

PESTİSİT TOKSİSİTESİ

Doç.Dr. Gözde GİRGİN

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
F.Toksikoloji Anabilim Dalı

PESTİSİTLER

Tarım ürünleri, orman ürünleri, insan ve hayvanları tehdit eden zararlıları yok etmek, uzaklaştırmak amacıyla kullanılan madde veya madde karışımları, “**pestisit**” olarak tanımlanır.

20.yy.ın ikinci yarısından itibaren yaşamımıza girmiş ve vazgeçilemez bir yer almışlardır.



Kullanım amaçları

İnsana ve insan yararına olan canlılara zarar veren,
istenmeyen organizmaları
yok etmek veya kontrol etmek için,



dolayısıyla insanı ve çevreyi korumak için kullanılan
biyolojik aktif bileşiklerdir.

-
- ▶ Zirai mücadele ilaçları,
 - ▶ Bitki koruma ürünleri,
 - ▶ Orman ürünlerini korumak için kullanılan ürünler

gibi birçok ürün **pestisit** kapsamında anılmaktadır.

Pestisitler seçici (selektif) toksisite ilkelerine dayanılarak tasarlanan, sentezlenen maddeler olmalıdır.

Gaz, sıvı veya katı halde olabilir.

Selektif Toksisite

İnsan toksisitesi çok az, kontrol edilen zararlıda toksisitesi fazla olmalıdır.

Selektif Toksisite

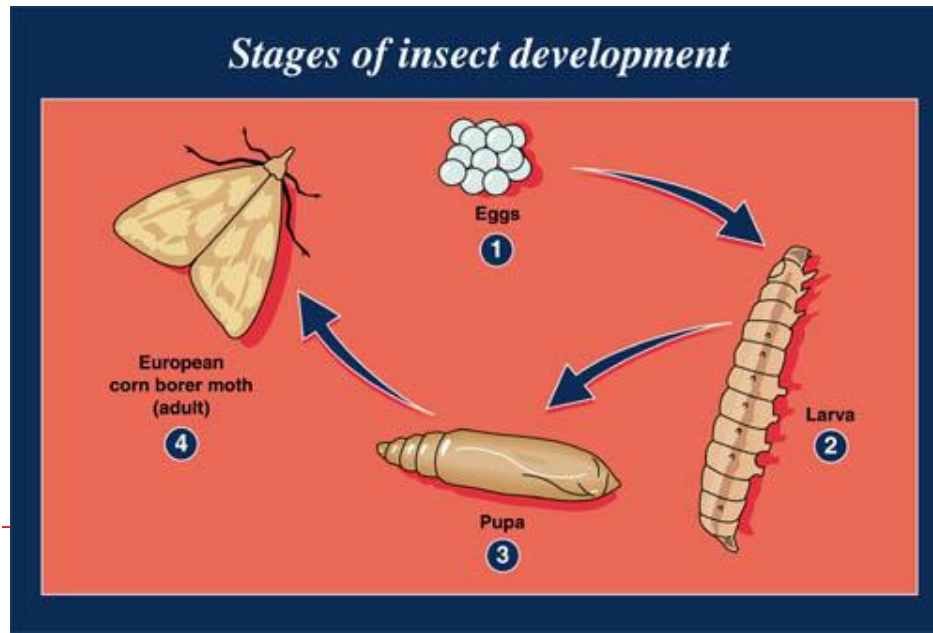
Genel olarak, hücrelerin kimyasal maddelere karşı farklı cevap vermesidir.

Selektif toksisite, bir kimyasal maddenin belirli konsantrasyonda seçici olarak belirli bir hücre, doku veya türe spesifik olarak toksisite göstermesidir.

Selektif toksisiteden tarımda pestisitlerin kullanılmasında, klinik farmakolojide ise kemoterapötik ilaçların geliştirilmesinde kullanılır.

Selektif Toksisite

- ▶ Kimyasal bir maddenin toksisitesi, türler arasında olduğu gibi aynı türün hücreleri arasında da farklı olabilir (biyolojik varyasyon).
- ▶ Aynı organizmadaki hücre veya dokularda, aynı türün bireyleri arasında veya değişik türler arasında olabilir.



Selektif Toksisiteyi Doğuran Mekanizmalar :

- ▶ Biyotransformasyon (Metabolizma) farklılıkları
- ▶ Antimetabolit etki
- ▶ Reseptör ve enzimlere seçicilik
- ▶ Hücre yapısındaki farklılıklar
- ▶ Dağılım faktörü farklılığı

Biyotransformasyon (metabolizma) farklılıkları :

- ▶ Biyotransformasyon farklılıklarına bağlı olarak ilaçların farklı bireylerde farklı toksisite gösterebilir.
- ▶ Biyotransformasyon, biyolojik olarak aktif bileşiğin , inaktive edilmesine veya daha toksik bir bileşiğin oluşmasına yol açabilir .
- ▶ Biyotransformasyon sonucu, ana kimyasal madde detoksifiye ediliyorsa ve bu mekanizmada yetersizlik varsa, ana ilaca bağlı toksisite artabilir.

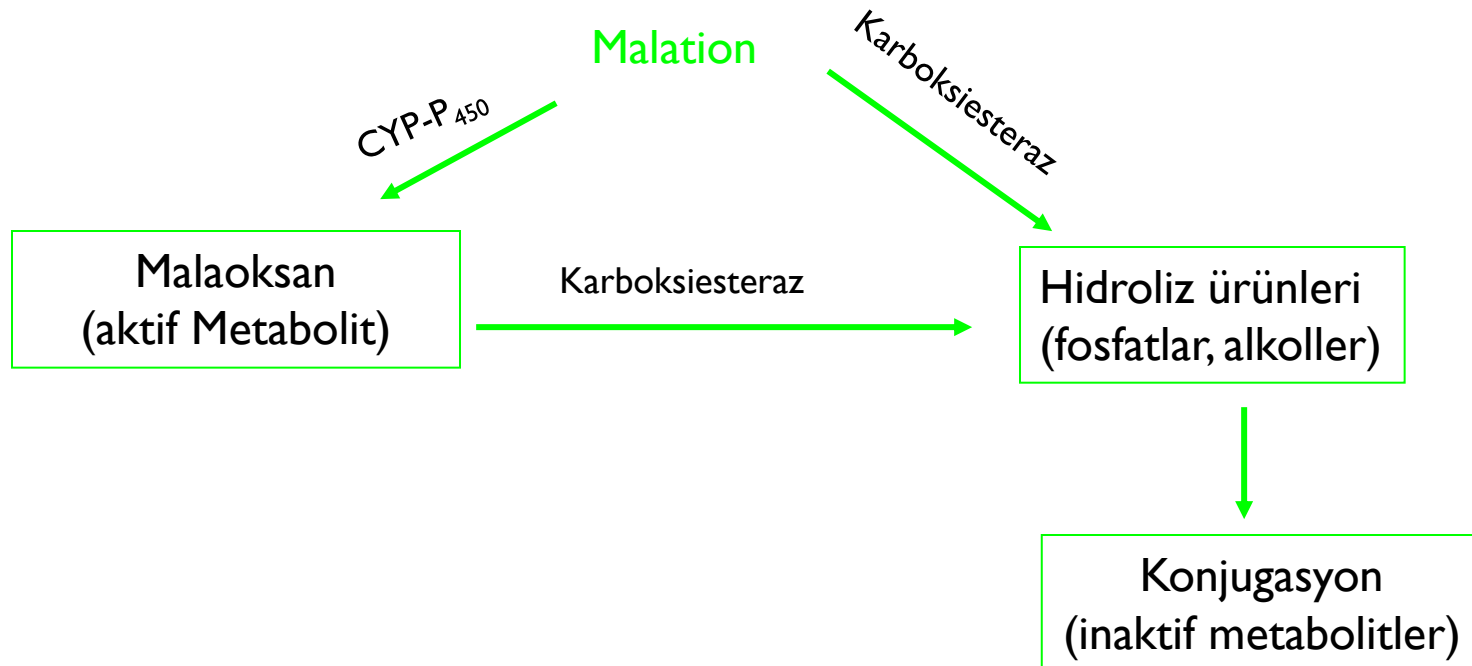
Biyotransformasyon (Detoksifikasyon)



- ▶ İlaçları metabolize eden enzimlerin aktivitesi, genetik faktörlere bağlı olarak, bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. Buna bağlı olarak, ilaçlar bazı bireylerde daha toksik olabilir.

