirilmiştir (17, 18).

Etki Mekanizmaları

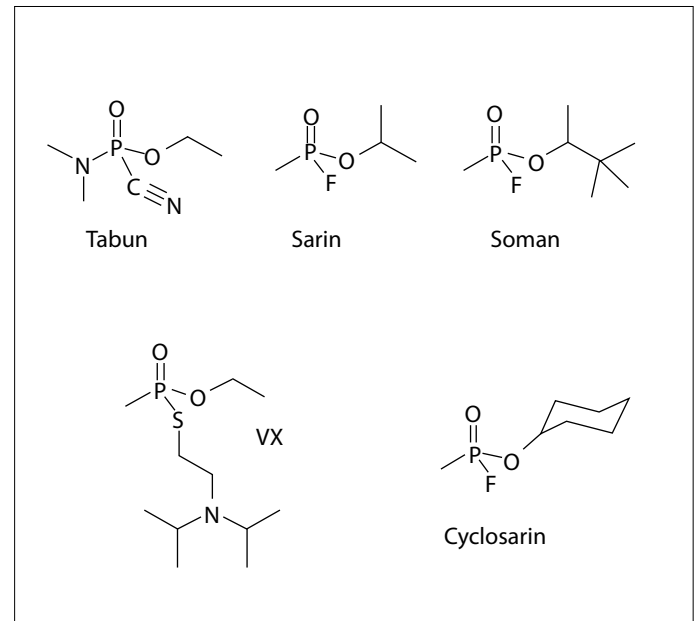
Organik fosforlu bileşiklerin etki mekanizması AChE ve Butirilkinesteraz (BuChE) gibi enzimleri baskılanmasına dayanır. Asetilkolinesteraz bir nörotransmitter olan asetilkolini, kolin ve asetik asite parçalar. Merkezi ve periferik sinir sisteminde, nöromusküler kavşakta ve eritrositlerde bulunur. BKE ise süksinilkolin ve kokain gibi ksenobiotikleri metabolize eder, karaciğer, plazma, kalp, beyinin beyaz maddesi ve pankreasta bulunur (3, 6, 8).

Organik fosforlu bileşikler ayrıca karboksil esteraz, nöropati target esteraz, tripsin ve kimotripsin gibi serin esterazlara da kovalent bağ ile bağlanırlar (6).

Bu bileşikler asetilkolinesterazın aktif bölgesindeki serin aminoasidinin hidroksil grubuna kovalent bağ ile bağlanarak enzimi baskılar. Bu bağ geçici bir süre için geri dönüşümlüdür. Fakat fosfat molekülünden bir grup ayrıldığında geri dönüşümsüz hale gelir. Bu durum "yaşlanma" olarak adlandırılır. Yaşlanma zamanları her bileşik için farklıdır, dakikalardan günlere kadar değişebilir (5, 9, 13).



Şekil 1. OP bileşiklerin genel kimyasal yapısı



Şekil 2. Sinir gazlarının kimyasal yapısı

Klinik Bulgular

Zehirlenmede üç dönem vardır, akut kolinerjik kriz, intermediate sendrom ve gecikmiş polinöropatidir. Ölümler erken dönemde akut kolinerjik krizde ve geç dönemde intermediate sendrom gelişen olgularda görülür.

Akut Kolinerjik Kriz

Akut zehirlenmelerde bulgular zehir alındıktan sonra 30 dakika ile 3 saat içinde oluşur. Bulgular santral sinir sistemi (SSS), otonomik ganglion, parasempatik ve bazı sempatik sinir ile nöromusküler kavşakta asetilkolinin birikimine bağlıdır. Muskarinik, nikotinik ve SSS bulguları olarak ortaya çıkar. Muskarinik reseptörlerin aşırı uyarılması tükürük salgısında artış, terleme, gözyaşında artış, bronkore, bronkokonstrüksiyon, bradikardi, kusma, bağırsak hareketlerinde artış miyozis ve bulanık görmeye neden olur. Nikotinik alandaki asetilkolin artışı ile (örneğin kas sinir kavşağında) depolarizasyon bloğuna bağlı kaslarda fasikülasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve felçlik gelişir. Bazen solunum kasları ve diyafram paralizisi görülebilir. Nadiren kan basıncında yükselme ve taşikardi olabilir (5, 9, 13).

