

I. GİRİŞ.....	2
KİMYASAL SAVAŞ AJANLARI.....	2
II. TARİHÇE.....	5
III. SİNİR AJANLARI.....	9
IV. YAKICI AJANLAR.....	30
A. MUSTARD.....	30
B. LEVİSİT.....	43
V. AKCİĞER İRRİTANLARI.....	48
A. KLOR GAZI.....	49
B. FOSGEN.....	49
VI. KAN ZEHİRLERİ.....	53
SİYANÜRLER.....	54
VII. KAPASİTE BOZUCU AJANLAR.....	58
A. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ (SSS) DEPRESANLARI.....	58
B. SSS STİMULANLARI (PSİKOSTİMULANLAR)	61
VIII. KARGAŞA KONTROL AJANLARI.....	62
A. GÖZ YAŞARTICI AJANLAR (LAKRİMATÖRLER).....	63
B. KUSTURUCU AJANLAR.....	65
IX. BİTKİ ÖLDÜRÜCÜ AJANLAR.....	68
X. KİMYASAL TEHDİDE KARŞI TIBBİ SAVUNMA.....	70
A. KİMYASAL AJAN YARALISININ TEDAVİSİNDE LABORATUVAR.....	72
B. KİMYASAL SİLAHLARIN DETEKSİYONU VE DEDEKTÖR ALETLERİ	73
C. DEKONTAMİNASYON.....	92
D. NBC EĞİTİMİ.....	113
E. KİMYASAL ATAKTA TIBBİ MÜDAHALE.....	114
F. SİVİL HALK İÇİN ÖNERİLEN TEMEL KORUNMA TEDBİRLERİ.....	127
XI. PESTİSİTLER.....	129
A. İNSEKTİSİTLER.....	135
B. RODENTİSİTLER.....	153
C. FUNGUSİTLER.....	155
D. FUMİGANTLAR VE REPELLENTLER.....	156

I. GİRİŞ

KİMYASAL SAVAŞ AJANLARI

Fizyolojik etkileri nedeniyle canlı kitleleri öldürme, ağır yaralama ile saf dışı bırakma, fonksiyonlarını bozarak etkisiz hale getirmek gibi temel özelliklere sahip, toksisitesi yüksek, dış faktörlere dayanıklı ve üretimi ekonomik olan toksik kimyasal maddeler genel olarak kimyasal silah veya kimyasal savaş ajanı olarak tanımlanırlar. Bu silahlar, öldürme dışında bitkisel ve hayvansal besin stoklarını kontaminasyonla kullanılamaz hale getirmek, ekonomik önemi olan hedefleri işlemez hale getirmek, asker-sivil personeli koruyucu giysi ve araç kullanmak zorunda bırakarak hareket kabiliyetlerini azaltmak ve askeri birlikleri istenilmeyen yönlere sevk ettirmek gibi amaçlar doğrultusunda kullanılırlar. Kimyasal silahlar önceleri muhtemelen tarihsel bir nedenle “Harp Gazları” diye yanlış olarak adlandırılmıştır.

a. Özellikleri ve Absorbsiyon Yolları

Bilinen kimyasal maddeler normal çevresel koşullarda katı, sıvı ve gaz halinde bulunurlar. Genellikle bu maddeler uçuculuk özelliklerinden dolayı daima toksik gaz konsantrasyonu oluşturacak derecede kısmen gaz halinde bulunurlar. Kokuları karakteristik olabildiği gibi, kokusuz da olabilirler. Suda ve organik çözücülerde az veya çok çözünebilirler.

Kimyasal yapıları transport ve disemine olmaya yetecek bir süre için stabil özellik gösterir. Bir kimyasal silaha karşı canlı türler aynı derecede reaksiyon göstermez. Irk, cinsiyet ve yaş gibi faktörlere bağlı olarak bu canlıların kimyasal ajanlara karşı az veya çok duyarlılık gösterdiği bilinmektedir.

Toksik etkinin başlaması, temas yoluna, absorbsiyon hızına, çevresel koşullara, giyeceklerin kontamine olmasına, koruyucu giysi veya maskenin varlığına, cildin kirli veya terli olmasına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Kimyasal silahların bazıları ataktan sonra da uzun bir süre, sıvı veya buhar halinde tehlikeli olma özelliklerini sürdürürken, bazılarının etkileri kısa sürelidir.

Kimyasal ajanlar vücuda değişik yollardan girebilirler. Buhar, gaz ve aerosoller halinde inhale edildiğinde burun ve ağız mukozasından akciğer alveollerine kadar olan bölgenin herhangi bir yerinden absorbe edilebilirler. Gözler bu ajanları doğrudan absorbe edebilir. Sıvı damlacıkları ve katı partiküller ise deri ve mukoz membranların yüzeyinden penetre olarak toksik ve korozyif etkilerini gösterirler. Bazı uçucu özellikteki ajanlar da aynı etkiyi gösterebilirler. Kimyasal ajanlar içme suyu ve besinlere kontamine olarak gastrointestinal sistemi etkilemeleri de mümkündür.

b. Kimyasal Silahın Seçimini ve Kullanımını Etkileyen Faktörler

Bu faktörler bir toksik maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olabildiği gibi meteorolojik şartlara ve arazi yapısına da bağlıdır (Tablo-I ve II). Bu faktörler aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

1. Kalıcılık (persistant) özelliği, çevrenin kontamine olması halinde doğrudan veya buharlaşma sonucu, ajanların tehlikeli olduğu konsantrasyondaki kalıcılık süreleri Tablo-II’de verilmiştir.
2. Etkinlik özelliği: Maksimum oranda yaralı oluşturacak ölçüdeki toksik özelliği bu etkinliği belirleyici bir faktördür.
3. Meteorolojik şartlar: Rüzgar, kimyasal ajan bulutunu başka alanlara kaydırırken, yüksek ısı kimyasal ajanın stabilitesini azaltarak ortamın yüksek toksik buhar konsantrasyonuna ulaşmasını sağlar, düşük ısı kalıcılık özelliğini artırır, yağmur, kimyasal ajanı hidrolize ederek etkinliğini azaltırken, “Sarin” gazını etkilemez, Vx gazının etkinliğini ise artırır.
4. Arazi yapısı: Ormanlık ve yüksek yapılaşmış bölgeler kimyasal maddelerin toksik konsantrasyonlarda birikimini sağlar. Engebeli arazide kimyasal ajan havadan ağır olduğu için çukur yerlerde tehlikeli konsantrasyonda birikir.

Tablo-I: Kimyasal silahların kullanıldığı ortamdaki meteorolojik koşullara göre kalıcılık süreleri.

	10 °C, yağışlı, orta derecede, rüzgarlı	15 °C, güneşli, hafif esintili	-10 °C, güneşli, rüzgarsız, kar kaplı
Sinir ajanları			
Sarin	15 dak-4 saat	15 dak-4 saat	1-2 gün
Vx	1-12 saat	3-21 gün	1-16 hafta
Vezikanlar (mustard)	12-48 saat	2-7 gün	2-8 hafta
Akciğer iritanti (fosgen)	birkaç dakika	birkaç dakika	15-60 dak
Kan zehirleri (Hidrojen siyanid)	birkaç dakika	birkaç dakika	1-4 saat

c. Kimyasal Savaş Ajanlarında Olması Gereken Özellikler

1. Toksisitesi yüksek, renksiz, kokusuz ve havadan ağır olması bir kimyasal maddede arzu edilen en önemli özelliklerdir.
2. Su, hava ve diğer dış faktörlere karşı dayanıklı olmalıdır.
3. Koruyucu maskeler tarafından kolaylıkla tutulması gerekir.
4. Üretimi ve depolanması kolay ve ucuz olmalıdır.

d. Kimyasal Silahların Uzun süreli Etkileri

5. Kronik hastalıklar

6. Karsinogenez ve mutajenez gibi geç ortaya çıkan etkiler
7. İnfeksiyon hastalıkları
8. Ekolojik etkiler

e. Kullanılma amaçları

Kimyasal Savaş Ajanları, bitkisel ve hayvansal besin stoklarını ve suları kontamine ederek kullanılamaz hale getirmek, ekonomik önemi olan hedefleri işlemez hale getirmek, hem asker hem de sivilleri koruyucu giysi ve teçhizat kullanmak zorunda bırakarak hareket kabiliyetlerini azaltmak ve birlikleri ve kitleleri hedefleri olmayan yönlere sevk etmek gibi amaçlara sahiptir. Kimyasal silahlar, toplum üzerinde panik etkisi oluşturmak ve belli bir kişi veya topluluk üzerinde denenerek, sansasyonel etki meydana getirmek amacıyla da teröristler tarafından da kullanılabilir.

f. Kimyasal silahların sınıflandırılması:

Kimyasal silahları değişik amaçlara yönelik olarak sınıflandırmak mümkündür. Fiziksel ve kimyasal özelliklerine, askeri kullanım amacına veya toksik özelliklerine ve etkilerine göre sınıflandırılabilir. Tıbbi amaca en yakın ölçüler içerisindeki sınıflandırma toksik özelliklerine ve etkilerine göre olanıdır:

1. Sinir ajanları (Tabun, Sarin, Soman, Vx)
2. Yakıcı ajanlar (Mustard, Azotlu mustard, Levisit)
3. Akciğer iritanları (Fosgen, Difosgen, Klor, Klorpikrin)
4. Sistemik zehirler (Hidrojen siyanür, hidrojen klorür, hidrojen sülfür)
5. Kapasite bozucu ajanlar (BZ, LSD)
6. Kargaşa kontrol ajanları (CN, CS, CR, DM)
7. Bitki öldürücü ajanlar (2,4-D-Kakodilik asit)

Tablo-II: Kimyasal Savaş Ajanlarının fizikokimyasal özellikleri.

AJANLAR	GA (Tabun)	GB (Sarin)	GD (Soman)	Vx	Sülfür Mustard	Levisit	HCN	CN
Kimyasal ismi	o-ethyl dimethyl- amidohosphoryl cyanide	Isopropyl methyl- phosphono fluoridate	Pinacolyl methyl- phosphono fluoridate	o-ethyl S- diisopropyl- aminomethyl	Bis (2-chloroethyl) sulfide	Dichloro (2-chloro- vinyl)arsine	Hydrogen Cyanide	1-Chloro acetophenone
Buhar Basıncı (mmHg -20 °C)	0.037	2.9	0.40	0.0007	0.72	0.39	740	0.0041
Yoğunluğu (g/ml - 25 C)	1.08	1.10	1.02	1.008	1.274	1.89	0.68	1.187
Donma noktası (C)	-5	-56	-42	<-51	14.4	-18	-13.3	54
Kaynama noktası (C)	230	158	198	298	217	190	25.7	248
Uçuculuk özelliği (mg/m ³ - 25 °C)	610	22.000	3900	10.5	610	4480	1.1x10 ⁶	34.3
LD₅₀ (mg-dak/m ³)	15000 (buhar); 1500 (sıvı); 70 (soluma)	10000 (buhar); 1700 (sıvı); 35 (soluma)	2500 (buhar); 350 (sıvı); 35 (soluma)	150 (buhar); 5 (sıvı); 15 (soluma)	900 (soluma); 5000 (buhar); 1400 (sıvı)	1200-1500 (soluma); 100000 (buhar);	Konsantrasyonla değişmekte	7000 - 14000
Fiziksel tanınma	Hafif meyvemsi	Kokusuz	Meyvemsi	Çürük balık koku	Hardal, sarımsak koku	Kehribar renginde	Acı badem tadında	Elma çiçeği konusunda

KAYNAKLAR

1. Brennan RJ, Waeckerle JF, Sharp TW, Lillibridge SR: Chemical warfare agents: emergency medical and emergency public health issues. Ann Emerg Med 1999 Aug; 34(2): 191-204
2. Heyndrickx A: Chemical warfare injuries. Lancet 1991 Feb 16; 337(8738): 430
3. Karalliedde L, Wheeler H, Maclehose R, Murray V. Related Articles, Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents. Public Health. 2000 Jul;114(4):238-48.
4. Karayılanoğlu T, Kenar L, Doğanç L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.
5. Karayılanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.
6. Levitin HW, Siegelson HJ: Hazardous materials. Disaster medical planning and response. Emerg Med Clin North Am 1996 May; 14(2): 327-48
7. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. Chemical Casualty Care Office, Medical Research Institute of Chemical Defense, Aberdeen Proving Ground, M.D. 21010, 1999.
8. Murray VS, Volans GN: Management of injuries due to chemical weapons. BMJ 1991 Jan 19; 302(6769): 129-30
9. Pons P, Dart RC: Chemical incidents in the emergency department: if and when. Ann Emerg Med 1999 Aug; 34(2): 223-5
10. Pringle L. Chemical and Biological Warfare. Hillside, NJ: Enslow Publishers; 1993: 17.
11. Sidell VW, Bronx NY. Weapons of mass destruction. JAMA 1989; 262(5):680-682.

II. TARİHÇE

Kimyasal maddelerin ilkel toplumlar tarafından değişik ilkel metodlar ile çok eski çağlardan beri kullanıldığına dair bilgiler mevcuttur. Kızgın kömür, kükürt ve zift karışımından oluşan ilk kimyasal silah MÖ 423'de Peloponez savaşları sırasında kullanılmıştır. Milattan sonra 660'larda "Yunan ateşi" adı verilen zift, reçine, kükürt, nafta, kireç ve güherçile karışımından oluşan kimyasal silah icat edilmiştir.

Kimyasal silahların gelişmesi kimya alanındaki gelişmelere paralel olarak 18'nci yüzyılın sonlarında başlar. Modern kimyasal savaşın başlangıcı 22 Nisan 1915'tir. Küçük bir Belçika şehri olan Ypres'de, Almanlar, Fransız kuvvetlerine karşı 6000 adet büyük silindirlerden yayılan 150 ton klor gazı kullanmışlar ve büyük bir panik oluşturmuştur. 15000 kişilik Fransız tümeninden 5000 kişi ölmüş, 10000 kişi de yaralanmıştır. I. Dünya Savaşı'nda Almanlar tarafından diğer bir boğucu gaz olan fosgen de kullanılmıştır.

Bu gazlara karşı önce Almanlar tarafından deriden yapılmış, içinde sodyum hipoklorit ve bikarbonata batırılmış yastıklarla bir kömür tabakası bulunan ilk maskeler, daha sonra İngilizler tarafından geliştirilen ilkel gaz maskeleri ile kimyasal gazların etkileri azaltılmaya çalışılmıştır. Almanların hardal gazını kullanmaları üzerine göz ve solunum yolunu koruyucu önlemler yetersiz kalmıştır.

Mustard ilk kez Almanya tarafından Belçika'daki Ypres yakınlarında 12 Temmuz 1917'de İngilizlere karşı kullanılmış, bir günde 20.000 kişi etkilenmiştir. Tablo önce "kızıl" sanılmış, insanlar gaz tedavi merkezlerine ulaşana kadar, ciltlerinde ağır blisterler oluşmuş ve görme yeteneklerini kaybetmişlerse de olguların çoğu tümüyle iyileşmiştir. Bu sırada mustarda iki isim daha bulunmuş: İperit ve Sarı Hac (Kullanıldığı yer ve gaz varillerinin üzerinde bulunan özel işaretler nedeniyle). Hardal gazı giysiler üzerinde kalıcı olup, ciltten absorpsiyona bağlı sorunlara yol açtığından dekontaminasyon önlemlerini geliştirmek gerekmiştir. Kontamine askerler için özel duşlar yapılarak hızla yıkanabilecekleri özel birimler oluşturulmuştur.

Birinci Dünya Savaşı'nda her iki taraf da binlerce ton hardal gazı kullanmıştır. Kimyasal silah saldırılarının bilançosu 113.500 ton kimyasal gaz, 91.000 ölü ve 1.300.000 yaralıdır. En büyük kaybı maskelerinin ikelliği ve tedavi için gecikilmesi nedeniyle Rusya vermiştir. Birinci Dünya Savaşı'ndan sonra kimyasal savaş tehdidi daha çok ciddiye alınmış, hem korunma ve tedavi hem de saldırı ve eğitime yönelik araştırmalara ağırlık verilmiştir. Yeni gaz maskeleri geliştirilmiş, yağlı bezler ve kauçuk teçhizatlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

1925 yılında 42 ülkenin Cenevre'de imzaladığı "Boğucu, Zehirli ve Diğer Gazların ve Bakteriyolojik Savaş Ajanlarının Savaşta Kullanımının Yasaklanması Protokolü" ile kimyasal ve biyolojik silahların kullanımı yasaklanmıştır. Bu protokole rağmen kimyasal silahların geliştirilmesi ve kullanılması devam etmiştir. Kimyasal silahlar iki savaş arasındaki dönemde korunmasız sivillere karşı da

kullanılmıştır. Rusya'da devrim sırasında çarlık aleyhtarları, 1920'de Hayber Geçidi'nde Afganlar, 1925'te Faslılar, 1930'da Türkistan'daki kabileler, 1935'te Etiyopya'lılar (genellikle hardal gazı olmak üzere) kimyasal ajanlarla kontrol altına alınmaya çalışılmıştır.

İkinci Dünya Savaşı'nda tüm güçlü ülkeler kimyasal silahlara ve bunlara karşı savunma önlemlerine sahipti. Kimyasal silahlar bakımından en güçlü ülke, 1930'ların sonlarında Çin'e karşı bu ajanları kullanmış olan Japonya idi. 1930'lu yıllarda çok gizli olarak yürütülen projelerle Almanlar, son derece potent kolinesteraz inhibitörü olan sinir ajanlarını geliştirmişlerdir. Ayda 12.000 ton üretim kapasitesine sahip fabrikalar kurarak onbinlerce ton "Sarin" ve "Tabun" stoklamışlar; savaş süresince devam eden araştırmalarda, Gerhard Schrader ve arkadaşları, "Soman" dahil 2000'den fazla yeni organofosfatlı bileşiği sentezlemişlerdir. Bazı tarihçiler Almanların 1930'ların sonlarında geliştirdikleri ve depoladıkları yeni sinir ajanlarını, Amerikalıların da sahip olduğuna inandıkları ya da savaşın son dönemlerinde hava üstünlüğünü kaybettikleri için kullanmamış olduklarını iddia etmektedirler. Almanların 1943'te İtalya'da Bari limanını bombaladıklarında, ABD'ye ait bir gemide bulunan 2000 hardal bombasının patlaması bu misilleme teorisini doğrulamaktadır. Bu patlamada, 17 gemi batmış, yangınlar çıkmış, hardal dumanlarının çevreye yayılması sonucunda askeri birlikler ve siviller büyük ölçüde zarar görmüştür.

Savaşın sona bulan Nazi gaz odalarında, yüz binlerce insanın siyanür bileşikler olan Zyklon B ve diğer zehirli gazlarla öldürüldükleri ortaya çıkmıştır. İkinci Dünya Savaşı'nı takiben büyük miktarlarda mustardın Baltık Denizine döküldüğü, burada varillerin parçalanması ile birçok bu ajanla kontamine mayının kazayla balıkçı ağlarına takıldığı ve balıkçıların bu vezikana maruz kaldıkları belirtilmektedir.

İkinci Dünya Savaşı sonunda, Almanların elindeki kimyasal silah stoğu ve teknik bilgiler Sovyetlerin eline geçmiştir. Bugün Rusya'daki stokların 270.000-360.000 ton olduğu belirtilmektedir.

1950'li yıllarda yüksek toksik özellikte ve uzun süre kalıcılığı olan V ajanları sentez edilmiştir. 1968 yılında ABD'de başarısız bir deneme sırasında salıverilen Vx 6000 koyunun ölümüne neden olmuştur ve bu ajanlar ABD tarafından Vietnam'da kullanılmıştır. Büyük bir kimyasal ajan stoğu bulunduğu ileri sürülen ABD'de sadece sinir gazı stoğunun dünya nüfusunun 4000 katını öldürmeye yetecek düzeyde olduğu bildirilmiştir.

1960'lı yıllarda Mısır Yemen'de iç Savaşı sırasında hardal ve sinir ajanları kullanmıştır. Amerikalılar Vietnam'da tünelleri ve yer altı sığınaklarını boşaltmakta kargaşa kontrol ajanlarını, ormanları yok etmekte de herbisit spreyleri kullanmışlardır. Irak güçlerince İran birliklerine ve sivil halka karşı hardal ve sinir ajanlarını kullanmıştır. Bu saldırılarda 5000 İran'lı askerin öldüğü, 40-50 bin askerde de mustardın semptomlarının görüldüğü belirtilmektedir.

Kimyasal silahsızlanma girişimleri özellikle 1985 yılından itibaren iki ana üretici ülke olan ABD ve Rusya arasında sürdürülmektedir. 1990 yılında Washington toplantısında varılan silahsızlanma

anlaşmasıyla kimyasal silahların 1992'den itibaren bir plan dahilinde imha edilmesine karar verilmiştir. Fakat gerek maliyet yüksekliği, gerekse çevresel kirlenmeye neden olmayacak bir yoketme tekniğinin oluşturulamamış olması bu anlaşma hükümlerinin yerine getirilmesini geciktirmiştir.

Bugün ABD, Rusya ve Fransa'nın dışında 20'den fazla ülkede kimyasal silah üretilmektedir. Irak'ın 1980 başlarından beri tonlarca mustard, tabun ve sarin ajanı ürettiği istihbarat raporlarıyla bildirilmiştir. Suriye, İran ve Libya'da büyük üretim kapasitesinde tesislerin olduğu ileri sürülmektedir. Rusya, büyük üretim olanaklarını "caydırıcılık" nedeniyle geliştirmekle kalmayıp, kimyasal savaş konusunda uzmanlaşmış birlikler oluşturmakta ve korunma-dekontaminasyon yöntemleri konusunda bir eğitim programı yürütmektedir. Kimyasal silah ile ilgili olarak ülkeler tarafından silahsızlanma ve üretim çabaları devam ederken bir taraftan da kimyasal savaş konusunda sivil savunma örgütleri ve askeri kuruluşlar korunma olanaklarını geliştirmektedirler.

Kimyasal terörizm: 1994'te ve 1995'te Japonya'da dini bir grup, Matsumoto ve Tokyo'da kendilerinin ürettiği sinir gazı sarin ile sivillere karşı saldırıda bulunmuş, en az 19 insan ölmüş, 6000 kişi de sağlık merkezlerine başvurmuştur.

Uluslararası anlaşmalar: İlk kez 1922'de Washington'da, daha sonra 1925'de Cenevre'de uluslararası konferanslar düzenlenerek kimyasal savaş tartışılmış; 1948'de Soykırım Toplantısı yapılmıştır. 1972'deki Biyolojik Silahlar Toplantısında ve 1988'de Paris Kimyasal Savaş Konferansında bu ajanların kullanımı veya üretimi yasaklanmış olmasına karşın dünyadaki en az 24 ülkenin halen kimyasal savaşı sürdürebileceği sanılmakta, 9 ülke de bu olasılık nedeniyle izlenmektedir.

13 Ocak 1993 tarihinde Paris'te imzalanan kimyasal silahların geliştirilmesinin, üretiminin, stoklanmasının ve kullanımının yasaklanmasını öngören "**Kimyasal Silahlar Sözleşmesi**", Türkiye tarafından 29 Nisan 1997 tarihli Bakanlar Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

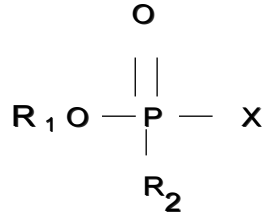
KAYNAKLAR

1. Bajgar J, Fusek J. The history of military toxicology. *Acta Medica*. 1997;40(3):79-82.
2. Glasby GP. Disposal of chemical weapons in the Baltic Sea. *Sci Total Environ*. 1997 Nov 5;206(2-3):267-73.
3. Haber LF. *The Poisonous Cloud: Chemical Warfare in the First World War*. Oxford, England: Clarendon Press; 1986:
4. Hıncal F, Çeliker A, Özgüven Ş, Kaya E. Kimyasal ve biyolojik savaş ajanlarının sağlık üzerine etkileri, Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi, Ankara, 1991.
5. Karayılanoğlu T, Kenar L, Doğancı L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.
6. Karayılanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.
7. *Medical Management of Chemical Casualties Handbook*. Chemical Casualty Care Office, Medical Research Institute of Chemical Defense, Aberdeen Proving Ground, M.D. 21010, 1999.
8. Nakajima T, Ohta S, Morita H, et al: Epidemiological study of sarin poisoning in Matsumoto City, Japan. *J Epidemiol* 1998 Mar; 8(1): 33-41
9. Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S, et al: Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Ann Emerg Med* 1996 Aug; 28(2): 129-35
10. Safaei A, Saluti R, Kumar PV. Conjunctival dysplasia in soldiers exposed to mustard gas during the Iraq-Iran war: scrape cytology. *Acta Cytol*. 2001 Nov-Dec;45(6):909-13.
11. Woodall J. Tokyo subway gas attack. *Lancet*. 1997 Jul 26;350(9073):296.

III. SİNİR AJANLARI

1. FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLER

Sinir ajanları, fosforik asit esterleridir ve asetilkolinesteraz enziminin güçlü inhibitörleridir. Sinir ajanlarının kimyasal olarak büyük benzerlik gösterdiği Organofosfor bileşiklerinin genel kimyasal yapısı Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil-1: Sinir ajanlarının ortak kimyasal yapısı.

R₁, R₂ ve X yerindeki grupların özelliğine göre değişik etkiler gösterirler. Aşırı toksisite X yerindeki grubun (örneğin; thiocyanate grubu gibi) güçlü bir elektronegativiteye sahip oluşuna göre değişmektedir. Bu dört sinir ajanının (Tabun, Sarin, Soman, Vx) yapıları Tablo III’de görülmektedir.

Tablo-III : Tabun (GA), Sarin (GB), Soman (GD) ve Vx sinir gazlarının kimyasal yapıları.

Sinir Ajanının ismi	Kimyasal ismi	Kimyasal yapısı
GA, tabun	Dimethyl phosphoramido cyanidic acid, ethyl ester	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{P} - \text{CN} \\ \\ \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$
GB, sarin	Methyl phosphonofluoridic acid, (1-methylethyl) ester	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{CHO} - \text{P} - \text{F} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
GD, soman, pinacolyl methylphosphonyl fluoride	Methyl phosphonofluoridic acid, 1,2,2-trimethylpropyl ester	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_3\text{C} - \text{CH} - \text{O} - \text{P} - \text{F} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$
Vx	Methylphosphonothioic acid, S-[2-[bis(1-methylethyl) amino] ethyl] O-ethyl ester	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{O} - \text{O} - \text{P} - \text{S} - (\text{CH}_2)_2 - \text{N} \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_3 \end{array}$

İlk sinir ajanı olarak bilinen Tabun (GA) 1936 yılında Schrader tarafından sentez edildi. İki yıl sonra sarin olarak bilinen ikinci sinir ajnı sentez edildi. 1944'de ise Soman sentez edildi. Sinir ajanının savaş alanındaki kullanımının İran-Irak savaşı sırasında Irak tarafından yapıldığı bilinmektedir.

Sinir ajanları organik solventlerde olduğu gibi suda da çözünürler. Su ile temasta oluşan hidroliz ürünleri daha az toksiktirler, nötral ve asit pH da daha yavaş alkalide ise daha hızla hidroliz oluşur. Sonuç olarak alkali solüsyonlar etkili dekontaminantlardır.

Sarin ve soman aynı homolog aileye aittir. Kimyasal silahlar antlaşmasına göre bu yapılara sahip bütün homologlar yasaklanmıştır.

50 yılı aşkın süredir sinir ajanları önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Bu olgu etkin tıbbi önlemlerin geliştirilmesinde yoğun çabaları stimüle etmiştir. Farmakolojik savunma ajanlarının üretimindeki son gelişmeler, insanların kimyasal savaşta bu silahların lethal ve uzun süreli kapasite bozucu etkilerinden korunabileceklerini göstermektedir. Sinir ajanlarını bağlama ve inaktive etme konusundaki yeni araştırmalar korunulan kişilere karşı bir potansiyel tehdidi oldukça azaltabilir.

