



# Organik Fosfor Zehirlenmeleri

Muhammet GÜVEN\*

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, KAYSERİ

## Organophosphorus Poisonings

**Key Words:** Organophosphorus, Poisoning, Insecticide, Atropine, Oxime.

**Anahtar Kelimeler:** Organik fosfor, Zehirlenme, İnsektisit, Atropin, Oksim.

Organik fosfor bileşikleri tüm dünyada yaygın olarak tarımda, evlerde, bahçelerde ve veterinerlikte kullanılmaktadır. Ayrıca, kimyasal silah yapımında da kullanılmaktadırlar. Oldukça toksiktirler ve hayatı tehdit edebilirler. Mortalitesi oldukça yüksektir ve genellikle gecikmiş veya uygunsuz tedavinin sonucudur. Her yıl dünyada 100.000'den fazla kişi bu bileşiklerle zehirlenmektedir. İntihar amaçlı girişimlerin yaklaşık %30'u ölümlle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde en sık zehirlenme nedenlerinden birisidir. Yoğun bakım tedavisi gerektiren zehirlenmeler içerisinde ön sıralarda yer almaktadırlar. Zehirlenmeler tarım işçilerinde ve çocuklarda yaygındır. Kolay elde edilebil-

dikleri için intihar amaçlı olarak sık başvuru-  
lan bileşiklerdir<sup>[1-4]</sup>.

Organofosfatlar fosforik asit ve fosfotioik asit türevleridir. Bileşiklerin toksikokinetikleri ve toksikodinamikleri yan zincirler tarafından belirlenir. İkiyüzden fazla organik fosfor bileşiği mevcuttur<sup>[3,4]</sup>.

## TOKSİKOKİNETİKLER ve ORGANİZMAYA GİRİŞ YOLLARI

Bu bileşikler deri, mukozalar, gastrointestinal sistem, göz ve solunum sisteminden hızla emilebilir. Solunum yolu ile zehirlenmelerde belirtiler hızlı başlar. Hastanın ortamdaki uzaklaştırılması etkiyi azaltabilir. Deri yolu ile olan zehirlenmelerde emilim yavaştır, ancak hastaneye daha geç geldikleri için daha ciddi olabilir. Ağız yolu ile alımlar ya yanlışlıkla çocuk ve

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Muhammet GÜVEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 38039, KAYSERİ  
e-mail: mguven@erciyes.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 29.12.2003

Makalenin Kabul Tarihi: 05.01.2004

yaşlılar tarafından alınmasıyla ya da intihar amacıyla alınması şeklinde oluşur. Parenteral alımları ile ilgili olgular bildirilmiştir. İntravenöz (IV) alımlarda bulgular erken başlar ve daha ağır seyreder. Organik fosfor bileşikleri yağ dokusu, karaciğer ve böbrekte dağılır ve birikir. Bileşikler fosfat üzerinde bulunan atomlara göre sınıflandırılırlar. Dört atomu da oksijen içerenlere fosfatlar, kükürt içerenlere fosfotioatlar, azot içerenlere fosforamidler, azot ve kükürt içerenlere fosforamidotioatlar, karbon içerenlere fosfonatlar, karbon ve kükürt içerenlere fosfonotioatlar denmektedir. Fosfotioatlar (P=S) fosfatlardan (P=O) daha lipofiliktir. Bu nedenle yağ dokusunda daha fazla birikim gösterirler. Fosfotioatlar sitokrom P450'ye bağımlı olarak oluşan oksidatif desülfürasyon ile aktif fosfatlara dönüşürler. Bu yüzden bu grupta belirtiler daha geç oluşur. Eğer bileşik yağda çözünen veya metabolik aktivasyon gerektiren gruplardan birinde yer almıyorsa belirtiler 12 saat içinde görülür. Yağ dokusunda depolandıkları için organizmadan uzaklaştırılmaları yavaştır ve daha lipofilik olanlarda birkaç gün alabilir<sup>[4-7]</sup>.

### **TOKSİKODİNAMİKLER ve ETKİ MEKANİZMALARI**

Organik fosfor bileşikleri asetilkolinesteraz (AChE) ve butirikolinesteraz (psödokolinesteraz, BuChE) gibi karboksilik ester hidrolazlar için oldukça güçlü inhibitörlerdir. Esas olarak böceklerin ve memelilerin sinir uçlarında asetilkolinesteraz enzimini fosforile ederek zehirlenmeye neden olurlar. Bu enzimlerin inhibisyonu sonucu asetilkolin (ACh) birikir. Asetilkolin reseptörlerinin sürekli uyarımı ve paralizasyonu sonucu muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkar. Asetilkolinin sinir-düz kas ve sinir-salgı bezi kavşaklarında artması sonucu kas kontraksiyonlarında ve salgılarda artış görülür. İskelet kaslarında seyirmelere (fasikülasyon), santral sinir sisteminde duygusal ve davranışsal bozukluklara, koordinasyon bozukluğu ve solunum baskılanmasına neden olurlar<sup>[1,4,5,8]</sup>.