Akut Kolinerjik Kriz Döneminde Ölüm Nedenleri

Akut kolinerjik kriz döneminde ölüm kalp iletim problemleri, solunum yetmezliği ve beyindeki yaşam merkezinin baskılanması sonucu olur. Bu dönemde gelişen solunum yetmezliği en sık ölüm nedenidir. Solunum yetmezliği bronkore, bronkospazm ve laringospazm sonucu gelişen hava yolu tıkanıklığı, solunum kaslarının felci ve beyin sapında ventrolateral medullada bulunan solunum merkezinin direk baskılanmasına bağlıdır (6, 8, 13, 19). solunum yetmezliği ilk 24 saat içinde görülür. Bununla birlikte solunum yetmezliği şuur bozukluğu olan hastalarda kusma sonucu mide içeriğinin aspirasyonuna bağlı olabilir. Bu hastaların yoğun bakım takiplerinde aspirasyon pnömonisi geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca OPP'ler direk ARDS'ye neden olarak solunum yetmezliği oluşturabilir. Lanice ve arkadaşlarını yaptığı hayvan deneyinde OPP'lerin alveoler epiteli-endeotelyal bariyeri yıkarak eksüdatif infiltrasyonuna neden olduğu ve bu etkinin ARDS başlangıcı olduğunu görmüşlerdir. ARDS düşünülen olgularda mide içeriğinin akciğerlere aspirasyonunun ayırımı dikkatli yapılmalıdır (20-22).

Akut kolinerjik krizde hastalarda şuur bozukluğu sık görülür. Şuur bozukluğu OPP'nin santral sinir sistemine direk etkisi yada hipoksi sonucu olabilir. Şuur bozukluğunun seviyesi konfüzyondan derin komaya kadar değişir. Ayrıca nonkolinerjik mekanizma ile konvülsiyon gelişebilir. Konvülsiyonun GABA antagonistik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Tabun ve somon ile yapılan hayvan deneylerinde konvülsiyonun gaba ve glutamat emilim ve salınımını etkilemesi sonucu oluştuğu gözlenmiştir (6).

Akut kolinerjik kriz döneminde kalp iletim anormalliklerine bağlı ölüm görülebilir. Kardiyovasküler sistemde AChE'nin baskılanması vagus sinir etkisini arttırarak hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilir. Bazen nikotinik reseptör uyarısı yada hipoksi sonucu hastalarda taşikardi görülür. Yapılan çalışmalarda gözlenen Elektrokardiyografik (EKG) bulgular uzamış Q-T aralığı, ST segment yüksekliği, T dalga çöküklüğü ve PR süresinde uzama, sinüs bradikardisi, ventriküler ekstrasistol, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi anormal ritimlerdir. Yüksek doz atropin aritmiyi kötüleştirir. Hipoksi, metabolik asidoz ve elektrolit bozuklukları kardiyovasküler etkileri artırır (6, 9, 13, 23).

Intermediate Sendrom (IMS)

İlk kez Wadia ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan bu sendrom zehirlenmeden 24-96 saat sonra oluşur. Solunum yetmezliği ile sonuçlandığı için OPP'lere bağlı morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli etmenlerden biridir. Bu hastaların entübasyona kadar şuuruları açıktır. Hastalarda ilk bulgu boyun fleksör ve proksimal ekstremitelerdeki etkileyen kas güçsüzlüğüdür. Boyun fleksör kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı olarak hastalar başlarını dik tutamaz. Kafa sinirlerinden çoğunlukla göz kaslarını uyarıcı sinirler ve daha az olarak 7 ile 10 etkilenir. Bu hastalarda yardımcı solunum kaslarının özellikle diaframın tutulumu ile solunum güçlüğü gelişir, tedavi edilmez ise solunum yetmezliğine bağlı ölüm olur (3, 8, 9, 13, 19).

Gecikmiş Polinöropati

Organik fosforlu pestisitlerin neden olduğu gecikmiş polinöropati insanlarda nispeten nadir görülen nöro-dejeneratif bozukluktur. Omuriliğin inen ve çıkan kolunda ve periferik sinirlerin duyu ve motor aksionlarda işlev kaybı vardır. Sinir dokusunda nöropati target esterazın (NTE) OPP'ler ile geri dönüşümsüz baskılanması polinöropati oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Polinöropati zehirlenmeden sonraki 14-28 gün içinde oluşur. Hastalarda iki taraflı periferik kas güçsüzlüğü vardır. Beraberinde duyu bozukluğu da olabilir fakat daha hafiftir (13). Ağrı ve kas güçsüzlüğü hızla yayılır, derin tendon refleksi baskılanır. Hastalar ayakta duramaz ve dengelerini koruyamaz. Üst ekstremitelerde benzer şekilde etkilenir. Fizik muayenede motor polinöropatiye bağlı gevşek felçlik tespit edilir. Bulgular kuadriplejiye kadar değişir. Bazı işlevler zamanla iyileşebilir fakat piramidal ve merkezi nörolojik tutulumun çoğu kalıcıdır (8, 9, 24).

