

## KOLİNERJİK ETKİLİ MADDELERLE ZEHİRLENMELER

Kolinerjik etkili maddeler insektisit ve kitle imha silahı olarak kullanıldığı gibi tedavi amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı ilaçlara örnek olarak edrofonyum, neostigmin, fizostigmin, piridostigmin ve Alzheimer hastalığında kullanılan donepezil, rivastigmin ve takrin sayılabilir. Ayrıca bazı kolinerjik etkili bitkiler (pilocarpus, bazı hurma ve palmye ağacı tohumları, betel ağacı yaprağı), Karadeniz bölgesinde mevcut olan "deli bal" ve mantarlar (Boletus, Inocybe ve Clitocybe türü) da vardır. Akrep sokması da kolinerjik bulgularla kendini gösterebilir. Bunlara ek olarak kolinerjik etkili maddelerle olan kimyasal silahlar da mevcuttur. Bu silahlarla yapılan müdahalelere terorist saldırılar örnek gösterilebilir: 1994 yılında Matsumoto ve 1995 yılında Tokyo'da yapılan metro saldırıları gibi...

### Vucuda Giriş Yolları:

- 1- Cilt (erişkinlerde en sık)
- 2- Ağız yoluyla
- 3- Solunum yoluyla
- 4- Göz

### Zehirlenme Olasılığı Yüksek Durumlar:

- 1- Bahçe ve tarım alanında çalışma
- 2- Haşarat öldürme işi ile uğraşma ve bunların ilaçlama yaptığı ortamda çalışanlar ve yaşayanlar
- 3- Antikolinesteraz etkili püskürtme şeklindeki böcek ilaçları kullanılan evler ve işyerleri

Bunların dışında özkıyım amaçlı ve yanlışlıkla olan zehirlenmeler de görülmektedir.

### Etki Mekanizması:

Temelde asetilkolinesteraz enziminin baskılanması sonucu ortaya çıkan kolinerjik sendrom klinik tabloya hakimdir. Organofosfatlar asetilkolinesterazın aktif bölümündeki serin aminoasitine bir kovalen fosfat bağı ile bağlanarak geriye dönüşümsüz bir baskılanma yaparlar. Bu durumda enzimin yeniden etkili olabilmesi ya vücutta tekrar üretilerek ya da oksim türü karşıt maddeler kullanmak suretiyle var olan enzimi yeniden etkin hale getirerek olası olmaktadır. Ancak organofosfat alımından sonra 24-48 saat geçmiş ise fosforile olmuş enzimin büyük bir bölümünün yeniden etkin olması durumu gerçekleşmemektedir. Buna "aging" denmektedir. Karbamatlar ise asetilkolinesteraz

enziminin katalitik özellikli bölgesini etkilerler ama enzimde kalıcı bir değişikliğe neden olmayarak geçici bir baskılanmaya yol açarlar.

Asetilkolinesteraz enziminin baskılanması kas-sinir kavşağında asetilkolinin birikmesine ve devamlı etkin halde kalmasına neden olmaktadır. Bu ise postsinaptik sinir hücrelerinin sürekli depolarizasyonuna yol açmaktadır. Böylece periferik sinir sisteminde muskarinik bölgeler, sempatik-parasempatik ganglionlarda nikotinik bölgeler, kas-sinir kavşağındaki nikotinik bölgeler etkilendiği gibi merkezi sinir sistemi de etkilenmektedir. Genel olarak muskarinik bölgeler üzerine etkisi devamlı iken nikotinik etkili bölgelere önce uyarıcı etki yapar ardından hiperpolarizasyon bloğu yapmak suretiyle baskılayıcı etkiye neden olmaktadır.

Kolinerjik sendrom bulgu ve belirtileri kolinesteraz enziminin etkinliği %50-60 oranında baskılandıktan sonra tipik olarak başlamaktadır. Ancak kişisel farklılıklar nedeniyle bazen kolinesteraz etkinliğinde %25 azalma bile orta derecede kolinerjik sendrom bulgularına neden olmaktadır. Başlangıçta ağır kolinerjik kriz ile gelen hastaların yaklaşık %5-10'unda Tip-II toksisite veya intermediate sendrom (ara sendrom) denilen zehirlenme tablosu görülmektedir. Ara sendrom basitçe zehirlenme kliniğinin düzelmek üzereyken yeniden alevlenmesi durumu olarak tanımlanabilir. Çocuklardan çok erişkinlerde bildirilmektedir. Daha çok yüksek toksik etkili, lipofilik özellikli organofosforlarla (fenthion gibi...) olan zehirlenme olgularında bildirilmektedir. Bu durum toksik maddenin uzamış emilimine, yağ dokularından yeniden salınmasına ve vücutta yayılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bu bilgi "**ara sendromda**" muskarinik bulgu ve belirtilerin neden az görüldüğünü açıklayamamaktadır. Ara sendrom olgularının daha çok oksimlerin sınırlı miktarda kullanma durumu olan ülkelerden bildirilmesi, ara sendromun yetersiz oksim tedavisi uygulanması nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir. Erken ve agresif oksim tedavisi yapılan batı ülkelerinde sadece birkaç adet ara sendrom olgusunun bildirilmiş olması bu düşüncüyü desteklemektedir.

Bu etkilere ek olarak bazı organofosfor bileşikleri "**gecikmiş periferik nöropati**"ye neden olabilirler. Buna membrana bağlı spesifik "neuropathy target esterase" enziminin baskılanmasının neden olduğu

düşünülmektedir. Zehirlenme anından 2-3 hafta sonra başlayabilir ve kendisini bacaklarda distal gevşek paralizi ve/veya çift taraflı yineleyen laringeal sinir paralizisi ile belli etmektedir.

Bazı organofosfor zehirlenmesi geçiren hastaların uzun dönem izlenmesi sonucunda nöropsikiyatrik bozuklukların da geliştiği gözlenmiştir. Bu durum "**süreğen organofosfat kaynaklı nöropsikiyatrik bozukluk**" adıyla tanımlanmaktadır.

