

## KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRÜ PEPTİSİDLERLE ZEHİRLENMELER

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN (x)

Dr. Ali BAYRAM (xx)

Dr. Hasan GÖK (xxx)

### ÖZET:

*Günümüzde çeşitli kimyasal maddelerin çok değişik alanlarda kullanılmaları, insanların bu maddelerle sık olarak karşılaşmalarını zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle, bu maddelerle meydana gelen akut zehirlenme olayları da gittikçe artmakta ve toplum sağlığını ciddi bir şekilde etkilemektedir.*

*Biz bu yazımızda, böyle ciddi bir konuda; kolinesteraz inhibitörü peptisidlerle meydana gelen zehirlenme olaylarına kısaca değinmek ve özellikle bu olgularda uygulanacak tedavi yöntemlerini yeniden gözden geçirmek istedik.*

### GİRİŞ:

Günümüz dünyasında çeşitli kimyasal maddelerin çok değişik alanlarda yoğun bir şekilde kullanılmaları, insanların bu maddelerle sık olarak karşılaşmalarını zorunlu kılmaktadır. Böylece gerek kaza ve gerekse kasıtlı olarak bu maddelerin alınması sık olmakta, meydana gelen akut zehirlenme olayları da gittikçe artmaktadır.

Akut zehirlenmeler, hekimin pratik yaşamında karşılaştığı en acil olgulardandır. Böyle bir olgu karşısında, hekim, gerekli işleri süratle, fakat telâş ve heyacana kapılmadan, tam bir soğuk kanlılıkla ve sırasıyla yapmak zorundadır. Akut olarak hastalanmış, tanı konmakta zorluk çekilen, karmaşık semptom ve buguları olan bir hasta karşısında hekimin, toksik maddelerle zehirlenme ihtimalini de düşünmesinin ne denli yararlı olacağı tartışılmaz.

Biz bu yazımızda, böyle ciddi bir konuda, kolinesteraz inhibitörü peptisidlerle zehirlenme olaylarına kısaca değinmeyi amaçladık.

---

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Doç.Dr.

(xx) Aynı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

(xxx) Aynı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Kolinesteraz inhibitörü peptisidler en çok tarım alanında ve özellikle yumuşak gövdeli böcekleri öldürmede kullanılmaktadır. Bu bakımdan, bu kimya dalında çalışan işçilerde ve bu bileşikleri kullanan çiftçilerde zehirlenme ve ölüm olayları seyrek olmayarak görülmektedir. Ayrıca ev ve hayvan haşerelerini öldürmek için de kullanılan bu bileşiklerle gerek bireysel ve gerekse topluca zehirlenme olaylarına da rastlanmaktadır. Bazan da kaza veya intihar amacıyla alınmaları sonucu zehirlenmeler olmaktadır.

Kolinesteraz inhibitörleri; organik fosfatlar ve karbamatlar olmak üzere başlıca iki ayrı bileşik grubu içerirler. Trithion, Malathion, Parathion, TEPP, DFP, OMPA, CO-RAL, Phosdrine, Systox, Diazinon ve Guthion organik fosfat grubu; Dimeton ve Mactasil ise karbamat grubu kolinesteraz inhibitörlerine örnektir. Tetraetil pirofosfat (TEPP) ve diizopropil fluorofosfat (DFP) suda kolayca hidrolize olurlar. Parathion ve Malathion ise suda çözünmez, bu sebeple toz veya sprey halinde kullanılırlar. Bu nedenle yüzeyler üzerindeki etkileri bir kaç gün kadar devam edebilmektedir. Erişkinde 120 mgr. Parathion öldürücü olmaktadır. Ancak göze giren bir damla Parathion'un da öldürücü olabileceği bildirilmiştir. Malathion ise daha az etkilidir. Bazı organik fosfat bileşiklerinin öldürücü dozları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo- 1: Bazı Organik Fosfat Bileşiklerine İlişkin Öldürücü Dozlar