Organik Fosfat Zehirlenmesinde Tanı Koydurucu Testler ve Laboratuvar Bulguları

Organik fosforlu pestisit zehirlenmesinde tanı hikaye ve klinik bulguların birlikteliği ile konur. Hekim mümkünse zehirin ambalajını görmelidir. Çünkü her insektisit OPP değildir. OPP'nin solunumda ve kusmakta keskin sarımsak benzeri kokusu oldukça tipiktir. Kolinerjik bulgular tanı koydurucudur. Miyozis en sık rastlanan bulgudur. Bradikardi, kas seyirmeleri, tükürük ve solunum yolu salgılarında artış, kusma, ürinyasyon ve defekasyon sık gözlenir fakat hastalarda taşikardi, hipertansiyon ve midriyaz gibi nikotinik etkiler öne çıkabilir (3).

Organik fosforlu pestisitler AChE ve BuChE enzimini baskılar. Fakat bu baskılanma OPP'ler dışında örneğin karbamatlar gibi diğer kolinesteraz inhibitörlerinede bağlı olabilir Eritrosit AChE ölçümleri sinaptik aralıktaki kolinesteraz baskılanmasını daha iyi gösterir fakat plazma BuChE seviye ölçümleri daha pratik ve ucuz olduğu için daha sık kullanılır (3, 6).

Organik fosforlu pestisit ile zehirlenen hastalarda amilaz yüksekliği genellikle görülür. Yapılan bir çalışmada hiperamilasemi %36, diğer bir çalışmada %46.95 oranında bulunmuştur (25, 26). Zehirlenmeye bağlı akut pankreatit sonucu amilaz ile birlikte lipaz yüksekliği (27-29).

Organik fosforlu pestisitlerin rabdomyolizise neden olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı olguların otopsislerinde diyafram ve interkostal kaslarda nekroz gösterilmiştir ve rabdomyolizise bağlı çok yüksek CK seviyeleri gözlenmiştir (30-33).

Organik fosforların direk ölçümü mesleki maruziyette alan taramalarında, giysilerin koruyucu değerini değerlendirmede kullanılmaktadır. Çok yüksek miktarlarda alınmadıkça OPP'le hızla parçalanır, kan seviyesi genellikle çok düşük çıkar. OP bileşikleri özgül alkil fosfatın gaz kromatografisi ve idrarda fenolik metabolitler ile belirlenir. Bu yöntemler maruziyetin ilk 24 saati içinde kullanılır (6, 8, 34).

Akut Kolinerjik Kriz Tedavisi

Organik fosforlu pestisit zehirlenmesi düşünülen hastanın ilk müdahalesinde hayatı tehlike oluşturan durumların varlığını tespit edilir. İlk önce hava yolu güvenliği sağlanmalıdır. Şuur bozukluğu ve kusma varsa aspirasyonu önlemek için hastanın başı aşağı ve yana çevrilir, çene açılır, ağız içi ve farinks temizlenir, takma diş çıkarılır.

Bu girişimleri gerçekleştiren sağlık ekibi kendini korumalıdır. Bunun için koruyucu maske (karbon fitresi içeren maske) ve lateks eldiven kullanılmalıdır. Dekontaminasyon sağlanıncaya kadar cilt temasından kaçınılmalıdır.

Hasta en kısa sürede kontamine çevreden uzaklaştırılmalıdır. Tüm giysiler ve aksesuarlar çıkartılmalı ve plastik poşetlerde tehlikeli maddeler olarak imha edilmelidir. Tüm vücut saç, saçlı deri ve tırnaklar bol su ve sıvı deterjanla yıkanmalıdır.

Hava yolu güvenliği sağlanan hastaya oksijen desteği verilir, kardiyak monitorizasyon ve pulse oksimetre takibi yapılır. Hipersalivasyon, bronkore ve kusmaya bağlı sekresyonu olan hastalar nazikçe aspire edilir. Hastada koma, konvülsiyon, solunum yetmezliği, solunum yollarında aşırı sekresyon ve bronkospazm varsa endotrakeal entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon uygulanır. Entübasyon ihtiyacını belirlemede GKS'da kullanılabilir. GKS'ye göre hastaların entübasyonu hastaları aspirasyon riskinden korur (20). Entübasyon esnasında nöromuskuler blokaj yapılacaksa nondepolarizan ajanlar tercih edilmelidir. Süksinil kolin BKE tarafından metabolize edildiği için uzamış paralizye neden olur. Entübe edilen hastalarda bronş sekresyonu fazla ise sık sık aspire edilmelidir. Şiddetli hipoksi varsa PEEP (positive end-expiratory pressure) ile oksijen desteği artırılır. Atropin tedavisinden önce ventriküler fibrilasyon riskini en aza indirmek için yeterli doku oksijenizasyonu sağlanmalıdır. Hastalara damar yolu açılırken laboratuvar çalışması için kan örnekleri alınır ve hipotansiyon varsa izotonik sıvılar bolus şeklinde verilir (3, 6).