### **KİMYASAL SINIFLAMA**

Zehirlenmenin derecesi neden olan bileşiğe göre değişiklikler gösterir. Organik fosfor bileşiklerinin yıkımı esas olarak karaciğerde hidroliz ile oluşur ve bileşikler arasında farklılık-

lar gösterir. Bazı organik fosfor bileşiklerinin yıkımları yavaştır ve yağ dokusunda önemli miktarda birikirler. Metilparation ve diazinon gibi bazı bileşiklerin lipid çözünlükleri yüksektir ve yağ dokusundan yeniden salınma bağlı olarak gecikmiş toksisite bulgularına yol açabilirler. Birçok bileşik tionlardan (P=S) oksonlara (P=O) kolaylıkla dönebilirler. Bu dönüşüm doğada oksijen ve ışığın, vücutta ise karaciğer mikrozomlarının etkisi ile oluşur. Oksonlar tionlardan daha toksiktir, fakat oksonlar daha kolay yıkıma uğrarlar<sup>[3-5,8]</sup>.

Farklı kimyasal gruplar organik fosfor düzeylerinin ölçüldüğü laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasında önemlidir. Bu sonuçlar eğer metabolitlerin yerine ana bileşik ölçümü yapılmışsa özellikle önemlidir. Organik fosfor bileşiğinin AChE ile birleşmesinden sonra fosforile olan enzimin bir kısmı oksimler tarafından defosforile (reaktive) edilebilir. Bu süreçte enzim-fosforil bağı fosforil ekinden bir alkil grubunu kaybederek güçlenir. Bu olaya "aging" (yaşlanma) adı verilmektedir. Bu aşamadan sonra oksimler etkisiz kalmaktadır<sup>[3,4,8,9]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre yaptığı sınıflama Tablo 1'de görülmektedir<sup>[5,9,10]</sup>.

### **ETKİ MEKANİZMASI**

#### **Kimyasal Özellikler**

Organofosfat insektisitler normal olarak ester, tiol ester veya fosfor içeren asitlerden elde edilen asit-anhidritlerdir<sup>[3-5]</sup>.

#### **Biyokimyasal Özellikler**

Organik fosfatlar AChE ve diğer kolinesterazlarla (ChE-BuChE) etkileşir. Ancak bu etkileşimin derecesi bileşiğin cinsine, yapısına ve enzimden enzime farklılıklar gösterir. İnhibisyon için bileşiklerin okson (P=O) formunda olması gerekir. Tioatlar (P=S) normalde önemli inhibitörler değildir, fakat oksonlara metabolize olarak aktif hale gelebilirler. Zehirlenme bulgularının ortaya çıkış süresi oksonların dolaşımında artış süresi ile yakından ilişkilidir<sup>[3-5,9]</sup>.

Oksonların AChE'yi baskılaması ilerleyici bir reaksiyondur. Zehirlenme sırasında dolaşan oksonlar başlangıçta artar ve zirve yaparlar. Sonra emilen bileşiğin miktarı ve bazı metabolik faktörlerin etkisi ile azalma gösterirler. Ancak AChE'nin baskılanması bu azalma sırasında da artarak devam eder. Bu nedenle herhan-

**Tablo 1. Organik fosfor bileşiklerinin etkilerine ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılması.**

<b>Sınıf Ia. Aşırı tehlikeli</b>	<b>Kimyasal özellik</b>	<b>Sınıf Ib. Çok tehlikeli</b>	<b>Kimyasal özellik</b>
<i>Chlorfenvinphos</i>	Fosfat	<i>Azinphos-ethyl</i>	Fosfonotiyonat
<i>Coumaphos</i>	Fosfotiyat	<i>Azinphos-methyl</i>	Fosfotiyat
<i>Demeton</i>	Fosfotiyat	<i>Bromophos-ethyl</i>	Fosfotiyat
<i>Disulfoton</i>	Fosfotiyat	<i>Demeton-S-methyl</i>	Fosfotiyat
<i>Ethoprophos</i>	Fosfotiyat	<i>Dichlorvos</i>	Fosfat
<i>Fenamiphos</i>	Fosforamid	<i>Dicrotophos</i>	Fosfat
<i>Fensulfotiyon</i>	Fosfotiyat	<i>Fenthion</i>	Fosfotiyat
<i>Fonophos</i>	Fosfonotiyonat	<i>Isofenphos</i>	Fosforamidotiyonat
<i>Leptophos</i>	Fosfonotiyonat	<i>Methamidophos</i>	Fosforamidotiyonat
<i>Mephosfolan</i>	Fosforamid	<i>Methodathion</i>	Fosfotiyat
<i>Mevinphos</i>	Fosfat	<i>Monocrotophos</i>	Fosfat
<i>Parathion</i>	Fosfotiyat	<i>Omethoate</i>	Fosfonotiyonat
<i>Parathion-methyl</i>	Fosfotiyat	<i>Pirimphos-ethyl</i>	Fosfotiyat
<i>Phorate</i>	Fosfotiyat	<i>Propetamphos</i>	Fosforamidotiyonat
<i>Phosfolan</i>	Fosfonoamidotiyonat	<i>Thiometon</i>	Fosfotiyat
<i>Phosphamidon</i>	Fosfat	<i>Triazophos</i>	Fosfonat
<i>Prothoate</i>	Fosfotiyat	<i>Vamidothion</i>	Fosfotiyat
<i>Sulfotep</i>	Fosfotiyat		
<i>TEPP</i>	Fosfat		
<i>Terbufos</i>	Fosfotiyat		
<i>Trichloronat</i>	Fosfonotiyat		
<b>Sınıf II. Orta derecede tehlikeli</b>	<b>Kimyasal özellik</b>	<b>Sınıf III. Hafif tehlikeli</b>	<b>Kimyasal özellik</b>
<i>Chlorpyrifos</i>	Fosfotiyat	<i>Acephate</i>	Fosforamidotiyonat
<i>Diazinon</i>	Fosfotiyat	<i>Bromophos</i>	Fosfotiyat
<i>Dichlofenthion</i>	Fosfotiyat	<i>Malathion</i>	Fosfotiyat
<i>Dimethoate</i>	Fosfotiyat	<i>Pirimiphos-methyl</i>	Fosfotiyat
<i>Ethion</i>	Fosfotiyat	<i>Trichlorfon</i>	Fosfonat
<i>Fenitrothion</i>	Fosfotiyat		
<i>Phosmet</i>	Fosfotiyat	<b>Sınıf IV. Akut tehlike olasılığı yok</b>	<b>Kimyasal özellik</b>
<i>Phoxim</i>	Fosfonoamidotiyonat	<i>Chlorphoxim</i>	Fosfotiyat
<i>Profenofos</i>	Fosfotiyat	<i>Chlorpyrifos methyl</i>	Fosfotiyat
<i>Prothiofos</i>	Fosfotiyat	<i>Temephos</i>	Fosfotiyat
<i>Sulprofos</i>	Fosfotiyat	<i>Tetrachlorvinphos</i>	Fosfat