Örn. Malation'un *memelilerde ve böceklerde* biyotransformasyon farklılığı nedeniyle selektif toksisite göstermesi:

Her iki türde de biyotransformasyon yolları aynı, fakat hızları farklıdır. Memelide karboksiesteraz aktivitesi yüksektir, malation ve malaoksan hidrolizle çabukça inaktive edilir. Böceklerde ise hidroliz olayı ilgili enzim aktivitesinin düşük olması nedeni ile çok yavaştır.



Antimetabolit etki

Bir organizma için gerekli bir metabolitin oluşumunu önleyerek olumsuz etki oluşturulabilir.

- ▶ Sulfonamidlerin antibakteriyel etki mekanizması bu etki tipine örnek verilebilir.
- ▶ Bakteriler folik asidi dışarıdan alamazlar , kendileri sentezlemek zorundadırlar. Memeliler ise folik asidi sentezlemezler, gıdalar yoluyla alırlar .

Antimetabolit etki

- ▶ Sulfonamidler, bakteride folik asit sentezini engelleyerek antibakteriyel etki gösterirler .
- ▶ Bakteriler, folik asit sentezinde PABA'yı (p-amino benzoik asit) kullanırlar .
- ▶ Sulfonamid, PABA'nın analogudur ve bakteride folik asit sentezini bozar. Bu da, bakterinin ölümü ile sonuçlanır.
- ▶ Memeliler ise folik asidi gıdalar yoluyla aldıkları için, sulfonamidin memelide böyle bir etkisi söz konusu olamaz.

Reseptör ve enzimlere seçicilik

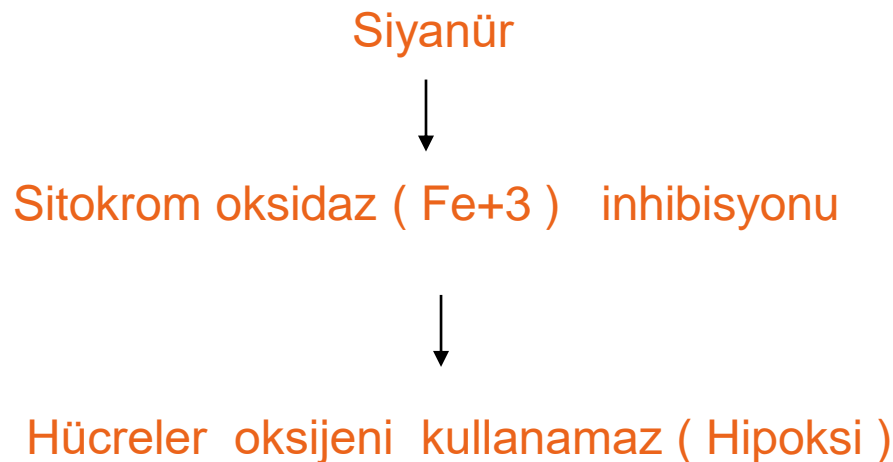
- ▶ Kimyasallar, etkileştikleri reseptör ve enzimlere büyük seçicilik gösterirler.

Reseptörlere seçicilik :

- ▶ Örnek : Organik fosforlu insektisitler sinir dokusunda asetilkolin esterase enzimini inhibe ederler ve asetil kolin birikimine neden olurlar.
- ▶ Asetil kolin'in muskarinik reseptörleri ve nikotinik reseptörleri etkilemesi sonucunda, toksik etkiler ortaya çıkar.

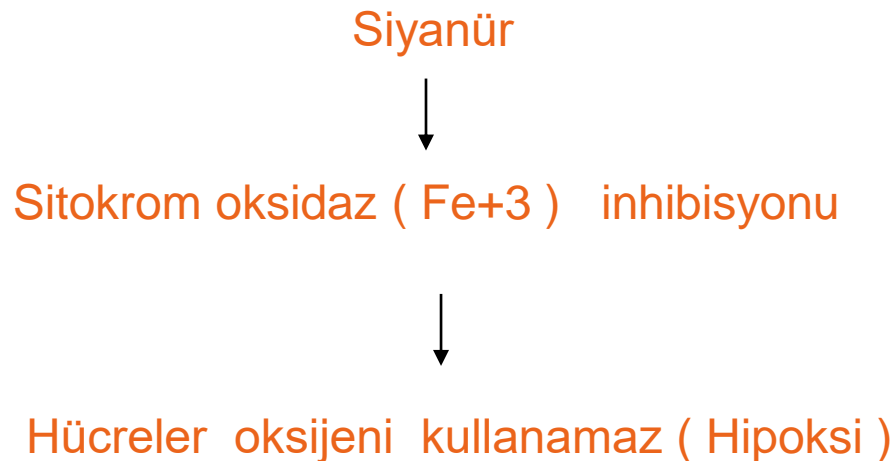
Enzimlere seçicilik

- ▶ Örnek : Siyanür'ün sitokrom oksidaz enzimini inhibe etmesi sonucu hipoksi oluşturması.
- ▶ Siyanür Fe^{+3} 'e ilgi duyar ve Fe^{+3} içeren sitokrom oksidazla etkileşerek, onu inhibe eder.



Enzimlere seçicilik

- ▶ Örnek : Siyanür'ün sitokrom oksidaz enzimini inhibe etmesi sonucu hipoksi oluşturması.
- ▶ Siyanür Fe^{+3} 'e ilgi duyar ve Fe^{+3} içeren sitokrom oksidazla etkileşerek, onu inhibe eder.



Hücre yapısının farklılığı

- ▶ Bakteri hücresi , hücre duvarına sahiptir.
- ▶ Memeli hücresi ise, hücre duvarı içermez .
- ▶ Bakteri hücreesindeki hücre duvarının görevi, yüksek ozmotik basınca direnerek , hücrenin bütünlüğünü korumaktır.
- ▶ Penisilinler ve sefalosporinler, bakteride hücre duvarı sentezini bozarlar .
- ▶ Bunun sonucunda, çoğalmakta olan bakteri hücreleri ölür.
- ▶ İnsan hücresinde böyle bir yapı (hücre duvarı) olmadığı için insan hücresi için aynı toksik etkiyi göstermezler.

Dağılım faktörü farklılığı

- ▶ Bir insektisit spreynin böceğe selektif toksik etki göstermesinin nedenlerinden biri de, insektisit in böcekte daha küçük bir yapıda dağılarak , yüksek konsantrasyon oluşturmaktır .
- ▶ Böcek, insana göre, çok daha küçük bir yapıya sahiptir.
- ▶ (yüzey alanı / ağırlık böcekte daha büyük)
- ▶ Böcek, memeliye göre daha yüksek doz absorplar ve böceğin küçük yapısında daha yüksek bir doza ulaşılır .