Mide yıkama: OPP zehirlenmesinde yaygın kullanılmaktadır. OPP alımının ilk 30 dakikası içinde midenin yıkanması çok etkilidir. Ardından aktif kömürün ağızdan veya nazogastrik tüpten verilmesi emilimi azaltır. Eğer hastada aspirasyon riski varsa bu girişimlerden önce hasta entübe edilmelidir. Hava güvenliği sağlanamayan olgularda ipeka şurubu gibi kusturuculardan kaçınılmalıdır. Mannitol gibi katartikler emilmemiş OPP'lerin bağırsaklardan atılımını artırır (3, 6, 24).

Atropin: Tedavide ikinci öncelik artmış muskarinik aktiviteyi kontrol altına almaktır. Atropin AChE'in yarışmalı antagonistidir. Sadece postsinaptik muskarinik reseptörde etkili, nikotinik reseptörlerde etkili değildir. Kas güçsüzlüğü, felçlik, nöbet, şuur bozukluğu ve solunum yetmezliğini düzeltmez ve AChE'yi yenilemez (5, 6). Hipoksi ve miyokard iskemisi varlığında atropin ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonu içeren kalp ritim bozukluğuna sebep olabilir bu nedenle hipoksi düzeltildikten sonra atropin tedavisi başlanır. Atropin kan beyin bariyerini geçerek SSS stimülasyonu sonucu konfüzyon, psikotik reaksiyon, deliryum hatta konvülsiyon gelişebilir. Atropin aşırı dozuna bağlı hastalarda taşikardi, takipne, parolitik ileus,

ateş görülür. Çok yüksek dozda santral stimülasyon sonucunda SSS baskılanır, koma, solunum ve dolaşım yetmezliği sonucu ölüm olabilir (35).

Atropin erişkinlerde venöz yoldan 1-5 mg, çocuklarda 0.05 mg/kg doz ile başlanır, sekresyonlar kuruyuncaya kadar 2-3 dakikada bir tekrarlanır, atropinizasyon bulguları oluşur. Atropinizasyonu sürdürmek için atropin infüzyonu başlanır. Hastanın bulgularına göre doz titre edilir. Atropinize hastada deri ve mukoz membranlar kurur, bağırsak sesleri azalır veya kaybolur, taşikardi ve midriyazis oluşur. Taşikardi atropin tedavisinin kesilmesi için kriter değildir, hipoksi yada antikolinerjik uyarıya bağlı olabilir. Atropin için tedavinin etkili olduğunu gösteren bulgu hava yolu salgılarının kaybolmasıdır. Atropin tedavisine tam iyileşme sağlanıncaya kadar devam edilir (3, 5, 13, 34).

Tedavide aerosol atropin de kullanılmaktadır, inhalasyonla hızla emilir, çalışmalarda akciğere lokal etkisi gösterilmiştir, aynı zamanda mukozadan emilerek sistemik dolaşıma geçer (5).

Diğer Antimuskarinik İlaçlar

Glycopyrrolate: Periferik etkileri atropin kadar güçlüdür. Kan-beyin bariyerini geçişi iyi olmadığı için SSS'ni etkilemez. Atropinin neden olduğu deliryum ve şuur bozukluğu oluşturmaz. Oral, IV veya intramusküler kullanılabilir. Muskarinik etkiler ortaya çıkıncaya kadar her 10-15 dakikada bir 1mg bolus olarak verilebilir (13, 36).

Hiyoscine: SSS'ne geçişi yoktur. Periferik bulguları az olup şiddetli ekstrapiramidal bulguları olan hastaların tedavisinde başarıyla kullanılır. Sinir gazlarına bağlı oluşan nöbetlerin kontrolünde atropinden çok etkilidir. Bununla birlikte ekstrapiramidal bulgular ve nöbet OF zehirlenmesinde sık görülen bulgular değildir (36).

Organik Fosfat Zehirlenmesinde Oksim Tedavisi

AChE'nin reaktivasyonu hidrolitik bir reaksiyondur. Deasetilasyon ve defosforilasyon ile AChE yeniden aktive olur. Bu reaksiyon oksimlerle hızlandırılabilir. Reaktivasyonun hızı baskılanan enzimin kimyasal yapısına (dimetil fosforil veya dietil fosforil), reaktivatörün yapı ve konsantrasyonuna ve zamana bağlıdır (5, 6).

Reaktivatör olarak ilk kez 1956'da Hiraki ve arkadaşları oksimlere kullanmıştır. Pralidoksim (2-pyridine aldoksime, PAM), Obidoksim, HI-6, Trimedoksim (TMB-6) deneysel insan çalışmalarında incelenmiş olup ilk ikisi tedavi amaçlı kullanılmaktadır. PAM bugün dünyada en sık kullanılan oksimdir. Chloride ve mesylate olmak üzere iki formu vardır (13, 24).