Sinir ajanları, sinir gazları şeklinde nitelendirilmelerine rağmen orta derecedeki sıcaklık ve nemde kaynama noktası yüksek, berrak, renksiz sıvı yapısındadırlar. G ajanları orta derecede uçucudurlar fakat büyük toksiteleri nedeni ile yüksek sıcaklıklarda veya aerosollar halinde ortama verildiklerinde önemli bir inhalasyon tehlikesi yaratırlar. Bunların buharlaşmaya eğilimleri nedeni ile birkaç saat içinde disperse olurlar ve persistan olmayan ajanlar olarak değerlendirilirler. Sarin gazı en uçucu olanıdır. G ajanlarının letal inhalasyon dozu 1 mg'dır. Cilt temasında tehlikeli bir durum arz ederler. Özellikle buharlaşma minimuma inince ve giysi kontaminasyonu ile temas uzayınca tehlike daha da artar, ancak perkutan absorbsiyon inhalasyondan çok daha az hızlıdır. G ajanlarının fiziksel karakteri ılımlı iklimsel şartlarda birkaç saati aşan bir sürede onların buharlaşmasına ve yayılmasına izin verir. Bunun için bunlara "nonpersistent" ajanlar denilir.

Vx, G ajanlarına göre oldukça az uçucudur. Vx dispersiyondan sonra haftalarca veya daha uzun bir süre kalabilen yağlı bir likittir. Bu nedenle "persistent" sinir ajanı olarak adlandırılır. Vx, cilt yoluyla iyi absorbe edilir.

Vx normal şartlar altında majör inhalasyon tehlikesi göstermez. Fakat 38 °C'den fazla çevre temperaturlerinde inhalasyon riski taşır. Atıldıkları yerde haftalarca veya daha uzun süre persistan bir ajan olarak kalabilir.

Sinir ajan buharları havadan 4-6 kez daha ağırdır. Sonuç olarak yere yakın olarak kalma eğiliminde oldukları için alçak yerlerde canlılar için risk oluşturlar.

Hayvan çalışmalarında bu gazların relatif letaliteleri Vx> Soman> Sarin> Tabun olarak gösterilmiştir. Ancak letal dozları değişkenlik göstermektedir. Dakikada 15 litre hava soluyan 70 kg.lık bir insan için ortalama letal dozlar, Tabun için 150-400 mg. min/m³, Sarin için 75-100 mg.min/m³, Soman için 35-50 mg.min/m³ ve Vx için 10 mg.min/m³ olarak saptanmıştır.

2. ETKİ MEKANİZMASI

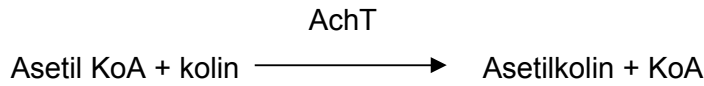
Sinir ajanları yüksek toksisiteli bileşiklerdir. Bu özellik onların kimyasal silah olarak kullanılma nedenlerinden birisidir. Aynı etki mekanizmasına sahip olan bu sınıftaki diğer bileşikler sıklıkla insektisidler ve medikal ilaçlar olarak kullanılır.

Fosforik asit organik ester deriveleri, organofosforlu pestisitlere benzer yapıda olup, bunlardan daha güçlü etkiye sahiptirler ve genellikle daha hızlı başlangıç ve daha kısa süreli klinik etkiye sahiptirler. Bunlar, nöromuskuler kavşakta asetilkolinesteraz molekülünü irreversibl olarak bağlar fakat ajan ve enzim arasındaki bağ, “aging” veya “dönüşümsüzlük” olarak adlandırılan reaksiyon oluşmadıkça oksimlerle kırılabilir.

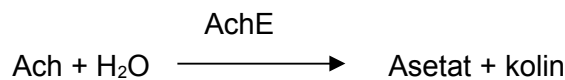
ASETİLKOLİN ve KOLİNESTERAZ hakkında genel bilgi:

Sinir-kas kavşağındaki ileti proçesi 6 basamakta gerçekleşir:

1. Sinir sonlarındaki sitozol içerisinde asetilkolin transferaz (AChT) enziminin etkisiyle asetilkolin (ACh) meydana gelir.



2. ACh, sinaptik vezikül denilen membrana bağlı küçük partiküllere enkorpore olur ve orada depolanır.
3. Presinaptik membrana veziküllerin füzyonu: İstirahat durumunda, bir vezikül içindeki ortalama 10000 kadar ACh molekülü spontan olarak salınır ve çok az bir plak sonu potansiyeli oluşturur. Sinir sonlanması bir sinir impulsunun iletimi ile depolarize olduğunda, bu işlem voltaja duyarlı Ca^{++} kanallarını açar ve sinaptik boşluktan, sinir sonuna Ca^{++} girişi olur. Bu Ca^{++} sinaptik boşluğa ACh salınmasına neden olan ekzositoz olayında önemli rol oynar.
4. Salınan ACh hemen sinaptik aralığa diffüze olup, postsinaptik reseptörlere bağlanır. İki molekül ACh bir reseptöre bağlandığında, reseptör konformasyonel bir değişime uğrar, reseptör içinde bir kanal açılır ve membran boyunca katyonların içeriye alınımı söz konusudur. Na^+ iyonlarının içeriye girmesi kas membranında bir depolarizasyona neden olur, bu da komşu kas membranının depolarize olmasına ve bir aksiyon potansiyelinin oluşumuna neden olur.
5. Kanal kapandığında, ACh ayrılır ve asetilkolin esteraz (AChE) tarafından hidrolize olur.



Bu enzim sinaptik boşluğun bazal laminasında yüksek miktarda bulunmaktadır.

6. Kolin tekrar aktif transport mekanizması ile sinir sonuna girmekte, burada tekrar Ach sentezi için kullanılmaktadır.

Ach reseptörü bir membran glikoproteini olup, 5 subüniti vardır, 2 α subuniti birbirine identiktir. Her bir subünitin cDNA'sı klonlanmış ve aminoasit dizisi saptanmıştır. α –bungarotoxin proteine kuvvetle bağlanır. Bu nikotinik reseptör yaklaşık 275.000 MW da olup, α_2 , β , γ , δ yapısındadır ve sadece α birimleri Ach'e yüksek affinite gösterir. 5 subünitte membranda olup, iyon kanallarının oluşumuna katkıda bulunur. Ach yokluğunda kanal kapalıdır. İki Ach molekülünden biri α -ünite bağlanır, protein konformasyonel bir değişime uğrar ve iyon kanalı yaklaşık 1ms. açık kalır, Na^+ içeri K^+ dışarı akar, depolarizasyon meydana gelir.

KOLİNESTERAZ (ChE)

Plazma/serum kolinesteraz, psödokolinesteraz, butiril kolinesteraz diğer isimleridir. Karaciğerde sentezlenir ve plazmada bulunur, 360000 D (MW)'dir. Ach'i hidrolize etmesine rağmen, eritrosit asetilkolin esterazı (AchE)'na göre daha az spesifiktir, belki de plazma ChE'nın görevi diğer kolinesterlerini hidrolize etmektir.

3 nedenle analiz edilir:

1. Pek çok pestisit içeren organofosforlu bileşiklerin toksikasyonunda azalan enzimatik aktiviteyi saptamak için,
2. Süksinilkolin anestezisi alan kişide uzamış apne ataklarının ve hem total aktivitenin hem de dibukain veya floridin inhibisyonunun büyüklüğünün saptanması için,
3. Nöral tüp defektlerinde amniyotik alfafetoprotein (AFP) yüksekliğinin teyidi için ölçülebilir.

Ölçüm Teknikleri

1. Spektrofotometrik ölçülebilir. Bunda propiyoniltiyokolin veya asetiltiyokolin substrat olarak kullanılır. 5-5' dithiobis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ile salınan tiokolin reaksiyona girer ve oluşan sarı renkli 5-thio-2-nitrobenzoik asit 410 nm.de ölçülür.
2. Alternatif olarak titrimetrik veya elektrometrik yöntem de vardır. Bunda kolin esterinden hidrojen iyonları salınır. Bu nedenle oluşan pH değeri saptanır ya da 30 dk. inkubasyon süresince fenol kırmızısı indikatöründeki renk değişimi saptanır.
3. Amniyotik sıvıdaki gerçek ChE varlığını göstermek için, ChE inhibitörü olan 1,5- bis pentan-3-1 dibromide kullanılır ve kalan aktivite ölçülür.

Yenidoğan (neonat) ve infantlarda (6 aydan küçük) yetişkin düzeyinin %40-50'si kadardır. 18-35 yaş genç erişkin kadın düzeyi, adult erkek düzeyinin %64-74'ü kadardır. Daha ileri yaşlarda pek anlamlı farklılık yoktur. Gebelikte düzey azalır.

Yenidoğanda AchE düzeyi yetişkinin %63'ü kadarken, 1 yaşına doğru yetişkin seviyesine gelir. Erkek-kadın düzeyleri arasında fark yoktur.

Plazma ChE; serum, karaciğer, böbrek, pankreas ve barsakta bulunurken, AchE; eritrositte, sinir dokusunda, iskelet kasında ve plasentada bulunur.

Anormal ChE, kas gevşetici olarak kullanılan süksinilkolini parçalayamamakta, bu da apne ve paraliziye neden olmaktadır.

Pestisitlerden de bazıları ChE'yi inhibe ederken, diğerleri AchE'yi daha kuvvetli inhibe ederler. Düşük dozda maruziyete ChE inhibe olurken, daha uzun süreli maruziyette AchE inhibe olur. Maruziyet sona erdiğinde de ChE aktivitesi daha erken normale döner, çünkü karaciğer sentezi, kemik iliği ve eritrositteki senteze göre daha hızlıdır.

Organofosfat ve karbamatlar ise yapısal olarak Ach'e benzerlik gösterir ve enzimin aktif bölgesindeki serin rezidüsüne bağlanırlar. Karbamatlar in-vivo ve in-vitro olarak daha kolay hidroliz olan bağlar oluşturur. Quaterner veya tersiyer amin içerenler veya diğer pozitif yüklü atomlar da reversibile olarak kolinesterazı inhibe eder (Fizostigmin, sülfonium ve arsonium bileşikler gibi). Kişinin ChE ve AchE düzeylerinde %50-75'lik bir azalma tehlike sinyalleri verir.

- Karaciğer hastaları
- Malnutrisyon
- Akut infeksiyonlar
- Anemiler, ChE düzeylerinin azalmasına neden olur.

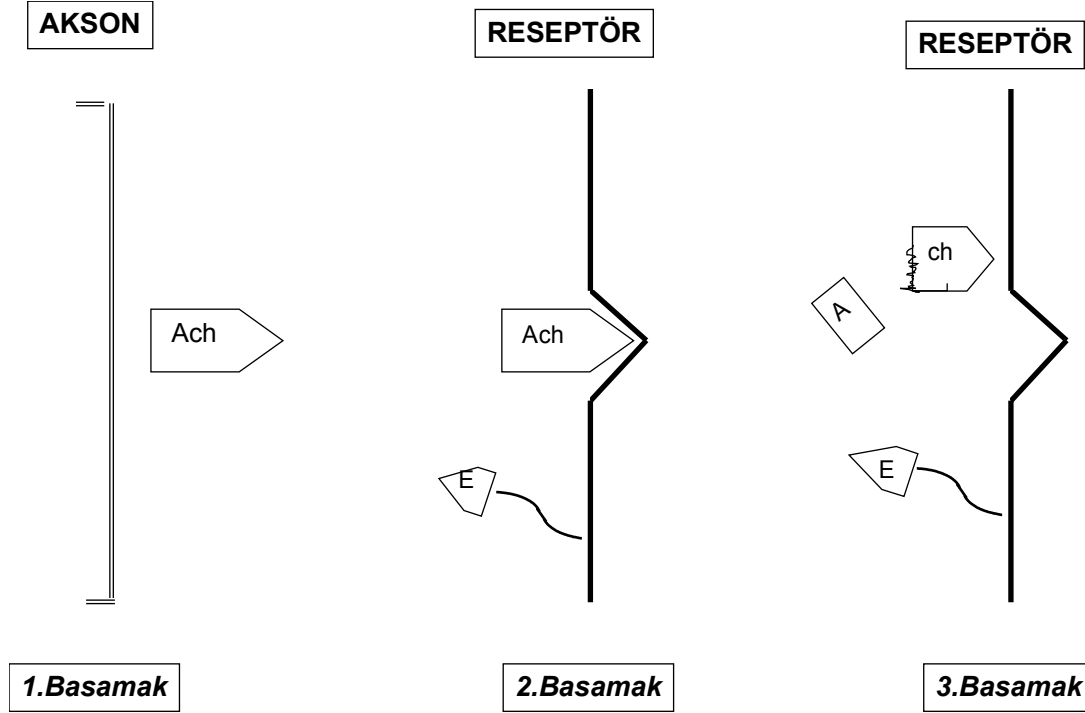
AchE düzeyi eritrosit sayısı ve yaşı hakkında da bilgi verir. Genç eritrositlerde daha yüksektir.

Sinir ajanlarının akut toksisitesi başlıca asetilkolinesterazın irreversibl inaktivasyonu nedeniyle asetilkolinin toksik düzeylerde akümüülasyonudur. Asetilkolinin akümüülasyonu membran permeabilitesindeki değişikliklere ve diğer metabolik dengesizliklere yol açar. Bu ajanlar diğer organofosforlu bileşikler gibi kolinesteraz molekülünün aktif yerindeki serine bağlanarak inaktif fosforillenmiş enzim proteinini oluştururlar. Bu yapı asetilkolini kıramayacak (parçalayamayacak) durumda olan inaktif bir formdur. Enzimin inhibisyonu ile, hidrolize olamayan asetilkolin, sinir kas kavşağında birikerek devamlı bir stimülasyona neden olmakta, buna bağlı olarak da klinik etkiler ortaya çıkmaktadır. Asetilkolinin sinapta toksik düzeyde akümüülasyonu kolinerjik-sinaptik transmisyonu önce stimüle eder sonra ise paralyze eder.

Kolinerjik sinapslar, santral sinir sistemi, somatik sinir uçları, otonom sinir sisteminin gangliyonik sinapslarında, parasempatik sinir uçlarında ve tükrük bezlerinde olduğu gibi bazı sempatik sinir uçlarında bulunmaktadır.

Organofosfor bileşiği ve asetilkolinesteraz arasındaki reaksiyon 3 basamakta oluşur (Şekil 2). Birinci basamakta, reversibl enzim-inhibitör kompleksi oluşur. Kompleks oluşumu hızı, organofosfor bileşiğinin yapısına, özellikle büyüklüğüne ve R₁ ve R₂ gibi alkil gruplarına bağlıdır.

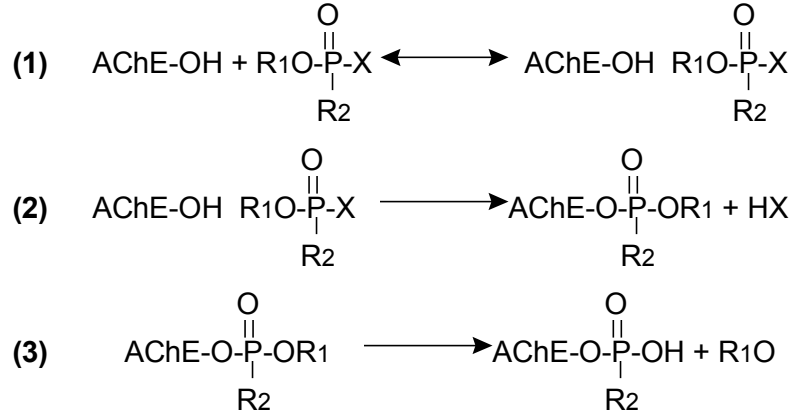
İkinci basamakta asetilkolinesteraz molekülünün fosforilasyonu ve inaktivasyonu oluşur. Burada, enzimdeki hedef serin kalıntısının hidroksil grubu fosfor atomundaki x grubunun yerini alarak fosforillenir.



Şekil-2: Normal nöromuskuler geçiş. Sinaptik boşluğa salınan Asetilkolin (Ach), Asetilkolinesteraz (E) tarafından hidrolize uğramaktadır (Gunderson, C.H., Lehmann, C.R., Sidell, F.R., Jabbari, B.: Nerve Agents: A review. Neurology 42: 946 - 950, 1992).

Üçüncü basamak ise bir zamana bağımlı reaksiyon olup bu reaksiyon enzim-inhibitör kompleksini, organofosfor ve enzimi ayırlamayacak ve enzimin oksimlerle reaktif edilemeyecek şekilde modifikasyonuna yol açar. Dönüşümsüzlük (aging) olarak adlandırılan bu reaksiyon enzim proteinine bağlanan monofosforik asit kalıntısının oluşumunu gerektirir. Aging oluşmadan önce pralidoksim klorid gibi nükleofilik oksimlerin verilmesi, fosforile asetilkolinesterazı reaktif edebilir. Fakat agingden sonra böyle bir tedavi etkisizdir.

Dönüşümsüzlük (aging) basamağının oluşum hızı, sinir ajanlarının türlerine göre geniş bir spektrum göstermektedir. Örneğin, bu reaksiyon Somana maruziyetten sonra dakikalar içinde gelişirken, Sarin ile 5 saat, Tabun ve Vx ile 40 saat kadar sonra meydana gelmektedir



Şekil 3. Sinir gazları ile Asetilkolinesteraz (AChE) arasındaki reaksiyon üç basamakta gerçekleşmektedir.

Sinir ajanları asetilkolinesterazdan başka diğer nörotoksik esterazları da inaktive ederek gecikmiş tipte periferik nöropatik etkiler de oluştururlar. Bu durumda G-ajanlarının etkisi, Vx gazına göre daha azdır. Sinir ajanları aynı zamanda kardiyak muskarinik (M_2) reseptörlere de bağlanırlar, ancak bunun kardiyak toksisitenin oluşumunda rolünün olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu ajanlar ayrıca enzimi inhibe eden dozunun 10-100 kat kadar fazlası bir konsantrasyonda nikotinik asetilkolin reseptör - iyon kanalı kompleksi ile interaksyona girerek de etkilerini daha şiddetli olarak gösterebilirler. Sarin, Soman ve Tabun bu kanal kompleksleri için parsiyel agonist iken, Vx gazı bir antagonist gibi davranır .

Ajanların, LD₅₀'ye yakın dozlarda, Santral Sinir Sistemindeki nonkolinerjik mekanizmaları da etkilediği de rapor edilmektedir Organofosfat zehirlenmesi sonrası gelişen, γ -amino butirik asit (GABA)-erjik sistemler üzerine olan antagonist etkiler, maruziyet sonrası gelişen konvulsif aktiviteyi açıklayabilir.

3. BELİRTİ ve BULGULAR

Sinir ajanına maruz kaldıktan sonra semptomların gelişme sırası bu ajanın giriş yolu, miktarı ve temas süresine bağlıdır. Organofosfor sinir gazlarının başlıca alım yolu inhalasyondur

Ajanın subletal miktarının buhar halinde alınması ile oluşan başlangıç etkileri, ajanın benzer miktardaki sıvı halinin deri üzerindeki etkilerinden farklıdır.

Sinir ajanlarına temas sonrası oluşan etkiler, inhalasyon sonrası görülebildiği gibi, sindirim yolu ile alımı ve cilt ve göz ile teması sonrası da ortaya çıkabilir. Genellikle sinir ajanlarına maruziyet ya inhalasyon ya da perkutan yol ile oluşur.

Toksiste: Ajanların kişide belirli etkileri oluşturacağı tahmini miktarlar Tablo-IV'de gösterilmiştir. GA ve GB ajanlarının deriye uygulandıktan sonra etki göstermeleri için büyük miktarda uygulanmaları gerekir. Bu durum, onların uçuculuğunu ifade eder. Bu ajanlar deriye penetre olmaktan çok buharlaşma eğilimindedirler. Ancak buharlaşmaları engellenirse deriye iyi bir şekilde penetre olurlar.

Tablo-IV: Buhar Toksisitesi mg-dk/m³

Ajan	LC ₅₀	IC ₅₀	MC ₅₀
GA	400	300	2-3
GB	100	75	3
GD	70	-	<1
V _x	50	35	0,04

LC₅₀: Zamana Bağımlı Letal Konsantrasyon IC₅₀: Zamana Bağımlı Kapatise Bozucu Konsantrasyon	MC₅₀: Zamana Bağımlı Miyozis Yapıcı Konsantrasyon
--	---

Oluşan fizyolojik etkiler muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi (SSS) reseptörlerinin aşırı stimülasyonudur Sinir ajanları kolinerjik sinaptik fonksiyonu bozarak biyolojik etkilere neden olurlar. Bu etki özellikle kolinerjik nöroeffektör bileşkelerde muskarinik etkiler, myonöral bileşke ve otonomik ganglionlarda nikotinik etkiler ve SSS'nde merkezi etkiler şeklinde kendini gösterir.

Muskarinik etkiler; tükürük, ter, lakrimal ve bronşiyal bezlerin aşırı sekresyonu, bronkokonstriksiyon, bulantı, kusma, diyare, kramplar tarzında karın ağrıları, üriner ve fekal inkontinans ve bradikardi şeklinde ortaya çıkar.

Nikotinik etkiler; fasikülasyonlar, kas seyirmeleri, zayıflık ve flask paralizi gelişebilir. Nikotinik stimülasyona bağlı olarak, muskarinik parasempatik etkiler gizlenebilir ve sürrenal medullanın uyarılmasına bağlı olarak taşikardi ve hipertansiyon gelişebilir.

Sinir ajanına düşük düzeylerde maruz kalma, klinik belirti ve semptomların gözlenmediği AchE'in minimal redüksiyonu ile sonuçlanan bir durum gösterir. Düşük dozlarda oluşan tablo üçe ayrılır. 1. AchE inhibisyonunun % 20'den düşük olduğu (< 20%) ve hiçbir klinik belirti ve semptomun görülmediği, 2. orta derecede AchE inhibisyonunun (>%20) görüldüğü ve hiçbir klinik belirti ve semptomun oluşmadığı, 3. salivasyon, miyozis, taşikardi ve solunum derinliğinde azalma gibi orta derecede klinik belirtilerle sonuçlanan bir düşük düzey sinir ajanı temas tablosudur.

Küçük gaz konsantrasyonlarına maruz kalmak ile, sadece gözler, kulak ve solunum sistemi etkilenirken, birkaç dakika içerisinde, miyozis, bulanık görme, rinore ve dispne gelişebilir.

Yüksek dozda ajanın inhalasyonu ile bir - iki dakika içerisinde kişide bilinç kaybı, paralizi ve apne gelişebileceği gibi, miyozis ve sekresyonlarda artış, istemsiz miksiyon ve defekasyon da izlenebilir. Bu hastalara acil tıbbi müdahalede bulunulmazsa, dakikalar içerisinde ölüm gerçekleşebilir. Sıvı sinir ajanlarının cilde teması ile birlikte belirtilerin başlaması daha geç olur. Perkutan emilim hızı ajana maruz kalan vücut bölgesi ile ortamın ısisına göre değişmektedir.

Sıvı formdaki sinir ajanlarının çok nadir görülen ilk lokal etkileri muskuler fasikülasyonlar ve lokal terleme artışı şeklinde kendini gösterir. Bu ajanın büyük bir damlası ise, gastrointestinal etkiler ile

halsizlik ve titremelere neden olurken, letale yakın veya letal dozlardaki damlalar ise bilinç kaybı, konvülsiyonlar, paralizi ve apneye neden olabilmektedir. Bu etkilerin başlangıcı anidir ve genellikle 10 - 30 dakikalık bir asemptomatik dönem sonrası gelişir.

a. Göz Üzerine Etkisi

Miyozis, ajan buharına maruziyetin tipik bir bulgusudur ve buharın direk teması ile oluşur. Miyozise genellikle ağrı, bulanık görme, karanlık görme, bulantı ve bazen de kusma gibi şikayetler eşlik eder. Ağrı keskin ya da künt, göz küresinin içinde ya da etrafında olabilir fakat genellikle başın ön bölümünde künt bir sızı şeklindedir. Karanlık görme, küçük pupile bağlıdır, görme yollarındaki kolinerjik mekanizmalarında katkısı vardır. Bulantı ve kusma, genel düşkünlüğün bir parçasıdır.

Sıvı ajan eğer küçük miktardaysa miyozis yapmaz, letal ya da letale yakın dozlar ise genellikle miyozis yapar. Miyozis, ajan buharının atağından birkaç saniye ya da dakika içinde başlar ancak buhar konsantrasyonu düşük ise dakikalarca tamamlanmaz. Miyozis korunmasız kişide bilateral oluşur, bazen maskeli kişilerde maskenin göz parçasındaki sızıntıya bağlı olarak tek taraflı oluşur.

b. Ekzokrin Glandlar Üzerine Etkisi

Sinir gazları, temas ettiği tükürük, burun, gözyaşı, ve bronşial bezler gibi bezlerde muskarinik etkileri nedeniyle sekresyon artışına neden olur. Deri üzerindeki sıvı ajanın olduğu bölgede lokalize terleme sık görülür. Şiddetli intestinal hiperperistaltizm oral temasın önde gelen etkisidir. Gastrointestinal Sistem (GİS)'deki bezlerin sekresyon artışı, yüksek miktardaki sıvı ya da buhar şeklinde ajanın sistemik emiliminden sonra oluşur.

c. Santral Sinir Sistemi (SSS) Üzerine Etkisi

Gözlemlerden sinir ajanlarının kan beyin bariyerini hızla geçtiği açıktır. Bundan başka kan-beyin bariyeri konvülsiyonlar başlayınca daha permeabl olur. Sınırlı bir temas, defansın ilk hattını oluşturur. Sinir ajanlarının kan-beyin bariyerini geçişi bilinç kaybı, konvülsiyon ve solunum merkezi depresyonunu oluşturur. Bu ajanların santral reseptör-iyon kanalı kompleksleri üzerine olan direk etkilerinin aksine olarak, kolinesteraz inhibisyonunun aracılık ettiği bu santral etkilerin boyutu hala tartışmalıdır.

SSS etkileri arasında; irritabilite, sinirlilik hali, baş dönmesi, yorgunluk, letarji, hafızada zayıflama, depresyon, ataksi, konvülsiyonlar, koma ve solunum depresyonu yer alır.

Yüksek miktardaki ajana maruziyetin akut SSS belirtileri ise; bilinç kaybı, aktivitenin yok olması ve apnedir. Bu belirtiler, yüksek miktarda ajan buharına maruziyetten birkaç dakika sonra ya da deriye sıvı ajan temasında sonra geçen 1-30 dakikalık asemptomatik süreden sonra başlarlar.

Küçük miktarlardaki ajana maruziyetten sonraki SSS etkileri değişken ve non spesifiktir. Bu belirtiler, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, uykusuzluk, kabuslar, irritabilite, muhakeme güçlüğü ve depresyon olabilir. Ancak bu belirtilerin içinde belirgin konfüzyon ve algılama bozukluğu yer almaz. Bu belirtiler fiziksel belirtilerin ya da maruziyetin diğer belirtilerinin yokluğunda oluşabilirler.

Ciddi bir maruziyetten sonra bu belirtiler, ciddi akut etkilerin iyileşmesinin üstüne oluşurlar. Her iki durumda da, belirtiler 4-6 hafta devam edebilir. Ancak şiddetli anoksik durum beyinde bir hasara neden olmadığı sürece, tam bir iyileşme genellikle mümkündür.

d. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

Sinir ajanı buharı, doza bağımlı olarak bronşlarda sekresyon artışı ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Maruz kalan kişi, düşük dozlarda göğüste hafif bir sıkıntı hisseder. Yüksek dozlardaki saldırıya maruziyetten birkaç dakika sonra solunum arresti oluşur.

Ölüm; solunum merkezinin deprese olması, solunum kaslarının felci, bronkospazm ve bronşiyal sekresyonlara bağlı obstruksiyon sonucu gelişen solunum yetmezliği nedeniyledir.

e. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Kolinesteraz inhibisyonu kalbin üzerine olan vagal etkiyi arttırmakta, bu da kalp hızını azaltmaktadır. Vagal stimülasyona bağlı olarak kalp atım hızı düşebilir ama genellikle korku, hipoksi ve ganglionik stimülasyona sekonder olarak etkilenen adrenerjik stimülasyona bağlı olarak artar. Bundan dolayı, kalp hızı düşük, yüksek ya da normal olabilir. 1., 2., ya da 3. derece kalp bloğu gibi bradikardiler oluşabilir. Kan basıncı adrenerjik faktörlere bağlı olarak yükselebilir. Fakat genellikle terminal döneme kadar normal kalır. Sinir ajanına maruz bırakılan deney hayvanlarında EKG bulgusu olarak bradikardi, atriyal fibrilasyon, disritmiler, ventriküler ekstrasistol, ventriküler fibrilasyon ve tam dal bloklarına da rastlanmaktadır .