Pestisitlerin isimlendirilmesi

İnsektisit; böcekler için
(örn.tarım ilaçları)

Fungusit; fungusları öldürmek için

Fungostatik; fungusların faaliyetlerini
durdurmak için

Akarisit; örümceklere karşı

Rodentisit; kemiricilere karşı

Herbisid; yabani otlara karşı

Mallusid; salyangozlara karşı

Algisid; algilere karşı

Abenisid; kuşlara karşı

Bakterisid; bakterilere karşı

Afisid; yaprak bitlerine karşı

Nematosid; nematodlara (ipsi
canlılara) karşı

Repellan; sinek kovucu

Atraktan; sinek çekici.

-
- ▶ Kükürt çok eski çağlardan beri bu amaçlarla kullanılmaktadır. Günümüzde asma bahçelerinde fungusit olarak kullanılmaktadır.
 - ▶ Çinliler, arsenik kullanarak bahçelerinde çiçek imhası yapmışlardır. Karınca yemi olarak balla karıştırılmış arsenik tuzları kullanılmıştır.

- ▶ Organik bileşikler, 2.dünya savaşıdan sonra bulunmuştur. Bunun başında DDT gelir. 19. yy. (1884) sonlarında insektisit özelliği fazlaca bilinmeden sentezlenmiş, 1942 yılında patenti alınıp 2. dünya savaşı süresince tifüs ve malarya kontrolünde çok önemli görev görmüştür. Zararlılara karşı yapılan kimyasal savaşın öncüsüdür.
- ▶ Daha sonraları aldrin, diendrin, heptaklor gibi organik klorlu maddeler sentezlenmiştir. Organofosfatlı insektisitler de bu sırada sentezlenmiştir. İlk defa nikotinin yerine tetraetil pirofosfat (TEPP) sentezlenmiştir.
- ▶ Esas hedefin sinir gazı geliştirmek olduğu bu dönemde tabun, sarin de geliştirilmiştir.

- ▶ 1944 yılında bugün hala kullanımda olan paration ve paroksan sentezlenmiştir. Böylece kolinesteraz inhibitörü organofosfatlar bulunmuştur.
- ▶ 1965'lere kadar insektisit, fungusit ve herbisitler üretilmiştir. Son olarak pretroidler sentezlenmiştir. Bitki büyüme inhibitörleri, herbisitler bu dönemde sentezlenmiştir.

Pestisitlerin kullanımlarındaki amaçlar;

- * İnsan sağlığını korumak
- * Üretimi artırarak, besinleri koruyarak ekonomiyi iyileştirmek



- ▶ 1997 yılında EPA (Çevre Koruma Kurumu) rakamlarına göre ABD’de kullanılan 450 000 ton pestisit %66’sı herbisit ve fungusittir. %10’unun evlerde ve bahçelerde özel kullanım olduğu bildirilmiştir.
- ▶ 1991 itibariyle 700 çeşit kayıtlı pestisit bulunmaktadır. Kullanımı terkedilmiş olanların sayısı 500 kadardır (toplam 1200 aktif madde olarak).
- ▶ En çok kullanılan (ABD) 350 adettir. Aslında giderek onay alan preparat sayısı azalmaktadır.

En çok kullanılanlar

*Organofosfatlılar *Sentetik pretroidler *Karbamatlar

Pestisit kullanımının sağladığı yararlar :

- ▶ Besinlerin korunması açısından yarar sağlarlar.
- ▶ Halk sağlığı açısından yarar sağlarlar.

Pestisitlere bağlı zararlar :

- ▶ Bıraktıkları kalıntılarla besinleri , suyu , toprağı ve havayı kirletirler.
- ▶ Özellikle yağda çözünenler, canlılarda birikerek tüm canlılara zarar verebilirler.
- ▶ Bazı pestisitlerin, mutajenik, kanserojenik, teratojenik özellikleri vardır.
- ▶ Pestisitlerin yanlış kullanımları sonucu akut ve kronik zehirlenmeler ortaya çıkabilir.

Pestisit zehirlenmelerine yol açan durumlar:

1.Pestisitlerin yiyecek ,içecek kaplarına konulması

2.Sebze ve meyvelere pestisit uygulanmasından sonra bekleme süresine dikkat edilmeden ve yıkanmadan yenilmeleri

Örnek : Bursa'da Folidol (organik fosforlu insektisit) ile ilaçlanmış eftalileri yiyen 32 kişiden 7'si hayatını kaybetmiştir.



3. Pestisitlerin yanlış amaçla kullanımı :

- Kırsal kesimde bit mücadelesinde, toz DDT yatak, yorgana serpilerek ve saç diplerine sürülerek kullanılmıştır.
- Toz DDT yerine, ciltten önemli ölçüde absorbe olan organik fosforlu insektisitlerin bu amaçla kullanılması, ölümle sonuçlanan zehirlenme olaylarına yol açmıştır.



4. Uygulama sırasında yapılan yanlışlıklar

- Rüzgarlı havada ilaçlama yapılması ve püskürtmenin rüzgara karşı yapılması (Bu durumda inhalasyon artar)
- Uygulama alanı içerisinde yiyecek içecek bulundurulması ve bunların yenmesi
- İlaçlanan bitkiye el ile dokunulması

Örnek:Alanya’ da ilaçlanmış yasemin çiçeklerini elleriyle toplayan işçilerin bazılarında zehirlenme görülmüştür.



5. Pestisit uygulanmış tohumluk tahılın yenmesi :

- Irak 'ta civalı fungusit uygulanmış tohumluk buğdayın ekmek yapımında kullanılması sonucunda civa zehirlenmeleri ve ölümler görülmüştür.

6. Pestisit üretiminde çalışanlarda görülen zehirlenmeler



Kullanılan etken maddelere göre Pestisitler:

I. İnorganik madde içerenler:

***Bakır sülfat**

***Kükürt**

***Arsenik**

II. Organik madde içerenler:

***Doğal;** { **Bitkisel kaynaklı;** (nikotin, rotenon, pretrin)
Yağlar; (petrol ürünleri)

*** Sentetik** { **Klorlu hidrokarbon türevleri;** (DDT, dieldrin, aldrin)
(organoklorlu insektisitler-OC)
Organofosfatlı (OP); (malation, paration)
Karbamatlar; (aldikarb, tiran)0