#### **Farmakokinetiği:**

Antikolinesteraz özellikli maddeler etki gücü yönünden çok değişkenlik göstermektedir. Farmakolojik ve toksikolojik etki yönünden klasik log-linear doz yanıtı ilişkisi sergilemektedir. Ancak

ara sendrom ve gecikmiş periferik nöropati sendromu için doz-yanıt ilişkisi kurmak güçtür. Öldürücü doz toksik maddenin gücü ile ilişkili olarak birkaç miligramdan 10-100 grama kadar değişebilir. Bazı organofosforlar karaciğerde metabolize edilerek daha güçlü toksik özelliklere sahip hale gelebilirler.

#### **Klinik Bulgu ve Belirtiler**

Amerikalılar kolinerjik sendrom bulgularını kolay hatırlamak için Türkçeye "*ahmaklar*" şeklinde çevirebileceğimiz "*DUMBELS*" (asıl kökü DUMB-BELL) sözcüğünün veya "*çamur ve lağım pisliği*" anlamına gelen "*SLUDGE*" sözcüğünün baş harflerini kullanmayı önermektedirler:

<b>Diarhea (İshal)</b>	<b>veya</b>	<b>Salivation,</b>
<b>Urination (Aşırı idrar yapma)</b>		<b>Lacrimation,</b>
<b>Miosis (Miyozis)</b>		<b>Urination,</b>
<b>Bronchospasm (Bronkospazm)</b>		<b>Defecation,</b>
<b>Emesis (Kusma)</b>		<b>Gastric Emesis,</b>
<b>Lacrimation (Aşırı gözyaşı salgılanması)</b>		<b>Bronchorrhea,</b>
<b>Salivation (Aşırı tükürük salgılanması)</b>		<b>Bronchospasm,</b>
		<b>Bradycardia</b>

DUMBELS ve SLUDGE/BBB hatırlatmaları nikotinik ve MSS bulgularını içermez.

#### **Belirtileri ve Bulguları:**

Belirti ve bulgular en erken solunum yoluyla, en geç ciltten alındığında genellikle birkaç dakika ile birkaç saat içinde ortaya çıkmaktadır. Bulgu ve belirtiler 12 saatten daha fazla gecikmişse kolinerjik zehirlenme tanısından uzaklaşmak gereklidir.

İlk önce muskarinik daha sonra nikotinik bulgu ve belirtiler kendini belli eder. Daha geç olarak merkezi sinir sistemi üzerine etkisi başlar ve huzursuzluk, başağrısı, tremor, bitkinlik, konfüzyon, uykuya eğilim, ataksi, konuşma bozukluğu, havale, solunum ve dolaşım merkezlerinin baskılanması ve koma gelişir.

Muskarinik bulgu ve belirtiler hafif zehirlenmelerde, nikotinik ve merkezi sinir sistemi bulgu ve belirtileri ise ağır zehirlenmelerde ön plandadır. Bu nedenle hastada taşikardi ve hipertansiyon saptanması ağır zehirlenmeye işaret eder.

Uzun süreli küçük miktarlarda organofosfor alımına maruz kalan kişilerde de grip benzeri bulgular, davranış ve huy değişiklikleri, hiperaktivite, karın ağrısı, iştahsızlık, bitkinlik, kansızlık ve "algılama ve kendini ifade etmede azalma" gibi bulgular ortaya çıkabilir.

Muskarinik etkili mantar zehirlenmelerinde ise bulgular genellikle 3 saat içinde (ortalama 30 dk-2 saat içinde) başlar. Mantar toksini quarterner yapıda olduğu için merkezi sinir sistemine (MSS) geçemez, bu nedenle sadece periferik kolinerjik bulgulara neden olur, MSS bulgularına neden olmazlar.

#### Yaşamsal Bulgular

- Bradikardi, Hipotansiyon (her ikisi de muskarinik etki nedeniyle; hipotansiyon ise buna ek olarak ventriküler disritmiler nedeniyle de ortaya çıkabilir)
- Taşikardi, Hipertansiyon (Nikotinik etki nedeniyle, ağır zehirlenmelerde)
- Taşipne (Bronkorea nedeniyle)
- Solunum baskılanması
- Hipotermi gelişebilir

#### Baş-Boyun-Boğaz-Kulak-Burun-Göz

- Hasta sarımsak benzeri bir koku yayabilir.
- Aşırı tükürük salgısı ve gözyaşı artışı, miyozis (ışığa yanıtızsız sıklıkla görülür).
- Midriyazis (Nadiren görülür. Daha çok ağır zehirlenmelerde ve ilerlemiş olgularda)

- Bulanık görme, periorbital kaslarda fassikülasyon ve gözde ağrı
- Nistagmus
- Pitozis (nadir)
- Başağrısı
- Peltek konuşma

#### Cilt

- Aşırı terleme sıklıkla bulunur.

#### Kalp

- Kardiyovasküler kollaps ve kardiyak baskılanma
- Atrial fibrilasyon, AV bloklar ve asistol görülebilir.
- EKG'de QT uzaması (Eğer varsa hastanın gidişatının kötü olduğuna işaret eder)
- Ventriküler disritmiler (torsades de pointes dahil...), her türlü taşidisritmi veya bradidisritmi
- Siyanoz

#### Akciğer

- Bronkospazm
- Ağız, burun ve bronş salgılarında artma
- Kardiyojenik olmayan akciğer ödemi
- Kimyasal pnömoni (Eğer alınan toksik madde bir hidrokarbon solvent içeriyorsa)

#### Mide-Barsak

- Bulantı
- Kusma
- Karın ağrısı
- Diyare
- Oddi sfinkteri spazmı nedeniyle pankreatit gelişebilir.
- İstemsiz defekasyon

#### Beyin-Sinir-Kas

- Kas fassikülasyonları, kas güçsüzlüğü, paralizi
- Kramplar
- Rabdomiyolizis
- Kranyal sinir paralizisi (nadir)
- Diyafragmatik paralizi (nadir)
- Hiporefleksi veya hiperrefleksi
- Havale
- Distoni
- Koreoatetoid hareketler
- Huzursuzluk, hırçınlık, saldırganlık
- Uykuya meyil, koma

#### Böbrek-İdrar Yolları

- Altına idrar kaçırma sıklıkla, özellikle şiddetli olgularda...