4. AYIRICI TANI

Hafif buhar maruziyetiyle oluşan rinore ve göğüste sıkıntı hissi gibi etkiler kolaylıkla üst solunum yolu hastalığı veya alerji ile karışabilir. Miyozis, eğer mevcutsa ayırıcı tanıda yardımcıdır. Benzer şekilde, başka bir hastalıktan kaynaklanan GİS belirtileri sinir ajanlarının etkileriyle karışabilir, ancak ayırıcı tanıda yararlı olabilecek fiziksel bir belirti yoktur. Olası bir maruziyet hikayesi ve eğer mevcutsa laboratuvar testleri (azalmış eritrosit kolinesteraz aktivitesi) ayırıcı tanıda yararlıdır.

Tanı, ciddi intoksikasyonlarda daha kolaydır. Konvülziyonlu ve solunum sıkıntısı bulunan bir hastadaki miyozis, aşırı sekresyon ve generalize kas fasikülasyonları kombinasyonu karakteristiktir (Tablo-V).

Tablo-V: Sinir Ajanlarının Etkileri

Buhar maruziyeti**Hafif**

Gözler: başağrısı, karanlık görme, miyozis

Burun: rinore

Ağız: salivasyon

Akciğerler: dispne

Başlama süresi: maruziyeti takip eden saniyeler-dakikalar

Şiddetli-Ağır

Yukarıdakilere ek olarak

Ciddi solunum zorluğu ya da solunumun kesilmesi

Yaygın musküler seğirme, güçsüzlük ya da paralizi

Konvülziyon

Bilinç kaybı

Barsak ve mesane kontrolünün kaybı

Başlama süresi: maruziyeti takip eden saniyeler-dakikalar

Cilde sıvı teması**Hafif/orta şiddet**

Maruziyetin olduğu bölgede kas seyirmesi

Maruziyetin olduğu bölgede terleme

Bulantı, kusma

Güçsüzlük hissi

Başlama süresi: maruziyeti takip eden 10-18 saat

Şiddetli -Ağır

Yukarıdakilere ek olarak

Ciddi solunum zorluğu ya da solunumun kesilmesi

Yaygın musküler seğirme, güçsüzlük ya da paralizi

Konvülziyon

Bilinç kaybı

Barsak ve mesane kontrolünün kaybı

Başlama süresi: maruziyeti takip eden dakikalar-1 saat

5. LABORATUVAR BULGULARI

J.Bajgar adlı (1992 yılında) Çekoslovak bir bilim adamı sinir ajanlarının değişik dozlarına maruz bırakılan köpeklerde kan asetilkolinesteraz aktivitesini belirli zaman peryotlarında belirleyerek izledi ve kandaki asetilkolinesteraz aktivitesinin sinir ajanına maruz kalmanın izlenmesi bağlamında uygun bir parametre olduğu sonucuna vardı.

J.L.Willems ve ark. Organofosforlu ajanlarla (etil paration, etil ve metil paration) zehirlenen 9 hastayı pralidoksim metilsulfat (contrathion) ile tedavi etmeye çalışarak bu ilacın terapötik dozajını saptamaya çalışmışlardır. Bu dozajı saptarken asetilkolinesterazın plazma düzeylerini takip etmişler ve reaktivasyonunu sağlayan oksim konsantrasyonunu saptamaya çalışmışlardır. Bu çalışma sonucunda organofosfat zehirlenme vakalarında, pralidoksim metilsulfat ile tedavi sürecindeki kolinesteraz reaktivasyonunun yalnız oksimin plazma konsantrasyonuna bağlı olmayıp, organofosfat ajanın plazma konsantrasyonuna da bağlı olduğunu gözlemişlerdir.

Eritrosit kolinesteraz aktivitesi için kan alınmalıdır. Sinir ajanları, kan komponentlerindeki kolinesteraz aktivitesini inhibe ederler ve bu aktivitenin ölçülmesi, bu ajanlara maruziyetin belirlenmesinde yararlıdır. Sinir ajanları organofosforlu insektisitlerin aksine plazma değil, eritrosit kolinesterazını inhibe ederler. Eritrosit enzim aktivitesi, akut sinir ajanı maruziyetine karşı plazma enzim aktivitesinden daha duyarlıdır.

Hafiften orta dereceye kadar olan aerosol maruziyetlerinde, lokal etkilerin şiddeti ile bu enzimin aktivitesinin inhibisyon miktarı iyi bir korelasyon göstermez. Kişinin enzim aktivitesi, rinore miyozis ve havayolu semptomlarına rağmen %0-100 arasında olabilir. Bu organlardaki orta dereceli etkilerle birlikte eritrosit asetilkolinesteraz aktivitesi normal ya da normale yakın olabilir. Diğer taraftan, miyozis ve rinore maruziyetin önemli belirtileri iken, enzimin aktivitesi %60-70 dolayında inhibe edilmiş olabilir. Şiddetli sistemik etkiler genellikle, bu enzimin %70-80 veya daha fazla ölçüde inhibe edildiğini gösterir.

Diğer laboratuvar bulguları komplikasyonlarla ilgilidir. Örneğin, asidoz uzamış hipoksiden sonra oluşabilir.

6. TRİYAJ

Ciddi bir sinir ajanı yaralı; baygın, konvülsiyonlu ya da postiktal, zorlukla nefes alıyor ya da apneik durumda ise bu kişi **acil (immediate)** sınıfına girer ve hala bir dolaşım sistemi intakt ise, ventilasyonu da içeren uygun ve acil bir tedavi ile hayatta kalabilecektir. Eğer bu kişide kan basıncı saptanamıyorsa **bekletilebilir (expectant)** sınıfına girecektir.

Ciddi semptomları olan ancak hala bilincini kaybetmemiş, felç olmamış ve spontan nefes alabilen bir yaralının çok az bir tedavi çabasıyla hayatta kalma şansı vardır. Bu kişiye 3 tane kombopen (atropin ve oksim içeren otoenjektör) ve diazem uygulanmalıdır ve atropin uygulamasının sık olarak

tekrarlanması gerekebilir. Eğer kişi bilincini kaybederse, felç olursa ve apneik hale gelirse yeniden sınıflanmalıdır ve gerekli olan ileri tıbbi bakım eldeki olanaklarla gerçekleştirilmelidir.

Yürüeyebilen ve konuşabilen yaralılar genellikle **minimal** olarak sınıflanır. Eğer bir yaralı konuşup yürüeyebiliyorsa, solunumu ve dolaşımı sağlamsa, acil yaşam kurtarıcı bakıma ihtiyaç duymuyor görünümündedir. Ancak bu durum semptomlar için şahsen ya da sağlık personeline antitot kullanılmasına engel değildir ve gerekli oldukça kullanılmalıdır.

Önemli bir maruziyetten sonra ventile edilmiş ve çok miktarda antitot almış iyileşen bir hasta, **geciktirilebilir (delayed)** olarak sınıflanır. Çünkü daha ileri tıbbi müşahade veya bakım gerektirir.

7. TEDAVİ VE DEKONTAMİNASYON

Sinir gazına maruz kalmış bir yaralıya tedavi yaklaşımı şu basamakları içermektedir:

- Ventilasyon desteği
- Dekontaminasyon
- Antitot tedavisi
- Destek tedavisi

a. Ventilasyon: Dekontaminasyon kadar, hastaya solunum desteğinin de uygulanması büyük önem taşımaktadır. Ventilasyonun yapılış tarzı eldeki mevcut ekipmana bağlıdır. Bu hastalarda solunum sisteminde bronkokonstrüksiyona ve aşırı salivasyona bağlı olarak artmış olan havayolu direnci sinir gazlarının antitotu olan atropini uyguladıktan sonra azalmakta, ventilasyon kolaylaşmaktadır. Aşırı sekresyon, atropine bağlı olarak ventilasyon işlemini zorlaştırır. Bu durumda daha sık aspirasyon gerekir Çok şiddetli maruziyette ventilasyon desteğinin 0.5- 3 saat kadar sürdürülmesi gerektiği bildirilmektedir.

b. Dekontaminasyon: Kimyasal ajanların temizleme işlemi yapılarak miktarlarının azaltılması veya ortadan kaldırılmasıdır. Bu işlem,

- (1) Fiziksel temizleme
- (2) Kimyasal nötralizasyon
- (3) Detoksifikasyon şeklindedir.

Herhangi bir kimyasal bulaşığın en önemli ve en etkin dekontaminasyonu bulaşmanın başladığı andan itibaren ilk 1-2 dakika içinde yapılan dekontaminasyondur.

Başarılı bir dekontaminasyon yaşamla ölüm arasındaki farkı oluşturur. Dekontaminasyonda ilk yapılması gereken iş, yaralının maruz kalınan maddeden bir an evvel arındırılmasıdır.

Savaş alanındaki askerin ferdi dekontaminasyonu için halihazırda kullanılan yöntemler karbonlu emiciler, polisitran polimerik reçineler ve M 291 gibi iyon değıştirci reçinelerdir. Özellikle M 291 reçinesi cilt dekontaminasyonunda oldukça etkilidir.

Dekontaminasyonda kullanılan kimyasal yöntemler ise, su- sabun ile yıkama işlemi, oksidasyon, asit baz hidrolizi yöntemleridir. Su / Sabun ile yıkama işlemi, hem mekanik olarak, hem de kimyasal ajanı hidrolize ederek de etkisini azaltır. Oksidasyon / Hidroliz işlemi ise, hipoklorit gibi aktif klorin içeren kimyasalları kapsamaktadır. %0.5'lik Sodyum veya Kalsiyum hipoklorit çözeltisi cilt dekontaminasyonu için, %5'lik çözeltiler ise, malzemenin dekontaminasyonu için kullanılır. Alkali hidroliz önemlidir. Alkali pH'daki hipokloritler, Vx ve G ajanlarını çok iyi şekilde hidrolize etmektedirler.

Dekontaminasyonda kullanılan maddeler, uygulandığı yere göre değişmektedir:

- (1) Göz dekontaminasyonu: Genelde bol su ve serum fizyolojik ile yapılması önerildiği gibi %2'lik borik asit veya %0.5'lik NaHCO_3 ile de su yıkamasını takiben dekontaminasyon gerçekleştirilebilir.
- (2) Alan dekontaminasyonu: Genellikle kontamine toprak yüzeyin uzaklaştırılması ve kireç- kireç kaymağının üst düzeye dökülmesi ile yapılır.
- (3) Eşya, malzeme ve teçhizat dekontaminasyonu: Hipoklorit çözeltisi %70 dietilen triamin, %28 etilen glikomonoetilen ve %2 kostik soda içeren çözeltilerin püskürtme şeklinde uygulanması ile yapılır.

Sinir ajanına maruz kalmayı sınırlamak ilk kural olmalıdır. Askeri personele verilen koruyucu elbise uzun süreli periyotlarda özellikle yüksek konsantrasyonlara karşı koruyuculuk sağlamakla beraber, özellikle sıcak iklimlerde çok büyük sıkıntı yaratmakta, bu da özellikle atropin tedavisi alan hastalarda sıcak çarpması (stroke) riskini arttırmaktadır. Sağlık personeli de uygun koruyucu kıyafet ve ekipman kullanmalı ya da hasta tamamen dekontamine edilmelidir.

Yaralılar kontamine bölgeden hızla uzaklaştırılmalı, dekontaminasyona başlanmalıdır. Bilinci kapalı veya şiddetli derecede yaralanmış hasta için resüsitasyon tatbik edilmeli, respiratuar distress durumunda oksijen uygulaması ve ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Atropin bir kaç dakika içerisinde bronkokonstriksiyonu ortadan kaldıracağı için, bilinci açık - dispneik bir hastayı entübe etmeye gerek olmayabilir, ancak bilinci kapalı, apneik bir hastaya mümkün olduğunca kısa sürede entübasyon uygulanmalıdır. Ventriküler fibrilasyon riskini azaltmak için atropin uygulamasından önce doku oksijenasyonunu artırmanın önemli olduğu da unutulmamalıdır.

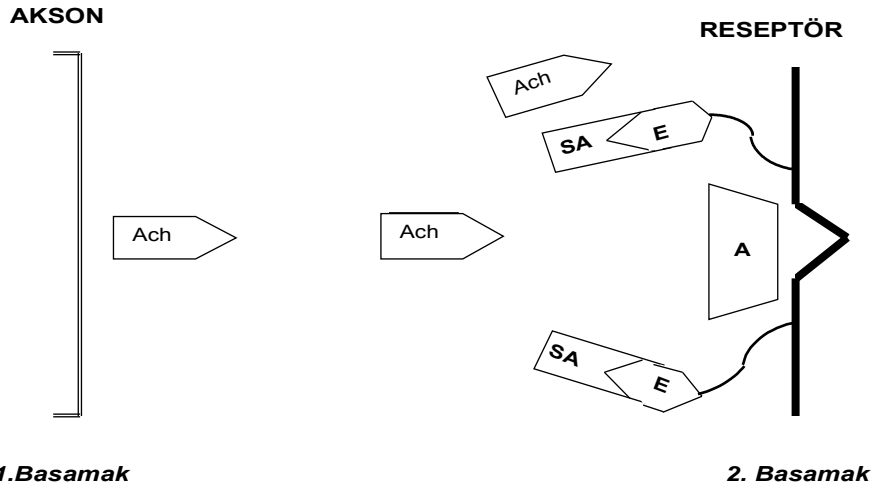
Sinir ajanı ile temasta belirtiler çok hızlı gelişmesine rağmen, cilt ile temas sonrası etkiler 18 saat kadar gecikebilmektedir. Bu nedenle, bu süre içerisinde şüphelenilen tüm hastalar bu yönde değerlendirilmeli ve bu belirtiler ortadan kaybolana kadar gözlem altında bulundurulmalıdırlar. Orta dereceli bir maruziyette lokal etkiler (örneğin göz, burun, akciğer üzerine olan etkiler) ile enzim aktivitesi arasında çok az bir korelasyon varken ve eritrosit enzim aktivitesinde %70'e kadar azalma olursa, populasyonun %50'sinde sistemik etkiler ortaya çıkabilmektedir. Ancak dermal maruziyette enzim aktivitesinin saatlerce değişmediği, etkilerin de ortaya çıkmadığı gözlenmektedir.

Diğer taraftan asemptomatik bir hastada düşük kolinesteraz aktivitesi, antidot uygulaması için bir endikasyon değildir.

Tıp personeli için en önemli problem kontamine yaralıların tedavisinde yeterli hasta dekontaminasyonunu sağlarken kendi kontaminasyonundan sakınmasıdır.

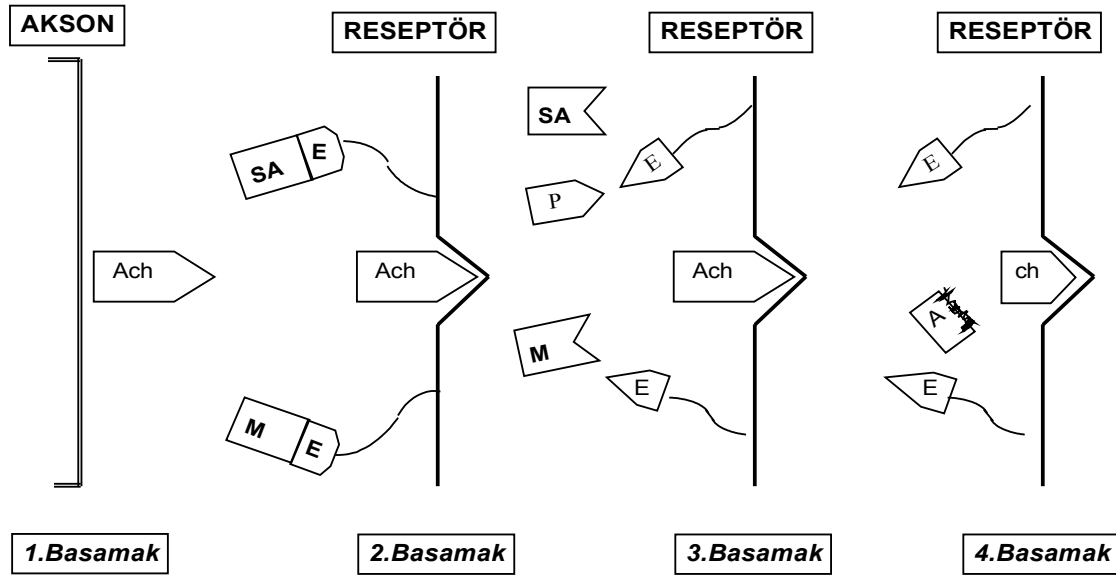
c. Antidotal tedavide kullanılan terapötik ilaçlar arasında atropin, pralidoksim klorid ve diazepam bulunmaktadır. Bundan başka, profilaktik olarak piridostigmin bromid de kullanılmaktadır.

Atropin, Periferik muskarinik alanlarda aşırı asetilkolinin etkilerini bloke etmede çok etkilidir. Bu ilaç, reseptörler üzerinde lokalize ortak bağlanma bölgeleri için asetilkolin ile yarışır (Şekil-4). Bu yarışmalı inhibisyon nedeni ile, asetilkolin, reseptör bölgesine bağlanamamakta, sinaptik boşluğun dışına geçmektedir. Atropin bu şekilde muskarinik etkiler ile bazı SSS belirtilerini antagonize etmektedir. Deneysel koşullarda atropinin çok aşırı miktarları nikotinik bölgelerde kolinerjik etkileri bloke edebilir. Ancak bu antinikotinik etkiler yüksek klinik dozlarda bile bariz değildir. Sinir ajanı intoksikasyonu olmaksızın atropinin küçük dozları (2 mg) bir kişiye verildiğinde, midriyazis, salivasyonda azalma (terleme dahil), hafif sedasyon, GİS motilitesinde azalma ve taşikardi yapmaktadır. Ancak hipoksik hastaya, atropin IV olarak verilmemelidir. Üç adet kombopen otoenjektöründe bulunan miktardaki atropin normal bir kişide askeri performans üzerine yan etki yapabilir. Sinir ajanına maruz kalmamış normal bir kişiye 10 mg ya da daha fazla atropin verildiğinde delirium oluşabilir. Potansiyel olarak, bir genç insanda atropinin yanlış kullanımında (2 mg i.m.) en tehlikeli etki olarak terleme azalması yolu ile ılık ve sıcak ortamlarda sıcak çarpmasına yol açacağı gösterilmemiştir. Cilt kuruyuncaya ve solunum yeterli seviyeye gelene kadar atropin 5-10 dakikada bir tekrarlanmalıdır.



Şekil 4. Sinir ajanına (SA) maruz kalmış, atropin (A) uygulanan bir hastada nöromusküler geçiş. Asetilkolin (ACh), atropinin yarışmalı inhibisyonu nedeniyle reseptör bölgesine bağlanamamakta ve asetilkolinesteraz (E) tarafından hidrolize olamamaktadır (Gunderson, C.H., Lehmann, C.R., Sidell, F.R., Jabbari, B.: Nerve Agents: A review. Neurology 42: 946 - 950, 1992).

Pralidoksim Klorid ise bir oksim preparatı olup, sinir ajanına bağlanarak, sinir ajanı-enzim arasındaki bağı koparıp, enzimin reaktivasyonunu sağlar (Şekil 5). Klinik olarak nikotinik reseptörleri içeren organlarda bu daha belirgindir. Bununla iskelet kasındaki anormal aktivite azalmakta, normal kontraksiyonlar gelişmektedir. Oksimler, muskarinik reseptörlere etki edemediği için, sekresyonun azalmasına neden olamamaktadır. Ancak, sinir gazı-asetilkolinesteraz kompleksi, enzim reaktivasyonunun söz konusu olmadığı durumda alkil gurubunu kaybederek, daha stabil bir monoalkil-fosforil-asetilkolinesteraz kompleksi oluşur. Bu sürece “aging” denir ki, bu durumda oksim preparatlarının bu komplekse etkisi söz konusu değildir. Otoenjektörün içinde her askerin kendi kendisine uygulaması için atropin enjektörü ile birlikte 220 mg obidoksim klorid bulunmaktadır (Resim-1)



Şekil 5: Sinir ajanına (SA) maruz kalmış ve pralidoksim (P) ve piridostigmin (M) tedavisi almış hastada nöromusküler geçiş. (1) Asetilkolin (Ach) salınır, (2) Asetilkolinesteraz (E) sinir ajanı (SA) veya Piridostigmin tarafından bloke edildiği için, Ach hidrolize olamaz, (3) sinir ajanı pralidoksim ile enzimden koparıldıktan ya da E-M kompleksi spontan olarak parçalandığında, (4) Ach hidrolize olmaktadır (Gunderson, C.H., Lehmann, C.R., Sidell, F.R., Jabbari, B.: Nerve Agents: A review. Neurology 42: 946 - 950, 1992).

Bir karbamat türevi olan piridostigmin, kolinesteraz enziminin aktif bölgesine bağlanarak enzimin aktif bölgesini işgal eder. Bu nedenle, enzim piridostigmin ile karbamillenmiş olacağı için sinir ajanı enzimin bu bölgesine etki edemeyecektir. Bu karbamilasyon ancak bir kaç saat sürer, daha sonra enzim dekarbamile olur ve enzim tamamen fonksiyonel hale gelir. Her askere 21 adet 30 mg.lık

tabletleri içeren blister verilmekte ve istihbarat ve sağlık yetkililerinden alınan bilgilere göre bunlardan 8 saatte bir tablet almaları söylenmektedir. Ancak piridostigmin ön tedavisinin etkinliği konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Bir sinir ajanı saldırısı olasılığı durumunda alınan pridostigmin, kan-beyin engelini geçemediği için SSS'e etkili olamamakta ve mental performansta azalmayı engelleyememektedir. Bu nedenle sinir ajanının SSS üzerine yapacağı bir toksik etkiye karşı koruyuculuk sağlayamamaktadır. Ön tedavi soman maruziyetinden önce verildiğinde ve maruziyetten sonra standart kombopen otoenjektörü tedavisi uygulandığında, ön tedavi LD₅₀'yi ön tedavisiz miktarına göre birkaç kat yükseltmektedir. Kullanılan ajan soman olduğunda, pridostigmin hayatta kalmayı arttırmaktadır. Ajan GB ya da VX olduğunda eğer kombopen otoenjektörü tedavisi uygulanırsa, pridostigminin uygulanıp uygulanmaması hayatta kalmayı çok etkilememektedir. Pridostigminin GA veya GF maruziyetindeki etkinliğini değerlendirmeye yetecek bilgi birikimi henüz yoktur.

Pridostigmin bir antidot değildir, ajanın etkilerini azaltmaz bu nedenle maruziyet sonrası kullanılmaz, ayrıca bu ilaç standart kombopen otoenjektörü tedavisi olmaksızın etkisizdir ve uygun tarzda kullanılmalıdır.

Hayatta kalmayı arttıran pridostigmin uygulamasının sonuçları uzamış hareket kaybı (felç) ve daha sonra ortaya çıkan beyin hasarıdır. Diazepamın erken uygulanması bu etkileri azaltır.

Diazepam; sinir ajanlarının neden olduğu konvülsif aktiviteyi ve buna bağlı beyin hasarını azaltmak için kullanılır. Hayvan çalışmalarında sinir ajanı zehirlenmelerinde diazepamın rutin kullanımının konvülsif nöbetlerin şiddetini ve sıklığını azalttığını, morfolojik beyin hasarı oluşumunu da önlediğini ortaya konmuştur. Günümüzdeki askeri doktrin ise, şiddetli etkilerin başlangıcında, konvülsif nöbetler bu belirtilerin arasında olsun olmasın, Kombopen otoenjektörü ile birlikte diazepamın da uygulanmasıdır. Askeri personel kendi kendine /arkadaşına enjeksiyon için 10 mg.lık diazepam içeren otoenjektörü yanında bulundurmalıdır.

Sinir ajanına maruz kalındığında belli bir tedavi protokolü uygulanmalıdır; "kendi kendine yardım" doktrinine göre, kişi belirtileri kendinde hissettiğinde (göz yaşarması ile birlikte görmede bulanıklık, frontal bölgede göz diplerinde ağrı, göğüste basınç hissi, öksürük ve burun akması), içinde 2 mg atropin sülfat ve 220 mg obidoksim klorid bulunan 3 adet Kombopen otoenjektöründen ilkini uygulamalıdır. Eğer 10 dakika içinde bir iyileşme olmazsa daha fazla otoenjektör uygulamadan önce durumunu değerlendirmesi için bir arkadaşını aramalıdır. Bulduğu arkadaş eğer kişinin etkilenimini ciddi buluyorsa ivedi olarak 3 adet kombopen otoenjektörü ve diazem uygulamalıdır. Diazem, yaralının durumu 3 kiti aynı zamanda uygulamaya elverdiği taktirde 3 kombopen otoenjektörü ile birlikte uygulanmalıdır. Tıbbi personel gerekirse yaralıya daha fazla diazepam uygulayabilir. Tıbbi personel konvülziyonlu yaralıya 10 dakika aralıklarla 2 adet daha diazepam otoenjektörü uygulamaya yetkilidir.

Sinir ajanı buharından etkilenmiş bir kişiye başlangıçta uygulanacak kombopen otoenjektörü sayısı, sinir ajanı etkilerin şiddetine bağlıdır. Eğer miyozis ile birlikte ciddi göz veya kafa ağrısı ve kusma varsa, atropinin göze topikal kullanımı rahatlama sağlar. Atropin bir gün ya da daha fazla süreyle bulanık görmeye sebep olduğu için şiddetli ağrı gibi iyi bir neden olmadan kullanılmamalıdır. Rinoresi ve miyozisi olan bir yaralıya, eğer rinore ciddi ve rahatsız edici ise 1 adet kombopen otoenjektörü uygulanmalıdır. Hafif-orta şiddette dispnesi olan bir yaralıya ise, sıkıntının şiddetine ve maruziyet ile tedavi arasında geçen süreye bağlı olarak bir ya da 2 adet kombopen otoenjektörü uygulanmalıdır. Hafif maruziyetlerin bazılarında solunum zorluğu 15-30 dakika sonra spontan azalabilir. Bu nedenle, eğer kişi kendini çok rahatsız hissetmiyorsa başlangıçta 1 tane otoenjektör yeterlidir. Atropin oldukça etkilidir ve yaralıya gerekmedikçe çok miktarda verilmemelidir.

Sinir ajanı buharına bağlı önemli bir yaralanmada kişide miyozis, ağız ve burunda aşırı sekresyon, ciddi solunum güçlüğü ya da apne, muhtemelen çeşitli derecelerde siyanoz, müsküler fasikülasyonlar ve seğirmeler veya konvülfif aktivite ve bilinç kaybı olabilir. Bu kişiye ivedi olarak 3 kombopen otoenjektörü ve diazepam uygulanmalıdır. Ventilasyona gereksinim olur ve mümkünse endotrakeal havayolu vasıtasıyla yapılmalıdır. Havayollarındaki aşırı sekresyonun aspirasyonu gereklidir. 2 mg'lık atropin, 3-5 dakikalık aralıklarla salivasyonlarda ve havayolu direncinde azalma oluncaya kadar kullanılmalıdır. Eğer mümkünse atropin öncelikle İV. Verilmelidir. Ancak hipoksi durumunda bu uygulamadan kaçınılmalıdır. Çünkü atropinin hipoksik deney hayvanlarında ventriküler fibrilasyona neden olduğu gösterilmiştir. Hipotansif ya da venleri zayıf olan hastalarda atropin, peribronşial venler vasıtasıyla daha hızlı emilmesi için endotrakeal tüple ya da direk bir şekilde intratrakeal olarak verilebilir.

Sağlık personeli hatalı olarak hafif-orta şiddetteki yaralanmalarda çok fazla atropin kullanabilir. Daha da önemlisi, yine yanlışlıkla ciddi yaralanmalarda çok az atropin verilebilir. Ciddi yaralanmalarda atropin, salivasyon çok azalıncaya ve ventilasyon kolayca yapılabıncaya kadar uygulanmalıdır. Bildirilen vakalarda bu doz, ilk birkaç saat içinde 10-20 mg atropindir. Bilinci yerinde, daha az ciddi maruziyeti olan yaralılar, solunumları rahatlayıncaya kadar atropin almalıdırlar. Hafif-orta etkilenimlerde sekresyonların kaybolması durumu atropin uygulamasının bitirilmesi için gerekli önemli bir kriter değildir.