gi bir zamanda ölçülen okson düzeyleri ile inhibisyonun derecesi arasında ilişki bulunmayabilir. İnhibisyon kümülatif bir etkinin sonucudur. Bileşiğin büyük çoğunluğu organizmadan atılıncaya kadar bu ilerleyici inhibisyon devam edebilir. Oksonların organizmadan te-

mizlenme hızı bileşiğin özelliğine göre farklılıklar gösterir. Diklorvos birkaç saatte temizlenirken, klorpirifos, dimetoat gibi lipofilik fosforotiyatlarda yağ dokusundan yeniden dağılım nedeniyle inhibisyon günlerce devam edebilir<sup>[3-5,8,9]</sup>.

Enzimnin reaktivasyonu spontan gelişen bir olaydır. Çok az miktarda nöral asetilkolin bile yaşamsal fonksiyonları sürdürmek için yeterli olabildiği için bu reaksiyon önemlidir. Enzimnin yeniden aktivasyonu deasetilasyon ve defosforilasyon ile olur. Reaktivasyonun hızı bileşiğin kimyasal yapısı ile yakından ilişkilidir. Dimetil fosforil AChE'nin spontan reaktivasyonu oldukça hızlıdır (yaklaşık yarı ömrü bir saat). Bu yüzden diklorvos gibi dimetil fosforil insektisitler vücuttan oldukça hızlı bir şekilde uzaklaştırılırlar. Buna karşılık paration ve diazinon gibi dietil fosforil grubu insektisitlerde yarılanma ömrü uzamaktadır. Protifos gibi bir alkil grubuna sahip olup sülfür ile fosfora bağlanan çok az bileşikte reaktivasyon daha hızlı olabilir. N-alkil fosforamidat grubu bileşiklerin ise spontan reaktivasyonunun olmadığı kabul edilmektedir<sup>[3-5,8,9]</sup>.

AChE'nin reaktivasyonu hidrolitik bir reaksiyondur. Bu reaksiyon oksimlerle hızlandırılabilir. Reaktivasyonun derecesi inhibe olan enzimin kimyasal yapısına (dimetil fosforil veya dietil fosforil), reaktivatörün yapı ve konsantrasyonuna ve zamana bağlıdır. Ancak bu her zaman konsantrasyona bağlı gelişmeyebilir. Çünkü oksimler enzimi fosforil-enzim-oksime kompleksine dönüştürür. Bu kompleks enzim için potent bir inhibitördür. Ancak stabilitesi iyi olmadığı için çabuk kaybolur. Dolayısıyla tekrar inhibisyon bulguları ortaya çıktığında bu komplekse bağlamaktan çok, reinhibisyon düşünülmelidir. Yine de bazen oksim enjeksiyonu kolinerjik krizlere yol açabilmektedir<sup>[3-6,8,9]</sup>.

Yaşlanma olayı zamana bağımlı gelişen bir olaydır ve nükleofilik ajanların reaktive etme yeteneğinin kaybını ifade eder. Bu olay pH, ısı veya kimyasal bileşiğin yapısı ile ilişkilidir<sup>[3-5,8,9]</sup>.

### KLİNİK BULGULAR

Organofosfat zehirlenmelerinde klinik belirtileri ve bulgular asetilkolinin sinir kavşaklarının birikiminin yansımalarıdır<sup>[1,8,11]</sup>.

Asetilkolin parasempatik sinir sistemi, sempatik sinir sisteminin otonomik ganglionları ve motor son uçlarda transmitter olarak görev alır. Bu kolinerjik reseptörler veya sinapslar muskarinik (kalp, düz kaslar ve salgı bezleri) ve nikotinik (otonom ganglionlar ve motor son uçlar) olarak ayrılırlar. Klinik bulgular muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi bulguları olarak ayrılırlar<sup>[1,3,8,11]</sup>.

### Muskarinik Bulgular

Muskarinik bulgular bronş sekresyonlarında artış, aşırı terleme, tükürük artışı, göz yaşarması, miyozis, bronkokonstrüksiyon, karın ağrıları, bradikardi ve sık idrara çıkma şeklindedir<sup>[1,3,11-13]</sup>.

### Nikotinik Bulgular

Nikotinik bulgular fasikülasyon, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve paralişi şeklindedir. Bazen solunum kasları ve diyafram paralizisi de görülebilir. Nadiren kan basıncında yükselme ve taşikardi de olabilir<sup>[1,3,5,11-13]</sup>.