Oksimler, aldoksim ve buna bağlı kuaternar nitrojen grubu içeren bileşiklerdir. Kuaternar nitrojen grubu, baskılanmış AChE'nin yenilenmesinde önemli bir etmendir (37). Oksimler, AChE -OF kompleks haline geldiğinde etkisizdir, bu nedenle yaşlanma oluşmadan önce ilk 24-36 saati içinde verilmelidir (24).

PAM'ın etkisi nöromusküler kavşakta belirgindir. Muskarinik bulguları geri çevirmez, kuaternar nitrojen grubu kan-beyin geçişini sınırlar. Etkisini periferik sinir sisteminde gösterir. Bununla birlikte hızlı verildiğinde nöbet, şuur bozukluğu yapabilir. AChE'yi geçici olarak baskılar ve hafif kolinerjik etkiler oluşturur, kas-sinir kavşağında geçici engeller ve solunum merkezini baskılayabilir (8, 13, 38). Yan etkileri düşük dozlarda azdır, %20-30'u değişmeden esas olarak böbrek yolu ile atılır. PAM'ın teratojenik ve mutajenik olmadığı hayvan ve laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir (24).

Pralidoksim Uygulama Şekilleri

PAM uygulama dozu ve etkinliği ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Bazı çalışmalarda yüksek doz infüzyon tedavisinin düşük doza göre mekanik ventilasyon ve yoğun bakım süresini kısalttığı ve solunum kas paralizisinde etkili olduğu gösterilmiştir (39, 40).

PAM ağızdan, venöz yoldan, kas içinden, deri altından ve dil altından uygulanabilir. önerilen başlangıç dozu yetişkinlerde 1-2 gr'dır. Bu doz venöz yoldan 100 mL %0.09 sodyum klorid içinde uygulanır. Hızlı verilmesi (>200 mg/dakika) solunum ve kalp durmasına neden olur. Bu başlangıç dozları kas seyirmeleri ve güçsüzlüğü devam ediyorsa 1. saatte tekrarlanır. Zehirlenme bulgularının devam ettiği süre boyunca 3-8 saat ara ile ek dozlar uygulanır (38).

Diğer bir yol yükleme dozunun ardından sürekli infüzyon tedavisidir. Bu yolun çocuklarda ve yetişkinlerde güvenli ve PAM'ın minimum etkin konsantrasyonunu sürdürmede etkili olduğunu bildirilmiştir (13). Yetişkinlerde sürekli infüzyon tedavisi 250-500 mg/saattir. Hastanın klinik bulgularına göre doz ayarlanır (5).

Organofosfat Zehirlenmesinde Ek Tedaviler

Diazepam: Zehirlenmeye bağlı nöbet tedavinde ilk seçenektir. Sinir gazlarıyla oluşan zehirlenmelerde nöbet sık görülür. Hayvan çalışmalarında sinir gazlarıyla (sarin, somon, tabun) olan zehirlenmelerin tedavisinde oksimlerle diazepam verilmesi sağ kalımı arttırdığı, nöbet ve nöropati sıklığını azalttığı görülmüştür. Diazepam aynı zamanda OPP'lerin neden olduğu nöbetlerde beyin hasarını azaltmaktadır (6, 36).

Gacyclidine: Gacyclidine antiglutamerjik bileşiktir. EEG kayıtları ve klinik gözlemlerde somon gazının indüklediği nöbetleri ve motor konvulsyonları önlediği görülmüştür. Ayrıca hayvanlarda somon temasından sonra üç hafta nöropatolojiyi önlediği gözlenmiştir. Bu ilacın günümüzde insanlarda farklı nöroprotektif endikasyonlarda kullanımı için klinik denemeleri yapılmaktadır (6).

Magnesium sulfat: Ligand bağlı kalsiyum kanallarını kapatarak, presinaptik terminalden asetilkolin salınımını azaltır, böylece kas sinir kavşak işlevi iyileşir ve NMDA (N-methyl D-aspartate) reseptör aktivasyonu SSS'nin aşırı uyarılması azalır. Magnesium sülfat ayrıca OP'un Na-K ATPaz üzerindeki direkt inhibisyon etkisini engeller. Zehirlenen hastalarda taşikardi ve hipertansiyon görülebilir, bu durumda taşikardiyi önlemek için β blokör kullanıldığında α aktivite engellenmediği için şiddetli hipertansiyon ayrıca bronkokonstrüksiyon gelişebilir. Hayvan çalışmasında bu durumda magnezyum infüzyon uygulanması ile mükemmel sonuçlar alınmıştır (13, 36, 41).

Klonidin: Alfa 2 adrenerjik reseptör agonisti klonidin presinaptik terminalden asetilkolin sentez ve salınımını azaltır. Hayvan çalışmalarında özellikle atropin ile birlikte kullanıldığında faydalı olduğu gösterilmiştir fakat insanlardaki etkisi belirsizdir (13, 36).