Sıvı maruziyeti olan bir yaralının değerlendirilmesi ve yönetimi, buhar maruziyetinden daha zordur. Derinin üzerindeki ajan dekontamine edilebilir, ancak deriden absorbe edilen ajan uzaklaştırılmaz. Absorbe edilmiş sıvı ajanın etkileri titiz bir dekontaminasyondan 2-3 saat sonra başlar. Sıvı ajan maruziyeti olan bir kişinin durumu, derideki birikimden emilim devam ettiği için gittikçe kötüleşebilir. Deriye sıvı temasının ilk etkileri, temas bölgesinde soluklukla beraber olan ya da olmayan terleme ve bazen bölgesel müsküler fasikülasyonlardır. GİS etkileri (bulantı, kusma ve bazen diare) ilk sistemik etkilerdir ve ajanla temastan 0.5-18 saat sonra başlayabilirler. Eğer bu etkiler, birkaç saat

içinde başlarsa, daha kötü etkilerin habercisidirler ve başlangıç tedavisi olarak 2 kombopen otoenjektörü kullanmak gerekir. Bu etkiler daha geç başlarsa, 1 adet kullanılmalıdır.

Aşırı miktarlardaki sıvı ajanın deriye teması sonrası dekontaminasyon yapılsın ya da yapılmasın 1-30 dakika içinde etkiler başlar, yine de dekontaminasyon etkilerin şiddetini azaltabilir. 1-30 dakikalık asemptomatik periyottan sonra, yaralı birden bilincini ve hareket kabiliyetini kaybeder. Yaralının durumu ve yönetimi, ciddi buhar maruziyetinde olduğu gibidir.

Ciddi yaralanmanın ileri bakımı, sekresyonlar minimize oluncaya kadar ve spontan solunum başlayıncaya kadar atropin uygulanmasını içerir. Oksim uygulaması saatlik aralıklarla 2 ya da 3 ilave doz olacak şekilde tekrarlanmalıdır. Oksim uygulamasının tercih edilen yolu 20-30 dakikada 1 gram gidecek şekilde İ.V. uygulamadır (daha hızlı uygulama hipertansiyona neden olabilir). Ancak, eğer İ.V. yol mümkün değilse, 3 ilave oksim otoenjektörü (toplam doz 1.8 gr) verilebilir (Resim-1). Ventilasyon ihtiyacı 0.5-3 saat olabilir. Uzamış hipoksi veya diğer komplikasyonlar olmadıkça, yaralı eninde sonunda spontane kas hareketleri ve solunum çabaları gösterir. Kaslar daha güçlü hale gelecek ve solunum daha düzenli olacaktır. Yaralı, bir ya da iki saat içinde soluk alır, hareket eder ve bilinçli duruma gelecektir ancak güçsüz olacaktır.



Resim-1: Atropin + Obidoksime otoenjektörü.

KAYNAKLAR

1. Dunn, M.A., Sidell, F.R.: Progress in medical defense against nerve agents. JAMA 262: 649-652, 1989.
2. Carnes, S.A., Watson, A.P.: Disposing of the US chemical weapons stockpile: an approaching reality. JAMA 262: 653-659, 1989.
3. Sidell, F.R., Borak, J.: Chemical warfare agents: II. Nerve agents. Ann Emerg Med 21: 865-871, 1992.
4. Hu, H., Cook - Deegan, R., Shukri, A.: The use of chemical weapons: conducting an investigation using survey epidemiology. JAMA 262: 640-643, 1989
5. Orient, J.M.: Chemical and biological warfare. Should defenses be researched and deployed? JAMA 262: 644 - 648, 1989.
6. Rickett, D.J., Glenn, J.F., Houston, W.E.: Medical defense against nerve agents: New directions. Milit Med 152: 35-41, 1987.
7. Taylor, P.: Anticholinesterase agents, Eds.: Goodman, A.G., Rail, T.W., Nies, A.S.: the Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th edition, New York, Pergamon Press, 1990, p.131-149.
8. Sidell, F.R.: Soman and sarin: Clinical manifestations and treatment of accidental poisoning by organophosphates. Clin Toxicol 7: 1-17, 1974.
9. Sidell, F.R., Groff, W.A.: The reactivability of cholinesterase inhibited by Vx and sarin in man. Toxicol Appl Pharmacol 27: 241-252, 1974.
10. Soliman, S.A., Farmer, J., Curley, A.: Is delayed neurotoxicity a property of all organophosphorus compounds? A study with a model compound: Parathion. Toxicology 23: 267-279, 1982
11. Gordon, J.J., Inns, R.H., Johnson, M.K., et al.: The delayed neuropathic effects of nerve agents and some other organophosphorus compounds. Arch Toxicol 52: 71-82, 1983.
12. Silveira, C.L., Eldefrawi, A.T., Eldefrawi, M.E.: Putative M2 muscarinic receptors of rat heart have high affinity for organophosphorus anticholinesterases. Toxicol Appl Pharmacol 103, 474-481, 1990.
13. Bakry, N.M.S., El-Rashidy, A.H., Eldefrawi, A.T., et al.: Direct actions of organophosphate anticholinesterases on nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors. J Biochem Toxicol 3: 235-259, 1988.
14. Albuquerque, E.X., Deshpande, S.S., Kawabuchi, M., et al.: Multiple actions of anticholinesterase agents on chemosensitive synapses: Molecular basis for prophylaxis and treatment of organophosphate poisoning. Fundam Appl Toxicol 5: S182-S203, 1985.
15. Sivam, S.P., Hoskins, B., Ho, I.K.: An assessment of comparative acute toxicity of diisopropylfluorophosphate, tabun, sarin, and soman in relation to cholinergic and GABAergic enzyme activities in rats. Fundam Appl Toxicol 4: 698-704, 1984.
16. Gant, D.B., Eldefrawi, M.E., Eldefrawi, A.T.: Action of organophosphates on GABA-A receptor and voltage-dependent chloride channels. Fundam Appl Toxicol 9: 698-704, 1987.
17. Rickett, D.L., Glenn, J.F., Beers, E.T.: Central respiratory effects versus neuromuscular actions of nerve agents. Neurotoxicology 7: 225-236, 1986.
18. DeCandole, C.A., Douglas, W.W., Evans, C.L., et al.: The failure of respiration in death by anticholinesterase poisoning. Br J Pharmacol 8: 466-475, 1953.
19. Robineau, P., Guittin, P.: Effects of an organophosphorus compound on cardiac rhythm and haemodynamics in anaesthetized and conscious beagle dogs. Toxicol Lett 37: 95-102, 1987.
20. Ludomirsky, A., Klein, H.O., Sarelli, P., et al.: Q-T prolongation and polymorphous ("torsade de pointes") ventricular arrhythmias associated with organophosphorus insecticide poisoning. Am J Cardiol 49: 1654-1658, 1982.

21. Sidell, F.R.: Nerve Agents, in: Course Book: Medical management of chemical casualties course. Aberdeen Proving Ground, Maryland, US Army Medical Research Institute of Chemical Defense, 1991.
22. Wills, J.H., McNamara, B.P., Fine, E.A.: Ventricular fibrillation in delayed treatment of TEPP poisoning. Fed Proc 9: 136, 1950.
23. Gunderson, C.H., Lehmann, C.R., Sidell, F.R., Jabbari, B.: Nerve Agents: A review. Neurology 42: 946 - 950, 1992.
24. Martin, L.J., Doeblner, J.A., Shih, T.M., et al.: Protective effect of diazepam pretreatment on soman-induced brain lesion formation. Brain Res 325: 287-289, 1985.
25. Hayward, I.J., Wall, H.G., Jaax, N.K., et al.: Influence of therapy with anticonvulsant compounds on the effects of acute soman intoxication in rhesus monkeys: Technical Report 88.
26. Leadbeater, L., Inns, R.H., Rylands, J.M.: Treatment of poisoning by soman. Fundam Appl Toxicol 5: S225-S231, 1985.
27. Keeler, J.R., Hurst, C.G., Dunn, M.A.: Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. JAMA 266: 693-695, 1991.
28. Koplovitz, I., Haris, L.W., Anderson, D.R., et al.: Reduction by pyridostigmine pretreatment of the efficacy of atropine and 2-PAM treatment of sarin and Vx poisoning in rodents. Fundam Appl Toxicol 18: 102-106, 1992.
29. Karayılanoğlu T, Kenar L, Doğançlı L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.
30. Erbil MK.: Kimyasal savaş ajanlarının genel özellikleri ve tedavi ilkeleri I: Sinir Ajanları. Gülhane Tıp Dergisi 1999; 41(4): 490-496.
- 31 Karayılanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.
32. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. Chemical Casualty Care Office, Medical Research Institute of Chemical Defense, Aberdeen Proving Ground, M.D. 21010, 1999.
33. Sidell, F.R., Takafuji, E.T., Franz, D.R.: Nerve agents. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Office of the Surgeon General, Bethesda, Maryland. 1997.

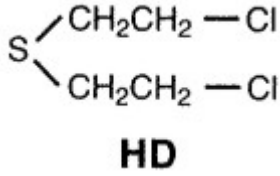
IV. YAKICI AJANLAR

A. MUSTARD

Mustard gazı kimyasal silah olarak kullanılan en güçlü vezikan ajanlardan birisidir. Ani ölümlere sebep olabilen organofosfatlı bileşiklere benzer yapıda bulunan sinir ajanlarından farklı olarak, mustard gazı uzun süreli etkilere sahiptir ve öldürmekten çok insanlar üzerinde kapasite bozucu etkiye sahiptir. Kimyasal sentezinin kolay olması nedeniyle büyük miktarlarda gaz savaşta kullanılabilecek hale çok kısa sürede getirilebilir.

1. FİZİKSEL ve KİMYASAL ÖZELLİKLER

Mustard blister oluşumuna neden olan bir ajan olup (blistering agent), kimyasal yapı itibariyle 2.2'-kloroetil sülfid (bis-(2-chloroethyl) sulphide) şeklindedir (Şekil-6) ve bu şekilde bir çok biyolojik molekülle reaksiyona girerek doku hasarına neden olmaktadır.



Şekil-6: Mustard ajanı kimyasal yapı itibariyle bis-(2-chloroethyl) sulphide şeklindedir

Mustard yağsı uçucu bir sıvı olup, suda çözünürlüğü fazla değildir (%0.07). Yağdaki çözünürlüğü fazla olduğundan, maruziyet sonrası 30 dakika içerisinde insanda cildi süratle geçebilmektedir. Soğuk iklimlerde uzun süre kalıcılık gösterir. Mustardın buharlaşması sıcaklık artışına paralel olarak artar. Mustard gazı havadan ağır olduğu için siper ve hendek gibi çukur yerlerde birikim gösterir. Saf mustardın donma noktası oldukça yüksektir (13 °C). Bu da mustardın uçaktan spreyle şeklinde atılmasını ya da kış mevsiminde kullanılmasını güçleştirmektedir. Donma noktasını düşürmek için mustardı başka maddelerle karıştırmak gerekir.

Mustard buhar halinde iken, 22 °C 'de 1.4 µg/cm²/min hızında absorbe olmaktadır (1). Cilde etki eden mustard gazının sıvı formunun bir çoğu buharlaşırken (%80), %20'si penetre olmakta, bunun da yarısı ciltte fixe olurken, yarısı sistemik emilime uğramaktadır. Mustard gazı birçok materyalden penetre olma özelliğine sahip yakıcı bir kimyasal maddedir. Saf mustard kokusuz olduğu halde, saf olmayan formu hardal, sarımsak benzeri keskin bir kokuya sahiptir.

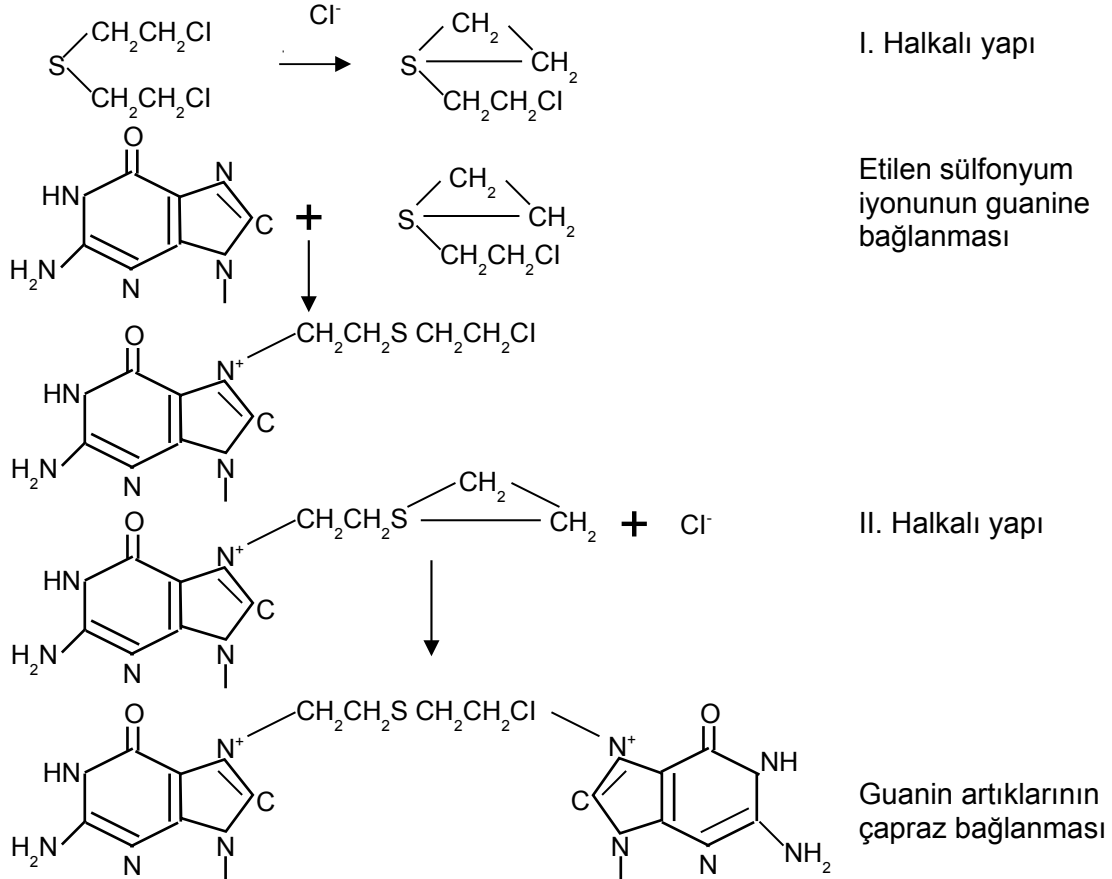
2. ETKİ MEKANİZMASI

Kükürtlü ve azotlu hardal gazları alkilleyici ajanlar olup, etkilerini dokudan penetre olup hücre çekirdek DNA'sını tahrip ederek gösterir. Buna bağlı sitostatik, mutajenik ve sitotoksik etkileri ortaya çıkmaktadır.

Sülfür ve nitrojen mustard güçlü bifonksiyonel alkile edici ajanlardır. Bu bileşikler aynı kimyasal yapıyı paylaştıklarına rağmen nitrojen mustard ve onun deriveleri kanser kemoterapisindeki yaygın kullanım nedeniyle daha çok ilgi çekmiştir. Sülfür mustard (bis (2-chloroethyl)-sulphide) akut hasar verici etkileri nedeniyle çoğu kez kimyasal savaş ajanı olarak kullanılmıştır. Bunun etkileri eritem ve yanık oluşturma gibi akut etkiler yanında sistemik ve genotoksik etkilerdir.

Hücresel komponentler ile etkileşimi kükürtlü mustard için etilen sülfonyum, azotlu mustard için ise etilen imonyum oluşumu ile gerçekleşmektedir. Bunun için molekül halkalı bir yapı oluşturarak makromoleküllere bağlanmaktadır. Daha sonra ikinci kloroetil grubu hidroksietile dönüşür ve DNA nükleotidleri ile bifonksiyonel bağlanmaları durumunda çapraz bağlar oluşturarak "adduct" denilen kovalan katılma ürünleri haline gelirler, bu da elektrofilik etilen sülfonyum ara bileşiğini oluşturur ki; bu da klor anyonunun serbestleşmesine neden olur. Bu ara ürünün oluşumu ortamın ısısına bağlıdır ve sulu ortamlarda bu reaksiyon hızlanır. Benzer halkalı yapının oluşumu bir antineoplastik ilaç olan nitrojen mustardın (Mekloreタミン) etilen imonyum türevlerine dönüşümünde de izlenir. Bu halkalı alkali yapı hücre içi makromoleküllerin nükleofilik kısımlarını etkiler ki, nükleik asitlerin major alkalileşme reaksiyonu guaninin 7. azotu üzerinden olmaktadır (Şekil-7). Bu şekilde DNA sarmalları arasında veya içinde çapraz bağların oluşumuna neden olmaktadır. Bundan başka, adeninin 3. azotu ile guaninin 6. oksijen atomu da alkilasyon reaksiyonunun meydana gelebileceği bölgeler olarak gösterilmektedir. Ayrıca RNA, proteinler, hücresel membran komponentleri gibi yapıların alkilenmesi ve DNA ile proteinler arasındaki çapraz bağların oluşumu hücresel hasarın sebebi olabilir. Bunlar arasında en çok DNA ve RNA'da bulunan guanin molekülü etkilenir.

Özellikle iki guanin molekülü arasındaki çapraz bağlar mustardın sitotoksitesinde, uygun şekilde tamir edilmediklerinde DNA replikasyonunu inhibe ederek rol oynarlar. Böylece kromozomal aberrasyonlar meydana gelebileceği gibi, DNA, RNA, ve protein sentezi de inhibe olmakta ve hücreler, siklusun G₂/M fazında interfazda durmaktadırlar. Bu durum özellikle bazal keratinositler, mukoza epiteli ve kemik iliği prekursor hücreleri gibi yüksek mitotik aktiviteye sahip hücrelerde hasara neden olmakta, özellikle deri dokusunda epidermal bileşkede bulunan filamentlere yerleşmesi ile proteazların sindirimi ve inflamatuvar reaksiyon ile yanık ve blister oluşumu gerçekleşmektedir.



Şekil-7: Reaktif kükürtlü mustardın oluşumu ve DNA'da guanin ile etkileşimi (Dacre JC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. Pharmacol Rev. 1996 Jun;48(2):289-326.)

Kükürtlü mustard tarafından hedef olan makromoleküller sadece nükleik asitler olmayıp, değişik glikolitik ve solunum enzimlerinin inhibisyonu ile glukoz uptake bozukluğu da söz konusudur. Ayrıca Gross ve arkadaşları derisi alınmış atimik deney hayvanlarına yapılan cilt greftlerinde kükürtlü mustard uygulamasından sonra NAD^+ düzeylerinde azalma saptamışlardır. Bu bulgu diğer biyolojik sistemlerde de gözlenmiştir. Ayrıca insan keratinosit kültürlerinde, NAD^+ eksikliğinin önlenmesinin, hücresel canlılığın bir göstergesi olan glukoz uptake'inin bozukluğunu ortadan kaldırmadığı gösterilmiştir. Bundan başka Dannenberg ve arkadaşları in vivo olarak mustard gazı uyguladıkları tavşan derisinden elde ettikleri organ kültüründe, kükürtlü mustardın indükleyici inflamatuvar süreçleri (PMNL, bazofil ve MNL migrasyonu, proteinazların ve proteinaz inhibitörlerinin salınımı, deri lezyonlarının gelişimi ve iyileşmesi sırasında serum proteinlerinin turn-over'ı) takip etmişlerdir.

Bu hücrel hasar özellikle deri dokusunun bazal hücrelerinin proliferasyonunu etkilemekte, bu da epidermin dermisten ayrılmasına ve blister oluşumuna neden olmaktadır (Resim-2, 3)

Sulfur Mustard (2,2-Dichlorodiethyl sulfide), mutajenik, karsinojenik ve sitotoksik özelliklere sahip alkile edici bir ajandır, keza güçlü bir vezikanttır. Yoğun araştırmalara rağmen SM'in etki mekanizması halen kesin olarak anlaşılamamıştır ve oluşturacağı lezyonları önlemek için etkin bir tedavi yoktur. Etki mekanizmasının DNA tahribi, poli (ADP-riboz) polimeraz enzim aktivasyonu, metabolizmadaki değişiklikler ve proteaz serbestleşmesi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür.

SM'in etki mekanizması için ileri sürülen hipotezin temel ilkelerinden birisi, Hücre DNA'sı ile SM'in etkileşimi sonucu hücrel tahribin oluşmasıdır. İntrasellüler olarak alkile olabilecek yerin mevcudiyeti veya Glutasyon gibi bir "scavenger"ın mevcudiyeti SM'in vezikan özelliğini azaltabilir.

1947 yılında Kinsey ve Grant SM'in glutasyon ile konjugat oluşturduğunu, 1961 yılında Davison ve ark. Mustardın glutasyon ile konjugat oluşturduğunu ve mercapturic asit yolu ile detoksifiye olduğunu ve glutasyon metaboliti olarak ekskrete edildiğini saptadılar. 1992'lerde Black ve ark., yaptıkları çalışmalarda glutasyonun mustard ile majör metabolik ürünlerini identifiye ederek, mustardın glutasyon ile etkileştiğini bulmuşlardır.

Bu vezikan etkinin arkasındaki biyokimyasal mekanizma iyi anlaşılmamıştır. Proteolitik enzimlerin aktivasyonunun bu süreçte katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Fakat gerekli enzimler ve bunların hücrel kaynakları identifiye edilmemiştir.

Differansiye insan dermal fibroblastlarının SM'a bırakılmasından sonra elastaz aktivitesinin serbestleştiğini son zamanlarda rapor etmişlerdir. Diğer mümkün proteinazlar arasında plazminojen aktive edici sistem potansiyel bir adaydır. Memelilerde 2 tip plazminojen aktivatörü olup bunlar ürokinaz ve doku plazminojen aktivatördür ve plazminojenin aktif plazmine dönüşümünden sorumludurlar. Plazmin çoğu ekstrasellüler ve temel membran proteinlerini degrade eden geniş spektrumlu serin proteazdır, bu keza latent kollegenazlar gibi diğer proteolitik enzimleride aktive eder. Deride epidermal hücreler, fibroblastlar, makrofajlar, polimorfnükleer lökositler ve lenfositlerin hepsi plazminojen aktivatörü sentezlerler veya plazma membranının dış yüzeyinde taşırlar. SM'a maruz bırakılan deri explantlarının kültür sıvısında artan PA aktivitesi detekte edilmiştir.

Vijagaraharan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kükürtlü mustardın dermal uygulamasının GSH'ı azalttığı ve hepatik lipid peroksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.

Hardal gazına maruz kalma sonucunda poly (ADP-ribose) polimerase (PDRPR) enzimi aktive edilmekte, böylece NAD⁺ düzeyleri azalmaktadır. Bu da bazal epidermal hücrelerin ölümüne, epidermis ile derminin seperasyonuna neden olmaktadır. NAD⁺ konsantrasyonunun normale çekilmesi enerji sağlayan sistemin devamını sağlamakta ve blister oluşumunun engellenmesine neden olmaktadır. Bunun için nikotinamid, reversibl PDRPR inhibitörü olarak kullanılabilir ve bu

ajanın mustarda maruz kalmadan sonraki 24 saat içinde kullanılmasının sitotoksisiteyi azalttığı belirtilmiştir.

DNA'nın mustard tarafından alkilasyonu DNA zincir kırıklarına neden olmakta, bu da DNA tamir mekanizmalarını harekete geçirmekte ve PADRPR'nin aktivasyonuna neden olmakta, bu enzim de NAD^+ i substrat olarak kullanmaktadır. Ayrıca mustard glikolizi inhibe etmekte ve NADP^+ bağımlı heksozmonofosfat şantını stimule etmektedir. Hücresel metabolizmadaki bu değişikliklerin özellikle bazal epidermal hücrelerin ölümüne neden olduğu belirtilmektedir.

Ayrıca mustard etkisine bağlı olarak, NAD eksikliği, lökositlerde, keratinositlerde ve atimik cildi soyulmuş farelere greft yapılmış insan deri dokusunda da gösterilmiştir.

Termal travmaya maruz bırakılan hayvan modellerinde lokal reaksiyon gelişiminde oksijen radikallerinin de etkili olduğu, bunların da ya travma sonrası aktive olan nötrofillerden kaynaklandığı ya da dokudaki ATP'nin kaybı sonucu olduğu, bunların da temel zedelenmeye karşı gelişen ilk doku cevabı olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalazın koruyucu etkinliğinin mustarda karşı yapılacak tedavide rol oynayabileceği belirtilmektedir.

Sülfür mustard güçlü bir yakıcı ajan olup mitotik, mutajenik, karsinojenik ve sitotoksiktir. Dixon ve Needham SM'in derideki farklı enzimler üzerine olan etkilerini çalışmışlar, vezikasyon ve glikolizis inhibisyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermişler ve heksokinaz inhibisyonunun SM'in sistemik zehirlenmesi üzerine önemli bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. SM tarafından hücresel NAD'nin tüketiminin glikolizis inhibisyonuna ve hücre ölümüne yol açan enerji metabolizmasındaki inteferasyona neden olduğu ileri sürülmüştür.

SM'in dermal aplikasyonunun fare karaciğerinde lipid peroksidasyonunu indüklediği rapor edilmiştir. Sugendran ve ark. SM'in doku glikojeni, kan glukozu, laktat ve pirüvat üzerine etkisini araştırmışlardır. LD_{50} dozda SM'in tek bir dermal aplikasyonundan sonra 24 saatte hipergliseminin oluştuğunu gözlemişler. Karaciğer glikojen içeriğinde buna uygun bir azalma, beyin, kas ve böbrek glikojeninde ve kan piruvat ve laktatında önemli bir değişimin olmadığı gözlenmiştir. Kısaca bu çalışma lokal olarak uygulanan SM'in sistemik karbonhidrat metabolizmasını önemli bir şekilde etkilemediğini göstermiştir. SM'in temasını takiben değişik glikolitik ve respiratuar enzimlerin inhibisyonu ve bozulmuş glukoz "uptake"i Mol ve ark. tarafından gözlenmiştir.

Hücre ölümünün sülfür mustard lezyonları patojenezinde nedensel bir olay olduğu düşünülür ve bu olay hücrelerdeki önemli moleküllerin alkilasyonuna bağlanılır. SM, sıvı solüsyonlarda spontan olarak sulfonium iyonları oluşturur. Bu iyonlar birçok biyolojik nükleofiller ile hemen reaksiyona girebilir. SM'in toksik etkileri ile ilgili olarak birçok mekanizmalar ileri sürülmüştür ve bunlar glikozis inhibisyonu, poly (ADP-ribose) polymerase'ın aktivasyonu, thiol- Ca^{2+} aracılığı ile oksidatif-elektrofilik stresin indüklediği hücre ölümü ve glutatyon tüketiminin indüklediği lipid peroksidasyonunu kapsar.

Genellikle spesifik biopolimerlerin alkilasyonunun bu gözlenen toksisitelere yol açan başlangıç olay aldığına inanılmasına rağmen bu teorilerin hiçbirisi kanıtlanmış olarak kabul görmeyebilir. SM'in toksisitesinin moleküler mekanizması çözünmeden kaldığı için bu alkile edici ajan için profilaktik tedavi veya bilinen antidot yoktur.

SM'in etki modelinde DNA'nın etkilendiğini gösteren önemli deliller vardır. Ultra hücre çalışmaları SM'in ilk görünen etki hasarının nükleusta olduğunu gösterir. Bundan başka SM'in mutajenik ve karsinojenik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiş ve kromozomal hasar hata) oluşturma yeteneğinde olduğu gözlenmiştir.

Sülfür ve nitrojen mustard benzer kimyasal yapı ve reaktiviteye sahip olmalarına rağmen, SM daha çok toksik etkileri indükler. Bu ajanlar için etkin tedaviler geliştirmek için toksisite farklılıklarının moleküler temelini belirlemek önemlidir.

Andrew Masta ve ark. Transkripsiyonal süreçte DNA'nın mustard ile alkilasyonu etkilerini araştırmışlar. Bunun için Echerichia coli RNA polimerazın DNA'daki promotere bağlanarak transkripsiyon başlatma kompleksinin oluşumu ve transkripsiyonal kompleksin elongasyonu üzerinde çalışmalarını yürütmüşlerdir.

Sülfür mustard vücutta halkalaşır ve sulfonium iyonu oluşturur ki bu DNA'yı alkile ederek DNA strendi kırılmasına ve hücre ölümüne yol açar. Sulfonium iyonunun yüksek elektrofilik özelliği nedeniyle, SM yalnız DNA'ya bağlanmaz keza membran ve proteinlere de bağlanır. Alkile edici ajanların lipid peroksidasyonunu indüklediği rapor edilmiştir. Son zamanlarda SM'in, subkutan enjeksiyonunu takiben beyinde glatasyon tüketimini ve lipid peroksidasyonunu indüklediği gösterilmiştir. SM'in, lipid peroksidasyonunun indükleyerek şiddetli metabolik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir.