#### Diğer

- Nadiren hipokalemi yapabilir.
- Hiperglisemi (ağır zehirlenmelerde)
- Metabolik asidoz (ağır zehirlenmelerde)
- Hemoglobin azalması
- Alyuvarlarda azalma
- Trombosit sayısında düşme
- Hiperaktivite
- Algılama ve kendini ifade etmede azalma

#### **Laboratuvar**

Laboratuvar tetkikleri içinde tanıda en fazla yardımcı olacak tetkik **kolinesteraz ölçümüdür**. Vücutta 2 tip kolinesteraz bulunur: 1- Gerçek kolinesteraz 2- Yalancı kolinesteraz... Gerçek kolinesteraz alyuvarlar, sinir sistemi ve iskelet kasında bulunur. Yalancı kolinesteraz ise plazma ve karaciğerde bulunur. Bunlardan "gerçek kolinesteraz" enzim baskılanması düzeyini daha iyi yansıtır, buna karşın ölçüm tekniği daha zor ve pahalı olduğu için klinikte plazma "yalancı kolinesteraz" ölçümü yeğlenmektedir. Ancak yalancı kolinesteraz düzeyi zehirlenmenin şiddeti ile doğru orantılı değildir, bu amaçla kullanılması önerilmemektedir. Buna karşın alyuvarlardaki "gerçek kolinesteraz" düzeyleri zehirlenmenin şiddeti ile ilişkilidir. Eğer "alyuvar gerçek kolinesteraz" enzim düzeyi normalin %25-50'si oranına düşmüşse **hafif**, %10-25'i oranına düşmüşse **orta**, %10 düzeyinin de altına düşmüşse **ağır** şiddette zehirlenme olduğu ileri sürülebilir.

"Kolinesteraz inhibitörü zehirlenmesi" dışında yalancı kolinesteraz düşüklüğü yapan diğer nedenler (*yenidoğan dönemi, karaciğer hastalıkları, süreğen alkolizm, süreğen enflamasyon, dermatomyozitis, malnütriyon, hamilelik, malign hastalıklar, hipersensitivite reaksiyonları, aşırı stres, "solanin, karbon disülfid, ciguatoksin, organik civa bileşikleri ve benzalkonyum tuzları" ile olan zehirlenmeler, doğumsal enzim eksikliği, "doğum kontrol hapı, morfin, kodein ve süksinil kolin almış hastalarda...*) zehirlenme tanısı konmadan önce dışlanmaya çalışılmalıdır. Buna karşın kolinesteraz düzeyi normal bir hastada olayın "kolinesteraz inhibitörü zehirlenmesi" ile açıklanamayacağı akıldan çıkarılmamalıdır. Alyuvarlardaki "gerçek kolinesteraz" ise daha az sayıdaki hastalıkta düşük olarak saptanabilir. Bunlar: *hemolitik anemi, orak hücreli anemi gibi alyuvar yaşam süresinin kısaltıldığı durumlardır.*

Plazma "yalancı kolinesteraz" birkaç gün ile birkaç hafta boyunca, alyuvarlardaki "gerçek kolinesteraz" ise 1-3 ay boyunca baskılanmış durumda kalır. Bu nedenle tanı koymada ve zehirlenmenin şiddetini

belirlemede “gerçek kolinesteraz” düzeyi daha anlamlı iken izlem ve taburculuk açısından “yalancı kolinesteraz” düzeyi daha kullanışlıdır.

Uzun süre, küçük dozlarda, yineleyen bulaşmalarda plazma kolinesterazı çok düşük olmasına karşın belirti ve bulgular çok hafif olabilir.

Karbamat zehirlenmesi ise geriye dönebilen bir kolinesteraz baskılanması yaptığı için kolinesteraz düzeyleri geçici bir süre düşük kaldıktan sonra normal düzeye yükselir.

İdrar, kusmuk, deri ve çamaşırlarda organofosfat ve metabolitleri saptanabilir, ancak günlük uygulamada çok pratik bir yaklaşım değildir.

#### *İdrar Bulguları:*

Proteinüri, glikozüri. Bazen rabdomiyoliz sonucu miyoglobini görülebilir.

#### *Hematolojik Bulgular:*

Hemoglobin düzeyi nadiren düşer. Süreğen zehirlenmelerde ise daha sıklıkla hemoglobin düzeyi düşebilir. Beyaz küre sayısı yüksek olabilir, periferik yaymada sola kayma saptanabilir. Trombosit sayısı düşebilir, nadiren yükselebilir. Bazı olgularda koagülasyon testleri de bozulabilir.

#### *Biyokimyasal Bulgular:*

Hiperglisemi sıklıkla bulunur. Adrenal medulladan katekolamin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha az olasılıkla hipoglisemi gelişebilir, bunun da aşırı kolinerjik uyarıyla salınan insülinin etkisiyle olduğu öne sürülmektedir. Hipoglisemi varsa gidişatin iyi olmadığını gösterir. Elektrolit anormallikleri görülebilmektedir: Hipokalemi, hiperkalemi, hipokloremi, hiperkloremi, hiponatremi... Serum amilazı hastaların çoğunda yükselir. Bu hipersekresyon ve/veya pankreatit gelişmesine bağlı olabilir. Erken dönemde beta-lipoproteinler düşer, alfa-lipoproteinler artar. Düzelen hastalarda ise bunun tam tersi görülür.

#### *Kan Gazları:*

Hipoksi ve metabolik asidoz gözlenebilir.

#### *EKG Bulguları:*

İlk dönemde yoğun sempatik uyarılma nedeniyle sinüs taşikardisi gelişir. Ardından aşırı parasempatik uyarılmaya bağlı olarak sinüs bradikardisi, AV bloklar, PR uzaması, QT uzaması, ST ve T dalga değişiklikleri (ST çökmesi ya da yükselmesi, T dalga düzleşmesi veya sivrileşmesi) gözlenebilir. Ayrıca organofosfatların direkt kalbe toksik etkisinin olabileceği de ileri sürülmektedir.