Sodyum bikarbonat: Brezilya ve İran'da OF zehirlenmesinde oksim yerine bazen sodyum bikarbonat kullanılmıştır. Hayvan çalışmasında pH'nın yükselmesinin (7.45-7.50) sonuçları düzelttiği gösterilmiştir, fakat mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte insanlardaki kullanımı ile ilgili kanıtlar yetersizdir (6, 36).

Kanın OPP'lerden arındırılması: Diğer bir tedavi seçeneğidir. Bu amaçla uygulanan hemodiyaliz ve hemofiltrasyonun etkinliği belirsizdir. Çin'de yapılan bir çalışmada Dichlorvos ile zehirlenme sonrasında hemofiltrasyonun faydalı olduğu görülmüş, bunun nedeni ise yağda çözünürlüğünün düşük olması ile nispeten küçük volüme dağılmasına bağlıdır (36).

Taze donmuş plazma (TDP): Yapılan bir çalışmada TDP'nin serum BuChE düzeyini artırdığı ve IMS gelişimini engellediği böylece mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir. Özellikle PAM verilemeyen hastalarda alternatif tedavi olarak önerilmektedir (42).

Rekombinant Bakteriyal Fosfodiesteraz ve Hidrolazlar: Bu proteinler, OPP'lerin enzimatik yıkımını gerçekleştirir. Yapılan hayvan çalışmalarında serumda bu enzimlerin miktarını yapay olarak arttırmanın bu hayvanları OPP zehirlenmelerine karşı koruduğu görülmüştür. Gelecekte bu enzimler insanlar içinde antidot olarak kullanılabilir. Bunun için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (4, 36).

Yüksek Riskli Gruplar

Gebelik ve Anne Sütü

OP bileşikler plasentayı geçerek fetusda zehirlenmeye neden olur. Fetus hem OP bileşiklere hemde atropine anneden daha duyarlıdır. İran-İrak savaşında Sardasht ve Halabjah'da somon gazı ile zehirlenen gebe kadınlarda mortalitenin fetuslarda anneden daha yüksek olduğu ve fetusun birkaç saat yada birkaç gün içinde öldüğü gözlenmiştir. Bu nedenle zehirlenen gebelerde en kısa sürede kadın doğum konsültasyonu istenmeli fetus değerlendirilmelidir (6).

OP bileşikler anne sütüne geçtiği için zehirlenmede anne sütü en az birkaç gün verilmemelidir (6).

Çocuklar

Çocuklar OPP'lere yetişkinlerden daha duyarlıdır. Ölüm oranları çocuklarda daha yüksektir. Ayrıca atropin ve oksimlere de duyarlıdır. Bu nedenle atropin tedavisi dikkatli uygulanmalıdır, vital bulgular özellikle nabız yakından takip edilir. Nabız sayısı 160 atım/dk'yı geçtiğinde atropin infüzyonu durdurulur, 140 atım/dk'nın altına düştüğünde yeniden başlatılır (6). PAM'ın plazmadan temizlenmesi ve dağılım hacmi çocuklarda fazladır. Bu nedenle PAM tedavisi semptomların şiddetine göre 20-40 mg/kg yükleme dozunda 15-30 dakikada uygulanır. Sonrasında plazma konsantrasyonunu >4 mg/L sürdürmek için 10-20 mg/kg/saat infüzyon şeklinde devam edilir (6, 43).

Yaşlılar

Diğer yetişkin yaş gruplarına göre yaşlı insanlar OPP'lere daha duyarlıdır, morbidite ve mortalite daha yüksek bulunmuştur. Çoklu organ yetmezliği ve komplikasyonlar daha sıktır. Atropin, oksim, diazepam ve diğer ilaçlar daha dikkatli uygulanmalıdır (6).

Intermediate Sendrom Tedavisi

IMS kolinerjik kriz tedavisi alan hastada iyileşme döneminde ani solunum güçlüğü olarak ortaya çıkar. Bu nedenle zehirlenen tüm hastalar 5 gün hastanede gözlenmelidir. Solunum yetmezliğinin hızlı ve etkili yönetimi IMS tedavisinin temel taşıdır. Hastalarda takipne, yardımcı solunum kasların kullanımı, azalan tidal volume bağlı oksijen saturasyonunda azalma görülür. Erken dönemde oksijen desteği verilir. Klinik ve biyokimyasal olarak solunum yetmezliği ve hipoksi varsa hasta mekanik ventilatöre bağlanır. Bu nedenle zehirlenen hastalar mekanik ventilatörün olduğu yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Mekanik ventilatördeki hastanın huzursuzluğunu gidermek için diazepam verilebilir. Hastanın kendiliğinden nefes alma yetisi günlük olarak değerlendirilmelidir. Sık kan gazı takibi ile ventilatör ayarları düzenlenmelidir. Akut kolinerjik krizde başlanan PAM 1 gr/gün olarak hasta iyileşinceye kadar devam etmelidir. Çoğu OP

bileşiği ve metabolitlerinin %80-90'nı 48 saat içinde vücuttan atılmasına rağmen Fenthion ve Fenitrothion gibi bileşikler daha uzun süre kalır. Bu nedenle atropin tedavisine midriasis ve en az 100atım/dk nabız olacak şekilde devam edilmelidir. Tam iyileşme yeterli solunum desteği ile 4-21 gün içinde olur (5, 6, 24).