III. Sentetik Pretroidler; (spermetrin, permetrin)

IV. Klorofenoksit Bileşikleri; (2,4-D, 2,4,5-T yaprak dökücü, kullanımı yasaklanmıştır)

V. Bipridilyum Bileşikleri; (Parakuat, dikuat) (Akciğer fibrozisine neden olurlar)

VI. Substitüye Üre Türevleri

VII. Triyazin Türevleri

VIII. Dinitro Türevleri

IX. Organik Kalaylı Bileşikler

X. Varfarin, Süpervarfarin (rodentisit)

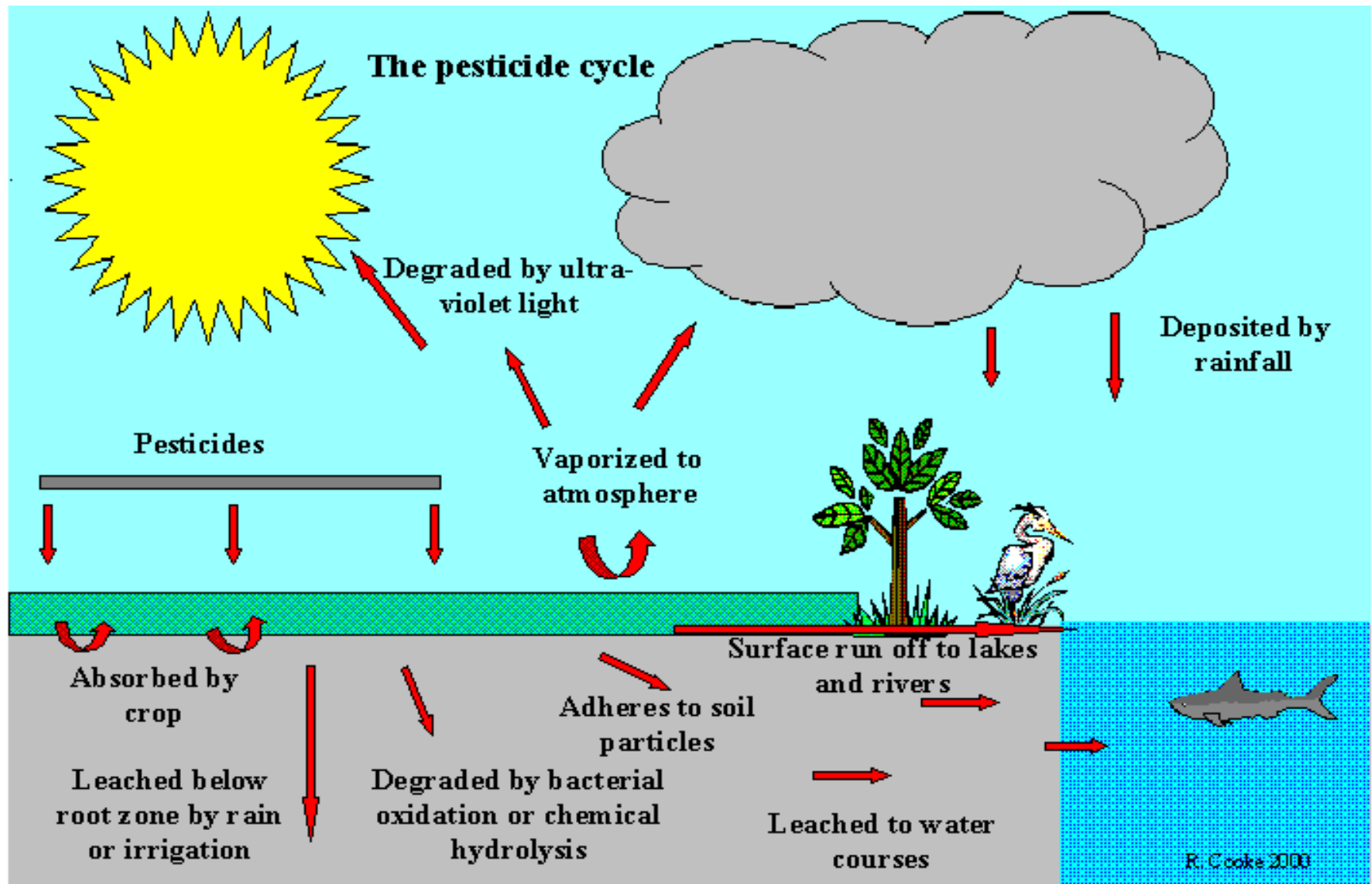
★ Katı formülasyonlar genelde doğrudan kullanılmazlar. Başka maddelerle karıştırılırlar. Sıvı formülasyonlarda ise çözücü veya yüzey aktif maddeler vardır.

★ Türe özgü seçici toksisite ilkelerine dayanılarak hazırlanmaktadırlar. Örneğin malationda olduğu gibi organofosfatlılar biyotransformasyonla değişik zararlı şekillere dönüşebilir.

İdeal koşullara uyan pestisit sayısı çok azdır. Hem insan hem de çevresel canlılarda zararlı etkileri vardır.

-
- ▶ DSÖ'nün pestisitlerin akut toksisitelerini içeren sınıflamaları mevcuttur.
 - ▶ DSÖ'nde 665 adet aktif madde kayıtlıdır. Bunların %40'ı normal kullanım koşullarında tehlikesiz diye sınıflandırılan maddelerdir. %20'si az tehlikeli, %7.5'u şiddetli derecede tehlikeli, %12'si çok tehlikeli olarak sınıflandırılmaktadır.

-
- ▶ Türkiye’de 1984 yılında pestisitlerin toksikolojik sınıflandırılması yapılmıştır
 - ▶ Yarar/zarar oranı ot veya böcek istilası karşısında kısıtlıya neden olabilen bir durum ve bunun karşısında %1’lik toksisite olabilirse yarar, zarardan fazladır.



Pestisitlere temas şekilleri;

I.Ev ve bahçelerde kullanım yoluyla; (uygun etiket ve ambalajlama, kullanım talimatlarına uymak, mekanik korunma-maske ile, özel güvenli kapaklarla önlenabilir)

II.Besin ve içme suları ve havadaki kalıntılarla.

Bu temasları önlemek için, tolerans limitleri koyup, bunlar izlenip denetlenebilir.

Temas şekilleri;

I.Doğrudan Temas;

- Üretim ve uygulama işçilerinde
- Ev ve bahçede kullanım
- Kazai (zehirlenmeler)

II.Dolaylı Temas;

- Kalıntılar yoluyla

Zehirlenme Yolu;

- Oral yolla (kaza ile veya kasten)
- Solunum yoluyla
- Cilt ve mukoza yoluyla
mesleki zehirlenme



-
- ✓ İnhalasyon yoluyla zehirlenmelerde aerosol preparatların toksisitesi yüksek ve hızlıdır. Endüstri ve tarımsal alanda dermal yolla temas solunum yolundan daha fazladır. Formülasyon ve maddenin küçüklüğü dermal yolu etkiler (sıvılar emülsiyondan daha etkilidir). Bunun yanı sıra temas edilen cilt bölgesi de önemlidir. Cilt hasarlı ise daha fazla emilim olur.

-
- ✓ Gözle temasta esas itibariyle iritatan etkiler gözlenir. Penetrasyon da mümkündür.
 - ✓ Zehirlenmeyi etkileyen çevresel faktörler; sıcak ve nemli havalarda spreyleme yapılması zehirlenmeyi artırır (sıcak havalarda hızlı soluma, terleme ve koruyucu elbise giyilmemesi gibi nedenlerle).

-
- ✓ Zehirlenmeyi pestisitlerin safsızlıkları da etkiler. Kalıntıyla temasta kronik toksisite söz konusudur. Temas kaynakları besin, hava, su olabilir. Yağmur sularının içme suyu olarak kullanılması da önemli sorun olabilir.
 - ✓ Havadaki kalıntılar uzun mesafelere gidebilirler. İlaçlama mevsiminde 1600 km uzağa kadar sürüklenebilmektedirler.

-
- ✓ Topraktaki pestisit kalıntıları doğrudan toprağa veya ekinlere uygulanan pestisitlerden ileri gelir. Bitkinin kökleri ile alınıp bitkilerde konsantre olur veya buharlaşıp havaya karışabilir. Topraktaki pestisit kalıntıları hava, su ve besin için rezervuar görevi görür (örn.ABD’de aldikarb ile karpuz zehirlenmesi görülmüştür).