#### *Radyolojik Bulgular:*

İnfiltrasyonlar, atelektazi, pnömotoraks oluşabilir. Akciğer ödemi gelişmiş olabilir. Eğer hidrokarbon içeren bir karışım alınmışsa kimyasal pnömoni de gelişebilir.

#### *Elektromiyografik Bulgular:*

“Gecikmiş periferik nöropati” tanısında yararlı olabilir.

#### **Tanı**

Kolinerjik zehirlenme tanısı için öykü, bulgu-belirtiler ve laboratuvar verilerine dayanarak karar vermek çoğu zaman mümkündür.

Tanıda en fazla yardımcı olacak olan **öykü** dikkatli bir şekilde almalı ve zehirlenme etkenini belirlemek için ısrarcı olunmalıdır. Yakın zamanda çevrenin organofosfat/karbamat yapısındaki insektisitlerle zehirlenmesi, mantar yeme öyküsü, ormanda piknik öyküsü, kolinerjik etkili ilaç alım öyküsü, tarla/bahçeden yeterince yıkanmadan meyve/sebze yeme öyküsü vs. özenle soruşturulmalıdır.

Aşırı sekresyon artışı ve toplu iğne başı büyüklüğünde pupil yakınmaları ile gelen her hastada kolinerjik zehirlenmenin dışlanması gerekmektedir. Hastaların sarımsak kokusu yaymaları da önemli bir noktadır.

Laboratuvarda en çok kolinesteraz enzim aktivitesi tanıda yardımcı olacaktır.

Kolinerjik bulgu ve belirti gösteren hastalarda tanıdan emin olunamadığında “*atropin tolerans testi*” yapılabilir. Atropin uygulandıktan sonra klinik bulgularda hiçbir düzelme olmaması ve abartılı yan etkiler ortaya çıkması kolinerjik zehirlenme tanısından uzaklaştırırken, klinik bulgularda düzelme olması ya da abartılı yan etkilerin olmaması kolinerjik zehirlenme tanısına yakınlaştırır.

#### **Ayırıcı Tanı:**

Kolinerjik zehirlenme yapan nedenler kendi arasında öncelikle ayırıcı tanıya girmelidir. Örneğin kolinerjik etkili ilaç (**betanekol, pilokarpin, urokarpin**) alımları ile organofosfor-karbamat ve/veya muskarinik mantar yenmesi durumları arasında...

Kolinerjik zehirlenme bulguları olmaksızın bilinç değişikliği ve bradikardisi olan hastalarda **dijital, klonidin, kalsiyum veya beta-reseptör antagonist**

**zehirlenmesi, miyokardiyal iskemi ve kalp iletim defektleri ile...**

Miyozis, bradikardi, letarji ve solunum baskılanması olan hastalar **opyat zehirlenmesi** ile...

Letarji ve aşırı tükürük salgısı klozapin, risperidon gibi bazı **nöroleptik ilaçlarla...**

**Akciğer ödemi yapan tüm nedenlerle...**

Kusma, diyare, fassikülasyon, kas güçsüzlüğü, bilinç değişikliği ve otonomik instabilite bulguları **yaş ve kuru tütün ürün alımına bağlı zehirlenmelerle...**

Hiperglisemi ve koma **diyabetik ketoasidoz** ile...

Miyozis ve koma **fenotiazinler, klonidin, barbitüratlar, narkotik analjezikler, pons kanaması** ile...

Nöropati döneminde **Guillan Barre sendromu** ile...

Kas-sinir kavşağında yetersiz asetil kolin salınımı ile karakterize presinaptik bir anormallik olan **Eaton-Lambert sendromu** ile... Çocuklarda çok nadirdir, kız çocuklarında görülür. Erkeklerde ise erişkin yaşlarda görülür.

Kas-sinir kavşağında asetilkolin reseptörlerinin işlev bozukluğu ile karakterize postsinaptik alanda etkili bir otoimmün anormallik olan **Myastenia Gravis** ile...

#### **Tedavi:**

Kolinerjik zehirlenmesi olan hastaların tümü yakın gözlem altında tutulabilecekleri tam donanımlı servislerde yatırılmalıdır.

Önce havayolu, solunum ve dolaşım (ABC) kontrol edilmeli ve devamlılığı sağlanmalıdır.

**Dekontaminasyon:** Bu tip zehirlenmelerde girişimde bulunan personel koruyucu olarak eldiven, maske, özel giysi veya önlük kullanılmalıdır. Eğer dıştan bir bulaş söz konusu ise hastanın tüm elbiseleri ve takıları çıkarılmalı, tüm vücut bol su ve sabun ile yıkanmalıdır. Özellikle deri giysiler organofosforları emerler, bu nedenle kesinlikle uzaklaştırılmalıdır. Dekontaminasyonda organofosfor esterlerini etkisiz hale getirdiği için sulandırılmış HİPOKLORİT öncelikli olarak yeğlenmelidir. Bu yıkama işlemlerinden sonra tırnaklar, vücudun kıvrım yerleri ve genital bölgeler yeniden yıkanmalıdır.

Ağızdan alımlarda mide yıkaması ve ardından tek doz aktif kömür uygulaması ilk iki saat içinde gelen hastalarda uygulanmalıdır. Bu hastalarda mide-barsak peristaltik hareketleri arttığı için katartik kullanımı önerilmemektedir.

**Karşıt Madde Kullanımı:** Kullanılan iki adet karşıt madde vardır: 1- Atropin, 2- Oksimler... Atropin muskarinik reseptörler üzerinde asetilkoline karşı yarışmacı antagonisttir. Buna karşın paralizi ve kas güçsüzlüğüne karşı herhangi bir etkisi yoktur. Ayrıca asetilkolin esteraz enziminin (AChE) yeniden

etkin hale gelmesine katkısı yoktur. Pralidoksim (PAM) ise hem muskarinik hem de nikotinik sinapslarda AChE enziminin aktif bölgesinde oluşan fosforilasyonu çözerek yeniden etkin hale gelmesini sağlayan nükleofilik bir oksimdir. Atropin ve PAM tedavisinin damar-ıçi yolla verilmesi yeğlenir, ancak kitle imha amaçlı toplu zehirlenmelerde kas-ıçi uygulamak daha uygun olarak düşünülebilir (daha fazla kişiye daha az emek gücü ile daha hızlı bir şekilde ulaşabilmek için).