3. BELİRTİ ve BULGULAR:

Cildi sıvı mustarda maruz kalanların %50'sinin ölmesi (LD₅₀) için gereken miktar yaklaşık 100 mg/kg.'dır (70 kg ağırlığında bir kişi için 7gr.). Bu da yaklaşık 1-1,5 çay kaşığı sıvı mustardın vücudun %25'ini kaplaması demektir. Değişik miktarlarda mustarda maruziyette organ/sistemler farklı etkilenirler (Tablo-VI)

Sulfur mustard (SM) (Bis-(2-chloroethyl) sulphide), güçlü vezikan özellikli alkile edici bir ajan olup, kimyasal savaşta kullanılmıştır. Temas ettiği vücudun herhangi bir bölgesinde irritasyon ve yanık oluşturur. SM keza genotoksik özelliklere sahip olup, şiddetli bir temasta kemik iliği ve immun depresyonu gibi sistemik etkiler gösterebilir. İnsan derisinde ilk semptomlar teması takip eden 6-8 saatlik bir gecikmeden sonra oluşur, ödem dermiste gelişir ve vezikül oluşur.

Mustard gaz, (2,2'-dichloro ethyl sulphide) askeri amaçlar ile kullanılan en güçlü vezikantlardan biridir. Mustard ile akut etkilenmede oluşan yaralanmalar pulmoner, oküler ve cilt lezyonlarıdır. Bu

difonksiyonel alkile edici ajana lokal temas, intoksikasyondan sonra birkaç saat içinde eritem ile sonuçlanır, daha sonra ödem, yanık veya ülserasyon gelişebilir. Aynı olay kloro-etil sülfid gibi monofonksiyonel mustard da da gözlemlendi. SM'ın anahtar reaksiyonları, insan derisinin mustard gazına temasından ilk 30 dak içinde oluşur. Bunun hızlı penetrasyonu ve kayboluşu nedeniyle vezikantın lokal temasını takiben intrasellüler reaksiyonları tanımlamak ve karakterize etmek deneysel olarak zordur.

Tablo-VI: Mustardın organ/sistemler üzerine klinik etkileri

Organ Sistem	Şiddeti	Klinik Etki	Başlaması	Doz
Göz	Hafif	Göz yaşarması	4-12 saat	1-3 mg/dak/m ³
		Kaşınma		
		Yanma		
	Orta	Yukarıdakilere ek	3-6 saat	50-100 mg/dak/m ³
		Kızarıklık		
		Göz kapağı ödemi		
		Orta şiddette ağrı		
	Şiddetli	Belirgin göz kapağı ödemi	1-2 saat	>200 mg/dak/m ³
		Korneal hasar		
		Şiddetli ağrı		
Respiratuvar	Hafif	Burun akması (Rinore)	6-24 saat	12 mg/dak/m ³
		Hapşırma		
		Kuru öksürük		
		Boğuk ses		
		Burun kanaması (Epistaksis)		
	Şiddetli	Yukarıdakilere ek	2-6 saat	200 mg/dak/m ³
		Orta-ciddi dispne		
		Prodüktif öksürük		
Deri	Hafif	Eritem	2-24 saat	50 mg/dak/m ³
	Şiddetli	Blister	2-24 saat	300 mg/dak/m ³

Mustardın gaz ya da sıvı formu cilde 2 dakika gibi kısa sürede fikse olmasına rağmen ısıya bağlı yanıklardan farklı olarak tipik özelliği gecikmiş etkisidir. Bu yanıklar zehirlenmeden en az birkaç saat sonra ortaya çıkar. İnsanların mustard gazı buharına maruz kalması ile deneklerin çoğunda 24 saat içerisinde eritem oluşmaktadır. Orta şiddetli vakalarda ise bunun ortaya çıkması 3-4 günü bulurken, şiddetli vakalarda 4 saat içinde ortaya çıkar.

Çoğu vakada eritem tedrici olarak yerini mustard gazı yanıklarının karakteristik pigmentasyonuna bırakır. Maruz kalan vücut bölgesine bağlı olarak maruziyetten 3-9 gün sonra subkutan ödem oluşur. Daha sonra deride veziküller oluşur, ki bunlar bir toplu iğne başı kadar veya daha küçük büyüklükte blisterler şeklindedir ve bunlar bazen daha büyük blistere dönüşebilir. Vakaların çoğunda vücudun çeşitli bölgelerindeki vezikasyonun ilk başlangıcı ortalama olarak 7.2 gün olup yüzeysel tabakadaki blisterler birkaç gün içinde iyileşebilmektedir. Şiddetli vakalarda derin veziküller ilk 4 gün süresince ortaya çıkar. Derin vezikasyon veya deskuamasyon epitel yüzeyinde

bozulmaya, bu da enfeksiyon için bir giriş yeri oluşturan ağırlı yara yüzeylerine neden olmaktadır. Ağırlı yüzeylerin ortaya çıkması için ortalama süre 8.8 gün iken, lezyonların maksimum olarak şiddetli olduğu dönem ortalama 10.9 gün sonra olmaktadır. Bu yaralamanın ortalama iyileşme süresi 19 gün iken, şiddetli vakalarda (özellikle peniste) bu süre aylara kadar uzamaktadır.

Mustard gazı farklı olarak vücudun çeşitli bölgelerini etkilemektedir. En şiddetli şekilde zarar gören bölgeler nemli ve sıcak bölgelerdir.(Scrotum, aksilla, v.s.) Göğüs ve ellerin sırt bölümü (Ayu içi ve tabanı nadir olarak etkilenir) ve ön kol sıklıkla farklı düzeylerde yaralanmaktadır (Resim-2, 3).

SM temas ettiği vücut kısımlarında irritasyon ve yanığa neden olan bir kimyasal savaş ajanı olarak kullanılmaktadır.Bu lokal etkilerin oluştuğu başlıca kısımlar deri, göz ve solunum yolu mukozasıdır. Sistematik olarak absorbe edilen mustard başağrısı, kusma, bulantı, lökopeni ve anemi gibi genel etkilere neden olabilir. Bunun patojenezi ile ilgili olarak çok az bilgi olduğu için şimdiye kadar bu lezyonların tedavisi semptomatik önlemler ile sınırlı kalmıştır. Mustarda maruz bırakılan hastaların klasik özelliği enfeksiyonlara yatkınlığı olmalarıdır. Bu tedavi olanağını kısıtlı kılarak bozabilir. Son zamanlarda bu bileşiğe temastan sonra B ve T-Helper lenfositlerin sayısında dramatik bir azalma olduğu ileri sürülmüştür. Bu gözlem sonucunda, toksik ürünün immun mekanizmayı selektif olarak bozduğu ve enfeksiyonlara sensitivitede bir artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır.

İlaveten gecikmiş semptomlar arasında sayılan epigastirik rahatsızlık, kusma mazuriyetten sonra saatler içinde görülür ve bu durum 1.Dünya Savaşı sırasında askerlerde gözlenmiştir. Bu etki ve miyozisden, mustardın orta derecede bir kolinerjik aktivite göstermesinin sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir.



Resim-2: Mustard maruziyetinde ciltte oluşan 2. derecede yanık ve deskuamasyon.

Gözler: Mustarda karşı çok duyarlıdırlar. Aşırı ağrı, fotofobi ve blefarospazm görülür. Yüksek konsantrasyonda mustarda maruziyetten çok kısa bir süre sonra konjunktivitis, göz kapaklarında yanık gelişebilir. Bu etki, orta dereceli bir etkilenmede 4-12 saat sonra oluşur. Göz kapaklarında ve konjunktivalarda kızarıklık ve ödematöz lezyonlar gelişebilir. Çok şiddetli etkilenmede korneal

tutulmalar gözlenebilir (Korneal opasiteler, ülserasyon ve vaskülarizasyon), konjuktivanın iskemik nekrozu gelişebilir. Genellikle geçici körlük gelişebilir. Mustardın kolinerjik etkisi nedeniyle miyozis görülebilir.

Göz lezyonlarının iyileşmesi hasarın şiddetine ve sekonder infeksiyonun gelişip gelişmediğine bağlıdır. Blefarospazm 10 gün içinde iyileşmeye başlarken, fotofobi 2-6 hafta kadar devam edebilir. Şiddetli konjunktivit ya da keratit ise haftalar hatta aylar sonra düzelir.

Cilt: -Kükürtlü mustardın mazuriyetinin en önemli özelliklerinden birisi maruziyetten sonra 1-2 saatlik bir latent dönemin görülmesidir. Bu latent dönem ve buna bağlı lezyonların şiddeti;

-Maruz kalma şekline

-Ortamın ısısına

-Bireysel özelliklere bağlıdır.

Latent dönemi takiben aşağıdaki semptomlar gözlenir:

Eritem (2-48 saat içinde): Buna ciltte ödem de eşlik eder. Eritem arttıkça pigmentasyon alanında da artış olur. (Güneş yanığı benzeri)

Blister: Özellikle fleksör bölgelerinde ön yüzünde, diz bölgesinin arka kısmında sık görülür.

Mustarda bağlı oluşan blisterler her hangi bir temas sırasında, taşınma sırasında rupture olabilirler.

Blister içindeki mayi tehlikeli olmayıp, cilde uygulandığında tekrar blister oluşumuna sebep olmaz.

Cildin kaybına kadar giden yanıklar: Bu özellikle penil ve skrotal bölgelerde görülür.

Solunum Sistemi: Mustardın oluşturduğu primer lezyon pulmoner mukozanın nekrozu olup, yüksek konsantrasyonlarda bu pulmoner muskular sistemi de etkileyebilir. Genellikle terminal bronşiyoler ve alveolar tutulum doza bağımlı olarak şiddetli durumlarda ortaya çıkar. Çok şiddetli mazuriyetlerde ise pulmoner ödem görülebilir.

Resim-3: Mustarda maruziyetten 5 gün sonra ortaya çıkan geniş ve yaygın bül oluşumları



Düşük konsantrasyonlarda etkilenmede ise epistaksis, sinüs ağrıları, irritasyon, faringeal duyarlılık izlenebilir. Konsantrasyon arttıkça ses değişikliği, larenjit, nonproduktif öksürük izlenebilir. Daha ileri dönemlerde aşırı öksürük ve ödem ile birlikte nekroz gelişebilir.

Mustard ile ölüm genellikle solunum yetmezliği sonucu görülür. İnflamatuvar nekroz sonucu oluşan psödomembranlar mekanik obstrüksiyona neden olmaktadır. Ayrıca, mustard ile etkilenmenin 3-6. günlerinde sekonder bakteriyel pnömoniye bağlı ölümler de görülebilir, Bu durumu kemik iliği depresyonu da arttırabilir

Gastrointestinal Sistem: Maruziyetten sonra erken ortaya çıkan hafif ve genellikle geçici olan bulantı kusma mustardın kolinerjik etkisi ya da kötü koku nedeniyle olabilir. Mukoz membranların tahribine bağlı olarak bulantı kusma ve diyare ise günler sonra görülür.

Sistemik Etki: Herhangi bir yol ile sistemik olarak absorbe edilen mustard başağrısı, bulantı, kusma, bazen de yorgunluk, depresyon, anksiyete ve ajitasyon gibi SSS etkilerine neden olur. Mustardın kromozomal aberrasyonları ve mutasyonu indüklemesi ve DNA sentezini inhibe etmesi nedeniyle kronik safhada kanserojen olduğu da bilinmektedir.

Hematopoetik Sistem: Herhangi bir şekilde sistemik dolaşıma giren mustardın etkisiyle başlangıçta ortaya çıkan lökositozu, kemik iliği kök hücre depresyonu nedeniyle maruziyetten 3-5 gün sonra lökopeni ve anemi izler. Şiddetli maruziyette lökosit sayısı 7-10 gün sonra sıfıra yaklaşır. Lökopeniye bağlı sepsis, pnömoni ve ölüm gelişebilir. Lökosit sayısının $200/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi kötü prognozu gösterir.

4. AYIRICI TANI

Isıya bağlı yanıklardan farklı olarak ani ağrıya neden olmaz. Mustard gazı ile indüklenen cilt yanıklarının tipik özelliği bu gazın gecikmiş etkisidir. Bu yanıklar zehirlenmeden en az birkaç saat sonra ortaya çıkana kadar yaralanma asemptomatiktir.

Lewisit ve fosgen oksim, gözde, deride ve solunum yollarında irritasyon ve ani ağrıya neden olur.

Lezyonun fiziksel karakteristikleri ayırddedici değildir.

Ayrırcı tanıda akla gelen tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonu, kontakt irritasyon ve kontakt ürtiker sendromundan ise anamnezle kolayca ayırt edilebilir.

5. LABORATUVAR BULGULARI

Mustard gaz (2,2'-chloroethyl sulphide) ilk kez Alman askeri güçleri tarafından 12 Temmuz 1917'deki savaşta kullanıldı. Kimyasal savaş ajanlarının kullanımı 1925 de imzalanan Cenevre Protokolü ile yasaklanmasına rağmen İran-Irak savaşında mustard gazının kullanıldığı uzmanlar tarafından kanıtlanmıştır. (Mart 1984). Bu gaz zehirlenmesi ile ilgili gözlemleri desteklemek üzere Avrupa hastanelerine nakledilen yaralılarından toplanılan idrar örneklerinden yararlanıldı. Mustardın idrar metabolitlerinin glutatyon ile konjuge olmuş veya thiodiglycolun (2,2-thiodiethanol) hidroliz ürünleri olduğu belirtildi.

Sistemik dolaşıma giren mustard tiyodiglikole metabolize edilir ve bu da idrarla atılır. Üriner tiyodiglikol ekskresyonu maruziyetten 48-72 saat sonra doruk yapar. 24 saatlik idrarda tiyodiglikol

analizi, sülfür mustard için spesifiktir ama az miktarda maruz kalma durumunda bu test negatif çıkabilir.

Mustarda maruziyetten sonra birinci gün içinde lökositoz gelişir, bunu lökopeni takip eder.

6. TRIYAJ

Yaralının solunum, nörolojik, perfüze edilebilme (kardiak atım) ve semptomlar gözönüne alınarak yapılan triyaj 4 kategoriye ayrılarak gerçekleştirilmelidir (Tablo-VII)

Tablo-VII: Mustarda maruziyette triyaj kriterleri.

1	Derhal ilk yardım ve tedavi gerektiren yaralı grubu (immediate)	➤ Orta-ciddi derecede pulmoner belirti ve bulgular ile göz yaralanmaları olan ve artan göz lezyonları bulunmayan kişiler.
2	Müdahale ve tedavide bekletilmesi uygun olan yaralı grubu (delayed)	➤ %5'ten fazla, %50'den az cilt yanığı; göz yaralanması; Temastan 6 saat sonra başlayan solunum yolu problemi.
3	Minimal tedavi gerektiren yaralı grubu (minimal)	➤ %5'ten az cilt yanığı, minör göz yaralanması; minör üst solunum yolu yanığı.
4	Tedavisi uzun zaman ve uzman personele ihtiyaç gösteren, yaşama şansı zayıf olan yaralı grubu (expectant)	➤ Vücudun %50'den fazlası yanık; temastan sonra 6 saat içinde orta-ciddi pulmoner etkilendirme gelişen kişiler.

7. TIBBİ TEDAVİ YAKLAŞIMI

a. Genel Tedavi (Mustard saldırısında):

Su mevcut değilse fuller toprağı ve diğer absorban tozlar ile kuru dekontaminasyon kullanılabilir, elbise hemen değiştirilmelidir ve mümkün olduğu orandayaş dekontaminasyona başlanılmalıdır. Şayet mustardın neden olduğu deri lezyonları ve yaralar varsa kuru dekontaminasyon imkansızdır. Savaş alanındaki ataktan sonra yapılacak işlem kontamine giysileri çıkarmak ve sıvı sabun ile iki kez yıkama ve durulamayı takiben temizlemektir. Deterjan kullanılmamalıdır. Mustard gazına hedef olan İranlılardan derhal suya atlayabilenlerde deri lezyonlarının oluşmadığı, fakat kontamine suya atlayanların ise durumunun daha kötü olduğu görüldü. İlk gün her 2 saatte bir yara üzerine Dakin ve Chloramine-T solüsyonu ile ıslatılmış havlu yerleştirilmelidir. Dakin çoğu savaş gazları için okside edici etkiye sahiptir. Yaralar sonradan günde 2 kez % 1 silver sulfadiazine ile tedavi edilebilir, çok ağrılı yaralar için morfin ve pentazocine verilebilir.

Oral Tedavi: Her 4 saate 3 kez 40 gr aktif kömürün verilmesinden ibarettir. Ayrıca 25 gr MgSO₄/100 ml su ve 1gr KCl /100 ml su veya % 10 mannitol verilir. Sıvı gıda ve süt diyeti uygulanır.

Intravenöz Tedavi: Günde 3 kez 3 gr C vit, 300 mg acetylcysteine günde 4 kez (150 mg/kg'a kadar), günde 2 kez 2 g thienamycin günlük 3 g L-carnitine ve günlük 30 g Na thiosulphate.

Ethanol, thiomersal oral spreylar, % 0,2 hexomeditine veya sulphonamideler faydalı olabilir.

Göz Tedavisi: Fotofobi için ihtiyaç duyulan göz tedavisi metilen blue içeren mercury oxycyanide'in sudaki %0,2 solüsyonundan ibarettir.

b. Koruyucu Preparatlar:

SM deriyi hızla penetre eden yağlı bir likittir. Bu insan ve hayvanlarda oldukça sitotoksik olan bir alkile edici ajandır. SM'a lokal maruz kalma saatler içinde gözlenen eritemi takiben, ödem, yanık ve ülserasyon ile sonuçlanır. SM'ın tahripkar etkisi bu çağımızda birçok çatışmalarda görüldü ve mustard gaz toksisitesi karşısında etkin bir farmakolojik antidota büyük bir ihtiyaç olduğu vurgulandı. SM ve diğer mustardların güçlü alkile edici aktivitesi sulu solüsyonda elektrofilik etilen episulfonium'a dönüşmesinden kaynaklanır. Kuvvetli nükleofilik, okside edici ajanlar (hipoklorit) ve antihistamin ve niacin gibi diğer ajanların mustardın indüklediği tahripten dokuları koruyabilir. Bu test edilen maddelerin bazı yararlı etkileri gözlenmesine rağmen, SM karşısında koruyucu olarak kullanılamayacak kadar zayıftır.

Povidon iodine (PI) merkemi termal yanıkların tedavisi için ve antiseptik ajan olarak kullanılır. Gerek termal gerek kimyasal yanıklar, kinetikleri farklı olmasına rağmen eritem, ödem ve blister gibi ortak patolojik özellikleri paylaştıkları için, yapılan çalışmalarda mustard ve diğer alkilatörlerin neden olduğu deri toksisitesi karşısında etkin koruyucu ajan olarak önerilmiştir.

Sülfür mustardın etkin bir antidotu yoktur. Bu nedenle insanlarda bu toksik etkileri antagonize edecek bileşiklerin gelişmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu çalışmalar 2 bileşik üzerinde yoğunlaşmıştır. Bunlar sistein esterleri ve açıl tiolleridir. Sistein esterlerinin akciğer dokusunda intrasellüler sisteini arttırdığı ve perfloroizobütan ile oluşturulan pulmoner ödem karşısında koruduğu gösterilmiştir. Benzenethioller potansiyel sülfür mustard "scavenger" leri olarak önerilmiştir ve bunlar glutatyondan daha fazla nükleofilitaye sahiptirler.

SM toksisitesi karşısında korunma için birçok antidotlar gözlenmiş ve bunların hepsinin sınırlı bir koruma sağladığı belirlenmiştir. Callaway ve ark. SM için thiosulfatin iyi bir antidot olduğunu fakat çok yüksek dozlarda etkin olduğunu ayrıca SM'in siklize formu ile reaksiyona girdiği için, thiosulfatin parenteral olarak verilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Viyayaraghavan ve ark. Hepatik lipid peroksidasyonu üzerine SM'ın dermal aplikasyon etkisini ve SM'ın toksisitesinde flavonoidlerin koruyucu etkisini araştırdılar. Çalışma sonunda SM'ın lipid peroksidasyonunu ve GSH tüketimi indüklediği ve flavonoidlerin ise toksisite azaltmasında yararlı olabildiğini gösterdiler.

Vojvodic ve ark. Na tiosulfatin SM temasından sonra da etkili bir şekilde verilebileceğini, ayrıca flavonoidlerin güçlü bir anti-enflamatuar etkiye sahip olduğunu ve bu ajanların nitrojen ve sülfür mustard karşısında koruma sağladığını bildirmişlerdir. Flavonoidlerin mustard gazı zehirlenmesinde

yararı olan mast hücrelerini stabilize ettiği ve serbest radikallerin “scavenger”leri olarak etki ettikleri de bu bilimsel grup tarafından bildirilmiştir. Vijayaraghavan ve ark. ise Na tiosulfat ve Vit E'nin yaşam zamanını artırarak koruma sağladığını özellikle Vit E'nin antioksidan etki nedeniyle bu etkiyi gösterdiğini ileri sürdüler.

Langford ve ark. rat akciğer preparatlarındaki glutasyon düzeyleri üzerine sulfur mustardın etkisini araştırmışlar. Ayrıca açıl tioller ve sistein esterleri ile tedavinin sülfür mustardın akciğer üzerine olan etkisini nasıl etkilediğini gözlemişlerdir. Açıl tiollerin hücresel glutasyonun sülfür mustard ile konjugasyondan korumadığını görmüşlerdir. Akciğer dokusuna sistein esterinin “uptake”ini takiben sisteinin arttığı fakat bunun hücresel glutasyonu sülfür mustarttan koruyamadığını göstermişlerdir.

Mustard gazının spesifik bir antidotu yoktur. Mustard gazı yaralıların temel tedavisi hızlı dekontaminasyondan sonra semptomatik tedavidir.

Serbest radikallerin zararlı etkisini ortadan kaldırmak için, antioksidan maddelerin kullanımının söz konusu olabileceği belirtilmiştir.

Na-tiyosülfat, mustardın halkalı yapısının reaksiyona girmeden önce yüksek dozlarda uygulanmasının koruyucu etkisi olabileceği belirtilmektedir. Vijayaraghava ve arkadaşları Na tiyosülfatın hayatta kalma süresini arttırdığını ve kilo kaybını azaltabildiğini göstermişlerdir.

Tedavide antiinflamatuvar ajanların, antihistaminik ve antioksidan özelliğinden dolayı flavanoidlerin kullanılmasının yararlı olacağı belirtilmiştir.

c. Dekontaminasyon

Mustard gazı temastan çok kısa bir zaman sonra (2-3 dakika) penetre olduğu için doku hasarı gelişir. Mustard gazının klinik belirtileri sonraki saatler içinde olduğu için dekontaminasyonda bir gecikme ve yetersizlik gözlenebilir. Bu nedenle dekontaminasyonun temastan sonraki ilk birkaç dakika içinde yapılması gereklidir.

- (1) Mukoza ve Gözler: Bu bölgeler bol su ile temizlenir. Mümkün olursa izotonik sodyum bikarbonat (%1.2) veya serum fizyolojik tatbik edilir.
- (2) Cilt: Mustard bulaşığı fuller toprağı gibi absorbe edici tozlar ve kimyasal inaktivasyonu sağlayan sodyum ve kalsiyum hipoklorit gibi solusyonların kombine etkisi ile temizlenir. Bunu takiben bol su ile yıkanması önerilir. Mustard bulaşığı üzerine başlangıçta su dökülmesi yayılmalara neden olduğundan su kullanılmaz.
- (3) Yaralar : İzotonik sodyum bikarbonat veya aktif klorlu bileşiklerle dekontamine edimelidir.
- (4) İnhalasyonel Etkilenme: İlk onbeş dakika içinde %2.5' luk sodyum tiyosülfat solunması önerilmiştir.

d. Semptomatik Tedavi:

1-GÖZ LEZYONLARININ TEDAVİSİ:

- a- Ağrı kontrolü için sistemik analjezik kullanılır.
- b- Antibakteriyel preparatlarla enfeksiyon önlenmeye çalışılır.
- c- İrisle kornea arasındaki adezyon günde bir damla %0.5 Atropin sülfat ile önlenmeye çalışılır.
- d- Bandaj yapılmaz.

2- DERİ LEZYONLARININ TEDAVİSİ:

- a- Eritem için deri soğutulur ve steroidli solusyonlar kullanılır.
- b- Yanık için gereken yanık tedavisi yapılır. Kimyasal yanıklarda sıvı replasmanı termal yanıklardaki kadar çok yapılmamalıdır.

3- SOLUNUM SİSTEMİ TEDAVİSİ

- a- Öksürük için Kodein verilir.
- b- Larenjit ve trakeit semptomatik tedavi edilir.
- c- Şiddetli vakalarda bronkopnömoni tedavisi önerilir.

4- GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TEDAVİSİ

Semptomatik tedavi yapılır (Su elektrolit dengesi sağlanır)

5- SİSTEMİK TEDAVİ

Sodyum thiosülfat enjeksiyonu İV olarak kullanılır. Kusturma kontrendikedir, gastrik lavaj uygulanabilir.

B. LEVİSİT:

1. GENEL ÖZELLİKLER:

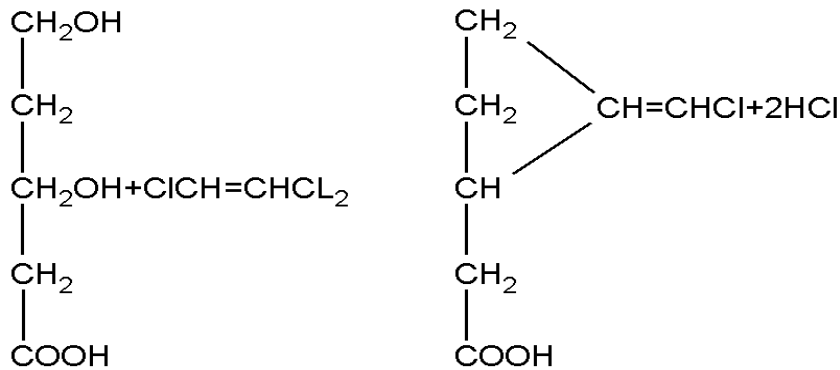
“Arsenikli vezikan” adıyla da anılır. Bu grupta alfa ve beta levisitten başka etildikloroarsin (ED), metildikloroarsin ve fenildikloroarsin gibi diğer organik bileşikler de bulunur. Hepsinin özellikleri genel olarak levisite benzer.

Saf halde renksiz, kokusuz veya hafif sardunya kokulu yağsı bir sıvıdır. Organik çözücülerde çok çözünür. Suda ve seyreltik mineral asitlerde, çok az çözünür. Ancak uçuculuğu hardal gazından daha fazladır. Sulu çözeltilerde hızla hidrolize olup dekompoze olur. Kuvvetli alkaliler ve hipokloritlerle tamamen yıkılır ve etkisi kaybolur.

Vezikan ve iritan etkilidir. Fizikokimyasal özellikleri nedeniyle ciltten kolayca penetre olur. Perkütan LD₅₀ değeri 33 mg/kg'dır. 0,5 ml levisit ciltle temasta ağır sistemik etkiler oluşturacak düzeyde absorbe edilebilir. 1 ml levisit ise letal olabilir.

2. ETKİ MEKANİZMASI:

Levisit, sülfidril grubu taşıyan enzimlerle ve proteinlerle reaksiyona girip, fonksiyonlarını inhibe eder, halkalı bileşikler oluşturarak da etkisini göstermektedir (Şekil-8). Özellikle pirüvat dehidrogenaz enzim sisteminin önemli bir unsurunu oluşturan ve pirüvatın Asetil KoA'ya dönüşümünde rol oynayan lipoik asit ile birleşerek bu enzimi inhibe eder.



Şekil-8: Levisitin formülasyonu ve halka oluşturması

Henriksson ve arkadaşları tarafından, levisitin (2-chloro-ethenyl dichloro arsine) , in vitro olarak ve insan lökositlerini kullanarak hücre proliferasyonu ve hücre kinetikleri üzerine olan etkileri değerlendirmek üzerine bir flow cytometry çalışması yapıldı. S-fazının farklı basamaklarında hücre proliferasyonunda farklılıklar oluşmadığı görüldü. Levisit gibi organo-arseniklerin sudaki solubilitesi ve kolayca arsenik aside degrade olması yüzünden çevreye daha az tehdit oluşturması da söz konusudur.