-
- ✓ Lipofilik pestisitlerin bitkilerce alımı (up-take) bitkilerdeki lipid miktarı ile artar (yer fıstığında çok fazla, havuçta fazladır. Patatesin biriktirme özelliği fazla değildir ancak aşırı tüketimde söz konusu olabilir). Sütle de geçebilir. OP'lar (DDT gibi) yağ dokusunda depolanırlar ve zayıflama dönemlerinde bunlar açığa çıkar. Akut toksisite potansiyeli fazla olan ajanlardır.

-
- ✓ Zehirlenmelerin %99'u gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır. Sri Lanka'da çok fazla pestisit kullanımı ve zehirlenme söz konusudur (15 milyon nüfusta her yıl 15.000 pestisit zehirlenmesi bildirilmekte ve %15'i fatalite ile sonuçlanmaktadır). Irak'ta 1971-2 yıllarında tohumluk buğday kullanımı ile (metil civalı fungusite ilaçlı) 6000 kişi etkilenmiş ve 500 kişi ölmüştür. Metil civa içeren ekmekleri yedikleri belirlenmiştir. Fas'ta yemeklik yağlara triorto krezil fosfat karışması gözlenmiştir.
 - ✓ Ülkemizde zehirlenmelerin %15'i pestisitlerle olmakta ve %4 fatal olmaktadır.

Kronik temasta Klorlu bileşikler davranış bozukluklarına ve OP bileşikler gecikmiş tip nöropatiye neden olurlar.

Bu etki ilk kez triorto krezil fosfat ile tanımlanmıştır. OP neden oldukları kolinesteraz enzimi inhibisyonundan bağımsız bir etkidir. SSS'de **nöropati target esteraz (NTE)** denilen spesifik proteinin OP aracılığı ile dialkil fosforilasyonu ile ortaya çıkar. Takiben **eskime** denilen **aging** olayı oluşur. Sonuçta, kişide miyelinli akson dejenerasyonu oluşur. Akut temastan 2 hafta sonra alt ekstremitelerden başlayan güçsüzlük ve ataksi tablosuyla başlar, paralitik bir tablo ile sonuçlanmaktadır.

En duyarlı türler insan, kedi, sığır ve tavuklardır. Kronik etkiler arasında immünosüpresyon ve kanserojen etkiler sayılabilir.

➡ **Biyokonsantrasyon;** ortamdan doğrudan biriktirme anlaşılır.

➡ **Biyoakümülyasyon;** besin zincirinden dolayı biriktirme anlaşılır.

➡ **Biyomagnifikasyon;** organizmanın pestisit konsantrasyonunun besin zincirinden çeşitli düzeyleri geçerken yükselmesi anlaşılır (düşükten büyüğe doğru).

örn; DDT; plankton....küçük balıklar.... büyük balıklar...balık yiyen kuşlar.
Böylece binlerle ifade edilen değerlere ulaşır.

(BCF: biyokonsantrasyon faktörü)

Genelde bu maddeler lipofiliktir. Suda az çözünürler.



Çözünürlüğü az olmasına rağmen suda nasıl kalıyorlar?

Suda süspansiyon halinde asılı halde bulunan organik materyale yapışırlar veya dip sedimentine bağlanırlar. Bunun yanı sıra sudaki ölü organizmalar ve canlı balıkların solungaçlarına bağlanırlar.

Örn; sinek mücadelesi için 8 yıl süreyle kullanılan DDT 55 ton olarak belirlenmiş ve daha sonra bölgede bulunan gölde yaşayan canlılarda yapılan ölçümlerde;

- * planktonlarda.....5 ppm
- * küçük balıklarda.....5-80 ppm
- * büyük balıklarda.....100 ppm
- * balık yiyen kuşların yumurtalarında...1000 ppm
- * balık yağı.....2500 ppm bulunmuştur.

PESTİSİTLERLE ZEHİRLENMELERDE GENEL YAKLAŞIMLAR

Bu tür zehirlenmelerde cilt dekontaminasyonu çok önemlidir, mutlaka yapılmalıdır. Bol su ve sabunla, şampuanla cilt ve saçlar, kıllı bölgeler temizlenmelidir. Bitkinlik ve ataksi gibi nörolojik belirtiler varsa giysiler tamamen çıkarılmalı ve banyo yaptırılmalıdır. Cilt kıvrımları ve tırnak araları iyi temizlenmelidir. **Gözlerin temasında**, bol suyla 10-15 dakika yıkanmalıdır. Müdahalede kauçuk eldiven kullanılmalıdır. **Hava yolu açık tutulmalıdır.**

OP ve karbamatlarla zehirlenmelerde ilk antidot

ATROPİN'dir. Ancak atropin verilmeden önce yeterli doku oksijenizasyonu esastır.

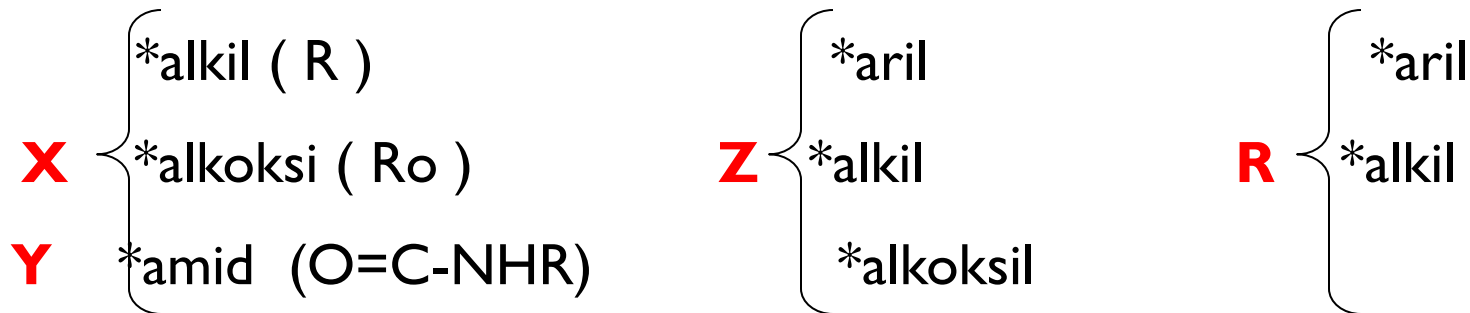
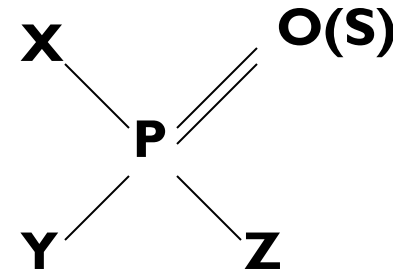
Parakuat ve dikuat zehirlenmelerinde oksijen kullanımı

kontrendikedir (özellikle başlangıçta). Zaten akciğerlerde oksidatif strese bağlı hasar mevcuttur, oksijen verilmesi bu hasarı arttırır.

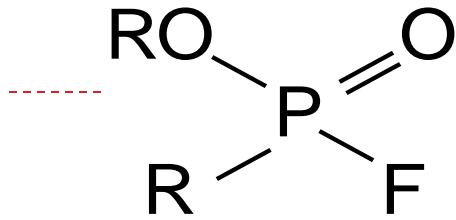
ORGANOFOSFATLI İNSEKTİSİTLER (OP esterleri)

En çok kullanılan insektisitlerdir. Etkinlikleri yüksektir. Kimyasal dayanıklılıkları azdır, kolayca biyodegradasyona uğrarlar (1-2 gün). Aslında fosforik asit türevidirler.