**Atropin:** Başlangıç dozu 0,05 mg/kg dır. 5-15 dk arayla tekrarlanabilir, ağır olgularda çift doz uygulanabilir. Atropin dozu ve veriliş sıklığı veya atropin vermeme kararı akciğer sekresyonları ve ağız içi salgı miktarı yakın izlenerek karar verilir. Midriyazis veya taşikardi saptanması atropin gereksiniminin azaldığı veya bittiği anlamına gelmemektedir. Taşikardinin asıl nedeni çok büyük olasılıkla atropinin yetersiz verilmesi nedeniyle azaltılamayan sekresyonun yarattığı solunum sıkıntısına, solunum kasları paralizisine ve/veya sempatik uyarılmaya bağlıdır. Salivasyon, lakrimasyon, bronkorea, pupil boyutu ve kalp hızı dışında ateş, kan basıncı, bilinç durumu, akciğer dinleme bulgusu, barsak peristaltik sesleri, flushing, SpO<sub>2</sub> da yakından izlenmeli ve izlem çizelgesine kaydedilmelidir. Genellikle ilk 24 saatte atropin gereksinimi fazla iken sonraki saatlerde azalır. Bu duruma, eğer verilmişse, PAM tedavisinin de katkısı vardır. Bazı olgularda aralıklı olarak atropin verilmesi yeterli olmayabilir, çok sık aralıklarla tekrar dozları gerekebilir. Bu hastalarda devamlı atropin infüzyonu (0,02-0,08 mg/kg/sa) göz önüne alınmalıdır. Haftalarca atropin infüzyonu yapılan ve 1 gr.a kadar atropin verilmek zorunda kalınan hastalar bildirilmiştir. Atropin gereksinimi kalmayan hastalarda özellikle lipofilik özellikli organofosfatlarla (fenthion gibi...) olan ağır zehirlenmelerde atropin aniden kesilmemeli, aralıklı olarak azaltılarak kesilmelidir, yoksa belirti ve bulgular tekrarlayabilir veya rebound etki ile yeniden ortaya çıkabilir. Eğer atropin gereksinimi birkaç gün boyunca devam etmişse atropin infüzyonunun kesilmesi 24 saat içinde azaltılarak yapılmalıdır. Damar-ıçi ve kas-ıçi uygulama dışında bir diğer uygulama şekli ise solunum sıkıntısı ve bronkoreasi olan hastalar için atropinin nebülizasyon yoluyla kullanımıdır.

**Glikopirolat(Glikopironyum bromid):** "Sadece periferik kolinerjik bulguların olduğu hastalarda" glikopirolat atropinin yerine kullanılabilir. Dozu 0,05 mg/kg'dır. Glikopirolat merkezi sinir sistemine geçmediği için santral antikolinerjik sendrom gelişmesi olasılığını ortadan kaldırır. Böylece atropin tedavisinin en önemli istenmeyen

etkilerinden biri olan antikolinergik sendrom gelişmesi engellenmiş olur.

**Pralidoksim (PAM):** Organofosfor zehirlenmesi olan veya şüphesi olan hastalarda eğer fasikülasyon, solunum kaslarında, kol-bacaklarda kas güçsüzlüğü ve MSS bulguları varsa PAM kullanılmalıdır. PAM ne kadar erken verilirse etkisi o derece güçlü olur. Bu nedenle endikasyonu olan hastalarda mümkün olan en kısa sürede verilmelidir. Bu süre ilk 24-48 saattir. Ancak geç gelmiş hastalarda da kullanılmasından kaçınılmamalıdır. Bu tip hastalarda özellikle dietil organofosfor bileşikleriyle zehirlenmelerde ilk 6 gün boyunca kullanılabilir. Dimetil organofosfor bileşikleriyle zehirlenmelerde ise ilk 12 saatten sonra PAM'ın etkisi ileri derecede azalmaktadır. Bazı hastalarda birkaç gün boyunca tekrar dozlarının verilmesi de gerekebilir. Dozu 20-50 mg/kg'dır (en çok 1 gr/doz, erişkinlerde 2 gr) ve sadece serum fizyolojik (SF) ile %5 solusyon olarak sulandırılmalıdır. 30-60 dk içinde verilmelidir. Eğer fasikülasyonlar ve/veya kas güçsüzlüğü devam ederse ikinci doz 1-2 saat sonra aynı miktarda tekrarlanabilir. Eğer bulgular devam ederse sonraki dozlar 3-8 saatte bir yapılmaya devam edilebilir. Bir diğer alternatif yöntem ise devamlı PAM infüzyonu (9-19 mg/kg/sa) uygulamasıdır. WHO 30 mg/kg yükleme dozundan sonra 8 mg/kg/sa hızında infüzyon yapılmasını önermektedir. Devamlı infüzyon sıvısı sadece SF ile %2,5'lük solusyon halinde hazırlanmalıdır.

PAM önce AChE enzimine bağlanır ve hemen ardından AChE enzimine bağlı inhibitöre bağlanır. Meydana gelen inhibitör-PAM kompleksi AChE enziminden ayrılarak AChE'ı serbest hale geçirir. Böylece AChE önceki etkin haline geçmiş olur.