3. BELİRTİ VE BULGULAR:

Semptomlar hardal gazındaki gibidir, ancak çok daha hızlı bir şekilde ortaya çıkar. Hasta aniden, gözlerde bıçak gibi saplanan bir ağrı, cilt ve solunum bölgesinde de yakıcı bir ağrı hisseder. Arsenikli bir bileşik olduğundan karaciğer, böbrek ve alyuvar hasarı meydana getirir.

a. Hematolojik Bulgular: Arseniğin primer etkisi olan hemoliz gelişebilir.

b. Kardiyovasküler Bulgular: Hipotansiyon, T dalgasında yükselme görülebilir.

c. Gastrointestinal Bulgular: Bulantı, kusma anoreksi ve diyare oluşabilir.

d. Hepatik Bulgular: Şiddetli hemoliz vakalarında sarılık izlenebilir.

e. Üriner Bulgular: Anüriye kadar giden oligüri, muhtemelen hemoglobüri sonucu kırmızı veya yeşil renkte idrar çıkartılabilir.

Ayrıca kas kramplarına kadar giden güçsüzlük, baş ağrısı, susama, karın ağrısı ve hipotermi gözlenebilir. Kanda ve 24 saatlik idrarda arsenik düzeyleri (normal değer < 20 µg/dl) artar.

4. LABORATUVAR BULGULARI:

Spesifik tanısal bir testi yoktur. King ve arkadaşları isole edilmiş perfüze domuz deri flepini kullanarak bunun değişik konsantrasyonlardaki levisite lokal temasına verilen yanıtı gözlemişlerdir. Levisit lezyonları karakterize edilmiştir. Biyokimyasal markerler (glukoz utilizasyonu, LDH serbestleşmesi) ve morfolojik parametreler değerlendirilmiştir. Levisitin yüksek konsantrasyonlarında LDH salınımında (release) ve vasküler rezistansta artan yanıtlar gözlenirken glukoz kullanımında orta derecede azalışlar not edilmiştir. Sasser ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada susam yağındaki değişik konsantrasyonlardaki levisiti 13 hafta süresince oral yol ile verdiler. Yüksek dozlarda erkek ratlarda serum protein, kreatinin, SGOT ve SGPT düzeylerinde düşme gözlemlendi.

5. AYIRICI TANI:

Ani ağrı ve etkilenme levisit maruziyeti sonrasında görülürken, mustard maruziyeti sonrası görülmez. Her iki ajanın cilt lezyonlarının görünüşleri çok benzerdir.

6. TRİYAJ:

Yaralılar mustard ajanında olduğu gibi sınıflandırılmalıdır.

7. TEDAVİ:

Tedavisinde; İnhalasyon yoluyla temas gerçekleşmişse,

1) Solunum fonksiyonları izlenir. Gerekirse % 100 nemlendirilmiş oksijen verilir ve ventilasyona yardım edilir.

2) Antidot: Dimerkaprol (BAL, British Anti-Lewisite) uygulanır.

Dimerkaprol, çelatör bir ajan olup levisitin inhibe ettiği enzimlerin SH gruplarındaki arsenik ile yer değiştirerek enzimleri reaktif eder. % 10'luk yağlı çözelti halinde I.M. olarak uygulanır. İlk 2 gün 4 saatte bir 2-4 mg/kg dozda uygulanır. Vak'anın durumuna göre 48 saat sonra kesilir veya doz azaltılarak uygulamaya devam edilir. 3 gün 6 saatte bir uygulamaya geçilir. Sonraki 6 gün 12 saatte bir uygulanır. BUN/kreatinin'de artma ile belirlenecek böbrek fonksiyonu bozukluğu saptanırsa doz azaltılmalıdır. Enjeksiyonu çok ağrılıdır ve kas nekrozu yapabilir. Aşağıdaki tedbirlerin alınması ve uygulanması gerekebilir.

- 3) Hidrasyon: I.V. sıvı verilir. Şiddetli hemoliz varsa, furosemid gibi diüretiklerle birlikte alkali diürez uygulanarak yeterli idrar akımı sağlanmalıdır.
- 4) Hipotansiyon: I.V. sıvı verilir, hasta Trandelenburg pozisyonuna getirilir. Bunlara cevap alınmazsa, dopamin veya norepinefrin uygulanır.
- 5) Hemoliz: Böbrek fonksiyonlarını korumak ve eliminasyonu hızlandırmak için hemodiyalizle birlikte kan transfüzyonu gerekebilir.

Cildin temas etmesi durumunda ise;

Temas eden bölgeye dimerkaprol merhemi sürülüp, 5 dakika süreyle masaj yapılır. Ardından bol su ile yıkanır. Blisterlere yanık tedavisi uygulanır.

Gözün etkilendiği durumda; temastan sonraki 2 dakika içinde dimerkaprol göz merhemi uygulanması yararlıdır.

Ancak Dimercaprol parenteral uygulandığında çok şiddetli yan etkiler oluşturmaktadır (Hipertansiyon, taşikardi, bulantı, kusma, baş ağrısı, göğüste sıkışma hissi, konjunktivit, lakrimasyon, rinore, aşırı terleme ve anksiyete). Bu nedenle sistemik kullanıma uygun yeni çelatör ajanlar geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları ve kısaltmaları şu şekilde verilebilir:

- (1) DMSA (meso-dimercaptosuccinic acid).
- (2) DMPS (2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid).
- (3) DMPA (N-(2,3-dimercaptopropyl)-phthalamidic acid)

Bunlardan özellikle DMPS'nin oldukça potent olduğu belirtilmektedir.

Inns ve Rice yaptıkları çalışmada perkutan yol ile tavşanlarda sistemik zehirlenme oluşturarak BAL, BMPS ve DMSA gibi şelate edici ajanların etkinliğini değerlendirmişlerdir. DMPS ve DMSA 'nın sistemik levisit zehirlenmesinde BAL'a nazaran daha düşük toksisiteli oluşan ve daha uzun yaşam süresi sağlaması gibi üstünlüklere sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

Reich ve arkadaşları ise, arseniğin biliyer ve intestinal ekskresyonu üzerine BAL, DMSA ve DMPS gibi çeşitli antidotların etkilerini gözlemek üzere (Guinea-pigs) deney hayvanları üzerinde çalışmalar yapmışlar, bu çalışmalarda arseniğin jejunum ve kolona ekskresyonu üzerine bu antidotların hiçbir etkisinin olmadığını gözlemişlerdir. Biliyer ekskresyonda ise BAL'ın etkisinin olmadığı, DMSA ve DMSP'in ise arseniğin biliyer ekskresyonunu artırdığını saptamışlardır.

KAYNAKLAR

1. Black RM, Clarke RJ, Harrison JM, Read RW. Biological fate of sulphur mustard: identification of valine and histidine adducts in haemoglobin from casualties of sulphur mustard poisoning. Xenobiotica. 1997 May;27(5):499-512.
2. Borak J, Sidell FR. Agents of chemical warfare: sulfur mustard. Ann Emerg Med. 1992 Mar;21(3):303-8.

3. Borak J, Sidell FR: Agents of chemical warfare: sulfur mustard. *Ann Emerg Med* 1992 Mar; 21(3): 303-8
4. Callaway S, Pearce KA: Protection against systemic poisoning by mustard gas. *Br.J.Pharmacol.* 13.(1958)395.
5. Chilcott RP, Brown RF, Rice P. Non-invasive quantification of skin injury resulting from exposure to sulphur mustard and Lewisite vapours. *Burns*. 2000 May;26(3):245-50.
6. Cook JR, Van Buskirk RG. A double-label technique that monitors sulfur mustard damage to nuclei and mitochondria of normal human epidermal keratinocytes in vitro. *Toxicol Pathol.* 1997 Sep-Oct;25(5):481-6.
7. Dacre JC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. *Pharmacol Rev.* 1996 Jun;48(2):289-326.
8. Davis KG, Aspera G. Exposure to liquid sulfur mustard. *Ann Emerg Med.* 2001 Jun;37(6):653-6.
9. Dixon M, Needham DM.: Biochemical research on chemical warfare agents. *Nature* 1946; 158: 432-438
10. Eldad A, Ben Meir P, Breiterman S, Chaouat M, Shafran A, Ben-Bassat H. Superoxide dismutase (SOD) for mustard gas burns. *Burns*. 1998 Mar;24(2):114-9.
11. Elsayed NM, Omaye ST, Klain GJ, İnase JL: Response of mouse brain to a single subcutaneous injection of the monofunctional sulphur mustard, butyl 2-chloroethyl sulphide. *Toxicology*, 58(1989) 11
12. Emad A, Rezaian GR. The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure: analysis of 197 cases. *Chest*. 1997 Sep;112(3):734-8.
13. Fox.M., Scott D.: The genetic toxicity of nitrogen and sulphur mustard, *Mutat.Res.* 1980;75: 131-168
14. Gross CL, Meiser HL, Papirmeister B, Brinkley BF,: Sulphur mustard lowers nicotinamide adenine dinucleotide concentrations in human skin grafted to athymic nude mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985; 81:85-90
15. Karayılanoğlu T, Kenar L, Doğançıl L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.
16. Karayılanoğlu T. Kimyasal savaş ajanlarının genel özellikleri ve tedavi ilkeleri II: Mustard. *Gülhane Tıp Dergisi* 1999; 41(4): 490-496.
17. Karayılanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.
18. Koper O, Lucas E, Klabunde KJ. Development of reactive topical skin protectants against sulfur mustard and nerve agents. *J Appl Toxicol.* 1999 Dec;19 Suppl 1:S59-70.
19. Lakshmana Rao PV, Vijayaraghavan R, Bhaskar AS. Sulphur mustard induced DNA damage in mice after dermal and inhalation exposure. *Toxicology*. 1999 Nov 29;139(1-2):39-51.
20. Lindsay CD, Hambrook JL, Lailey AF. Monoisopropylglutathione ester protects A549 cells from the cytotoxic effects of sulphur mustard. *Hum Exp Toxicol.* 1997 Nov;16(11):636-44.
21. Mol MAE, Van De Ruit AMBC.: NAD⁺ levels and glucose uptake of cultured human epidermal cells exposed to sulfur mustard. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989: 98:159-165
22. N.M.Elsayed, S.T.Omaye, G.J.Klain, J.L.İNase: Response of mouse brain to a single subcutaneous injection of the monofunctional sulphur mustard, butyl 2-chloroethyl sulphide. *Toxicology*, 58(1989) 11
23. Ruhl CM, Park SJ, Danisa O, et al: A serious skin sulfur mustard burn from an artillery shell. *J Emerg Med* 1994 Mar-Apr; 12(2): 159-66
24. S.Somani, S.R.Babu. Therapeutic review: sulphur mustard. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. Toxicol.*, 27(1989)419

25. Safaei A, Saluti R, Kumar PV. Conjunctival dysplasia in soldiers exposed to mustard gas during the Iraq-Iran war: scrape cytology. *Acta Cytol.* 2001 Nov-Dec;45(6):909-13.
26. Safarinejad MR, Moosavi SA, Montazeri B. Ocular injuries caused by mustard gas: diagnosis, treatment, and medical defense. *Mil Med.* 2001 Jan;166(1):67-70.
27. Sasser LB, Cushing JA, Mellick PW, Kalkwarf DR, Dacre JC. Subchronic toxicity evaluation of lewisite in rats. *J Toxicol Environ Health.* 1996 Mar;47(4):321-34.
28. Sawyer TW, Risk D. Effect of lowered temperature on the toxicity of sulphur mustard in vitro and in vivo. *Toxicology.* 1999 May 3;134(1):27-37.
29. Smith CN, Lindsay CD, Upshall DG. Presence of methenamine/glutathione mixtures reduces the cytotoxic effect of sulphur mustard on cultured SVK-14 human keratinocytes in vitro. *Hum Exp Toxicol.* 1997 May;16(5):247-53.
30. Smith KJ, Graham JS, Hamilton TA, Skelton HG, Petralli JP, Hurst CG. Immunohistochemical studies of basement membrane proteins and proliferation and apoptosis markers in sulfur mustard induced cutaneous lesions in weanling pigs. *J Dermatol Sci.* 1997 Sep;15(3):173-82.
31. Smith KJ, Hurst CG, Moeller RB, et al: Sulfur mustard: its continuing threat as a chemical warfare agent, the cutaneous lesions induced, progress in understanding its mechanism of action, its long-term health effects, and new developments for protection and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995 May; 32(5 Pt 1): 765-76
32. Smith KJ. The prevention and treatment of cutaneous injury secondary to chemical warfare agents. Application of these finding to other dermatologic conditions and wound healing. *Dermatol Clin.* 1999 Jan;17(1):41-60,
33. Smith WJ, Dunn MA. Medical defense against blistering chemical warfare agents. *Arch Dermatol.* 1991 Aug;127(8):1207-13.
34. Somani SM, Babu SR. Toxicodynamics of sulfur mustard. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1989; 27(9): 419-435.
35. Viyayaraghavan R, Sugendran K, Pant SC,;. Dermal intoxication of mice with bis (2-chloroethyl) sulphide and the protective effect of flavonoids, *Toxicology* 1991; 69:35-41
36. Papirmeister B., CRC Press Boca Raton. FL, 1991
37. Zorpette G, Frank SJ. Chemical weapons. Patent blunder. *Sci Am.* 1998 Nov;279(5):42.

V. AKCİĞER İRRİTANLARI:

Birinci Dünya Savaşında kullanılan gazların büyük kısmı akciğer iritanları idi. Boğucu gazlar olarak da adlandırılan bu grupta, belli başlı ajanlar olarak fosgen (CG), Klor (CL) ve Klorpikrin (PS)

sayılabilir. Günümüzde, sinir gazlarının keşfinden bu yana kullanımları azalmış olmakla birlikte, bulunabilme kolaylıkları nedeniyle, özellikle fosgenin, kimyasal savaş ajanı olarak yerini korumakta olduğu görülmektedir.

A. KLOR GAZI

Klor gazı yoğun, keskin kokulu, sarı yeşilimsi renkte bir gaz olup, dansitesi ve çökmeye eğilimi nedeniyle özellikle kapalı alanlarda oldukça tehlikeli bir gazdır. Sıklıkla bu ajana maruz kalan endüstri işçilerinde kronik olarak ilerki yıllarda solunum sisteminde hasar da oluşabilmektedir. Klor gazına maruz kalma ile ani başlayan bir öküler irritasyon ile birlikte bir nazal irritasyon beraberinde spazmodik öksürük ve süratle artan bir boğulma hissi görülmektedir. Hiperaktif astım hastalarında bu durum daha belirgindir. Minimalden başlayıp orta dereceye varan siyanoza dispne eşlik eder. Derin inspirasyon ile birlikte persistan bir öksürük de görülür. 2-4 saat içerisinde pulmoner ödem belirtileri görülmeye başlar. Toksik maddenin yoğun konsantrasyonda alınması ile 30-60 dakika içerisinde pulmoner ödem görülmektedir. Nazofarengeal ve trakea bronşiyal sekresyon miktarı bazen 1 L/saate ulaşabilmektedir. Akciğerlerde hiperinflasyonla birlikte periferik hava tutulumuna bağlı mediastinal amfizem görülmektedir. Larynks spazmına bağlı ani ölümler görülebilmektedir. Tedavisinde; kimyasal olarak spesifik, profilaktik ve temas sonrası tedavi bulunmamaktadır. Tedavi ortaya çıkan belirti ve bulgulara göre semptomatiktir. Ölümlerin çoğu ilk 24 saat içerisinde respiratuar yetmezlik nedeniyle olur. Uzun süreli yüksek doz maruz kalmalarda kronik bronşit oluşabilmektedir. Bir dikkat edilmesi gereken de bakteriyel süper enfeksiyon gelişiminin kontrol edilmesidir. Bu tür pozitifliklerde geniş spektrumlu bir antibiyotik ile beraber, gelişen bronkospazmın önlenmesi için adrenerjik ajanlar ve teofilin kombinasyonu ile agresif bir bronkodilatör tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Burada steroid desteğine de ihtiyaç bulunmaktadır. Bronkospazm ile beraber gelişen hipoksi için oksijen parsiyel basıncını 60 mmHg'nın üzerinde tutmak için ekspirasyon sonunda pozitif hava yolu basıncını sağlayan PEEP (Positive endexpiratory pressure) maskeleri kullanılmalıdır.

B. FOSGEN

1. FİZİKSEL ve KİMYASAL ÖZELLİKLER:

Fosgen (karbonil klorid, karbon oksiklorid), endüstride poliüretan resinlerin üretiminde katalist olarak kullanılan renksiz bir gazdır. Fosgen atmosferde tri-tetrakloroetilenin fotokimyasal dekompozisyonu vasıtasıyla oluşur. Fosgen toksisitesinin hedef organı akciğer olup, şiddetli

pulmoner ödem ile karakterizedir.”National Toxic Release Inventory” de 1989’da yayınlanan raporda havaya yılda 80 000 poundun üzerinde fosgenin verildiği bildirilmiştir.

Letal ve akciğer irritanı olan ajan, genellikle buhar halinde uygulanır. 20 °C’de suda hidrolize olur. Uçuculuğu fazladır. (20 °C’de 6,37 g/m³), -10 °C’de sıvı, 20 °C’de buhar halinde bulunur. Ortalama letal dozu 3200 mg.dak/m³ olup, çürük ot, mısır püskülü saman veya yeni biçilmiş saman kokusu şeklinde çok kötü olmayan karakteristik bir kokusu vardır. Organik çözücülerde ve sıvı yağlarda kolayca çözünür. Nemli havada yavaş, suda ise hızlı hidrolize olup karbondioksit ve HCl’e parçalanır. 0,5-4 mg/m³ konsantrasyonda karakteristik kokusu ile farkedilir. AgNO₃ çözeltisini bulandırır. Havada 15-20 mg/m³ konsantrasyonda bulunduğunda gözlerde ve boğazda irritasyon yapar. 50 mg/m³ üstünde bulunduğunda, 1 saatte ciddi akciğer hasarına neden olur. Ancak tipik olarak 4-6 saat sonra, ya da 1-24 saat sonra dispne gelişebilir. Bu nedenle fosgene maruz kalan hasta asemptomatik de olsa en az 4 saat gözlem altında tutulmalıdır.

2. ETKİ MEKANİZMASI:

İnhale edilen fosgen buharları terminal bronşiollede ve alveolar membranlarda yapısal bütünlüğü bozarak, kapiller-alveolar duvarın geçirgenliğini artırır ve sonuçta alveoller içine plazma sızmasına neden olur. Bu nedenle temastan birkaç saat sonra pulmoner ödem gelişir.

Fosgen bir alkile edici ajan olup pulmoner ödeme neden olan güçlü bir indükleyicidir. Kodovanti ve ark. Düşük düzeylerde fosgene maruz bırakılan F-344 cinsi ratlarda pulmoner injury (hasar)/recovery (iyileşimle) sırasında hallojen ve elastin metabolizması üzerine fosgenin uzun süreli etkilerini gözlemek üzere bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma da akciğerin histopatolojik muayenesi yapılarak bronşial kalınlaşma, inflamasyon değerlendirilmesi yapılmıştır. Hollojen sentezinin bir endeksi olarak kabul edilen prolil hidroksilaz (prolyl hydroxylase) ve hidroksipirolinin (hydroxypyroline) akciğerdeki aktiviteleri ölçülmüştür. Elastindeki değişikliklerin indeksi olarak Desmosine değerleri ölçülmüştür.

Akut akciğer hasarının değişik tiplerine karşı aminofilin ile ön tedavinin koruyucu özellik gösterdiği bilinmektedir. Bu koruyuculuktan sorumlu mekanizmaların multifaktoryel olduğu fakat cAMP’in regülasyonunu kapsadığı düşürülür. Sciuto ve arkadaşları fosgenin letal dozda verilmesini takiben akut akciğer hasarı karşısında aminophylline’in koruyuculuğunu belirlemek üzere çalışma yapmışlardır. Aminophylline’in lipid peroksidasyonunu ve perfüsatda Leukotrienes C4/D4/E4’ü azalttığı, akciğer dokusunda ise cAMP’in fosgen gazı indüklemesine bağlı azalışını ise önlediğini gözlemişlerdir. CAMP’in hücrel kontraksiyon üzerine direkt antipermeabl etkileri akciğer hasarı karşısındaki korunma için önemli olabilir.

Fosgen çok çeşitli endüstriyel ajanların sentezinde temel monomer olarak kullanılan ticari bir toksik gazdır. Fosgen inhalasyonundan sonra gözlenen akciğer morfolojisi ve klinik belirtiler oksidan gazın

etkilerine benzerdir ve latent bir peryodu takiben pulmoner ödem ve ölüm gözlenir. Fosgenin toksik etki mekanizması kısmen oksidan bir etkinin sonucu olabilir. Oksidan gazlar gibi, fosgen paylaşılmamış elektronları mevcut bileşikler oluşturabilir. Fosgenin karbon-karbon bağlı ansature organik bileşikler ile etkileşimi sonrası, pulmoner-alveoler-kapiller membranda harabiyet oluşturan serbest radikalleri oluşturur.

Alarie ve Gardner, akciğerlerde fosgenin etki mekanizmasının ozon ve diğer oksidanlara, benzer olduğunu ileri sürmüştür.

Richard ve arkadaşları ratlarda inhale edilen fosgenin akciğer antioksidan sistemler üzerine olan etkilerini araştırmışlar ve pulmoner antioksidan enzimlerde bir artış olduğunu gözlemişlerdir.

3. BELİRTİ ve BULGULAR:

Göz yaşarması, boğaz ağrısı, göğüste sıkışma, bulantı, kusma, baş ağrısı sık görülür. Ancak belirtiler kişiyi uyarmayacak kadar hafif olabilir. Giderek dispne, masif pulmoner ödem, hipotansiyon, hipovolemi, bronkospazm, bronkosekresyon, sağ ventrikül yetmezliği ve infeksiyon gelişir. Beyaz, pembe sarı balgamli öksürükle birlikte huzursuzluk ve nefes darlığı, akciğer ödeminin belirtisidir. Daha sonra siyanoz, hızlı ve zayıf nabız, şok gelişir. Pulmoner ödemin gelişmesi 24 saate kadar gecikebilir.

4. AYIRICI TANI

Sinir ajanları, kargaşa kontrol ajanları ve vezikan ajanlar pulmoner ajanların etkilerini taklit edebilirler.

5. LABORATUVAR BULGULARI

Fosgen inhalasyonu için yaygın spesifik tanımlayıcı bir laboratuvar testi yoktur.

Hematokrit yükselmesi (hemokonsantrasyon) ve düşük PaO_2 veya $PaCO_2$ görülebilir.

6. TRİYAJ

Pulmoner ödemi olan bir hasta acil olarak sınıflanır.

Dispneik bir hasta sıkı gözlem altında tutulmalı ve her saat yeniden sınıflaması yapılmalıdır. Bu hasta geciktirilebilir (delayed) sınıfındadır.

Maruz kaldığı bilinen asemptomatik bir hasta minimal olarak sınıflanmalı ve her iki saatte bir gözlenmeli ve yeniden sınıflanmalıdır. Bu hasta maruziyeti takip eden 12 saat boyunca asemptomatik kalırsa taburcu edilebilir.

Pulmoner ödemli, siyanozlu ve hipotansiyonlu bir bekletilecek (expectant) sınıfı hasta, bu belirtileri maruziyeti takip eden 6 saat veya daha fazla süre gösterirse, acil tıbbi yoğun bakım sayesinde hayatta kalabilirler.

Bir hastada yoğun tıbbi bakıma rağmen inatçı hipotansiyon varsa, bu kişi bekletilecek (expectant) sınıfındadır.

a. Acil kategori: Yaralıda orta-şiddetli seviyede solunum güclüğü vardır. Ciddi fosgen hasarı olan kişilerin tahliyesi geciktirilmemelidir. Pulmoner ödem başlangıcından hemen sonra yaşamı tehdit eder hale gelebilir. Yaralı kurtarılacaksa tıbbi müdahale olabildiğince çabuk yapılmalıdır.

b. Geciktirilebilir (Delayed) kategori: Hafif-orta derecede solunum güclüğü ve ağrısı olan yaralı bu gruptadır.

c. Minimal kategori: Fosgene maruz kalan bir yaralı nadiren bu grupta yer alır.

d. Bekletilebilir (Expectant) kategori: Orta-ciddi düzeyde dispnesi ve ilerlemiş pulmoner ödem belirtileri olan yaralı bu gruba girebilir. Çünkü bu kişinin tıbbi tedavisi uzun zaman ve büyük harcama gerektirir.

7. TEDAVİ

Antidotu yoktur. Cilt dekontaminasyonu bol su ve sabunla yıkanarak yapılmalıdır. Göz dekontaminasyonu da bol su ile 5-15 dakika süre ile yıkanarak yapılır. Semptomatik tedavi ve pulmoner ödem tedavisi aerosol steroid, sistemik steroid, istirahat, sedasyon, oksijen, antibiyotikten oluşan bir yaklaşımla uygulanır.

Sciuto ve arkadaşları fosgene maruz kalan tavşanlarda N-acetylcysteine tedavisinin koruyucu etkileri üzerinde çalışmışlar. Kümülatif dozda fosgene maruz kalan tavşanların akciğerleri perfüze edilerek doku redükte ve okside glutasyon ve lipid peroksidasyonu için analiz edilmiştir. Sonuçta N-acetylsistein'in fosgenin neden olduğu akciğer hasarını bir antioksidan olarak etki ederek (glutasyonun koruyucu düzeylerini devam ettirerek ve lipid peroksidasyonunu önleyerek) koruyucu etki gösterdiğini açıklamışlardır.

Ghio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (Reduction of neutrophil influx diminishes lung injury and mortality following phosgene inhalation), fosgen temasından sonra oluşan akciğer injury ve mortalitenin nötrofillerin akciğer içine akışı ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır. Kolsişin (colchicine) ile nötrofil göçünün önlenmesinin fosgen zehirlenmesinde terapötik potansiyel olarak değerlendirilebileceğini bildirdiler.

KAYNAKLAR

1. Brennan RJ, Waeckerle JF, Sharp TW, Lillibridge SR: Chemical warfare agents: emergency medical and emergency public health issues. Ann Emerg Med 1999 Aug; 34(2): 191-204
2. Gholmieh G, Soussou W, Courellis S, Marmarelis V, Berger T, Baudry M. A biosensor for detecting changes in cognitive processing based on nonlinear systems analysis. Biosens Bioelectron. 2001 Sep;16(7-8):491-501.

3. Heyndrickx A: Chemical warfare injuries. Lancet 1991 Feb 16; 337(8738): 430
4. Hıncal F, Çeliker A, Özgüven Ş, Kaya E. Kimyasal ve biyolojik savaş ajanlarının sağlık üzerine etkileri, Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi, Ankara, 1991.
5. Hyams KC, Murphy FM, Wessely S. Responding to chemical, biological, or nuclear terrorism: the indirect and long-term health effects may present the greatest challenge. J Health Polit Policy Law. 2002 Apr;27(2):273-91.
6. Karalliedde L, Wheeler H, Maclehose R, Murray V. Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents.
7. Karayılanoğlu T, Kenar L, Doğançlı L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.
8. Karayılanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.
9. Kodavanti UP, Costa DL, Giri SN, Starcher B, Hatch GE. Pulmonary structural and extracellular matrix alterations in Fischer 344 rats following subchronic phosgene exposure. Fundam Appl Toxicol. 1997 May;37(1):54-63.
10. Muir B, Carrick WA, Cooper DB. Application of central composite design in the optimisation of thermal desorption parameters for the trace level determination of the chemical warfare agent chloropicrin. Analyst. 2002 Sep;127(9):1198-202
11. Olajos EJ, Morgan EW, Renne RA, Salem H, McVeety B, Johnson R, Phelps RL. Acute inhalation toxicity of neutralized chemical agent identification sets (CAIS) containing agent in chloroform. J Appl Toxicol. 1998 Sep-Oct;18(5):363-71.
12. Sciuto AM, Lee RB, Forster JS, Cascio MB, Clapp DL, Moran TS. Temporal changes in respiratory dynamics in mice exposed to phosgene. Inhal Toxicol. 2002 May;14(5):487-501.
13. Sciuto AM, Stotts RR, Hurt HH. Efficacy of ibuprofen and pentoxifylline in the treatment of phosgene-induced acute lung injury. J Appl Toxicol. 1996 Sep-Oct;16(5):381-4.
14. Sciuto AM, Strickland PT, Kennedy TP, Gurtner GH. Postexposure treatment with aminophylline protects against phosgene-induced acute lung injury. Exp Lung Res. 1997 Jul-Aug;23(4):317-32.
15. Sidell FR. Chemical warfare agents, Ed. Viccellio, P. Emergency Toxicology 2nd edition, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998; 255-266.
16. Sparks SE, Quistad GB, Casida JE. Chloropicrin: reactions with biological thiols and metabolism in mice. Chem Res Toxicol. 1997 Sep;10(9):1001-7.
17. The Medical NBC Battlebook, USACHPPM Tech Guide 244, Chapter 5 Chemical, 2000.
18. Zorpette G, Frank SJ. Chemical weapons. Patent blunder. Sci Am. 1998 Nov;279(5):42.

