

# **PESTİSİTLER**

**Devamı**

**Prof. Dr. Ali BİLGİLİ**

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji

Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

# Organik Fosforlu ve Karbamat Türevi Pesticitler

- Tüm dünyada tarımda, halk sağlığında ve veteriner hekimlikte kullanılırlar.
- İki grup da asetilkolinesteraz enzimini engelleyerek etkilerini gösterdikleri için «antikolinesterazlar» olarak da isimlendirilirler.

# Organik Fosforlu ve Karbamat Türevi Pestisitler

- İlk OF bileşik tetraetil pirofosfat 1854'te sentezlendi. 1932'de dimetil ve dietil fosforofloridat sentezlendi. Böylece OF bileşiklerden ilki olan paratiyon ortaya çıktı.
- 2.Dünya Savaşından önce Almanya Savunma Bakanlığı bunların G serisini (tabun, sarin ve soman) ve diizopropil fosforofloridat'ı geliştirdi (Kimyasal savaş).
- 1950'lerde İngiltere ve SSCB VX ve VR gibi oldukça zehirli V serisini geliştirdi.
- 2. Dünya Savaşından sonra binlerce OF sentezlendi (memelilere az zehirli, insektlere daha zehirli). Örn: En popülerleri Malatiyon
- Günümüzde 200'den fazla OF tarım ve halk sağlığında kullanılmaktadır.

# Organik Fosforlu ve Karbamat Türevi Pestisitler

- İlk karbamat bileşik 1860'ların ortasında çok yıllık bitki *Physostigma venenosum* (kalabar baklası)'dan (işkence zehiri) izole edilen fizostigmin (eserin alkaloid)'dir. Glaucom'un tedavisinde kullanıldı.
- 50 yıl sonra karbamatik asidin aromatik esterini neostigmin sentezlendi ve ~~myastenia gravis'in~~ tedavisinde kullanıldı.
- Pestisit olarak kullanılanların çoğu 1960-70'lerde sentezlendi (İlki karbaril)
- Bu sınıfın en zehirlisi aldikarb, asetilkolinin yapısına benzetilerek sentezlendi.
- OF'lar gibi binlercesi sentezlendi ama kullanılan sayısı yaklaşık 20'dir.

## Organik Fosforlu ve Karbamat Türevi Pestisitler

- Günümüzde OF'lar oldukça zehirli olduğu için karbamatlar OF'lara tercih edilir.
  - Hem OF'lar hem K'lar hayvanlarda ve insanlarda yaygın zehirlenmelere neden olurlar.
-

# Bazı OF Pesticitler

- Azinfos etil ve metil, - Bromofos, -Karbofenatiyon,
- Kloroetoksifos, - Klorfenvinfos, -Klorpirifos,
- Kumafos, - Krotoksifos, -Demeton-O, - Diazinon,
- Diklorvos, -Dikrotofos, -Dimetoat, -Etiyon, -Famfur,
- Fenamifos, -Fenitrotiyon, -Glifosat, -Malatiyon,
- Metamidofos, -Metidatiyon, -Metil paratiyon
- Mevinfos, -Monokrotofos, -Paratiyon, -Fosfamidon,
- Foksim, -Propetamfos, -Triklorfon



## Bazı OF Savaş Silahları

- Tabun (GA), - Sarin (GB), - Soman (GD),
- Siklosarin (GF), - Venom toksin (VX) - Rus VX (VR).
- Bunlar oldukça toksik olup, günümüzde terörist saldırılarda kullanılmaktadır.
- Asetilkolinesterazı OF pestisitlerden daha güçlü bir şekilde etkileyerek mikrogram düzeyinde ölüme yol açabilirler.

# Karbamatlı Pestisitler

- Aldıkarb, - Aminokarb, - Bendiokarb,
- Benfurakarb, - Karbaril, - Karbofuran
- Karbosulfan, - Fenoksikarb -Metiyokarb
- Metomil, - Oksamil, -Pirimicarb - Promekarb
- Propoksur



## OF ve K Toksikokinetik

- Vücuda başlıca oral (kontamine yem), dermal (dış parazit uygulaması) veya inhalasyonla (sprey tarzı uygulama) girerler.
- Tüm vücuda iyi dağılırlar. Lipofilik olmaları nedeniyle adipoz dokusu ile ~~beyinde daha çok bulunurlar.~~