- |   |   |   |
|---|---|---|
| 1. Boletus calopus  | 10. Clitocybe illudens (Omphalotus olearius - "jack O'Lantern") | 18. Inocybe lanuginosa                  |
| 2. Boletus luridus  | 11. Entoloma rhodopolium  | 19. Inocybe lilacina                    |
| 3. Boletus pulcherrimus                                   | 12. Inocybe cincinnata  | 20. Inocybe mapipes                     |
| 4. Boletus satanas (eastwoodiae)                          | 13. Inocybe entheles  | 21. Inocybe patuoillardi                |
| 5. Clitocybe candicans                                    | 14. Inocybe fastigata   | 22. Inocybe purica                      |
| 6. Clitocybe cerrusata                                    | 15. Inocybe geophylla   | 23. Inocybe rimosus                     |
| 7. Clitocybe dealbata (sudorifica)                        | 16. Inocybe godeyi  | 24. Inocybe wmbriana                    |
| 9. Clitocybe dilatata (Clitocybe cerrusata var.difformis) | 17. Inocybe lacera  | 25. Mycena pura                         |
|   |   | 26. Omphalotus illudens(Jack O'Lantern) |

Amanita muscaria ve A. pantherina türleri de muskarin içerir, ancak muskarinik zehirlenme oluşturacak düzeyde değildir. Buna karşın bu mantarlardaki asıl zehirli madde ibotenik asit türevleridir ve kullanılacak atropinin bu maddenin toksik etkisini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ölüm oranı eski çalışmalarda %6-12 arasında bildirilmektedir. Son 20 yıldır muskarinik etkili mantar zehirlenmesinden ölüm bildirilmemiştir.

PAM'ın etkisi nikotinic etkiler üzerinde çok belirgindir, muskarinik reseptörler üzerine atropin ile sinerjistik etkiye sahiptir. Etkisi hızlıdır ve genellikle 10-40 dk içinde yararlı etkileri gözlenir. Kan-beyin bariyerini geçmemesine rağmen MSS etkilerini geriye döndürebilir. Benzodiyazepinlerle birlikte kullanıldığında hırçınlık,saldırganlık ve nöbetler üzerine etkisi daha belirgin olarak ortaya çıkar.

Karbamatla olan zehirlenmelerde ağır zehirlenme bulguları varsa PAM kullanılması önerilir. Ayrıca nedeni saptanamayan kolinerjik zehirlenmelerde de erken dönemde PAM kullanılmasına özen gösterilmesi önerilmektedir.

Yan etkilerinin ortaya çıkması genellikle PAM'ın hızlı verilmesine bağlıdır (200 mg/dk'dan hızlı). Bu nedenle 200 mg/dk (4 mg/kg/dk)'dan daha hızlı verildiğinde başağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, taşikardi, hipertansiyon, laringeal spazm, kas rijiditesi, epigastrik rahatsızlık hissi, geçici nöromüsküler blokaj, disritmiler, solunum durması ve kalp durması ortaya çıkabilir. Ayrıca aşırı dozda PAM verilmesi beklenenin tersi etki olarak kolinesteraz inhibisyonu yapabilir.

#### KOLİNERJİK ETKİLİ MANTARLAR

Klinik bulgular mantarın alımından itibaren 30-120 dk. içinde başlar. Klinik bulguları klasik kolinerjik zehirlenme bulguları gibidir. Bulgu ve belirtiler kısa sürelidir, tedavi yapılmısa da 2 saat sonra bulgular gerilemeye başlar, ancak 6-24 saat kadar devam eder. Muskarin içeren 4 tip mantar türü vardır. Bunlar:

Tedavide PAM uygulanması gerekmez.

#### KOLİNERJİK AGONİST İLAÇLARLA OLAN ZEHİRLENMELER

Tedavide PAM kullanımı gerekli değildir.

#### DELİ BAL İLE OLAN ZEHİRLENMELER

Andrometotoksin veya asetilandromedol olarak da bilinen grayanotoksin içeren çiçek usarelerinden

yararlanan arıların yaptığı ballardan yenilmesi ile ortaya çıkar. Bu çiçekler ülkemizde Doğu Karadeniz bölgesinde yetişen *Rhododendron Luteum* ve *R. Poticum* türü (Komar bitkisi) bitkilerinin çiçekleridir. Tipik bir kolinerjik zehirlenmesi tablosu görülmez. Ancak bazı bulguları kolinerjik zehirlenmeyi taklit edebilir. Aşırı terleme, bradikardi, hipotansiyon, kusma, baş dönmesi, bilinç baskılanması, nöbetler, yorgunluk, bitkinlik, görme bozuklukları, siyanoz, titreme, disritmiler gibi bulgular saptanabilir. Bulgular deli balın alımından 30-120 dk sonra başlar ve 24 saatten fazla sürmez.

Tedavide mümkün olan en kısa sürede mide yıkanması, aktif kömür ve gerekli olduğunda atropin, hipotansiyon varsa öncelikle sıvı tedavisi kullanılmaktadır. PAM kullanılması gerekli değildir.

#### KİTLE İMHA SİLAHI OLARAK KOLİNERJİK İLAÇLAR

Günümüzde terörist eylemler yanı sıra Batı'da ve Doğu'da terörist ülkelerin de sayısının artması ve cesaret bulması kimyasal kitle imha silahlarının kullanılması olasılığın artmasına neden oldu. Tarihte çok eskiden beri savaşlarda kimyasal ve mikrobiyolojik silahlar kullanılmaktadır. Vietnam'da, Körfez savaşlarında ve Japonya'da metrolarda yapılan terörist saldırılarda kolinerjik etkili kimyasal silahlar kullanılmıştır. Kolinerjik etkili kimyasal madde (organofosforlar gibi...) depolarının günümüzde ABD, eski Sovyet Cumhuriyeti ülkeleri ve diğer 21 ülkede bulunduğu bilinmektedir.

Bunlardan en çok bilinenleri GA (Tabun), GB (Sarin), GD (Soman) ve VX'dir. G ajanları oda ısısında sıvı şeklindedir, spray ile veya bomba ile veya başka bir şekilde patlatılarak havada aerolize olurlar, buharlaşabilir ve birkaç saat içinde ortamdan uzaklaşırlar, ancak çok toksiktir, 1 mg kadar küçük miktarlar bile ölüme neden olabilir. VX ajanları ise yağlı sıvı şeklindedir ve ortamdan birkaç hafta veya birkaç ay uzaklaşmaz.

Maruz kalındığında bulguların ortaya çıkış süresi çevre şartlarına, alınış yoluna ve doza bağlıdır. Sadece ciltten alınmışsa bulgular gecikebilir, gizli/açık etkisi 30 dk ile 18 saat arasında değişir, ağızdan alınmışsa bulgular 30 dk.ya kadar ortaya çıkar.

Klinik bulgular diğer kolinerjik zehirlenmelerle benzerdir.