### Santral Sinir Sistemi Bulguları

Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor ve anksiyete görülebilir. Ayrıca, konfüzyon, psikoz, konvülsiyon ve koma gelişebilir. Solunum merkezi depresyonuna yol açabilir. Bu bulgular genellikle ağır olgularda görülmektedir. Olasılıkla lipofilik bileşiklerin merkezi nöronlara girişine bağlıdır<sup>[1,3,5,11-13]</sup>.

### İntermediate Sendrom

Bu sendrom mekanik ventilasyondan ayrılan hastaların yaklaşık %10-40'ında görülmektedir. Yayınladığımız bir makalede olgularımızda %19 kadar intermediate sendrom görüldüğünü belirledik. Bu sendrom solunum kaslarının yorgunluğu ile birlikte solunum fonksiyonunun azalması veya kaybını ifade eder. Özellikle lipofilik özelliği yüksek bileşiklere bağlı görülmektedir. Eğer hemen ölüme yol açmazsa birkaç gün içerisinde gerileme görülebilir. Sendromun nedenleri tartışmalıdır. Ancak bazı faktörler suçlanmaktadır<sup>[1,5,14]</sup>:

1. Ağır olgularda dolaşan oksonlara bağlı uzamış inhibisyon,
2. Oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi,
3. Uzamış nikotinik uyarının neden olduğu fonksiyonel paralişi,
4. Yetersiz oksim tedavisi

Bazı hayvan çalışmalarında motor plakta ve iskelet kasında lokal nekrotik hasar oluşabileceği gösterilmiştir. Ancak De Bleeker ve arkadaşları intermediate sendromu gelişiminin uzamış kolinesteraz inhibisyonuna eşlik ettiğini, kas biyopsileri ile gösterilen kas nekrozuna bağlı olmadığını bulmuşlardır<sup>[14]</sup>. Yazarlar bunun en iyi açıklamasının pre ve postsinaptik kas iletiminin bozulması olabileceğini belirt-

mişlerdir. Bazı araştırmacılar elektrofizyolojik bozukluğun oksim tedavisi ile düzeldiğini ve elektrofizyolojik monitörizasyonla bu etkinin gösterilebileceğini bildirmektedir<sup>[5,14,15]</sup>.

### **Gecikmiş Polinöropati**

Bu komplikasyon çok az organik fosfor bileşiminde görülmektedir. Uygun tedavi alan hastaların çoğunda bu olay görülmemektedir. Genellikle organik fosfor bileşimine maruz kalınmasından sonraki 14-28. günlerde görülmektedir. Periferik kas güçsüzlüğü simetrik ve duysal bozukluk eşlik edebilir. Ancak duysal bozukluk motor bozukluktan daha hafiftir. Bu olaydan sinir dokusunda bulunan nöropati "target" esteraz (NTE) enziminin fosforilasyonu sorumlu olabilir. NTE membrana bağlı yüksek katalitik esteraz aktivitesine sahiptir. Ancak fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir<sup>[4,5,16-18]</sup>.

Organik fosfor bileşiklerinde AChE (nörotoksik bileşikler) inhibisyonu veya NTE (nörotoksik bileşikler) fosforilasyonu daha belirgin olabilir. Hastalarda ağır basan bulgulara göre nörotoksik veya nöropatik bileşiklerle zehirlenme olduğu sonucuna varılabilir. Paraokson ve malaokson daha çok nörotoksik, mipafoks ise daha çok nöropatik etkilere sahiptir<sup>[4,5,16-18]</sup>.

### **Organofosfat Bileşiklerinin Diğer Etkileri**

**İmmünite:** Organik fosfor bileşikleri immün sistem üzerine yan etkilere sahip olabilir. Parationun farelerde koyun eritrositlerine karşı IgM ve IgG cevabını baskıladığı gösterilmiştir. Baskılanma kolinerjik cevap oluşturan dozlarda gözlenmiştir. Bu etkinin nedeni asetilkolinin immün sistem üzerine olan direkt etkileri veya toksik kimyasal stresin bir sonucu olabilir. Organik fosfor ile ilgili işlerde çalışanlarda nötrofil kemotaksisinin bozulduğu bulunmuştur. Ayrıca, organofosfat toksisitesine bağlı olarak grip benzeri bulgular bildirilmiştir. Daha önce yaptığımız bir çalışmada lökositozun sık bir bulgu olduğunu ve lökosit düzeyindeki değişikliklerle klinik seyir arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştik. Lökosit düzeyi normal olanlarda veya takipte normale inenlerde prognoz daha iyi, lökosit düzeyi yüksek olan veya takipte yükselenlerde kötü olarak bulunmuştur<sup>[16,19-21]</sup>.