## OF ve K Toksikokinetik

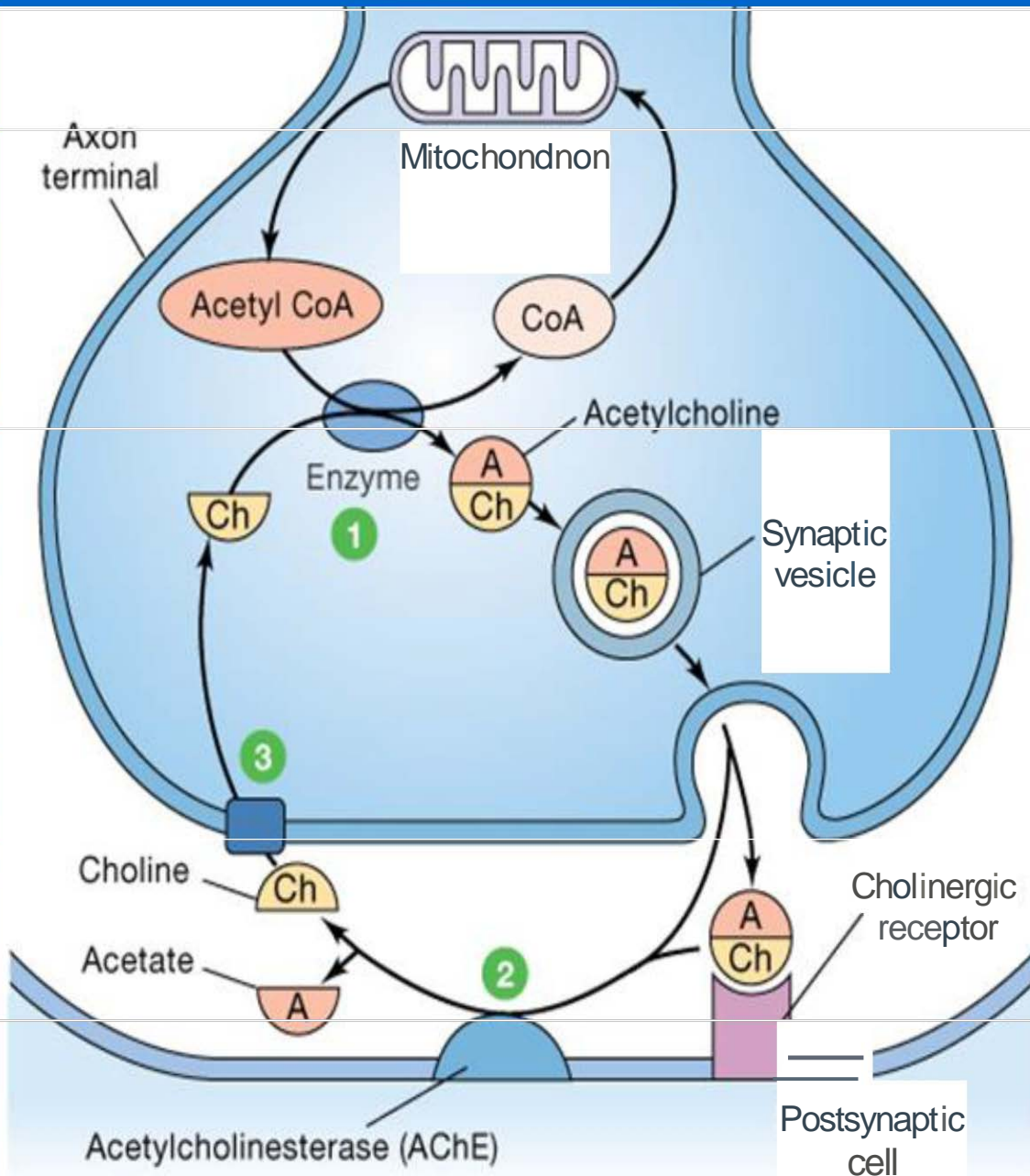
- OF pestisitler metabolizmayla ya etkinleşirler (malatyonun daha zehirli malaoksiyon'a dönüşmesi) ya da detoksifiye (malatyonun malatyon monoasit ve malatyon diasid'e dönüşmesi) olurlar.
- K'lar tersine daha az toksik (karbofuranın başlıca 2 metaboliti zehirlenmeye katkı koyar) veya toksik olmayan metabolitlere dönüşürler.

# OF ve K Toksikokinetik

- OF ve K'ların metabolizması karaciğerde gerçekleşir.
- Vücutta yaygın metabolizmaları nedeniyle yalnızca birkaç metabolit idrarla atılır.
- Bazılarının kalıntısına dışkı, tükürük ve sütte rastlanmıştır.
- Ölen hayvanlarda sindirim kanalında (oral alım), adipoz dokuda ve beyinde kalıntılara rastlanabilir.