İlâcın Adı	Öldürücü Doz (Gr.)
Chlorothion	60.0
Co-Ral	10.0
Delnav	5.0
Diazinon	25.0
Dimex	25.0
Dipterex	25.0
EPN	0.3
Guthion	0.2
OMPA	0.2
Parathion	0.015-0.030
Pestox	0.2
Phosdrine	0.15
TEPP	50.0
Trithion	0.6

### ETKİ MEKANİZMASI

Kolinesteraz inhibitörleri deriden, solunum ve sindirim sisteminden hızla emilerek, süratle kolinesteraz enzimiyle birleşir ve onu inhibe ederek etkilerini gösterirler. Böylece santral sinir sistemi, otonom ganglionlar ve parasempatik sinir

uçları gibi bir çok bölgelerde aşırı miktarda asetilkolin birikmesi meydana gelir. Asetilkolin'in etkileri ise balıca üç grupta toplanır:

1. Postganglionik parasempatik aktivitenin artması (myozis, barsak adalesi stimülasyonu, tükürük ve ter bezlerinin aktivasyonu, sinuzal bradikardi vb.).

2. İskelet adalesinin devamlı depolarizasyonu sonucu fasikülasyonlar, daha sonra nöromüsküler blok ve paralizisi.

3. İlk stimülasyondan sonra santral sinir sistemi hücrelerinin depresyonu sonucu, solunum merkezi inhibisyonu ve santral orijinli konvülsiyonlar.

## İLÂCIN METABOLİZMASI

Parathion önce aktif kolinesteraz inhibitörü olan "Paraoxan"a, daha sonra böbreklerden atılan "Paranitrofenol" e metabolize olur. Malathion karaciğer esterazlarıyla metabolize edilir.

## BELİRTİ VE BULGULAR

Alınan ilâç miktarına göre belirti ve bulgular 30-60 dk. içinde başlar. İlâcin etkisi 2-8 saat içinde maksimum düzeye ulaşır, 24-48 saat ve bazan da 3-4 gün kadar devam edebilir. Doz yeterli ise 2 saat içinde ölüm görülebilir.

Deride kızarma, bol terleme, kolik tarzında karın ağrısı ve hipersalivasyon ilk semptomlardır. Baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, iştahsızlık, kusma ve ishal ortaya çıkabilir. Şiddetli myozis ve myopi (ilâç iristeye kuvvetli kontraksiyona neden olur, pupillalar toplu iğne başı büyüklüğündedir, siliyer adaleler de kasıldığından uzağa akomodasyon olamaz; hastalar bulanık görürler ve kör olduklarını zannederler), göz kürelerinde ağrı, hipotansiyon, kollaps, bradikardi ve kardiyak arrest meydana gelebilir. Solunum yollarındaki aşırı sekresyona bağlı olarak bronşiyal raller duyulabilir. Gerek bronşiyal muküs sekresyonunun artmasına ve gerekse bronkospazma bağlı olarak astmatiform bir klinik tablo ortaya çıkabilir.

Beyin kolinesteraz aktivitesindeki düşüklüğe bağlı olarak adalelerde kuvvet kaybı, fibrillasyon, konvülsiyonlar, vücut hareketlerinde düzensizlikler ve ataksi görülebilir. Bu durum gevşek paraliziyeye doğru ilerleme gösterir. Paraliziler öncelikle bacaklarda başlar, daha sonra kollara ve sırtta, en son olarak da diyafragma yayılır. Genellikle sfinkter kontrolü kaybı istemsiz defekasyon ve miksiyon vardır. Ölüm nedeni genellikle santral orijinli solunum yetersizliğidir.