IMS sırasında ağır ishal gelişebilir. Bu durumda sıvı ve elektrolit kayıpları yakın takip edilmelidir (6).

Sonuç

Organik fosforlu pestisit zehirlenmeleri ölüme neden olabilir. Morbidite ve mortalitenin engellenmesi için erken tanı ve tedavi şarttır. Zehirlenen hastalarda yeterli solunum ve dolaşım sağlanmalı, antidot tedavi yeterli dozda ve gecikmeden uygulanmalı, gelişecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalı ve tedavinin her aşaması yakın takip edilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Özcan N, İkcinoğulları D. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu Özeti. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009; 66: 29-58.
- Flomenbaum NE. Pesticides: An Overview with a Focus on Principles and Rodenticides Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA. Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank's Toxicologic Emergencies 8th Edition, Newyork: McGraw-Hill co, 2006;1469-77.
- Robey CW, Meggs WJ, section 15: Toxicology,chapter 195: Pesticides. Tintinalli JE, Stapczynski JS,Cline MD, Ma JO, Cydulka RK, Merckler GD. Tintinalli's Emergency Medicine 7th New York: McGraw-Hill CO 2010: 15(195): 1297-305.
- Demirdöğen BC. Organophosphate pesticide poisonings and the role of serum paraoxonase 1 (pon1) enzyme in organophosphate metabolism review. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2010; 67: 97-112.
- Clark RF. Insecticides: Organic Phosohorus Compounds and Carbamates. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA. Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank's Toxicologic Emergencies 8th Edition, Newyork: McGraw-Hill co, 2006; 1497-512.
- Balali-Mood M, Balali-Mood K. Neurotoxic disorders of organophosphorus compounds and their managements. *Arch Iran Med* 2008; 11: 65-89.
- Bajgar J. Laboratory diagnosis of organophosphates/nerve agent poisoning klin. *Biochem Metab* 2005; 13: 40-7.
- Karalliedde L, Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J Anaesth* 1989; 63:736-50. [CrossRef]
- Joshi S, Biswas B, Malla G. Management of organophosphorus poisoning. Update in Anaesthesia 2005; 19: 1-2. http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u19/u1913_01.htm
- Nagami H, Nishigaki Y, Matsushima S, Matsushita T, Asanuma S, Yajima N, et al. Hospital-based Survey of Pesticide Poisoning in Japan, 1998--2002. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11: 180-4.
- Abdollahi M, Jalali N, Sabzevari O, Hoseini R, Ghanea T. A retrospective study of poisoning in Tehran. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 387-93. [CrossRef]
- van der Hoek W, Konradsen F. Risk Factors for Acute Pesticide Poisoning in Sri Lanka. *Trop Med Int Health*. 2005; 10: 589-96. [CrossRef]
- Karalliedde L. Organophosphorus Poisoning and Anaesthesia. *Anaesthesia*. 1999; 54: 1073-88. [CrossRef]
- Casey P, Vale JA. Deaths from Pesticide Poisoning in England and Wales: 1945-1989. *Hum Exp Toxicol*. 1994; 13: 95-101. [CrossRef]
- Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, İkizceli I, Avsarogullari L, Ozkan S, et al. Acute Organophosphate Poisoning in University Hospital Emergency Room Patients *Intern Med*. 2007; 46: 965-9.
- Sungur M, Güven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning *Critical Care* 2001; 5: 211-5. [CrossRef]
- Soummer A, Megarbane B, Boroli F, Arbelot C, Saleh M, Moesch C, et al. Severe and Prolonged Neurologic Toxicity Following Subcutaneous Chlorpyrifos Self-administration: a case report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011; 49: 124-7. [CrossRef]
- Güven M, Unlühizarci K, Gökteş Z, Kurtoğlu S. Intravenous Organophosphate Injection: an Unusual Way of Intoxication. *Hum Exp Toxicol*. 1997; 16: 279-80. [CrossRef]
- Eddleston MF, Mohamed JOJ, Davies P Eyer, F Worek, MHR, Sheriffand NA. Buckley Respiratory Failure in Acute Organophosphorus Pesticide Self-poisoning *Q J Med* 2006; 99: 513-22.
- Eddleston M. The Pathophysiology of Organophosphorus Pesticide Self-poisoning is not so simple. *Neth J Med*. 2008; 66: 146-8.
- Fiori G, Saglino V, Bertini F, Domenighetti G, Mombelli G. Severe Poisoning with the Organophosphorus Insecticide Thionazine--2 cases with the Development of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) *Schweiz Med Wochenschr*. 1987; 117: 399-401.
- Kass R, Kochar G, Lippman M. Adult;Respiratory Distress Syndrome from Organophosphate Poisoning. *Am J Emerg Med*. 1991;9: 32-3. [CrossRef]
- Taira K, Aoyama Y, and Kawamata M. Long QT and ST-T Change Associated with Organophosphate Exposure by Aerial Spray. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2006; 22: 40-5. [CrossRef]
- Jokanovic M, Stukalov PV, Kosanovic M. Organophosphate Induced Delayed Polyneuropathy. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2002; 1: 593-602. [CrossRef]
- Lee WC, Yang CC, Deng JF, Wu ML, Ger J, Lin HC, et al. The clinical significance of hyperamylasemia in organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36 (7):673-81 [CrossRef]
- Singh S, Bhardwaj U, Verma SK, Bhalla A, Gill K. Hyperamylasemia and acute pancreatitis following anticholinesterase poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2007; 26: 467-71. [CrossRef]
- Harputluoğlu MM, Demirel U, Alan H, Ateş F, Aladağ M, Karıncaoğlu M, et al. Pancreatic pseudocyst development due to organophosphate poisoning. *Turk J Gastroenterol*. 2007; 18: 122-5.
- Panieri E, Krige JE, Bornman PC, Linton DM. Severe necrotizing pancreatitis caused by organophosphate poisoning. *J Clin Gastroenterol*. 1997; 25: 463-5. [CrossRef]
- Roeyen G, Chapelle T, Jorens P, de Beeck BO, Ysebaert D. Necrotizing pancreatitis due to poisoning with organophosphate pesticides. *Acta Gastroenterol Belg*. 2008; 71: 27-9.
- Gokel Y. Subarachnoid Hemorrhage and Rhabdomyolysis Induced Acute Renal Failure Complicating Organophosphate Intoxication. *Ren Fail*. 2002; 24: 867-71. [CrossRef]
- Volk O, Reith S, Saehn C, Hars P, Bach D, Klues HG. Attempted suicide by intravenous injection of metasytostox. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2002; 37: 280-3. [CrossRef]
- Futagami K, Hirano N, Imori E, Motomura K, Ide M, Kataoka Y, Araki H, Gomita Y, Oishi R. Severe Fenitrothion Poisoning Complicated by Rhabdomyolysis in Psychiatric Patient. *Acta Med Okayama*. 2001; 55: 129-32.
- Santos RP, Cavallare MJ, Puga FR, Narciso ES, Pelegrino JR, and Calore EE. Protective Effect of Early and Late Administration of Pralidoxime against Organophosphate Muscle Necrosis *Ecotoxicology and environmental Safety* 2002; 53: 48-51.
- Roberts DM, Aaron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning *BMJ* 2007; 334: 629-34. [CrossRef]
- Robenshtok E, Luria S, Tashma Z, Hourvitz A. Adverse Reaction to Atropine and the Treatment of Organophosphate Intoxication. *IMAJ* 2002; 4: 535-9.
- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Andrew H Dawson. Management of Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning. *The Lancet*, 2008; 371: 597-607. [CrossRef]