# ETKİ ŞEKİLLERİ

Bunlar Ak'i parçalayan AkE'in etkinliğini engelleyerek, vücutta nöro-musküler kavşak, düz kas, kalp kası ve benzeri yerlerde bulunan gangliyon sonrası sinir uçlarında, tüm otonom gangliyonlarda ve MSS'deki kolinergic sinapslarda anılan nörotransmitterin birikmesine yol açarak zehirlenmelere sebep olurlar.



1 Acetylcholine (ACh) is made from choline and acetyl CoA.

2 In the synaptic cleft ACh is rapidly broken down by the enzyme acetylcholinesterase.

3 Choline is transported back into the axon terminal and used to make more ACh.

# ETKİ ŞEKİLLERİ

- OF'lar enzimi dönüşümsüz (fosforilasyon), K'lar ise dönüşümlü (karbamilasyon) bir şekilde etkilerler. AkE'in etkinliğini engellediklerinden, tüm muskarinik ve nikotinik reseptörler aşırı şekilde uyarılır.
- Günümüze kadar OF ve K'ların non-kolinerjik etkilerini N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörler, adinozinerjik, GABA'erjik ve mono-aminerjik sistemlerle de gerçekleştirdiği ortaya konulmuştur.
- Ayrıca 1 saatten fazla uzayan maruziyette beyinde konvülziyon ve nöbetlerin başlamasından sorumlu başlıca korteks, amigdala ve hipokampüste oksidatif, nitrozatif stress, nöroinflamasyon ve ~~nörodejenerasyon yaptıkları~~ ortaya konulmuştur.

# Zehirlilik

- Zehirlenmeler daha çok akut nitelikte görülür (15 dk-1 saatte ortaya çıkar- bileşik türü, doz ve hayvan türüne göre).
- Örn: klorpirifos ve dimetoatla klinik belirtiler geç görülür.
- Yerel (buhar halinde göz ve akciğerlerde) ve sistemik belirtiler (beyin, iskelet kası, akciğerler, kalp ve diğer organlar) görülür.

**Tablo.** OF ve Karbamatlılar ile zehirlenmelerde görülen klinik belirtiler (Tüm hayvanlar aynı belirtileri göstermeyebilir)

<b>Muskarinik etkiler</b>	<b>Nikotinik etkiler</b>	<b>MSS etkileri</b>
Kusma Karın ağrısı Tükürkte artma Göz yaşarması İdrar kaçırma İshal Miyozis Bronş salgısında artış Akciğer ödemi Siyanozis	Kaslarda seyirmeler Tremor Konvulziyonlar Nöbetler Sonuç: Felç	Ajitasyon Dalgınlık Depresyon

**Ölüm solunum felci ve kalp krizinden kaynaklanır.**



# Zehirlilik

- ~~Öldürücü olmayan dozlarda belirtiler değişkendir. Çünkü AKE'in yanında butirikolinesteraz, karboksilesteraz, nörotoksik esteraz (nöropati target esteraz-NTE), asilpeptit hidrolaz, arilformamidaz, proteazlar, tripsin, kimotripsin, kannabinoid CB1 reseptör, albümin ve diğer öteki enzim, reseptör ve proteinlerle de etkileşirler.~~
- ~~K'larla zehirlenen hayvanlar 3-6 saatte, OF'larda 24 saatte düzelebilir. Ama OF savaş silahlarıyla zehirlenmelerde zehirlenme günlerce sürebilir.~~

## Tanı

- Genellikle klinik belirtiler ve kan veya ~~ölen hayvanların beynindeki (korteks)~~ AKE'in etkinliği ölçülerek tanı konabilir.
- AKE'in etkinliğindeki  $\geq$ %70'lik kayıp pozitif olarak değerlendirilir.
- Ancak yine de yorumlama dikkatli yapılmalı ve kesin tanı GC/MS veya LC/MS gibi laboratuvar analizleriyle yapılmalıdır.

Tablo. Hayvanlardaki beyin korteksi AKE etkinliği

Species	AKE ( $\mu\text{mol/g/saat}$ )
Sığır	160
Domuz	163
Koyun	170
At	124
Tavuk	1098
Köpek	200
Sıçan	255

# Akut zehirlenmenin Tedavisi

- Tek mideli hayvanlarda oral zehirlenmelerde önce gastrik lavaj, sonra etkin kömür, dermal bulaşmalarda bol su ile yıkama önerilir.
- Damar içi sıvı tedavisi her zaman yararlıdır.
- OF zehirlenmesinde atropin ile piridin-2-aldoksim metoklorür (2-PAM) kombinasyonu iyi bir antidottur.
- Ruminantlarda atropinin önerilen dozun (0.5 mg/kg) ¼'ü yavaş Dİ injeksiyonla, geri kalanı Kİ veya DA verilir. Toplam doz at için 65 mg, köpek için 2 mg'ı geçmemelidir. Atropin tedavisi aşırı sekresyon belirtileri bitene kadar saat başı tekrar edilmelidir.