**Metabolizma ve endokrin:** Hiperglisemi sık rastlanılan bir özelliktir. Bazı hastalarda non-ketotik hiperozmolar koma ve glikozüri bildi-

rilmiştir. Zehirlenme sırasında pankreatit gelişimi olabilir. Bazı hastalarda hiperpotasemi gösterilmiştir. Zehirlenme hormonları üzerine de etkiler göstermektedir. Kolinesteraz inhibitörlerinin hipofiz-tiroid ve hipofiz-adrenal aksı değiştirdiği gösterilmiştir. ACTH'nin diürenal ritminin bozulduğu ve zehirlenme sırasında serum düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde kortizol ve prolaktin düzeyleri de yükselmektedir. Bunun nedeni yapılarının artması veya yarı ömürlerinin azalması olabilir. Tiroid fonksiyonları üzerine farklı etkiler görülebilir. Ratlarda malationa bağlı T3 ve T4 düşüklüğü ve TSH yüksekliği gösterilmiştir. Daha önce ötiroid hasta sendromunun hastaların yaklaşık %32'sinde görüldüğünü rapor etmiştik. Bu etkilerin nedeni stres, asetilkolinin direkt etkileri veya organik fosfor bileşiminin direkt etkileri olabilir<sup>[16,22]</sup>.

**Kalp:** Hipotansiyon, hipertansiyon, aritmi ve ani kardiyak ölümler sıktır. Bu komplikasyonların nedeni hipoksi, metabolik asidoz ve elektrolit bozuklukları olabilir. Artan asetilkolin muskarinik M2 reseptörleri ile etkileşip negatif inotropik etki gösterebilir. EKG değişiklikleri görülebilir ve genellikle atropine cevap vermez. Uzamış QT kötü prognoz göstergesidir<sup>[1,16,23,24]</sup>.

**Üreme:** Hayvan çalışmaları gebelik sırasında organik fosfor bileşimine maruz kalmanın prenatal ve postnatal ölümlere ve konjenital anomalilere yol açtığı gösterilmiştir. Ancak ikinci trimestirden sonra normal doğum gerçekleşme olasılığı yüksektir<sup>[16,25]</sup>.

Organik fosfor zehirlenmeleri bunların dışında da etkiler gösterebilir. Çeşitli dokularda çok sayıda karboksiesteraz vardır. Bunların inhibisyonu çeşitli bulgulara yol açabilir.

Zehirlenme sırasında bilateral vokal kord paralizisi, izole bilateral larengeal sinir paralizisi ve termoregülatuar merkezin bozulmasına bağlı hipotermi görülebilir. Uzun süreli temas optik fonksiyonları bozabilir. Ayrıca, artrit ve serebellar ataksi de bildirilmiştir<sup>[16]</sup>.

En sık karşılaşılan bulgular miyozis, bilinç değişikliği, hipersekresyon, fasikülasyon ve bradikardi şeklindedir.

### **TANI**

Deneyimsiz doktorlar için tanı zor olabilir. Tanının birincil ögesi anamnezdır. Çoğu olguda alınan veya maruz kalınan bileşiğin ismini öğ-



renmek olasıdır ve bu durumda tanı koymak kolaydır. Doktor bileşiğin ismini öğrenmek veya ambalajını görmek için ısrarcı olmalıdır. Çünkü her insektisit organik fosfor değildir ve her kolinesteraz inhibitörü de organik fosfor değildir. Ancak diğer olgularda tanı koymak zor olabilir. Klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları tanı koymak için yardımcı olarak kullanılabilir.

#### **Klinik Tanı**

Kolinerjik bulgular tanı koydurucudur. Ancak bazı olgularda nikotik etkiler muskarinik bulguları maskeleyebilir. Amanita muscaria ve karbamat zehirlenmelerinin de benzeri bulgular yapabileceği unutulmamalıdır. Organik fosfor bileşiklerinin kokuları oldukça tipiktir. Deneyimli bir doktor nefes kokusu, mide sıvısının kokusu veya giysilerin kokusundan tanı koyabilir<sup>[1,4,11,12,26]</sup>.

#### **Laboratuvar Tanısı**

Organik fosfor bileşiklerinin kandan veya mide sıvısından belirlenmesi tanı koydurucudur. Ancak zor, pahalı bir yöntemdir ve bunu yapabilen merkez sayısı çok azdır. Daha çok araştırma amacıyla yapılmaktadır. Eritrosit kolinesterazının ölçümü hem tanı hem de prognoz hakkında yardımcı olur. Plazma kolinesteraz (psödokolinesteraz) ölçümü daha kolaydır ve tanı koymada yardımcı olabilir. Bazı hastalarda normal bulunabilir. Tanıyı doğrulamak için seri ölçümler gerekir. Ayrıca, kronik maruz kalma durumlarının takibinde de yardımcı testlerdir. Elektrofizyolojik çalışmalar özellikle intermediate sendrom tanısı için gerekebilir. Olguların takibi için en uygun testin asetilkolinesteraz ölçümü olduğu söylenebilir<sup>[1,3-5,11,12]</sup>.

#### **Diğer Laboratuvar Bulguları**

Organik fosfor zehirlenmelerinde çok değişken laboratuvar sonuçları ile karşılaşmak olasıdır. Hiperglisemi sıktır ve olasılıkla katekolamin salınımının artışına bağlıdır. Oksidatif dokü hasarı nedeniyle laktat dehidrogenaz (LDH) artışı olabilir. Lökositoz sık karşılaşılan diğer bir bulgudur<sup>[1,11-13,21,26]</sup>.

#### **Farmakolojik Tanı**

Organik fosfor zehirlenmesinden şüphelenilen olgularda laboratuvar testleri yoksa 1 mg atropin IV verilir. Antikolinerjik bulgular gelişmezse antikolinesteraz zehirlenmesinden şüphelenilebilir<sup>[5]</sup>.

#### **İZLEM**

Hastaların izlemi için aşağıdaki göstergeler seçilebilir.