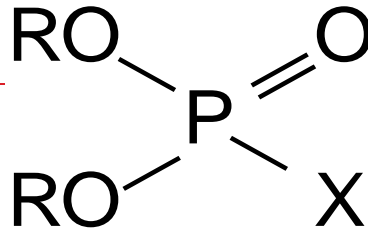
Oksijen yerine S olursa
fosforotiyoik asit oluşur.



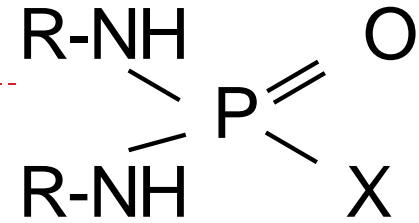
OP= fosforik asit (P=O) , fosforotiyoik asit (P=S)



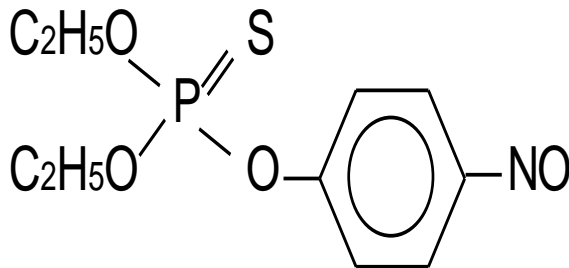
Fosfat



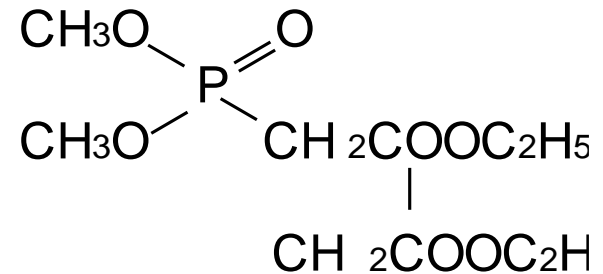
fosfanat



Fosforamid, fosfordiamid



Parathion (tam bir organofosfattır)

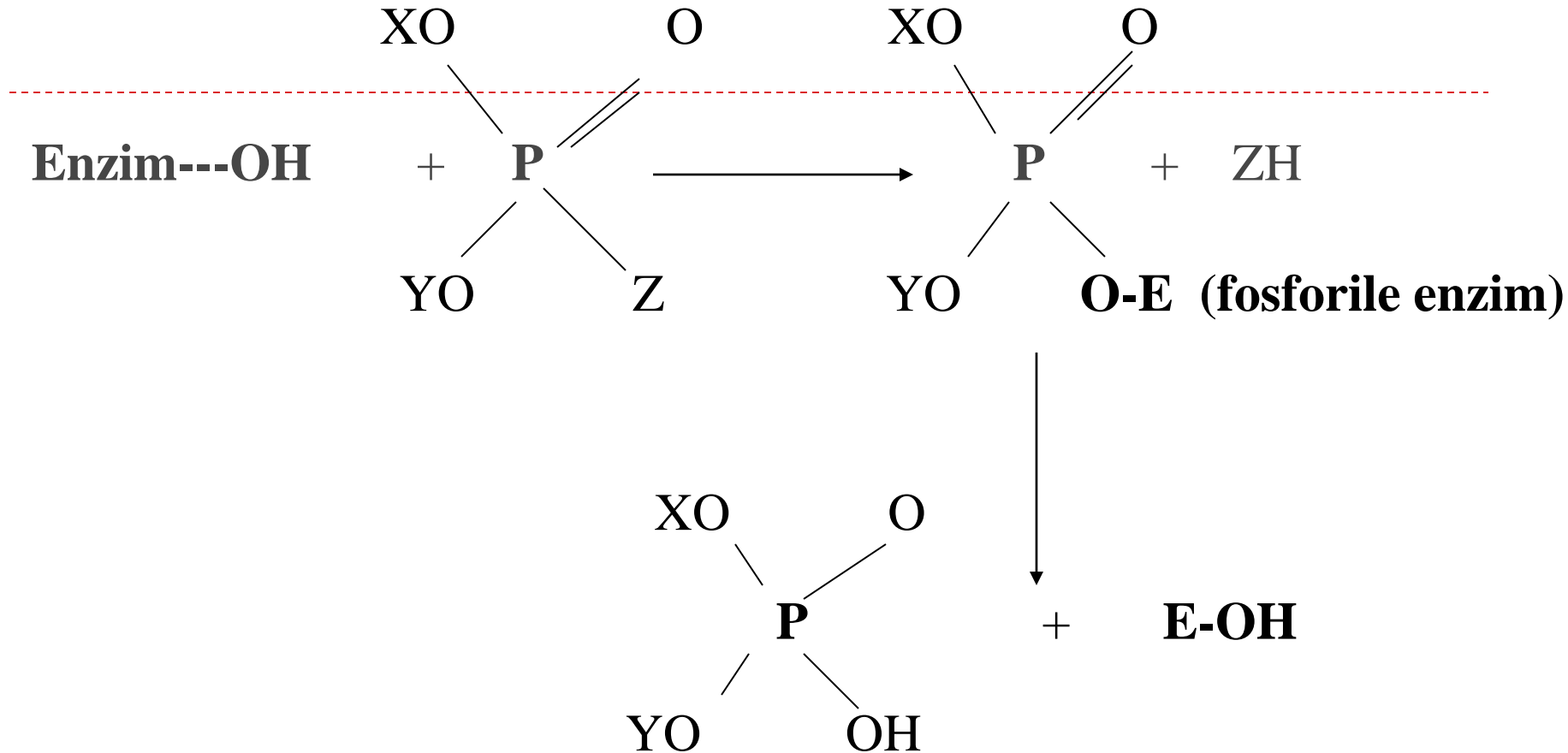


Malathion

Asetil kolin (ACh), sinir kavşağında bulunan en önemli nöroeksitatör nörotransmitterdir.

Asetil kolin esteraz enzimi ise, ACh'i yıkan enzimdir. Bu enzimin inhibisyonu ile ACh serbest halde tüm kolinerjik sinir uçlarında birikir, elektriksel aktivite devamlı stimüle edilir. Sonuçta, muskarinik ve nikotinik etkiler ortaya çıkar. OP'lar ACh esterazı inhibe ederler.

ACh esteraz enzimi başlıca sinir sistemi olmak üzere eritrositler, karaciğer ve plazmada (psödokolin esteraz) bulunur.

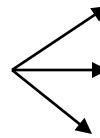


Enzimin aktif bölgesi ile OP reaksiyona girer ve enzim fosforillenir.



-
- Organofosfatlılar insektisit olarak kullanılır. ACh esterazın fosforillenmesini takiben merkezi P atomundan alkil veya alkoksi grubu ayrılmasıyla bu fosforile kompleks daha da güçlenebilir. Buna **eskime=aging** denir.
 - Eskime süresi kısa veya uzun olabilir.
 - Eskime olaylarına karşı piridostigmin koruyucu olarak kullanılmaktadır.

OP'ları etkileri



**muskarinik
nikotinik
SSS etkileri**

Muskarinik Etkiler; bronşiyal, oküler ve intestinal sekresyonlarda aşırı artış

- salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon, defekasyon (**SLUD** veya **SLUDGE** (SLUD+gastroenterit))
- GİS krampları, bulantı-kusma
- bronkokonstrüksiyon
- bradikardi
- miyozis

Nikotinik Etkiler;

çizgili kas belirtileri

- tremor
- kas seğirmeleri
- kas zafiyeti, paralizisi
- yorgunluk
- taşikardi
- hipertansiyon
- dispne

SSS Belirtileri;

<ul style="list-style-type: none">• Huzursuzluk• Uykusuzluk• Kabus• Siyanoz	<ul style="list-style-type: none">• Anksiyete• Ataksi• Letarji• Koma	<ul style="list-style-type: none">• Mental konfüzyon• Hafıza kaybı• Konvülziyon
--	---	---

TEDAVİ:

- » dekontaminasyon; eğer inhalasyon yolu ile bulaşma varsa hasta ortamdan uzaklaştırılmalıdır.
- » kontamine elbiseler çıkarılmalıdır.
- » sabunlu suyla yıkama, alkolle silme.
- » hava yolunun açılması ve temizlenmesi.
- » yeterli ventilasyon.