Başlangıç tedavisi de diğer kolinerjik zehirlenmelerle benzerdir. Ancak kendi-kendini koruma ve dekontaminasyon üzerine ek vurgu yapmak gereklidir. Çünkü bu gazlar en ileri korumaya sahip elbiselerden bile geçebilirler ve

basit gaz maskeleri değil aktif kömür korumalı gaz maskeleri kullanmak çok önemlidir. ABD'de cilt dekontaminasyonu için çeşitli isimler adı altında özel kitler hazırlanmıştır. Bu gazlara maruz kalan kişi ilk fırsatta sabun ve bol suyla tepeden tırnağa yıkanmalı veya %0,5'lik hipoklor solusyonuyla (bildiğimiz HİPO) yıkanmalıdır. Çevreye saçılmış materyallerin detoksifikasyonu için sodyum karbonat (soda ash), sodyum bikarbonat (baking soda), kalsiyum hidroksid (slaked or hydrated lime), kalsiyum hidroksid (dilüe solusyon içindeyse kireç veya sulandırılmış kireç) ve kalsiyum karbonat kullanılabilir. Amonyum bileşikler de bu amaçla kullanılabilir ancak hipo gibi klor içeren diğer maddelerle birlikte asla kullanılmamalıdır. Çünkü çok iritan etkiye sahip kloramin gazının ortaya çıkmasına neden olabilir.

Atropin tüm olgularda gerektiği kadar kullanılmalıyken PAM tüm sinir gazlarında etkili olmayabilir. PAM tabun zehirlenmesinde etkili, Sarin'de daha az etkili iken Soman ve VX'de etkisiz olabilir. Bu nedenle yeni kuşak oksimler üzerinde çalışmalar artmıştır. Yapılan çalışmalarda H serisi oksimlerin Soman zehirlenmesinde etkili olabileceği bulunmuştur. Bunlardan HI-6 üzerinde en çok çalışılmış olanıdır ve Soman zehirlenmesinde ve büyük olasılıkla diğer üçünde de etkilidir. Ayrıca hem antimuskarinik hem de antinikotinik olması bir başka yararlı özelliğidir. Atropinle birlikte etkinliği artar. Ancak H serisi oksimler nöbetlere karşı etkisizdir. Nöbetler için benzodiyazepinler oksimlerle birlikte kullanılmalıdır.

Savaşlarda askerlerin kullanması amacıyla tüm bu tedavi seçeneklerini bir araya getiren çeşitli oto-enjektörler geliştirilmiştir. Örneğin Amerikalı askerler 3 adet Mark I oto-enjektörlerini ve CANA (convulsant antidote for nerve agent) oto-enjektörlerini taşırlar. 3 defa Mark I gerekli olmuşsa üçüncüden sonra bir adet CANA kas-ıçi yaparlar. Mark I ve Combopen MC oto-enjektörleri 2 mg atropin ve 600 mg PAM içermektedir ve 10 yaşından küçük çocuklar için uygun değildir; CANA oto-enjektörleri ise 10 mg diyazepam içermektedir. Oksim ve benzodiyazepinlerin birlikte kullanımının sinerjistik etkisi olduğu saptanmıştır.

Körfez savaşında Amerikalı askerler kolinerjik etkili sinir gazlarına karşı öncül tedavi olarak karbamatlar ve en çok da piridostigmin kullanmışlardır. Bunun için AChE enziminin %30 kadarının bağlanmasını hedef olarak seçmişlerdir. Böylece AChE enzimini bağlamada yarış haline girmişler ve daha az toksik olan ve geriye dönebilir şekilde bağlanan piridostigminle birliktelik oluşturmuş, sonuçta daha toksik olan sinir gazları ile AChE bağlanması önemli ölçüde engellenmiştir.

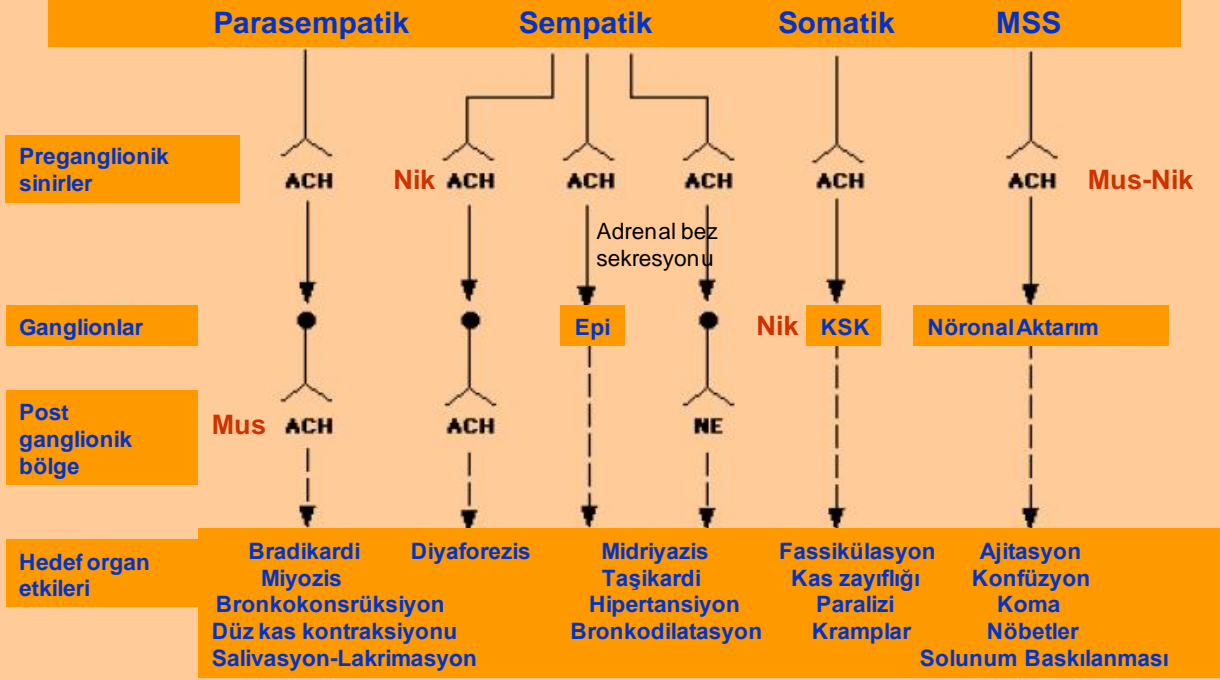
Günümüzde üzerinde en çok durulan ve çalışılan tedavi şekilleri doğrudan kolinesteraz enjeksiyonu, “besleyici aşı” diyebileceğimiz “scavenging aşilar”, nötralize edici antikorlar, oksimlerin birlikte kullanımı, HGG-12, trimedoksim, OPAA (Organophosphorous hydrolyzing enzyme organophosphorus acid anhydrolase), öncül tedavi olarak donepezil ve skopolamin gibi maddeler sayılabilir.