## LABORATUVAR BULGULARI

Rutin laboratuvar incelemeleri özellikle komanın takip ve tedavisinde yararlıdır. Organik fosfatlar öncelikle plazma, sonra eritrosit içi ve daha sonra da beyin dokusu kolinesterazını inaktiva eder. Eritrosit içi ve plazma kolinesteraz düzeyleri

belirgin derecede düşmüştür. Seviye normalin % 20'sine veya daha altına inmeden semptomlar ortaya çıkmayabilir. İlaçla temas sırasında haftalık ölçümler yapılmalıdır. Ölümden sonra ölçülen beyin kolinesteraz aktivitesi Paranthion ile olan zehirlenmelerde normalin % 20-40'ı, TEPP ve DFP ile olan zehirlenmelerde ise normalin % 5-10'u arasında bulunmuştur. Parathion ile olan ve ölüme neden olmayan zehirlenmelerde, plazma kolinesteraz aktivitesi 3 hafta kadar düşük düzeylerde kalabilir.

## TANI

İlk iş olarak hastadan, aile bireylerinden veya çevresindekilerden süratle bilgi toplamak olmalıdır. Hastanın mesleği zehirlenme diaagnozunun konulmasında önemli bir ip ucu olabilir. İntihar üzerinde de durulmalı, hastanın son zamanlardaki ruhi durumu ve sosyal davranışları hakkında kısa soruşturma yapılmalıdır. Bu şekilde bir yol izlenerek, bazı olgularda ayrıntılı bilgiler toplamak ve doğru bir diaagnoza varmak mümkün olabilir. İyi bir anamnez almanın mümkün olmadığı olgularda eldeki semptomlar, zehirlenme diaagnozu için yeterli olmayabilir. Ancak semptomların belirli bir sebebe bağlanamadığı olgularda zehirlenme ihtimali mutlaka hatırlanmalıdır. Diaagnozdaki bütün zorluklara rağmen zehirlenme ihtimalinin hatırlanması problemin yarı yarıya çözülmesi anlamını taşır. Zehirlendiğinden şüphelenilen, fakat anamnez veremeyen hastanın odası dikkatle incelenmelidir. Şüpheli görülen maddeler, özellikle yenmiş veya içilmiş şeylerin artıkları laboratuvara gönderilmek üzere saklanmalıdır.

İyi bir anemnez alınamayan olgularda, tabloya hakim olan başlıca elemánlara bakarak, zehirlenmenin hangi madde ile oluşmuş olabileceği hakkında az çok bir yargıya varılabilir. Örneğin, zehirli maddenin ağız yolu ile, hatta inhalasyon veya deriden absorpsiyon suretiyle alınması genellikle karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare ve şiddetli iştahsızlık gibi semptomlara yol açar. Ancak bunların hiçbir hastalık için patognomonik olmadığı ve özellikle çocuklarda türlü hastalıkların gidişi sırasında meydana gelebileceği gerçeği de unutulmamalıdır.

## TEDAVİ

### A- Acil Önlemler:

1. Hastanın solunumu dikkatle değerlendirilmeli, solunum yollarının açık bulundurulması sağlanmalı, biriken sekresyonlar özenle temizlenmeli ve gerekiyorsa trakeostomiye başvurulmalıdır. Pozitif basınçlı oksijen verilmesi faydalıdır. Solunum felci varsa ya da yetersiz solunum söz konusu ise, yapay yöntemlerle solunumun devamı sağlanmalıdır. Solunumu düzeltmek amacıyla, santral sinir sistemi stimülanları kullanılmamalıdır. Başta konvülsiyonlar olmak üzere istenmeyen bir çok yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilirler. Zehirlenmeden sonraki ilk 4-8 saat içinde sun'i solunuma başlanacak şekilde hazırlıklı olmanın büyük yararı vardır.