Tüm bu işlemler atropin verilmeye geçilmeden tamamlanmalıdır.

Çünkü atropin bunlar yapılmadan verilirse (özellikle siyanozlu hastada) ventriküler fibrilasyona neden olunabilir. İlk 96 saat çok önemlidir. Ancak her zaman yeterli ventilasyon olmayabilir. Bu durumda atropin verilirken kardiyak fonksiyonlar sıkı takip edilmelidir.

İpeka şurubu ve gastrik lavaj; SSS depresyonu hızla geliştiği için kusturma ve lavaj dikkatli olunmalıdır. Genellikle kusturma önerilmez.

Kan örneği alınıp kolinesteraz düzeyleri ölçülmelidir; tanı amaçlı bu işlem yapılmalıdır. İki tip kolinesteraz vardır; sinir sistemi ve eritrositlerdeki AChesteraz ve plazmadaki psödokolinesteraz.

Eritrosit kolinesterazı daha değerli bir ölçümdür. Serum kolinesterazı eritrosit kolinesterazından daha önce azalır. Eritrosit kolinesterazı yavaş bir düşüş gösterir ve 90-120 günde normale döner. Serum kolinesterazı gün veya haftalar içinde normale döner.

Kolinesteraz aktivitesi;

%20-50.....hafif zehirlenme %10-20.....orta derecede zehirlenme %10<.....ağır derecede zehirlenme ACh esteraz düzeyi %25 ve daha az ise kesin zehirlenmeyi gösterir.

Kolinesteraz seviyesini düşüren diğer nedenler arasında;

- Parankimal karaciğer hastalığı (siroz, viral hepatit gibi)
- Kronik kalp yetmezliği
- Anemiye neden olan hastalıklar
- Metastatik karsinoma
- Miyokard Infarktüs
- Malnütrisyon
- Akut enfeksiyon
- Genetik olarak düşük enzim düzeyleri sayılabilir. Çocuklarda bu ölçümler çok güvenilir değildir.

ATROPİN; muskarinik etkileri antagonize etmek için kullanılır. Fizyolojik bir antidottur***. OP zehirlenmesinden şüphelenilen durumlarda 1 kez test dozu atropin yapılabilir.

Atropinizasyonun etkileri

- ⇒ ağız kuruluğu
- ⇒ flushing
- ⇒ dilate pupiller
- ⇒ taşikardi (140-150)

Atropin intoksikasyonunda şunlar gözlenir;

- ⇒ Ateş
- ⇒ Kas fibrilasyonu
- ⇒ Delirium

Bu belirtiler ortaya çıkarsa atropin kesilmelidir. 24 saatten sonra kollapsa neden olabileceği unutulmamalıdır.

- ▶ **PAM (Pralidoksim-Protopamklorid) ve obidoksim; spesifik antidottur***.**
- ▶ **Fosforile enzimi rejenere ederek etki gösterir.**

DiAZEPAM

SSS etkileri için kullanılır. 5-10 mg İV bolus uygulanır. Gerekirse 15 dakikada bir tekrarlanır. Maks. doz 30 mg'dır.



OPIDN (organofosfat tarafından indüklenen gecikmiş nöropati)

Gecikmiş tip nöropati fosfat (paration, malation), fosfanat (triklorofen) ve fosforamidat ile gözlenir. Akut zehirlenmeyi takiben 1-2 hafta içinde ortaya çıkar. İlk kez triortokrozil fosfatla gözlenmiştir. Paralitik yapıda bir nörotoksisitedir. Bu tablo kolinesteraz inhibisyonundan bağımsız olarak SSS'de NTE (nöropati target esteraz) diye gösterilen bir esterazın fosforilasyonu ve eskimesine bağlı olarak ortaya çıkar. Dialkil fosforilasyonu sonucu eskime oluşur. Sonuçta miyelinli akson dejenerasyonu oluşur. Bu etki akut temastan en az 2 hafta sonra gelişir. Çok yüksek dozları takiben görülür.

Tipik olarak da alt ekstremitelerde **ataksi ile başlar**.
Generalize kas zafiyeti ve bacaklarda flasidite (gevşeme) ile ilerler.
Bazen bacaklarda ve kolların tüm fonksiyonları kaybolur. 1-2 hafta içinde pik yapar, sonra azalır. Tam iyileşme genelde görülmez.
Düzelme aylar, yıllar alabilir. Atropin veya PAM'a cevap vermez.
Bazen tek bir yüksek dozdan sonra 1-2 dak içinde veya 12 saat içinde geliştiği gözlenmiştir. Böyle hastalarda solunum yetmezliği ve kardiyovasküler sistem yetmezliği ile ölüm gelişebilir. Tür farklılıkları gözlenir. Duyarlı türler insan, kedi, sığır ve tavuklardır.

Intermediate Syndrom:

İntihar amaçlı OP alanlarda (özellikle Srilanka'da tarif edilmiştir) akut kolinergik krizden 24-96 saat sonra ortaya çıkan nörolojik belirtiler tablosudur. Akut respiratuvar parestezi ve kas zafiyeti ana belirtilerdir. Özellikle fasyal kaslar, boyun ve proksimal ekstremitelerde kaslarında gözlenir. Muhtemelen nöromüsküler transmisyonda pre veya postsinaptik bozukluk olmaktadır. Tedavisi yoktur. Antidotu yoktur.

KARBAMAT ZEHİRLENMESİ:

Bu gruptan en popüler olan **baygon** ve **sevin** gibi pestisitlerdir. Genel olarak ACh esteraz enziminin zayıf substratlarıdır.

★ ACh esteraz enzimini karbamillerler ama bu oluşan kompleks zayıftır ve hızla hidrolize olur.

Reversibl bir bağlanmadır. Zehirlenme OP'lara benzer. Ancak toksisitenin hızı ve şiddeti azdır ve muskarinik etkilerle sınırlıdır. Nikotinik etkiler için çok yüksek dozlar gerekir. Ancak **Temik** isimli karbamat OP'lar kadar tehlikelidir.

Psödokolin esteraz enzimi genelde 4 saat içinde normale döner. Onun için ölçüm anlamsızdır. Normal düzeylerde bulunabilir.

Tedavi;

- solunum yolunun açık tutulması
- vital fonksiyonların korunması
- gastrik lavaj ve dekontaminasyon
- cilt temizliği
- aktif karbon ve katartikler
- Antidot; **Atropin**; akciğer sesleri kesilene kadar 10-15 dakikada bir atropin verilir. **PAM verilmemelidir**. Ancak olay şüpheli ise, solunum depresyonu ve kas zafiyeti varsa (nikotinik belirtiler) veya OP'larla karma zehirlenme düşünülüyorsa PAM verilmelidir. Konvülziyonlara karşı **diazepam** verilebilir.

KLORLU HİDROKARBONLAR

Genellikle **SSS stimulanıdır**lar. DDT en önemli örnektir. Bunun yanında **klordan** (hamam böceği için), **mireks** (kırmızı karınca için) örnekleri de vardır.