# Akut zehirlenmenin Tedavisi

- ■ 2-PAM, OĞİ'ların inhibe ettiği AKE'ı reaktif eder. Önerilen dozu Dİ yolla 20 mg/kg'dır. Başlangıç dozunun yarısı kadarı 1 saat sonra tekrarlanabilir. Diğer oksimler de denenmesine rağmen en iyi etkiyi atropin-PAM kombinasyonu sağlar.
- *Morfin, barbitüratlar gibi depresanlar, pentilentetrazol, rezerpin, süksinilkolin ve teofilin kullanılması kontrendikedir. Atropin kullanmadan diazepam kullanılması zehirlenmeyi artırabilir.*
- Parenteral yolla aşırı sıvı sağaltımının yapılmaması önerilir.

# Akut zehirlenmenin Tedavisi

- Karbamat zehirlenmesinde oksim bileşikleri, barbitüratlar, diazepam zehirliliği artırabilir. O yüzden sadece atropin OF zehirlenmesinde önerildiği dozlarda kullanılmalıdır.
- Ancak yüksek dozda K ile zehirlenmiş hayvanlarda atropin tedavisi de yeterli olmamaktadır.

# OF'ların neden olduğu İntermediate Sendrom

- Bu sendrom ilk kez 1987'de Sri Lanka'da insanlarda gözlenmiştir.
- Metamidofos, fentiyon, dimetoate ve monokrotofos'a maruz kalıp 24-96 saat sonra akut kolinerjik krizden çıkan 10 hastada gözlenmiştir.
- Bu sendrom Güney Afrika (1989), Türkiye (1990), Belçika (1992), ABD (1992), Venezüela (1998), Fransa (2000) ve diğer ülkelerde de gözlenmiştir.
- Kedi ve köpeklerde de görüldüğü ve 2005'te karbamatlılardan karbofuranla da görüldüğü bildirilmiştir.
- Bu sendrom mekanik ventilasyondan ayrılan hastaların yaklaşık %10-40'ında görülmektedir.

# OF'ların neden olduğu İntermediate Sendrom

- Bu sendrom solunum kaslarının yorgunluğu ile birlikte solunum fonksiyonunun azalması-kaybını ifade eder.
- Özellikle lipofilik özelliği yüksek bileşiklere bağlıdır.
- Eğer hemen ölüme yol açmazsa birkaç gün içerisinde gerileme görülebilir.
- Sendromun nedenleri tartışmalıdır;
- 1. Ağır olgularda aksonlara bağlı uzamış inhibisyon,
- 2. Oksim tedavisine rağmen inhibisyonun devam etmesi,
- 3. Uzamış nikotinic uyarının neden olduğu fonksiyonel paralizi,
- 4. Yetersiz oksim tedavisi



# OF'ların neden olduğu İntermediate Sendrom

- Bazı çalışmalarda motor plakta ve iskelet kasında lokal nekrotik hasar oluşmuştur.
- Ancak intermediat sendrom gelişimi uzamış kolinesteraz inhibisyonuna eşlik etmektedir ve kas nekrozuna bağlı değildir.
- Nedeni, pre ve postsinaptik kas iletiminin bozulmasıdır.
- Bu sendrom oksim tedavisi ile düzeltilenmektedir.

# Kronik zehirlenme (Gecikmiş Polinöropati)

- En çok endişe edilen konu OF'ların gecikmiş tip nörotoksisiteye neden olmasıdır.
- Bu etki yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir (İnsan ve tavuklarda ataksi ve bacakların zayıflığı ile karakterize).
- Bu tip zehirlenmeye insan, piliç, buzağı, kedi, tavşan, kuzu ve domuzlar çok, siçan, köpek ve maymunlar az duyarlıdır; 8 haftalıktan küçük piliçler duyarsızdır.



# Gecikmiş Polinöropati

- Bu komplikasyon çok az OF bileşiminde görülür (Mipafoks, tetraetil pirofosfat, paratiyon gibi)
- Genellikle OF bileşimine maruz kalınmasından sonraki 14-28. günlerde görülür.
- Periferik kas güçsüzlüğü simetriktir ve duysal bozukluk eşlik edebilir. Ancak duysal bozukluk motor bozukluktan daha hafiftir.
- Bu olaydan sinir dokusunda bulunan nöropati "target" esteraaz (NTE) enziminin fosforilasyonu sorumludur (NTE, fosfolipaz B etkinliğine sahip bir enzimdir )

## Son olarak

- OF ve K'ların bileşik çeşidine göre değişmekle beraber *teratojenik etkisi* de vardır.