2. Parasempatik ve merkezi sinir sistemleri üzerine olan olumsuz etkilerini bloke etmek amacıyla süratle atropin sülfat tedavisine başlanmalıdır. Önce 2 mgr atropin sülfat İM veya İV verilir. Semptomlar hafifleyinceye (özellikle abdominal krampların kaybolması) veya atropinizasyon bulguları (midriyazis, yüzde kızarma, taşikardi, ağız kuruluğu vb.) ortaya çıkıncaya kadar 3-10 dk., bazan da 20-30 dk. arayla bu doz yinelenir. İlk 2 saatte 12 mgr atropin sülfat rahatlıkla uygulanabilir. Bazı hallerde total atropin sülfat dozu çok yüksek miktarlara varabilir (Total doz olarak 3000 mgr verilen olgular vardır). Atropin tedavisinin ani kesilmesi, bazan süratle akciğer ödemi gelişmesine ve solunum yetersizliğinin ortaya çıkmasına neden olur. Atropin bulunamıyorsa, aynı amaçla Teinture de Belladon'dan her yarım saatte bir 40'ar damla oral olarak verilebilir.

Atropine ek olarak organik fosfat zehirlenmeleri PAM (Pyridine-2-aldoxine methiodidine, pralidoxine chloride) ile tedavi edilebilir. PAM'ın, insektisidin kolinesteraza bağlanan fosfat radikalleriyle rekabete girerek ya da enzimi defosforilize ederek etki gösterdiği sanılmaktadır. Adale veya damar içine 30 mgr/kg olarak verilebilir. Atropinle verildiği takdirde daha etkili olur. PAM enjeksiyonları saatte bir yinelenir. PAM oral yolla da verilebilir (günde 5 gram).

3. İnsektisidlerle temas söz konusu ise, semptomlar ortaya çıkmadan önce veya atropinle kontrol altına alındıktan sonra deri, mukozalar, saç ve tırnak yatakları bol sabunlu su ile yıkanmalıdır.

4. Toksik madde ağız yoluyla alınmışsa, hasta kusturulur veya mide lavajı yapılır. Şuur kaybı veya deliryum halindeki hastalarda aspirasyonu önleme bakımından kusturma yerine, mide lavajı tercih edilmelidir. Mide lavajı toksik maddenin alınışından sonraki ilk 2-3 saat içinde çok faydalıdır. Midenin boşalmasının geciktiği durumlarda, geç dönemlerde de (8-12 saat gibi) faydalı olabilir. Kusturmak için bir bardak tuzlu sudan yararlanılabilir. Ayrıca 2 gr çinko sülfat veya 0.5 gr bakır sülfat bir bardak ılık suyla karıştırılarak verilebilir. Bunlar cevap alınmazsa, 10-20 ml ipeka şurubu denenebilir ve gerekirse aynı doz tekrarlanabilir. İpeka mide için oldukça tahriş edici bir maddedir. Emilirse kalpte ritim ve iletim bozukluklarına, bazan da miyokardite neden olabilir. Kusturmak için apomorfinden de faydalanılabilir. Erişkinlerde 6 mgr kadar bir dozda SC. injekte edilir. Etkisi yaklaşık 3-5 dk. içinde görülür. Kusma olmazsa doz yinelenmez. Solunum depresyonu yapması nedeniyle dikkatle kullanılmasına gerek vardır.

5. Hasta, toksik madde içildikten sonraki ilk 4 saat içinde başvurmuşsa, Universal Antidot verilmelidir. Eğer Universal Antidot bulunamıyorsa, bir çay kaşığı toz halindeki mangal kömürü, veya tannik asid yahut da Lugol solüsyonundan 20 damla verilmek suretiyle, alkaloidi çöktürmek için eldeki imkânlar en iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. Potasyum permanganat'ın % 1'lik bir bardak solüsyonu toksik maddeyi oksitleyebilir. Bir kaç bardak koyu çay verilmesinin de yararlı olduğu bildirilmiştir.