DDT 1874 yılında sentezlenmiş ancak insektisit özelliği 1939 yılında bulunmuştur. Güvelere karşı etkili olduğunu fark edilmiş, sonraları tarım ve ev zararlılarına karşı kullanılmıştır (Paul Müller bu nedenle 1948 yılında Nobel ödülü almıştır).

2. Dünya savaşı öncesi müttefik ordularının eline geçmiş ve Napoli'de tifüs salgınını bastırmada kullanılmıştır. Savaş boyunca ektoparazitler için vücuda doğrudan uygulanmıştır.



-
- Diklorodifeniltrikloretan (DDT) başta olmak üzere bazı klorlu hidrokarbonlar, 1940-1960'lı yıllarda tarım ve sağlık programlarında uzun süreli kalıcılıkları ve diğer bileşiklere kıyasla daha az akut toksisiteye sahip olmaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmışlardır.
 - Ancak çevrede kalıcılıkları sonucu besin zincirine karışıp konsantre olduklarından günümüzde pek çoğunun kullanımı yasaklanmıştır.

Organoklorlu'lar;

Uçuculukları az, kimyasal olarak stabil, biyodegradasyona rezistandır. Bunlarda biyomagnifikasyon önemlidir.

Lipidde fazlaca çözünür, vücutta birikirler. Vücutta biriken miktarın her gün ancak %1'i atılabilmektedir. Ağırlık cinsinden kıyaslanırsa bunlar OP'lara göre çok daha güvenlidir (akut toksisite yönünden). Akut zehirlenme vakaları sıktır ancak fatalite nadirdir.

Lipidde fazlaca çözünmeleri nedeniyle böceklerin dış yüzeylerini kaplayan kitin tabakasından kolayca penetre olurlar. Buna karşın memelilerde perkütan absorpsiyonu zayıftır.

Konvülziyonları olan insektisit zehirlenmesi şüpheli bir hastada öncelikle destek tedavisi gereklidir. Etiyolojik ajan bulunana kadar atropin ve PAM uygulanmalıdır (Atropin verilirken ventriküler irritabilite yönünden dikkatli olunmalıdır). OC'larla zehirlenme söz konusu ise irritabilite artar.

Antidot: Kolestiramin reçinesi, safra ile itrahi hızlandırır. 4x4 gr/gün oral (yemekten önce ve yatmadan önce)

Çocuklarda; 240 mg/kg/gün 8 doza bölerek oral verilir. Nekahat döneminde protein ve vitamin desteği fazla olmalıdır.

RODENTİSİTLER

Kemiricilere karşı kullanılan ajanlardır. Burada **kumarin ve indandion türevlerinden** söz edilmektedir. Kemiricilerde ve insanlarda etkileri aynıdır.

Varfarin ciltten de absorbe olabilir. K vitaminine bağlı kan pıhtılaşma faktörlerinin sentezini baskılayarak etki ederler. Bunun yanı sıra kapiller permeabiliteyi arttırırlar, yaygın iç kanamaya neden olurlar. Bu faktörlerin yarı ömrü uzun olduğu için fare 1-2 gün içinde ölür (hemen ölüm gözlenmez).Yeni geliştirilen süpervarfarinler daha etkilidir.

Pestisitlerin Çevreye Olan Etkileri

- Pestisitler kullanıldıkları yerlerde toprağı, suyu kirlettikleri gibi, bulundukları yerlerden biyolojik ve fiziksel yollarla çok uzak bölgelere kadar taşınmaktadırlar.
- Pestisitlerin çevresel etkilerini değerlendirirken kimyasal maddelerin dayanıklılık süresine göre yapılan sınıflandırma daha önemli olmaktadır.
- Pestisitlerin dayanıklılık sürelerine göre yapılan bu sınıflandırmaya göre;
 - ✓ Dayanıklı olanlar, 2-5 yıl
 - ✓ Orta dayanıklı olanlar, 1-18 ay
 - ✓ Dayanıksız olanlar, 1-2 hafta çevrede bozulmadan kalabilmektedir.

- Dayanıklı olanlar çevresel etkileri en yüksek olan, ekosisteme en büyük zararı verenlerdir.
- Pestisitler kullanıldığı andan itibaren ister havaya püskürtülsün, ister toprağa karıştırılsın sonuçta toprakta birikecektir. Toprağa karışan bu kimyasallar;
 - a. Buharlaşabilir ve rüzgarla taşınarak başka bölgelerde (yağmur ve rüzgarın sürüklemesi sonucu) yeniden toprağa karışabilir.
 - b. Topraktaki kil ve organik madde miktarı arttıkça adsorbsiyon artmaktadır. Bu nedenle özellikle killi ve organik yükü fazla olan topraklarda pestisitler adsorbe olabilir.

- c) Toprağa karışan pestisit molekülleri, difüzyon ve yıkanma sonucunda toprağın alt katmanlarına doğru taşınabilirler.
- d) Kimyasal değişikliğe uğrayabilirler. Bu kimyasal değişimde de en büyük etken toprağın asit yapısı, demir oksit içeriği ve güneş ışınlarıdır.
- e) Topraktaki mikroorganizmalar tarafından parçalanabilirler.
- c) Bitkilerin yapısına girebilirler.



- ❖ Bu değişimler sonucunda bir kısım pestisit zararsız hale dönüşüp çevreden temizlenmiş olur ancak bazı pestisitler çevrede, toprakta ve su kaynaklarında birikmeye devam eder.
- ❖ Özellikle çevrede dayanıklı olanlar (biyolojik parçalanma hızları yavaş olanlar) ve lipidde çözünenler biyoekosistemlerde birikerek tüm canlılar için zararlı olmaktadır.

Pestisitlerin İnsan ve Çevre Sağlığına Etkilerini Azaltmak İçin Alınması Gereken Önlemler:

- ‘Hasat-ilaçlama aralığı’ belirlenmeli, yeterince uzun olmalı ve üreticilerin bu süreye uyup uymadığı kontrol edilmelidir.
- Gıdaların hasattan sonraki aşamalarında ve işleme sürecinde pestisit azaltıcı uygulamalar yapılmalı (yıkama, soyma, pişirme vb.).
- Pestisit bileşiklerinin LD₅₀ dozu bilinmeli, açıkça yazılmalı ve gerekli önlem alınmalıdır.
- İnsan ve çevre için daha az toksik olan pestisitler tercih edilmelidir.
- Uygulayıcılar eğitilmelidir. Uygulama sırasında özel ekipman, elbise, eldiven, maske ve gözlük kullanılmalıdır. Preparat hazırlanırken ve uygulama sırasında bir şey yenmemeli, içilmemelidir.

- Aşırı dozdan ve gereksiz tekrarlı uygulamalardan kaçınılmalıdır.
- Havadan ilaçlama yapılacağı zaman meteorolojik koşullara dikkat edilmelidir.
- İlaçlamada kullanılan alet, ekipman kontrollü bir biçimde imha edilmelidir.
- Çocuklardan uzak tutulmalıdır.
- Evcil hayvanlardan uzak tutulmalıdır.
- Yiyecek ve su kaplarının insektisit ile bulaşmamasına dikkat edilmelidir.
- İnsektisit kutuları ateşe atılmamalı, kutu ezilmemeli, püskürtücü bölümün çıkartılmasına çalışılmamalıdır.
- Hangi cins insektisit olursa olsun bebeklerin ve çocukların uyuduğu odalarda kullanılmamalıdır.