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

Klinik bulgular ve plazma kolinesterazının izlenmesi diğer yöntemlere göre daha kolay ve ucuzdur. Ancak hastanın gerçek durumu hakkında her zaman tam bilgi vermeyebilir.

Bu göstergelerin yanında kan şekeri ve lökosit düzeyinin izlenmesi yardımcı olabilir. Ancak klinik göstergelerle birlikte kullanılmıdır<sup>[1,3,21,27]</sup>.

#### **TEDAVİ**

##### **Genel Bakım ve Destekleyici Tedavi**

Genel tedavi prensipleri tüm akut zehirlenmelerde benzerdir.

1. Hastada bileşikle temasın sonlandırılması,
2. Kontamine giysilerin çıkarılması,
3. Deri ve gözlerin yıkanması,
4. Dolaşım ve solunum yolunun açıklığının sağlanması,
5. Semptomatik tedavi,
6. Nöbetlerin kontrol altında tutulması,
7. Monitörizasyon<sup>[1,5,16,28]</sup>.

Hastanın solunum yolunun devamlılığının sağlanması gerekir. Gerekirse entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Ancak ağızdan ağıza solunum yaptırılmamalıdır. Bu hastalarda kusma, vokal kord paralizisi ve aspirasyon sık görüldüğünden hastanın başı yükseltilmeli ve yan yatırılmalıdır. Organik fosfor bileşikleri deriden emilebilirler. Bu nedenle deri yolu ile zehirlenenlerde veya oral alım sonrası giysileri kusma sonucu mide içeriği ile bulaşanlarda giysiler çıkarılmalı ve deri sabunlu su ile yıkanmalıdır. Eğer inhalasyon ile zehirlenme oluşmuşsa hasta kontamine ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Yoğun bakım çalışanlarında organik fosfor zehirlenmelerini takip sırasında zehirlenme bulguları gelişebilmektedir.

Bu nedenle ortam iyi havalandırılmalıdır. Bakım yapan personel eldiven kullanılmalı ve ellerini bakım sonrası yıkamalıdır. Oral yolla zehirlenmelerde ilk dört saat içinde midenin yıkanması yararlı olabilir. Aktif kömür emilimi azaltmakta yardımcı olabilir. Eğer hastada konvülsiyonlar varsa diazepam yararlıdır. Oligürik böbrek yetmezliği riskini azaltmak için sodyum bikarbonat verilebilir<sup>[1,5,16,28,29]</sup>.

### ANTİDOT TEDAVİSİ

Birçok çalışma atropin kullanımının mortaliteyi önemli oranda azalttığını göstermiştir. Tek başına atropin kullanımına bir üstünlüğü olmadığı yönünde yayınlar olmakla birlikte kolinesterazın reaktivasyonu için oksimler kullanılmalıdır. Diazepamın atropin ve oksim kombinasyonuna eklenmesinin daha yararlı olabileceği gösterilmiştir.

#### Atropin

Hafif olgularda AChE'nin spontan reaktivasyonu beklenirken atropin tek başına yeterli olabilir. Atropin asetilkolinin muskarinik reseptörlerdeki etkisini kompetitif olarak bloke ederek parasempatik uyarıyı ortadan kaldırır. Atropinin toksik etkileri antikolinergik özelliği ile ilişkilidir. Kişisel farklılıklar gösterebilir. İdiyosenkrazik etkisi herhangi bir dozda ortaya çıkabilir. Allerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Diğer sistemik bulgular taşikardi, takipne, ısı artışı, ajitasyon, konfüzyon, pasikotik reaksiyon ve nöbetler şeklindedir. Başlangıç dozu 1-2 mg IV şeklindedir. Bu doz 5-10 dakikada bir tekrarlanabilir. Hastanın kliniğine göre 0.5-2 mg/saat infüzyon şeklinde de verilebilir. Ancak tedavi sırasında doz bireyselleştirilmelidir<sup>[1,5,16,30,31]</sup>.

#### Diğer Antimuskarinik İlaçlar

**Glikopirolat:** Periferik etkileri atropin kadar güçlüdür. Ancak kan-beyin bariyerini geçişi iyi olmadığı için santral sinir sistemi etkileri için uygun değildir. Oral, IV veya intramusküler kullanılabilir. Muskarinik etkiler ortaya çıkıncaya kadar her 10-15 dakikada bir 1 mg bolus olarak verilebilir<sup>[16,31]</sup>.

**Skopolamin:** Santral ve periferik etkilere sahip bir antimuskarinik ajandır. Kan-beyin bariyerini geçişi iyidir. Santral sinir sistemi bulgusu olanlarda kullanılmalıdır. Tek dozu 0.25 mg olarak hastaneye gelişte yapılıır<sup>[31]</sup>.

### Oksimler (Kolinesteraz Reaktivatörleri)

Inhibe olan asetilkolinesterazı reaktif ederler. Bu bileşikler aktive kolinesterazların onarılması ve atropinin düzeltilmediği nikotinic etkilerin geri döndürülmesinde yararlıdır<sup>[5]</sup>.