6. Absorbe olmuş toksik maddenin atılımını hızlandırmak amacıyla IV olarak sıvı verilmesiyle yapılan hidrasyonun ve başta mannitol olmak üzere osmotik diüretik verilmesinin fazla yararlı olmadıkları bildirilmektedir. Hemodiyaliz yapılırken kanın aktif karbon veya iyon değıştiren reçineler gibi adsorbantlardan geçirilmesi, organik fosfatların klirensini artırır bu bakımdan, ancak şiddetli ve atropin veya pralidoxine ile tedavi edilmemiş olgularda denenebilir.

7. Narkotikler, barbitürükler, adrenalin, aminofilin, fenotiazin türevleri, eter kontrendikedir. Çünkü bunlar da kolinesteraz inhibisyonu yaparlar.

### **B- Semptomatik ve Destekleyici Tedavi :**

1. Solunum yolları açık tutularak yeterli solunum sağlanan hastalarda su-elektrolit ve asit-baz dengesi korunmalıdır.

2. Kardiyovasküler fonksiyonlar desteklenmeli, şok gelişmişse süratle düzeltilmelidir. Aritmi varsa, antiaritmik ajanlarla tedaviye başlanmalıdır.

3. Konvülsiyonlar varsa, diazepam grubu ilaçlarla kontrol altına alınmalıdır.

4. Beyin ödeminin gelişmesi önlenmeli, eğer varsa hipertonic sıvılar ve birlikte verilen kortikosteroidlerle süratle tedavi edilmelidir.

5. Dekubitus ülserlerinin oluşması önlenmeli, gerekirse proflaktik antibiotik tedavisine başlanmalıdır.

6. Hastanın vücut ısısı 36.5°C dolaylarında tutulmalı, bunun için gerekirse sıcak battaniye ve sıcak su şişelerinden yararlanılmalıdır. Terleme fazla ise elektrikli battaniye kullanılması tehlikeli olabilir.

### **SUMMARY**

#### **INTOXICATION DUE TO CHOLINESTERASE-INHIBITING PEPTICIDES**

In present day, using various chemicals in several aims has made the man obligate to contact them. Hence, acute intoxications caused by these substances have increasingly enhanced and threatened the human health seriously.

In this paper, we dealt with the intoxications due to cholinesterase-inhibiting peptidocides and with the review of the mode of treatment in those conditions.

### **KAYNAKLAR**

1. Thienes, C. H., Haley, J.: Parasympathetic exitants. Clinical Toxicology 4 th. ed. Lea and Febiger Co. Philadelphia, 1964, p. 158-164.
2. Benli, K.: Zehirlenme El Kitabı (Çeviri: Dreisbach, R.H.), Güven Matbaası, İstanbul, 1976, s. 71.

3. Dreisbach, R. H.: Poisons, Current Medical Diagnosis and Treatment, 16 th. ed. Los Altos, California 1977, p. 938.
4. Haggerty, R. J.: Common Accidental Poisoning. Cecil Textbook of Medicine 15 th. ed. Saunders Cop. Philadelphia, 1979, p. 75.
5. Friedman, P. A.: Common Poisons. Harrison's Principles of Internal Medicine. 9 th. ed. Mc Graw-Hill Book Comp. New-York, 1980, p. 957.
6. Dündar, B.: Akut Zehirlenmeler ve Sağıtımı, I. Baskı, Ege Tıp Fakültesi Yayınları, İzmir, 1982 s. 25, 49, 65-68, 176.
7. Kaya, S. O.: Akut Zehirlenme Tedavisinde Genel İlkeler, Tıbbi Farmakoloji, 2. Baskı, Cilt I, Nüve Matbaası, Ankara, 1981, s. 327.
8. Ayhan, İ. H.: Akut Zehirlenmelerde Tedavi Prensipleri, Türkiye Klinikleri Dergisi, Cilt 2, Sayı 1, Ankara, 1982, s. 67-74.
9. Arena, j. M.: Acute Miscellaneous Poisoning, Current Therapy, W.B. Sauders, Comp. Philadelphia, 1983, p. 931-945.