37. Patocha J, Cabal J, Kuca K, Jun D. Oxime Reactivation of Acetylcholinesterase Inhibited by Toxic Phosphorus Esters: in Vitro Kinetics and Thermodynamics. *Journal of Applied Biomedicine* 2005; 3: 91-9.
38. Howland MA, Pralidoxime Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, et al. S. Goldfrank's Toxicologic Emergencies 7th Edition, New York: McGraw-Hill co, 2002; 1361-5.
39. Jeong ST, Lee JK, Lee BG, Wi JS, Chun BJ, Heo T, Min YI. Effect of High-dose Pralidoxime in Organophosphate Intoxication. *J Korean Soc Emerg Med*. 2004; 5: 360-7. Korean.
40. Zheng G, song S, Li M. Comparison on Effects Between Concentrated Dose and Non-concentrated Dose Pralidoxime Chloride on Respiratory Muscle Paralysis in Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2000; 39: 655-7
41. Petroianu G, Ruefer R. Beta-blockade or Magnesium in Organophosphorus Insecticide Poisoning. *Anaesthesia and Intensive Care* 1992; 20: 538-9.
42. J Güven M, Sungur M, Eser B, Sari I, Altuntaş F. The Effects of Fresh Frozen Plasma on Cholinesterase Levels and Outcomes in Patients with Organophosphate Poisoning. *Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42: 617-23. [\[CrossRef\]](#)
43. Schexnayder S, James LP, Kearns GL, Farrar HC. The Pharmacokinetics of Continuous Infusion Pralidoxime in Children with Organophosphate Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998; 36: 549-55. [\[CrossRef\]](#)