Oksim tedavisinin önemi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Hafif olgularda gerekli olmadığı belirtilmektedir. Ancak erken dönemdeki bulgular zehirlenmenin şiddeti hakkında yeterli bilgi vermeyebilir. Ayrıca çeşitli yan etkileri de görülebilmektedir. Aşırı doza maruz kalan olgularda da yarar sağlamayabilir. Dietil fosfat zehirlenmelerinde spontan reaktivasyon çok yavaş olduğu için oksim tedavisi gerekebilir. Ancak organizmada bulunan bileşikler tarafından yeniden inhibe edilebilir. Dimetil fosfatlarla olan hafif zehirlenmelerde ventilasyon desteği ve atropin yeterli olabilir. N-alkil fosforamidatlarla olan zehirlenmelerde oksim tedavisi dietil fosfatlar gibidir. Oksim tedavisinden yarar gören hastalarda tedavi süresinde azalma, ventilasyon ihtiyacının kalkması ve komplikasyonlarda azalma beklenmelidir. Oksim tedavisi intermediate sendrom tedavisi için de verilmelidir<sup>[1,5,30,32,33]</sup>.

### Oksim Tedavisinde Başarısızlık

Bazı olgularda oksim tedavisi başarısız olabilir:

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

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

3. Tedavide geç kalınmış veya tedavi erken kesilmiş olabilir.

4. DG70 butiril kolinesteraz mutasyonu olanlarda oksimlerce oluşturulan reaktivasyona direnç olabilir<sup>[5,34-36]</sup>.

### Oksimlerin Zararlı Etkileri

Hepatotoksisite geçici olarak hastaların %10'unda görülen bir durumdur. Bu olay olasılıkla oksimlerin dozu ile ilişkilidir. Diğer bir etki fosforile oksimlerin neden olduğu AChE inhibisyonudur<sup>[30,32,36]</sup>.

### Sık Kullanılan Oksimler

**Pralidoksim:** IV bolus dozu 1000 mg'dır. Daha sonra her 6-12 saatte bir 200-400 mg (8-10 mg/kg/saat) ile devam edilir. Total doz bilinmemektedir. 60 g'a kadar kullanılmıştır.

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

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

**HLö-7:** Kullanılan etkili oksimlerden birisidir.

**Etkinliklerinin karşılaştırılması:** Metamidofos zehirlenmelerinde obidoksim ve pralidoksimin etkinliği benzerdir ve diğer oksimlerden daha iyidir. Paraokson zehirlenmelerinde en etkin oksim obidoksimdir. Klorfeninfos, diklorvos, malaokson gibi diğer organik fosfor zehirlenmelerinde obidoksim ve HLö-7 diğer oksimlere göre daha etkili olarak bulunmuştur<sup>[1,30,32,36]</sup>.

### Diazepam

Tam olarak anlaşılacakla birlikte ağır olgularda antidot tedavisine eklenmesi yararlı olmaktadır. Diğer antikonvülzanlardan daha etkilidir. Asetilkolin tarafından uyarılan sekonder GABA-erjik yolun anti-GABA-erjik özelliğinden dolayı etkilendiği düşünülmektedir. Diazepam istenmeyen bazı santral sinir sistemi olaylarını da etkileyebilir<sup>[5,11,12,16]</sup>.

### GÜNCEL KONULAR

De Silva ve arkadaşları oksim tedavisinin tek başına atropin kullanımına bir üstünlüğü olmadığını bildirmişlerdir<sup>[33]</sup>. Ancak bu çalışmada oksim dozunun yetersiz olduğu yönünde tartışmalar mevcuttur. Oksim konsantrasyonu ve kolinesteraz aktivitesinin artışının klinik düzelleme ile korele olduğu bulunmuştur. Bu bulgu De Silva ve arkadaşlarının tezi ile çelişmektedir. Ancak randomize kontrollü çalışma yapmak etik olmadığı için bu konu tartışılabilir olarak kalmaya devam edecektir<sup>[33,37]</sup>.

Kontrolsüz çalışmalar bikarbonat tedavisinin mortaliteyi %85 oranında azalttığını göstermiştir. pH'daki her 1 ünitelik artışın organofosfatların hidrolizini on kat arttırdığı belirtilmektedir<sup>[5]</sup>.

Kiss ve Fazekas, IV magnezyum tedavisinin organik fosfor bileşiğinin Na-K-ATPaz üzerine olan direkt toksik etkiyi engellediğini ve ventriküler erken atımları düzelttiğini rapor etmişlerdir<sup>[38]</sup>. Aynı zamanda asetilkolin salınımını da baskılamaktadır<sup>[16,39]</sup>.

Önceden klonidin verilmesinin farelerde organik fosfor zehirlenmesinin toksik bulgularına karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Bu etki olasılıkla asetilkolin salınımı ve postmuskarinik reseptörlerin blokajına bağlıdır. Benzer şekilde önceden atropin ve sodyum florid verilmesi de atropinin etkilerini arttırmaktadır. Floridin nöromusküler bileşke ve sempatik ganglionlardaki nikotinik reseptörlerde anti-desensitizan etkisi olduğu düşünülmektedir<sup>[16,40,41]</sup>. Ancak tüm bu ajanlarla ilgili daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Yaptığımız bir çalışmada taze donmuş plazmanın yeterli düzeyde kolinesteraz aktivitesi gösterdiğini ve organik fosfor zehirlenmesi olan hastalarda kullanımının morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğini gösterdik. Ancak bu bulguların başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekir<sup>[42]</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. Crit Care 2001;5:211-5.
2. Sivagnanam S. Potential therapeutic agents in the management of organophosphorus poisoning. Crit Care 2002;6:260-1.
3. Thiermann H, Szinicz L, Eyer F, et al. Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. Toxicol Lett 1999;107:233-9.
4. Kwong TC. Organophosphate pesticides: Biochemistry and clinical toxicology. Ther Drug Monit 2002;24:144-9.
5. Johnson MK, Jacobsen D, Meredith TJ, et al. Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides. Emerg Med 2000;12:22-37.
6. Storm JE, Rozman KK, Doull J. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. Toxicology 2000;150:1-29.
7. Guven M, Ünlühırcı K, Göktaş Z, Kurtoglu S. Intravenous organophosphate injection: An unusual way of intoxication. Hum Exp Toxicol 1997;16: 279-80.
8. Karalliedde L, Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning. Br J Anaesth 1989;63:736-50.
9. Pope CN. Organophosphorus pesticides: Do they all have the same mechanism of toxicity? J Toxicol Environ Health B Crit Rev 1999;2:161-81.