VI. KAN ZEHİRLERİ

Hücre solunumunu bozan letal kimyasal savaş ajanlarının yer aldığı bir gruptur. Etki mekanizmaları ya dokuların oksijen uptake'inin engellenmesiyle veya kan ile dokular arasında karbondioksit değişiminin bloke edilmesiyle ilişkilidir.

SİYANÜRLER

1. FİZİKSEL ve KİMYASAL ÖZELLİKLER:

Bu maddeler katı (Na ve K tuzu şeklinde), sıvı ya da gaz halinde bulunabilir. Bu sınıftan en önemli ajanlar hidrojen siyanür (Hidrosiyanik asit, HCN)ve siyanojen klorür (ClCN) dür. Tablo-VIII'de HCN'ün bazı özellikleri verilmiştir.

Tablo-VIII: HCN'ün bazı özellikleri.

ÖZELLİK	Hidrojen Siyanür (HCN)
Uygulandığı şekil	Gaz
Kokusu	Acı badem
20 °C'deki fiziksel şekli	Çok uçucu renksiz sıvı
-10 °C'deki fiziksel şekli	Sıvı
Çevrenin kontamine olması halinde doğrudan temasa ya da buharlaşmayı takiben hava yoluyla tehlikeli olduğu süre (kalıcılık süresi): a)10 °C, yağmurlu, orta derecede rüzgarlı b)15 °C, güneşli hafif esintili c)-10 °C, güneşli, rüzgarsız	Birkaç dakika Birkaç dakika 1-4 saat
İnsanda tahmini LC ₅₀ (hafif aktivite, solunum hızı yaklaşık 15 L/dakika)	5000 mg-dak/m ³ (1 dakika da ölüm)
Şiddetli zayıt verici konsantrasyon	>2000 mg-dak/m ³

Havadan çok hafif, kolayca buharlaşır, çabuk yayılır.Hem hidrosiyanik asit hem de siyanojen klorid buharlaşmadıkça cildi penetre edebilir.

2. ETKİ MEKANİZMASI:

HCN, sitokrom oksidazı inhibe ederek, oksijenin hücredeki kullanımına engel olur. Böylece hızla, hücresel hipoksi ve ölüme yol açar. Siyanid (Cyanide) iyonu, hücre içinde oksidatif proses için esas olan solunumsal sitokrom oksidaz ile reversibl bir kompleks oluşturur. Bu hücresel oksijen kullanımının bozulması ile sonuçlanır. Santral sinir sistemi özellikle solunum merkezi bu etkiye hassastır ve solunumsal yetmezlik ölümün başlıca nedenidir.

Santral sinir sistemi hücreleri O₂ eksikliğine çok duyarlı olduğundan, zehirlenme, venöz kanın oksijenlenmesine ve kırmızı renk almasına neden olur. Siyanojen klorür bu etkinin yanısıra, halojenizasyonuna bağlı iritan etki de gösterir.

3. BELİRTİ ve BULGULAR:

Havada 1-2 mg/m³ konsantrasyonda bulunan HCN'in acıbadem kokusu farkedilebilir, ama koku alma duyusu kısa sürede kaybolur. HCN'in letal etkisi havadaki konsantrasyonuna göre büyük ölçüde değişir. Çünkü organizma, maddeyi hızla yıkımlar. Havadaki konsantrasyonu 60 mg/m³ olduğunda 60 dakika solunması ciddi bir semptomu neden olmaz. Ancak 200 mg/m³ konsantrasyonda 10 dakika solunursa ölüm görülür. 5 g/m³ ile ölüm 1 dakikada gelişir.

Siyanür konsantrasyonu 10 mg/L olan hava 1-2 kez solunduğunda (yaklaşık 15 saniye sonra) önce solunum hızlanır, bunu izleyen 15 saniyede konvülsiyonlar olur, daha sonra solunum, birkaç dakika sonra da kardiyak aktivite durur.

Daha düşük ama yine de letal dozlarla sırayla şu belirtiler görülür: Yüzde kızarıklık, vücutta sıcaklık duygusu (vazodilatasyona bağlı), bitkinlik, bulantı, kusma, baş ağrısı, soluk almada güçlük, bilinç kaybı, asfiksiye bağlı konvülsiyonlar.

10 mg/m³ konsantrasyonda CİCN göz iritasyonu ve lakrimasyona neden olur. Daha yüksek konsantrasyonlarda burun-boğaz iritasyonu, öksürük, göğüste sıkışma hisse, uyku hali, konvülsiyonlar, istemsiz ürünasyon ve defekasyon gelişir, bilinç kaybını solunum yetmezliği ve birkaç dakika içinde ölüm izler. Hasta ölmezse, pulmoner ödem (öksürük, köpüklü balgam, raller, şiddetli dispne ve belirgin siyanoz) beklenebilir.

Yukarda sayılanlar dışında, siyanür zehirlenmesine ait diğer semptomlar şunlardır:

Ağız-Boğaz ve Gözler: Ağız ve boğazda yanma, retinal arter ve venlerde eşit derecede oksijen saturasyonu nedeniyle renkleri aynıdır.

Kardiyovasküler Semptomlar: Başlangıçta hipertansiyon, taşikardi, takiben bradikardi ve hipotansiyon, mukoz membranlarda ve kanda çilek kırmızısı renk. Kardiyak aritmiler ve ST segmentinde elevasyon veya depresyon.

Solunum Semptomları: Takipne ve hiperpneyi takiben solunum depresyonu, pulmoner ödem.

Nörolojik Semptomlar: Başlangıçta baş ağrısı, daha sonra vertigo, ajitasyon karşı koyucu davranışlar.

Asit-Baz Dengesi: Laktik asidemi, anyon açığı, kan gazlarında arteriyovenöz O₂ saturasyonu farkının azalması.

Oral yol ile alımında ise, etkilerin ortaya çıkması daha yavaştır. Latent periyodu, sırasıyla, uyku hali, bulantı, kusma, halsizlik solunumda hızlanma ve takiben yavaşlama, bilinç kaybı, konvülsiyonlar, apne ve ölüm izler. Kan basıncı, terminal şok düzeyinin üstünde kaldığı sürece antidot kullanımı iyileşmeyi sağlar.

4. LABORATUVAR BULGULARI

Yükselmiş kan siyanid seviyesi, asidoz, venöz kanın oksijen içeriğinin normalden yüksek olması gibi bulgular izlenebilir.

5. AYIRICI TANI

Sinir ajanı ya da siyanid inhalasyonuna maruziyet, ani bilinç kaybı başlangıcına ve takip eden konvülziyon ve apneye neden olur (Tablo-IX).

Tablo-IX: Sinir ajanı, Siyanid ayırıcı tanısı

Belirti/bulgu	Sinir ajanı	Siyanid
Bilinç Kaybı	+	+
Konvülziyon	+	+
Miyozis	+	-
Oral ve Nazal Sekresyon	+ (aşırı)	+ (az)
Kas Fasikülasyonu	+	-
Siyanoz	+	-

6. TRIYAJ

Bir yaralıda konvülziyon ya da apne başlangıcı ve bilinç kaybı varsa, o hasta acil sınıfındadır.

Hafif etkilenimi olan kişi minimal sınıfındadır.

Hafif etkilenimli iyileşmekte olan kişi gecikebilir sınıfındadır.

Bir yaralı apneikse ve dolaşım yetmezliği varsa, expectant sınıfındadır.

a. Acil kategori: Konvülziyon geçiren, yeterli dolaşımı olan ve apneik hale gelen yaralı bu gruba girer. Acil tedavi yapılmadıkça siyanidin ölümcül dozuna maruziyetin ilk 4-5 dakikasında ölüm gelişebilir.

b. Geciktirilebilir (Delayed) kategori: Siyanid ajanına maruz kalındıktan sonra 15 dakika veya daha fazla süre hayatta kalan kişiler bu gruptadır ve hafif etkiler iyileşir.

c. Minimal kategori: Hafif etkilenimi olan ve tedavi gerektirmeyen yaralılardır.

d. Bekletilebilir (Expectant) kategori: Bozulmuş dolaşımı ve apnesi olan yaralılardır.

7. TEDAVİ:

- Derhal % 100 O₂ verilir.
- Antidotal tedavi uygulanır.

Sağ kalan, fakat bilinçsiz, apneli ve konvülsiyon halindeki hastaya 10 dakika içinde yardım ulaşırsa derhal I.V. antidot verilmelidir. Dolaşım yetmezliği gelişmemişse sonuç genellikle iyidir.

Sağ kalan, bilinçli olan fakat zehirlenme semptomları gösteren hastalara da antidot verilebilir, ancak bunların antidotsuz da kurtarılabileceği triyaj sırasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Amil nitrit + Sodyum nitrit (NaNO₂) + Sodyum tiyosülfat (Na₂S₂O₃) antidotu: siyanürün methemoglobine olan afinitesi sitokrom oksidaza olan afinitesinden yüksektir. Nitrit kullanımı ile methemoglobinemi oluşturulur. Takiben tiyosülfat kullanılarak rodenaz enzimi aracılığıyla siyanürle birleşip nontoksik tiyosiyanat (SCN) oluşturacak kükürt sağlanır. Bu yaklaşım antidotal tedavinin esasını teşkil eder. Oluşan SCN idrarla atılır.

AMİL NİTRİT: Sadece ilk yardım sağlar, inhalasyonla verilir. Amil nitrit inhalasyonuna NaNO_2 uygulanıncaya kadar dakika başı 30 saniye süreyle devam edilmelidir. NaNO_2 bulunmadığı takdirde, bu işlem her 3 dakikada bir, yeni bir ampulle devam edilmelidir.

SODYUM NİTRİT: İ.V.yoldan uygulanır. 3-5 dakikadan daha uzun sürede, erişkinlere 10 ml, çocuklara hemoglobin düzeyine göre (normal hemoglobin düzeyinde 0.33ml/kg, maksimum 10 ml) injekte edilir. Yeterli cevap 30 dakikada alınamazsa başlangıç dozunun yarısı tekrarlanır. Bu arada kan basıncı izlenir. Hipotansiyon gelişirse, nitrit verilmesi azaltılır.

SODYUM TİYOSÜLFAT: NaNO_2 ' i takiben derhal i.v. % 25'lik çözeltiden, erişkine, 1,65 ml/kg uygulanır. 30 dakika sonra yeterli klinik cevap alınamazsa, başlangıç dozunun yarısı tekrarlanır.

DİMETİLAMİNOFENOL (4-DMAP) : Nitritlerin kullanımı sırasındaki uygulama ve doz ayarının zorlukları nedeniyle önerilmektedir. 250 mg i.v. olarak uygulanır. Siyanoz oluşması etkili olduğunu gösterir. Daha sonra 50 ml %25'lik $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ çözeltisi i.v. olarak uygulanır. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bulununcaya kadar, 250mg / saat dozda 4-DMAP'e devam edilir. Bu antidotun başlıca komplikasyonu aşırı methemoglobinemi oluşturmastır.

DİKOBALT EDEDAT: İ.V.olarak 600 mg uygulanır. Bu tedavi yaklaşımı NaNO_2 ve tiyosülfat uygulamasına alternatif olarak önerilmektedir. Fakat Dikobalt Ededat'ın sitotoksik etkilerinin gözlenmesi, bu tedavi yaklaşımının tercih edilmesini önlemiştir.

Asidoz gelişirse 1mEq/kg NaHCO_3 i.v. olarak verilir. Konvulsüyon için i.v. diazepam (erişkin 10 mg; çocuk, 0.1-0.3 mg/kg) verilir.

Cilt kontaminasyonu: Derhal bol su ve sabunla yıkanmalıdır.

Göz kontaminasyonu: Oda ısısında bol suyla en az 15 dakika yıkanmalıdır.

Oral temasta; hasta kusturulmaz, gastrik lavaj yapılır ve antidot uygulanır. Aktif kömür süspansiyonu verilir.

KAYNAKLAR

1. Brennan RJ, Waeckerle JF, Sharp TW, Lillibridge SR: Chemical warfare agents: emergency medical and emergency public health issues. Ann Emerg Med 1999 Aug; 34(2): 191-204
2. Heyndrickx A: Chemical warfare injuries. Lancet 1991 Feb 16; 337(8738): 430
3. Hıncal F, Çeliker A, Özgüven Ş, Kaya E. Kimyasal ve biyolojik savaş ajanlarının sağlık üzerine etkileri, Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi, Ankara, 1991.
4. Karalliedde L, Gauci CA, Carter M. Chemical weapons. BMJ. 1991 Feb 23;302(6774):474.
5. Karayıllanoğlu T, Kenar L, Doğançlı L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.
6. Karayıllanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.
7. Lockwood AH. Chemical and biological weapons. JAMA. 1991 Aug 7;266(5):652.

8. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. Chemical Casualty Care Office, Medical Research Institute of Chemical Defense, Aberdeen Proving Ground, M.D. 21010, 1999.
9. Sidell FR. Chemical warfare agents, Ed. Viccellio, P. Emergency Toxicology 2nd edition, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998; 255-266.
10. Sidell VW, Bronx NY. Weapons of mass destruction. JAMA 1989; 262(5):680-682.
11. The Medical NBC Battlebook, USACHPPM Tech Guide 244, Chapter 5 Chemical, 2000.
12. Zorpette G, Frank SJ. Chemical weapons. Patent blunder. Sci Am. 1998 Nov;279(5):42.

VII. KAPASİTE BOZUCU AJANLAR

Santral sinir sistemini etkileyip stimülasyon veya depresyon yoluyla davranış bozukluğuna neden olurlar. Depresan ajanlar mental konfüzyon ve kendine zarar verici davranışlara; stimülanlar ise halusinasyonlara, paranoya ve önemli davranış değişikliklerine yol açarlar. Bunların içinde istenen amaçlara en uygun olanları, dolayısıyla en çok kullanılanları BZ ve LSD'dir.

A. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ (SSS) DEPRESANLARI

Bu ajanlar, nörotransmisyonu interfere ederek etkilerini gösterirler. Bu ajanlardan 3-quinuclidinyl benzilate (BZ), asetilkolinin hem periferik hem de sentral muskarinik etkilerini bloke ederek etkisini

gösterir. Bu şekilde hatırlama, problem çözme, dikkat, kooperasyon gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar görülür. Yüksek doz maruziyetlerde de toksik delirium belirtileri görülebilir.

1. GENEL ÖZELLİKLERİ:

BZ ve analogları glikolik ester türevleridir. BZ sadece suda az çözünebilen beyaz kristal yapıda bir toz halindedir. Bu ajanlar, primer olarak karaciğerde metabolize edilmekte, böbrekler ile atılmaktadır.

2. ETKİ MEKANİZMASI:

BZ, antikolinerjik bir ajan olup, 1 mg.dan daha düşük dozları günlerce süren delirium oluşturabilir. Bu etkileri ile, belladona alkaloidlerine, atropin ve skopolamine benzer, ancak onlardan daha potent olup, etki, süresi daha uzundur. Bu ajanlar, hem periferik otonom sinir sistemi, hem de beyin ve spinal korddaki muskarinik bölgelerdeki kolinerjik iletimi engelleyerek etkisini gösterir. Kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçerek Merkezi Sinir Sisteminde etkili olabilirler. Etkin bir doza maruz kalmayı takiben 1 saat içerisinde orta derecede periferik etkileri ortaya çıkar. Merkezi etkileri ise yaklaşık 4 saat içerisinde ortaya çıkmakta, 8-10. saatlerde pik yapmakta, 24-48 saat devam etmektedir. Dozun artırılması (2 katına çıkarılması) şiddetli merkezi etkilerin 40 saat kadar devam etmesine ve etkilerin 1 saat içerisinde başlamasına neden olabilecektir.

3. BELİRTİ ve BULGULAR:

BZ'nin küçük dozlarda alımı, uyku hali ve dikkatin kaybına neden olmakta, taşikardi, cildin ve dudakların kuruması, baygınlık ve zehirlenmenin progresif belirtileri ile tanı konulabilmektedir.

BZ'e maruz kalan kişilerde zamana bağımlı olarak gözlenen semptomlar aşağıdaki şekilde belirlenebilir:

- a. *1-4 saat:* Taşikardi, halsizlik, ataksi, kusma, ağızda kuruluk, görmede bulanıklık, konfüzyon, stupora kadar giden sedasyon hali görülür.
- b. *4-12 saat:* Sorulara cevap verememe, hareket edememe gibi belirtiler başlar.
- c. *12-96 saat:* Aktivite artışı, halüsinasyonlarla devam eder ve maruziyet sonrası 48-96 saat içerisinde normale dönüş izlenir.

Ayrırcı tanıda sinir ajanı ve diğer letal maddelerle etkilenme elimine edildikten sonra, yukarıda verilen tipik belirti ve bulgular göz önüne alınarak ajan belirlenebilir.

4. TRİYAJ:

Ciddi hipertermisi ve kardiyorespiratuvar güçlüğü olan yaralı acil sınıfında değerlendirilir. Eğer yaralı kötüleşen antikolinerjik SSS bulguları gösteriyorsa, geciktirilebilir (delayed) sınıfında kabul edilir.

Minimal sınıftaki yaralının hafif periferik sinir sistemi veya SSS antikolinerjik etkilenimi olabilir.

Expectant sınıftaki bir yaralı, tedavi ya da tahliye kaynaklarının çok sınırlı olduğu durumlarda ciddi kardiyorespiratuar semptomları olabilir.

a. Acil (immediate) kategori: Kapasite bozucu ajanların çok aşırı miktarına maruz kalan yaralıda konvülsiyon ve kardiyak aritmiler (kardiyorespiratuvar güçlük) bulunur ve bu gruptadır.

b. Geciktirilebilir (delayed) kategori: Kapasite bozucu ajana maruz kalma belirtileri gösteren yaralıdır ve yaşamı tehdit edici bir hasarı yoktur. Bu kişi delayed grup içinde tahliye edilmelidir.

c. Minimal kategori: Yaralının hafif periferik sinir sistemi etkilenimi ve iyileşme belirtileri vardır. Göreve dönmesi maksadıyla 24 saat gözlem altında tutulabilir. Eğer durumu kötüleşirse tahliye gerekli olur.

d. Bekletilebilir (expectant) kategori: Bu gruba sokulabilecek SSS depresanlarına maruz kalan yaralı yoktur. Ancak, tedavi ve tahliye olanaklarının çok sınırlı olduğu bir durumda, ciddi kardiyorespiratuar semptomları olan yaralılar bu gruba sokulur.

5. TEDAVİ:

Maruz kalmış kişinin kontamine giysileri çıkarılmalı, cildin en erken sürede su, sıvı sabun ve diğer dekontaminasyon ajanları ile dekontaminasyonu sağlanmalıdır. Semptomların ortaya çıkışı perkutan maruziyet sonrası 36 saate kadar gecikebilir. Kapasite bozucu ajanlar ile yapılan bir kimyasal atak sonrası sağlık personeli, oryantasyonu bozulmuş yaralıların silahlarının ellerinden alınması ve bu durumun tahliye ve sağlık merkezindeki tedavileri boyunca devam ettirilmesi konusunda tedbir aldırılmalıdır. Semptomatik tedavinin yanında, önlem alınması gereken önemli bir olasılık da ısı şoku (heat stroke) olacaktır. Ortam ısısı 25°C'den fazla ise elbiseler çıkarılmalı, vücut ısısı 39°C'nin üstüne çıkarsa kişi soğutulmalıdır. Hasta gölgeye alınmalı, bol su ile soğutulmalıdır.

BZ'ye maruz kalmış hastalara antidot olarak Fizostigmin verilmelidir. Maruziyet sonrası ilk 4 saat içerisinde Fizostigminin etkinliği minimaldir, ancak 4. saatten sonra oldukça etkilidir. Bu ajanın 2-3 mg.lık enjeksiyonu semptomların giderilmesinde yeterli olacaktır. Her 15 dakika veya her saat başı tekrarlayan aralıklarla enjeksiyonu olgunun durumuna göre gerekebilir. İstenen etki elde edildiğinde, yavaş intravenöz enjeksiyon veya infüzyonla idame sağlanmalıdır. Bu uygulama sinir ajanı benzeri, bradikardi gibi belirtiler ortaya çıktığında, IM uygulamaya dönüştürülmelidir. Uygun olan en kısa sürede ise oral uygulamaya geçilmelidir (her 1-2 saatte 2-5 mg).

Antidot olarak, fizostigminden başka, 7-methoxytocrine (7-MEOTA) de kullanılabilir. Bu ajanın 100 mg.lık tabletleri bulunmakta olup, şiddetli zehirlenmelerde, intramuskular uygulaması tercih edilmektedir (50 mg 7-MEOTA laktat/ 5 ml). Bu ajanın her 8 saatte bir uygulanması ile istenilen terapötik düzey elde edilmektedir. Ancak, bu preparat ülkemizde bulunmamaktadır.

Kan-beyin bariyerini geçemeyen, periferik olarak etkili piridostigmin, neostigmin ve pilokarpin gibi ilaçlar BZ'nin merkezi etkilerinin giderilmesinde etkisiz kalmakta olup, fizostigminin yerine kullanılmamalıdır.

B. SSS STİMLANLARI (PSİKOSTİMLANLAR)

Bu ajanlar arasında da, en bilineni D-lysergic acid diethylamide (LSD) olup, LSD, normal oda ısısında katı ve suda çözünebilen bir maddedir. Bu ajanın yayılımı oldukça zor olup, daha çok suikast amaçlı kullanıma özgü bir ajandır.

LSD (D-LYSERGIC ACID DIETHYLAMIDE)

1. GENEL ÖZELLİKLER:

LSD, en potent biyolojik olarak aktif indol bileşiği olup, 2 mg.ın üzerinde kullanımının konvülsiyonların oluşumuna sebep olabileceğini göstermiştir. LSD, inhalasyon yoluyla alınabildiği gibi, oral yolla da alınabilir. Solunmasını takibeden birkaç dakika, oral alımı sonrası ise 30-60 dakika içerisinde ilk etkiler ortaya çıkmakta, maksimum etkisi 2-3 saatte görülmekte, 4-8 saat içinde de etkinliği azalmaktadır. Plazmada yarılanma ömrü 3 saat olup, tekrarlayan dozlarda tolerans gelişmektedir. LSD, serotonin gibi endojen nörotransmitterler ile etkileşime girmekte, karaciğer ile metabolize edilip, böbrek yoluyla atılmaktadır.

2. ETKİ MEKANİZMASI:

Çok küçük dozlarda (50 mikrogram kişi başına) maruz kalma kişiyi psikotik bir duruma sokmaya yetmektedir. Etki mekanizması tam olarak belli değildir. Ancak beyin sapında bulunan aktive edici sistemdeki nöronal aktiviteyi uyararak etkisini göstermektedir. Bu sistemin gelen algılamaları daha yüksek merkezlere iletme fonksiyonunu interfere ettiği düşünülmektedir. Bunun sonucunda da, beyin gelen bilgiyi seçici ve belli bir mantık içerisinde işleme tabi tutma kabiliyetinde azalma görülmektedir.

3. BELİRTİ ve BULGULAR:

Klinik belirtiler, erken dönemde bulantıyı takiben, maruziyetin 45-60 dakika sonrası delirium ve halüsinasyonların yoğun olduğu bir konfüzyon hali başlamaktadır. Bu hastalarda, sempatik stimülasyon (taşikardi, avuç içlerinde terleme, pupillerde genişleme, vs.) ve mental eksitasyon (sinirlilik hali, titreme ve spazmlar, anksiyete, öfori, uykusuzluk) benzeri belirtiler de görülür. Hipertermi gözlenir, bu hastalarda intihar etme riski bulunabileceğinden gözlem altında tutulmalıdır.

4. TEDAVİ.

LSD ajanına maruz kalmış hastaların tedavisinde kullanılmak üzere bilinen bir antidot bulunmamaktadır. Uygulanacak tedavi yöntemi, diazepamın 10-20 mg.lık dozlarda IM/IV uygulamasıdır. Klorpromazin de tavsiye edilebilir, ancak diazepamı göre bir üstünlüğü bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Heyndrickx A: Chemical warfare injuries. Lancet 1991 Feb 16; 337(8738): 430
2. Hıncal F, Çeliker A, Özgüven Ş, Kaya E. Kimyasal ve biyolojik savaş ajanlarının sağlık üzerine etkileri, Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi, Ankara, 1991.
3. Karalliedde L, Gauci CA, Carter M. Chemical weapons. BMJ. 1991 Feb 23;302(6774):474.
4. Karayıllanoğlu T, Kenar L, Doğancı L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.
5. Karayıllanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.
6. Lockwood AH. Chemical and biological weapons. JAMA. 1991 Aug 7;266(5):652.
7. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. Chemical Casualty Care Office, Medical Research Institute of Chemical Defense, Aberdeen Proving Ground, M.D. 21010, 1999.
8. Sidell FR. Chemical warfare agents, Ed. Viccellio, P. Emergency Toxicology 2nd edition, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998; 255-266.
9. Sidell VW, Bronx NY. Weapons of mass destruction. JAMA 1989; 262(5):680-682.
10. The Medical NBC Battlebook, USACHPPM Tech Guide 244, Chapter 5 Chemical, 2000.
11. Zorpette G, Frank SJ. Chemical weapons. Patent blunder. Sci Am. 1998 Nov;279(5):42.

VIII. KARGAŞA KONTROL AJANLARI

Bu ajanlar savaş silahı olduğu kadar polisiye amaçlı asayiş kontrol ajanı olarak da kullanılırlar. Etkileri fiziksel ve toksikolojik özelliklerinin kombinasyonu olup letal etki son derece enderdir. Ancak havada uzun süre yüksek konsantrasyonda kalırlarsa letal olabilirler. Sadece göz yaşartıcı gazlar sınıfında 15'den fazla madde bulunmaktadır.

Askeri amaçlı ajanların çoğu gerçekte polisiye amaçlı kullanıma çok uygun değildir. Bunun nedeni fatalite riskinin yüksek olması veya temas eden kişileri tamamen kapasitesiz bırakabilmesidir.

İlk kez Birinci Dünya Savaşı sırasında kullanılmışlardır. Kullanım amacı düşmanı gaz maskesi giymeye zorlayarak savaşma yeteneğini azaltmak ayrıca saklandığı yerden çıkmaya zorlayarak yakalanmasını veya ateşe altında kalmasını sağlamak olmuştur.

Kargaşa Kontrol Ajanları, düşük yoksisteye sahip, etkisi hızlı başlayan ve kısa süre bu etkiyi gösteren iritan ajanlardır. Bunlardan, Orthochlorobenzylidene malononitrile bu amaçla en sık kullanılan **göz yaşartıcı (lakrimatör) ajanlardandır**. Kloroasetofenon (Chloracetophenone (CN)) da yüksek toksisiteye sahip, yine bu amaçla kullanılan ajanlardandır. Bunlar dışında, bronkokonstriksiyon ve emesis oluşturan **kusturucu ajanlar da** bulunmaktadır.

A.GÖZ YAŞARTICI AJANLAR (LAKRİMATÖRLER)

1. FİZİKSEL ve KİMYASAL ÖZELLİKLER

Lakrimatörler (göz yaşartıcı ajanlar), konjunktivanın bazı iritanlara karşı özellikle duyarlı olması ve oluşan cevapta göz yaşı sekresyonunun artmasından yararlanarak kullanılırlar. Bu sınıfa giren ajanların başlıcaları: Kloroasetofenon (CN), o-klorobenziliden malononitril (CS), dibenzoksazepin (CR), bromoetilasetat, bromobenzil siyanür (CA), bromoaseton, bromometiletilketon, kloroaseton ve kloropikrin'dir. En sık kullanılanlar CN,CS ve CR'dir.

Göz yaşartıcı gazlar son yıllarda birçok ülkelerde kullanılmıştır. Dünya çapında 15 kimyasal göz yaşartıcı ajan olarak kullanılmıştır. Bunlardan 4'ü W-kloroasetofenon (CN), O-klorobenzilidenmalonitril (CS), 10-kloro-5, 10-dihidrofenasazın ve alfa-bromo-alfa-tolunitrile yaygın biçimde kullanılmıştır.(World Health Organization raporu-1970) A.B.D., İngiltere ve Avrupa'da CN ve CS çok yaygın olarak kullanılmıştır.