#### KAYNAKLAR

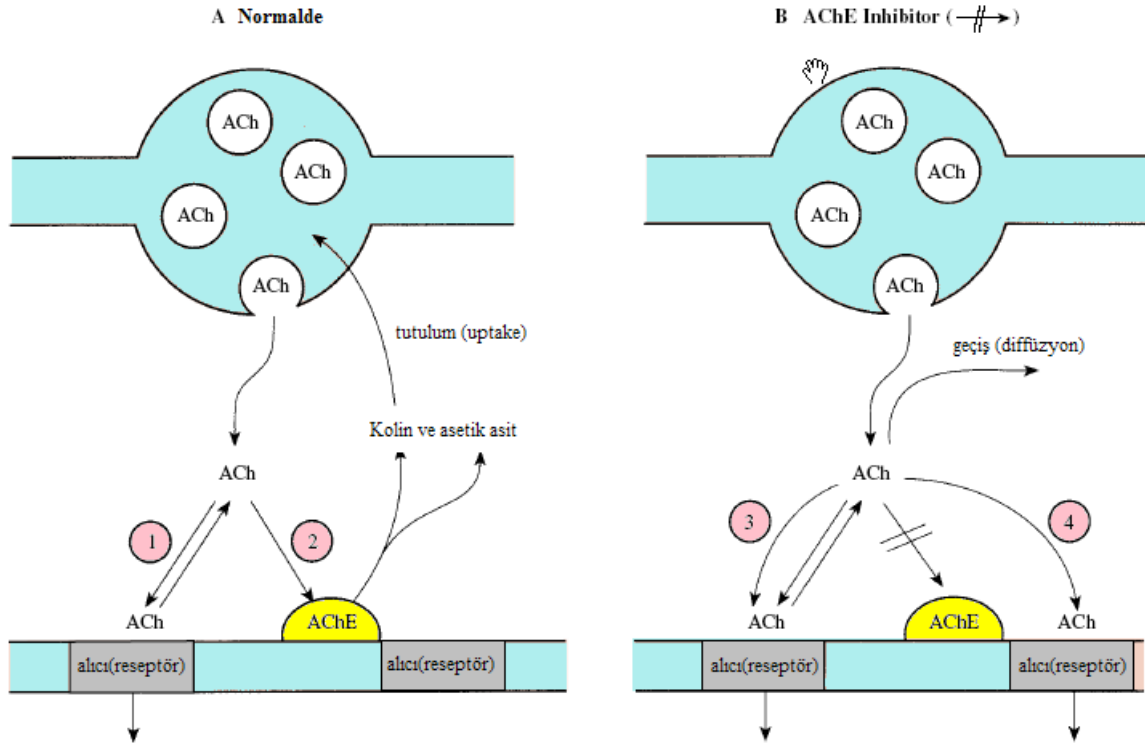
- 1- Uzel N. Zehirlenmeler. Karaböcüoğlu M, Uzel N, Yılmaz HL (editörler). Çocuk acil Tıp Kitabı içinde. Çapa Tıp Kitapevi, 1. Baskı, İstanbul 2004: 411-2
- 2- Ellenhorn MJ (ed). Ellenhorn’s Medical Toxicology. Williams & Wilkins, Baltimore, 2. Ed. 1997: 1614-63
- 3- Osterhoudt KC, Shannon M, Henretig FM. Toxicologic Emergencies. In: Fleischer G, Ludwig S (eds). Textbook of Emergency Medicine. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 4. Ed. 2000; 887-920-4
- 4- Williams PL, James RC, Roberts SM (eds). Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Applications. John Wiley & Sons, Inc. 2. Ed. 2000; 346-51
- 5- Buckley NA, Eddleston M, Szinicz L. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD005085. DOI: 10.1002/14651858.CD005085.
- 6- Roberts D, Buckley NA. Alkalinisation for organophosphorus pesticide poisoning. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004897.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004897.pub2.
- 7- Eddleston M, Sigh S, Buckley N. Organophosphorus poisoning (acute). In: Godlee F (ed). BMJ Publishing Group Ltd., London, 2005 Edition, 2004.
- 8- Organofosfates. Micromedex(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 6/2005
- 9- Military Nerve Agents. Micromedex(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 6/2005
- 10- Cholinergic Agonists-Direct. Micromedex(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 6/2005
- 11- Mushrooms-Muscarine or Histamin. Micromedex(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 6/2005
- 12- Aaron CK. Cholinergic Agents. In: Irwin RS, Rippe JM (eds). Irwin & Rippe’s Intensive Care Medicine, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 5. Ed., 2003; 1422-7
- 13- Perrone J, Abbuhi SB. Organophosphate and Carbamate Insecticides. In: Harwood-Nuss A, Wolfson AB, Linden CH, Shepherd SM, Stenklyft PH (eds). Clinical Principles of Emergency Medicine. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 3. Ed., 2001; 1579-83



## Bazı kolinerjik maddelerin (OP ve Karbamat) klinik etki mekanizması



ACH: Asetilkolin; Epi: Epinefrin; NE: Norepinefrin; KSK: Kas-Sinir Kavşağı; Mus: Muskarinik; Nik; Nikotinik



Bir organofosforon ajanla Asetilkolin esterazın (AChE) etkinliğini kaybetmesi