10. WHO (2001). The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2000-2002 (WHO/PCS/01.5), International Programme on Chemical Safety, Geneva.
11. Bardin PG, Van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994;154:1433-41.
12. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971;50:475-92.
13. Emerson GM, Gray NM, Jelinek GA, Mountain D, Mead HJ. Organophosphate poisoning in Perth, Western Australia, 1987-1996. *J Emerg Med* 1999;17:273-7.
14. De Bleecker JL. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: An overview of experimental and clinical observations. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:683-6.
15. Besser R, Weileman LS, Gutmann L. Efficacy of obidoxime in human organophosphorus poisoning: Determination by neuromuscular transmission studies. *Muscle Nerve* 1995;18:15-22.
16. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* 1999;54:1073-88.
17. Ehrich M, Correll L, Veronesi B. Acetylcholinesterase and neuropathy target esterase inhibitions in neuroblastoma cells to distinguish organophosphorus compounds causing acute and delayed neurotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 1997;38:55-63.
18. Eyer P. Neuropsychopathological changes by organophosphorus compounds-a review. *Hum Exp Toxicol* 1995;14:857-64.
19. Casale GP, Cohen SD, DiCapua RA. The effects of organophosphate-induced cholinergic stimulation on the antibody response to sheep erythrocytes in inbred mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;68:198-205.
20. Hermanowicz A, Kossman S. Neutrophil function and infectious disease in workers occupationally exposed to phosphoorganic pesticides: Role of mononuclear-derived chemotactic factor for neutrophils. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;33:13-22.
21. Guven M, Dogukan A, Taskapan H, Çetin M. Leucocytosis as a parameter in management of organophosphate intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2000;30:499-500.
22. Guven M, Bayram F, Unluhazirci K, Kelestimur F. Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:598-601.
23. Saadeh AM, Farsakh NA, al-Ali MK. Cardiac manifestations of acute carbamate and organophosphate poisoning. *Heart* 1997;77:461-4.
24. Chuang FR, Jang SW, Lin JL, Chern MS, Chen JB, Hsu KT. QTc prolongation indicates a poor prognosis in patients with organophosphate poisoning. *Am J Emerg Med* 1996;14:451-3.
25. Karalliedde L, Senanayake N, Ariaratnam A. Acute organophosphorus insecticide poisoning during pregnancy. *Hum Toxicol* 1988;7:363-4.
26. Öztürk MA, Kelestimur F, Kurtoglu S, Güven K, Arslan D. Anticholinesterase poisonings in Turkey-clinical, laboratory and radiologic evaluation of 269 cases. *Hum Exp Toxicol* 1990;9:273-9.
27. Aygun D, Doganay Z, Altintop L, et al. Serum acetylcholinesterase and prognosis of acute organophosphate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:903-10.
28. Guven M, Sungur M, Tanrıverdi M, Eser B, Kekec Z. Evaluation of the patients with acute intoxication. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2002;32:169-72.
29. Fuortes LJ, Ayebo AD, Kross BC. Cholinesterase-inhibiting insecticide toxicity. *Am Fam Physician* 1993;47:1613-20.
30. Balali-Mood M, Shariat M. Treatment of organophosphate poisoning. Experience of nerve agents and acute pesticide poisoning on the effects of oximes. *J Physiol Paris* 1998;92:375-8.
31. 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.
32. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: A systematic review of clinical trials. *Q J Med* 2002;95:275-83.
33. De Silva HJ, Wijewickrema R. Does pralidoxime affect outcome of management in acute organophosphorus poisoning? *Lancet* 1992;339:1136-8.
34. Khan S, Hemalatha R, Jeyaseelan L, Oommen A, Zachariah A. Neuroparalysis and oxime efficacy in organophosphate poisoning: A study of butyrylcholinesterase. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:169-74.
35. Masson P, Froment MT, Bartels CF, Lockridge O. Importance of aspartate-70 in organophosphate inhibition, oxime re-activation and aging of human butyrylcholinesterase. *Biochem J* 1997;325:53-61.
36. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:803-16.
37. Willems JL, Langenberg JP, Verstraete AG, et al. Plasma concentrations of pralidoxime methylsulphate in organophosphorus poisoned patients. *Arch Toxicol* 1992;66:260-6.
38. Kiss Z, Fazekas T. Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia. *J Roy Soc Med* 1983;76:983-4.
39. Petroianu G, Ruefer R. Beta-blockade or magnesium in organophosphorus insecticide poisoning. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:538-9.
40. 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.
41. Clement JG, Filbert M. Antidote effect of sodium fluoride against organophosphate poisoning in mice. *Life Sci* 1983;32:1803-10.
42. Guven M, Sungur M, Eser B, Sarı İ, Çoban Ö. The human plasma in the treatment of organophosphate poisonings. *Intensive Care Med* 2003;29(Suppl 1):112.