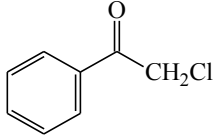
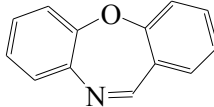
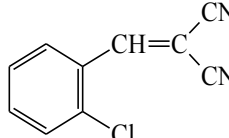
ABD, CS'i geliştirdiği özel el bombaları ile Vietnam'da kullandı. Diğer göz yaşartıcı ajanlar ile karşılaştırıldığında CS, askeri ve polis otoriteler arasında en popüler olup güçlü bir lakrimatör etkiye sahiptir. Yüksek düzeylerde CS temasının pnomonitis ve fatal pulmoner ödeme neden olduğu gösterilmiştir. Bunların yanında kalp yetmezliği, hepatosellüler hasar ve ölümün olduğu da rapor edilmiştir.

CS (Orthochlorobenzylidene Malononitrile) gazının, insan tarafından hissedilebilecek eşik düzeyi yaklaşık, 0.004 mg.m⁻³'dür. Minimal iritan konsantrasyon aralığı, 0.1 - 1.0 mg.m⁻³ , tolere edilebilen maruziyet düzeyleri ise, 4.0 - 10.0 mg. m⁻³'dür. Ortalama letal doz ise, 25 000 - 150 000 mg.m⁻³ arasındadır. CS, katı halde beyaz kristal yapıda olup, çözünürlüğü suda çok az, alkolde orta düzeyde, aseton, kloroform, metilen dikloride, etil asetat ve benzende ise oldukça yüksektir. Sulu çözeltilerde stabilitesi oldukça düşük olup, uygun çözeltilerde spreyleme şeklinde uygulanabilir. CR ise inhale edildiğinde CS ajanına göre daha az toksik olup, cilt üzerine olan etkileri daha belirgindir.

CR'in ortamda kalıcılığı daha uzun sürelidir. Buharları, non-persistan olup, fiziksel özelliklere ait bilgiler Tablo-X'da görülmektedir.

CN gazı ise CS'den daha toksiktir ve katı halinde berrak sarı renkte bir madde olup, suda çözünürlüğü oldukça azdır. İnsanın algılayabileceği konsantrasyon yaklaşık 0.03 mg.m^{-3} olup, etkili olacağı doz 2 - 4 mg, minimal iritan konsantrasyonu ise 0.3 mg.m^{-3} dür. CN'nin LC₅₀'si 7000 - 14000 mg.min.m⁻³ olup, 350 mg.m⁻³'lük dozun 5 dakika inhale edilmesi tehlikeli olabilmektedir.

Tablo-X: Kargaşa Kontrol Ajanlarının Genel Özellikleri

Özellik	CN	CR	CS
Görünüm	Renksiz kristal yapıda	Sarı ince yapı	Beyaz katı kristal
Kimyasal ismi	α -chloroacetophenone	dibenzo-1,4-oxazepine	o-chlorobenzylidene-malononitrile
Kimyasal Formülü	$\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}$	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}$	$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2$
Kimyasal Yapısı			
Molekül Ağırlığı	154.59	195.29	188.6
Donma Noktası (°C)	57-58	71-72.5	95-96
Kaynama Noktası (°C)	244 – 245	335	310-315
Suda Çözünürlük	Çözünmez	Çok az çözünür	Çözünmez
Organik solventlerde çözünürlük	Çözünür	Çözünür	Çözünür
Buhar Basıncı (mm Hg) (20 °C)	0.013	0.000059	0.000034
Volatilitesi (mg/m ³)	110 (20°C)	0.63 (25°C)	0.35 (20°C)

2. ETKİ MEKANİZMASI

Lakrimatör ajanlar, özellikle kornea, mukus membranlar ve ciltte bulunan sinir uçlarında etki ederler. Reaksiyon oldukça süratli seyreder.

CS, sülfüdril grupları alkile edebilir. Muhtemelen DNA'ı alkile etmesi potansiyel olarak genotoksik olduğunu gösterir. Son yayınlanmamış in vitro testler CS'in hem elastojenik hemde mutajenik olduğunu göstermişlerdir.

Kumar ve arkadaşları, CN'nun, aerosol halinde ratlara inhalasyonunu takiben inhalasyon toksisitesini değerlendirmişlerdir. Total akciğer fosfolipidleri ve sfingomyelin içeriklerinin CN temasını takiben önemli derecede azaldığını gözlediler. Histomorfolojik gözlemler ise bronşial ve

alveoler epitelyumda hücre sel dejenerasyonun oluşumunu gösterdi ve böylece CN'in oldukça toksik bir özellik taşıdığı sonucuna vardılar. Buna benzer bir çalışmada ise aynı grup CN inhalasyonunda ratlarda biyokimyasal değişiklikleri incelediler ve kan glukozunda tutarlı bir artış gözlediler.

3. BELİRTİ ve BULGULAR:

Gözler: Gözlerde yanma, konjunktivit (30 dakika kadar devam eder), göz kapaklarında kızarıklık (yaklaşık 1 saat kadar sürer), blefarospazm, lakrimasyon ve fotofobi.

Solunum Sistemi: Boğazda yanma, daha sonra bronşlarda yanma ve ağrı şeklinde devam eder. Daha sonra boğulma hissi oluşur, nazal mukoz membranda eritem ve bazen epistaksis görülür. Maruziyetten sonra birkaç saat tat alma duyusunda kayıp oluşabilir. Bulantı, diyare ve baş ağrısı görülebilir. Bazılarında saatler sonra bayılma oluşabilir. Öksürük, boğulma hissi ve kusma da görülebilecek semptomlar arasındadır. Yüksek konsantrasyonlarda maruziyet sonucu pulmoner ödem oluşabilir.

Deri: Yanma hissi kısa bir süre ortadan kaybolabilir. Özellikle cildi yıkarken bu yanma hissi tekrar ortaya çıkabilir. Uzun süre yüksek doz maruziyette eritem ve vezikül oluşumuna sebep olabilir.

4. TEDAVİ:

İlk yardım: Pratikte maruz kalmış vakaları temiz bölgeye tahliye edilmesi yeterli olacaktır. Elbiseler değiştirilmeli, eğer belirtiler devam ederse, göz, ağız ve cilt bölgesi su ve su/sabun ile yıkanmalıdır. Yağ bazlı losyonlar kullanılmamalıdır. Hipokloritli çözeltilerin kullanılması ile, CS ile oluşan reaksiyon sonucunda CS'in cilde olan etkisinden daha toksik olan bir kombinasyon oluşur.

Gözler: Gözlerin etkilenmesi durumunda bol su ile yıkanması tavsiye edilir. Dekontaminasyonun ardından vakanın ciddiyetine göre kortikosteroidli oftalmolojik preparatların kullanımı gerekebilir.

Deri: Oluşabilecek erken eritem ve aşırı duyarlılık genellikle geçicidir ve tedavi gerektirmez. Kortikosteroidli kremler ve alkali losyonlar oluşabilecek dermatit için kullanılabilir. Sekonder enfeksiyonlar için antibiyotik profilaksisi uygulanabilir.

Solunum Sistemi: Ortamdan tahliye yeterli olacaktır.

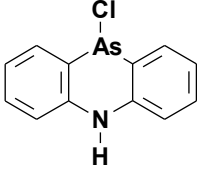
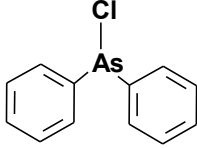
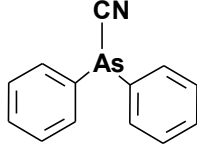
B. KUSTURUCU AJANLAR

Kusturucu ajanları, üst solunum yolunda kuvvetli biber benzeri bir irritasyon ile beraber kontrol edilemeyen öksürük, bulantı ve kusma ve rahatsızlık hissi oluşturur. Başlıca ajanlar; diphenylchlorarsine (DA), diphenylaminochlorarsine (Adamsite (DM)) ve diphenylcyanarsine (DC). Aerosol halinde yayılıp, inhalasyon ve gözler üzerine direkt etkisi ile tesir ederler.

1. FİZİKSEL ve KİMYASAL ÖZELLİKLER:

Bu ajanlar nonpersistan ajanlar olup, özellikle DC, en irritan ajandır. Bu ajanların genel özellikleri Tablo-XI'de verilmektedir.

Tablo XI: Kusturucu Ajanların Genel Özellikleri:

Özellik	Adamsite (DM)	DA	DC
Görünüm	Açık sarı iğne şeklinde kristaller	Renksiz kristal yapıda	Renksiz kristal yapıda
Kimyasal İsmi	diphenylamine chloroarsine	diphenylchloroarsine	diphenylcyanoarsine
Kimyasal Formülü	C ₁₂ H ₉ AsClN	C ₁₂ H ₁₀ AsCl	C ₁₃ H ₁₀ AsN
Kimyasal Yapısı			
Molekül Ağırlığı	277.57	264.5	255.2
Dansitesi (20°C)	1.645	1.4	1.45
Donma noktası (°C)	195	44	31.5
Kaynama noktası (°C)	410	333	356
Suda çözünürlüğü	Çözünmez	Çözünmez	Çözünmez
Organik solventlerde çözünürlüğü	Az	İyi	İyi
Buhar basıncı (mm Hg)	2 x 10 ⁻¹³ (20°C)	7.3 x 10 ⁻⁴ (25°C)	4.0 x 10 ⁻⁴ (25°C)
Volatilitesi (mg/m ³) (20°C)	0.02	0.35	0.1-0.15
Minimum iritan konsantrasyonu (mg/m ³)	0.1	0.1	0.01
Gaz halinde kokusu	Yanık kömür kokusu	Ayakkabı boyası benzeri koku	Sarımsak benzeri bir koku
Gaz halinde rengi	Sarı	Beyaz ve gri	Beyaz

2. ETKİ MEKANİZMASI:

Kusturucu ajanlar, SH-içeren enzimleri inhibe ederek (özellikle pyruvate dehydrogenase sisteminde bulunanlar) etkilerini göstermektedir. Bu enzimler hücrede enerjini elde edilmesinde rol oynarlar. Hücre yapısının bütünlüğü metabolik süreçlerin tam olarak fonksiyon görmesine bağlı olup, bu enzimin inhibisyonu sonucunda hücre solunumu bozulabilmekte ve hücrenin yapısında kayıplar oluşmaktadır. Bu ajanlar ayrıca üst solunum yolunda, nazal aksesuar sinüslerde ve gözlerde lokal inflamasyon da oluşturmaktadır.

3. BELİRTİ ve BULGULAR:

Belirtilerin ortaya çıkması maruz kaldıktan sonra birkaç dakika gecikebilir (Özellikle DM'ye maruz kalanlarda). Ajanın inhale edilmesi ile, burun ve boğaz mukozasında aşırı bir yanma,

hipersalivasyon, rinore, öksürük, bulantı ve kusma başalayacaktır. Paranasal sinüslerin irritasyonuna bağlı aşırı bir baş ağrısından başka, maruziyet süresinin uzaması ile retrosternal ağrı, dispne ve astım benzeri belirtiler görülür. Ortamdan uzaklaşılmasıyla, semptomlar 1-2 saat içerisinde ortadan kaybolur.

Gözlerde çok belirgin etkileri bulunmayıp, hafif derecede bir yanma ve lakrimasyon görülebilir. Cildin yüksek konsantrasyonlara maruz kalması ile oluşan eritem ve kaşıntı hissi, daha sonra aşırı yanma ve vezikül oluşumuna ilerleyebilir.

Bu ajanlarla bulaşmış gıda ve içeceklerin alımı ise bulantı, kusma, diare, halsizlik gibi belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Çok yüksek dozlarda ajana maruz kalınması ile yoğun vezikül oluşumu, korneal nekroz ve pulmoner ödeme kadar giden patolojiler ortaya çıkarabilir. Ayrıca, özellikle bacaklarda hiperestezi, anestezi, parestezi gibi nörolojik belirtiler de görülebilir.

4. TEDAVİ:

Hipersalivasyon, öksürük, bulantıya rağmen, maske takılmalı, kusma ve tükürük direnaji için maske kısmen çıkartılmalıdır. Oluşan görüntünün aşırı dramatik olmasına rağmen, gerekli tedavi ilk yardımdır. Kişinin ortamdan uzaklaştırılması ile, ağız bölgesi, gözler ve cildin su ve diğer uygun ajanlarla dekontaminasyonu, elbiselerin değiştirilmesi gerekir. Baş ağrısı için analjezik verilebilir.

Dermatit için; topikal steroidler uygulanabilir. Beraberinde antibiyotik ve antihistaminikler verilebilir. Oluşan vezikasyonlar için (1:1000) gümüş nitrat solusyonları ile bir saat boyunca kompresin günde 6 kez yapılması tavsiye edilir.

KAYNAKLAR

1. Heyndrickx A: Chemical warfare injuries. Lancet 1991 Feb 16; 337(8738): 430
2. Hıncal F, Çeliker A, Özgüven Ş, Kaya E. Kimyasal ve biyolojik savaş ajanlarının sağlık üzerine etkileri, Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi, Ankara, 1991.
3. Karalliedde L, Gauci CA, Carter M. Chemical weapons. BMJ. 1991 Feb 23;302(6774):474.
4. Karayılanoğlu T, Kenar L, Doğancı L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.

5. Karayılanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.
6. Lockwood AH. Chemical and biological weapons. JAMA. 1991 Aug 7;266(5):652.
7. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. Chemical Casualty Care Office, Medical Research Institute of Chemical Defense, Aberdeen Proving Ground, M.D. 21010, 1999.
8. Sidell FR. Chemical warfare agents, Ed. Viccellio, P. Emergency Toxicology 2nd edition, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998; 255-266.
9. The Medical NBC Battlebook, USACHPPM Tech Guide 244, Chapter 5 Chemical, 2000.
10. Zorpette G, Frank SJ. Chemical weapons. Patent blunder. Sci Am. 1998 Nov;279(5):42.

IX. BİTKİ ÖLDÜRÜCÜ AJANLAR

Bitki öldürücü ajanlar II. Dünya Savaşından bu yana savaş ajanı olarak kullanıma giren ve son 25 yıldır kullanımı hızla artan maddelerdir. Vietnam Savaşında yaklaşık 10.000 km²'lik bir alana 50.000 ton herbisit, sprey şeklinde atılmıştır. Bu ajanların kullanımında birincil amaç, bitki örtüsünü öldürerek veya tamamen sterilize ederek düşmanın dayanma gücünü yıkmak ve besin stoklarını

imha etmektir. Bazen de ağaçlık alanlarda yaprak dökülmesini sağlayarak düşmanın saklanma-gizlenme imkanlarını azaltmak amaçlanır. İki gruba ayrılır:

1. Birinci grupta herbisitler; bitki büyüme regülatörleri ve desikanlar gibi bitkilere veya ağaçlara doğrudan uygulanıp yapraksız bırakmak, kurutmak veya öldürmek için kullanılan ajanlardır:

- (a) 2,4-D (2,4-Diklorofenoksi asetik asit)
- (b) 2,4,5-T (2,4,5-Triklorofenoksi asetik asit)
- (c) Kakodilik Asit (Dimetil arsinil asit)
- (d) Pikloram (4-Amino-3,5,6-trikloropikolinik asit)

2,4-D ve 2,4,5-T: Fenoksi asetik asit türevleridir. Fenoksi asetik asitler yapıları itibariyle bir bitki büyüme hormonu olan 3-indolasetik aside benzerler. Hormon benzeri bir herbisite maruz kalan bitkinin büyüme regülasyonu bozulur ve sonuçta ölür. 2,4-D, çeşitli tuz ve ester formülasyonları halinde ekseriya diğer bitki öldürücüler ile birlikte kullanılır. 2,4,5-T 'de ekseriya esterleri halinde 2,4-D ile birlikte kullanılır. DMA (Dimetilarsinik asit- Kakodilik asit), tek doz halinde erkek ratlara oral olarak verilerek idrar ekskresyonundaki arsenik bileşikleri belirlendi. Bulgular DMA verilen ratlarda DMA'nın başlangıçta değişmeden ekskrete olduğu sonradan ise metil metabolitinin ekskrete olduğunu analiz ettiler. Bu bulgular DMA verilen ratların idrarında DMA ve metabolitlerinin kompleks halinde ekskrete olduğunu göstermektedir.

Yamamoto ve arkadaşları DMA (Kakodilik asit)'i belli aralıklarla içme suyu ile ratlara vererek organlardaki tümör indüksiyonunu incelediler. Böbrek ornitin dekarboksilaz aktivitesinin, önemli oranda yükseldiğini belirleyerek arsenik ve bileşiklerinin insanlarda kansere neden olabileceğini ileri sürdüler.

Bu maddelerle akut zehirlenmelerde dekontaminasyon ve semptomatik tedavi uygulanır. Dekontaminasyon bol su ve sabunla yapılır. Deri materyalden kolay penetre olur. Zor dekontamine edilirler. Bu nedenle deri giyeceklerin imhası gerekebilir.

Bazı fenoksi asetik asitlerin teknik preparatları az miktarda 2,3,6,7-Tetraklorodibenzo-P-dioksin içerir. Kısaca "dioksin" adını alan bu madde toksisite derecesi itibariyle sinir ajnlarına benzer, fakat etkisi geç ortay çıkar. Dioksin ayrıca karsinojenik ve teratojenik özelliklere de sahiptir.

Kakodilik Asit: Seçici olmayan bir yaprak dökücü ve ot öldürücüdür. Hızlı etkilidir. Bir arsenik bileşiği olmakla birlikte insandaki akut toksisitesi düşüktür. Kakodilik asidin farmakolojik etkisi onun biyokimyası ile ilişkilidir ve bu inorganik arsenik etkileridir. Ancak arseniğe dönüşüm çok yavaş olduğu için onun etkisi daha uzun ve daha az toksiktir. Kakodilik asidin lokal iritan etkileri arseniğin etkilerine kıyasla minimaldir. Kakodilik asidin deri ve gözler üzerine iritan olmayan etkileri vardır.

Pikloram: Fenoksi asetik asitler gibi büyüme hormonu benzeri bir ilaçtır. Ekseriya 2,4-D ile birlikte kullanılır. Bitki ilacı hem kökünden hem yaprağından apsorbe eder. İnsanda ve hayvanda çok toksik değildir. Fakat balıkların duyarlılığı fazladır. Bol su ve sabunla dekontaminasyon sağlanır.

2. İkinci grup herbisitler toprağı kontamine edip, bitki büyümesini önleyerek toprağı sterilize eden ajanlardır.

Bromacil (5-bromo- 3-sek-butil-6-metilurasil): Toz halinde veya sulu ya da gaz yağı içindeki çözeltisi halinde kullanılır. Akut etkilenmelerde bol su ve sabunla dekontaminasyon ve semptomatik ve suportif tedavi uygulanır.

3-(p-Klorofenil)-1,1-dimetilüre): Genellikle trkloroasetat tuzu halinde toz olarak kullanılır. Sistemik toksisitesi düşüktür. Yüksek dozlarda methemoglobinemi yapabilir. Semptomatik ve suportif tedavi uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Hıncal F, Çeliker A, Özgüven Ş, Kaya E. Kimyasal ve biyolojik savaş ajanlarının sağlık üzerine etkileri, Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi, Ankara, 1991.
2. Karalliedde L, Gauci CA, Carter M. Chemical weapons. BMJ. 1991 Feb 23;302(6774):474.
3. Karayıllanoğlu T, Kenar L, Doğancı L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.
4. Karayıllanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.
5. Lockwood AH. Chemical and biological weapons. JAMA. 1991 Aug 7;266(5):652.
6. Sidell FR. Chemical warfare agents, Ed. Viccellio, P. Emergency Toxicology 2nd edition, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998; 255-266.
7. The Medical NBC Battlebook, USACHPPM Tech Guide 244, Chapter 5 Chemical, 2000.
8. Zorpette G, Frank SJ. Chemical weapons. Patent blunder. Sci Am. 1998 Nov;279(5):42.

X. KİMYASAL TEHDİDE KARŞI TIBBİ SAVUNMA:

Kimyasal silahlar (KSA), bir tür kitle imha silahı olup, askeri personel ve siviller üzerinde kapasite bozukluğu, yaralanmalar ve ölüm oluşturmak ve ekonomik önem taşıyan hayvan, bitki topluluklarında hasara sebep olmak amacıyla kullanılan oldukça toksik kimyasal maddelerdir.

Kimyasal silahlar diğer kitle imha silahları ile benzer özellikler taşıdığı gibi farklılıklar da göstermektedir. Belli başlı özellikleri;

- Ani etkileri görülür,
- Biyolojik silahlara göre saptanması (deteksiyon) daha kolaydır.
- Üretilmeleri daha kolaydır,
- Üretimleri büyük maliyet gerektirmez, etkileri lokalizedir,
- Sekonder kontaminasyon ve hasara sebep olurlar.

Olası bir kimyasal silah atağını bize gösteren bazı bulgu ve belirteçler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları;

- Nedeni açıklanamayan kitlesel yaralanmalar,
- Çok sayıda ölü/yaralı hayvanın olay yerinde bulunması,
- Alışlagelmişin dışında bir kokunun algılanması, sıvı ve buharın görülmesi,
- Meteorolojik şartlarla uyumlu olmayan bulut ve sisin görülmesi,
- Ortamda çok miktarda ajanın atılmasını sağlayan apareylerin bulunması

Kimyasal tehdide karşı kimyasal savunmanın oluşturulması kitlesel yaralanmaların önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu savunmanın oluşturulmasında önem taşıyan dört önemli faktör Tablo-XII'de gösterilmektedir. Bunlardan ilki, kimyasal bir atağa karşı koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Bunun için hem askeri personelin hem de sivil halkın fiziksel ve tıbbi koruyucu önlemlerinin alınması gerekmektedir. Fiziksel korunma kimyasala maruziyetin önlenmesi yönünde kişisel ve kolektif olarak alınmalıdır. Özellikle kolektif korunma savaş alanındaki askeri personel ve kırsal kesimde yaşayan sivil halk için büyük önem taşımaktadır.

Tıbbi korunma ise, hekimler ve yardımcı sağlık personelinin oluşmuş NBC İlk Yardım Timleri tarafından gerçekleştirilecek profilaksi ve tıbbi bakımı içermektedir. Gerekli tıbbi ekipmana sahip olunması ise, yaralıların hayatta kalma sürelerini uzattığı gibi etkili bir tıbbi müdahalenin gerçekleştirilmesinde de büyük rol oynamaktadır. Bu nedenle, profilaktik ajanlar ile koruyucu ekipmanın depolandığı merkezlere ihtiyaç bulunmaktadır. Koruyucu maske ve ekipmanın koruma maksatlı tüm bireylere dağıtımını pratik olmamakla birlikte, iyi bir koruma sağlanması açısından da bir çözüm değildir. Ayrıca; maskenin giyilmesinde bazı hataların oluşabilmesi ve ülke ekonomisine fazladan bir yük getirmesi gibi sebepler de buna eklenebilir. Toplumun kimyasal ajana maruz kalma riskinin ortaya konması ve gerekli planlamaların hayata geçirilmesi yönünden kimyasal savaş ajanlarının erken tanısı çok önemlidir. Bu aşamada, taşınabilir dedektör, erken uyarı sistemleri ve analitik laboratuvarlardan yararlanılmalıdır. Kimyasal silahların tanınması ve saptanmasının büyük önem taşıması nedeniyle, GC-MS (Gaz Kromatografisi-Kütle spektrometrisi) ve HPLC (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi) gibi komplike cihazları içeren analitik laboratuvarların teşkil edilmesi,

bu ajanların deteksiyonu ve geçmişe yönelik (retrospektif) olarak kullanımının gösterilmesi açısından gereklidir.

Tablo XII: Kimyasal Savunma

1. KORUNMA
a. Fiziksel korunma
Vücudun / solunumun korunması
Kollektif korunma
b. Tıbbi korunma
Profilaksi
Tıbbi bakım
İlkyardım ve Kurtarma Timi
Malzemenin tedarik edilmesi
İlaç ve antidot
Koruyucu ekipman
Dekontaminasyon materyali
2. TANIMA ve SAPTAMA (Deteksiyon ve İdentifikasyon)
Detektörler
Erken uyarı sistemleri
Laboratuvarlar
3. DEKONTAMİNASYON
Kişisel dekontaminasyon
Ekipmanın dekontaminasyonu
4. EĞİTİM ve TATBİKATLAR
Tıbbi menanjman
Tıbbi müdahale
İlk yardım ve triyaj
Dekontaminasyon
Tıbbi bakım

A. KİMYASAL AJAN YARALISININ TEDAVİSİNDE LABORATUVAR

Kimyasal ajana temas eden hastadaki klinik bulgular tabip tarafından çok iyi değerlendirilip gerekli laboratuvar analizleri radyolojik ve diğer görüntüleme testleri yaralıyı izlemek üzere istenmelidir. Bu testlerin en önemlileri şunlardır:

1. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri.
2. Plazma kolinesteraz ve eritrosit asetilkolinesteraz düzeyleri: Bunun için kan örnekleri oksim preperatları ile tedaviye geçilmeden önce alınmalıdır. Bu analizler organofosfat yapıdaki kimyasal ajana maruz kalanları başlangıçta belirlemek üzere kullanılır. Elde edilen değerler atropin dozajının ayarlanmasında kullanılmamalıdır.
3. Şayet yaralının methemoglobin oluşturan bir ajana maruz kaldığından şüpheleniliyorsa (ajana temas ettikten sonraki birkaç saat içinde methemoglobinemi gelişir) Kan methemoglobin düzeyleri ölçülmelidir. Örnek alındıktan 1-2 saat içinde yanlış değerler almamak için analiz edilmelidir.
4. Arteryal kan gazları ve kan elektrolitleri hipoksemiye ve metabolik asidozu değerlendirmek üzere ölçülmelidir. O₂ satürasyonu değeri alet ile belirlenmelidir.
5. İdrar analizleri ve idrar kolinesteraz miktarı ölçülmelidir.
6. Aritmi ve taşikardi bulguları mevcut ise hasta veya yaralının EKG'si çekilmelidir.
7. Pulmoner fonksiyon testleri, pulmoner semptomları izlemek üzere yapılmalıdır.
8. Göğüs bulguları radyolojik yöntemleri ile değerlendirilip izlenmelidir.
9. Üst solunum yolu yanıklarının tedavisinde ve izlenmesinde endoskopi yapılması yararlı olabilir.

Tedaviye Alınacak Kimyasal Yaralıda Beklenen Laboratuvar Ve Klinik Bulgular

1. Nörolojik semptom ve işaretler
2. Anormal EKG bulguları
3. Siyanoz
4. Solunum zorluğu
5. Göğüs ağrısı
6. Asemptomatik hastalardaki % 30'dan büyük methemoglobin düzeyi
7. % 30'un üzerinde ölçülen COHb düzeyi
8. Ölçülen ve hesap edilen O₂ satürasyonu arasında fark belirlenmesi.

B. KİMYASAL SİLAHLARIN DETEKSİYONU VE DEDEKTÖR ALETLERİ

Yapılması gerekenlerin başında yer alan deteksiyon ve identifikasyon işlemi, öncelikle KSA'nın uygulanıp uygulanmadığının, uygulanmışsa da hangi ajanın ne kadarlık bir dozda uygulandığının belirlenmesi işlemidir. Herhangi bir toksik materyalden KSA'larının süratli bir şekilde identifikasyonu ilk kurtarma ekibinde görev alanlar ile acil personelin korunmasında olduğu kadar yaralının efektif

tedavisi açısından da önemlidir. Bundan sonra yapılacak işlemler, girişimler ve tıbbi müdahaleler ve bunların doğru ve yerinde uygulanmasının da, ajanın doğru bir şekilde tanınması ve saptanmasına bağlı olduğu unutulmamalıdır. Kimyasal silah terörizminin ve tehdidinin her geçen gün arttığı ve değişik KSA'nın kullanılabileceğini göz önüne alırsak, acil müdahale ekibinin bu атаға cevap süresince ajan saptama ve identifiye etmek için uygun yöntemlere sahip olması gerekmektedir. Örneğin Tokyo'da Metroya yapılan sarin gazı saldırısında ajanın sarin olduğu olaydan 3 saat sonra kesinleşip bilgi yayılmıştır. Kimyasal ajanların zamanında deteksiyonu ve bu konuda gerekli uyarının yapılması, aynı zamanda ajanlara karşı koruyucu önlemlerin ve tedavinin uygun ve süratli yapılması açısından da önemlidir ve süratle uygulanmalıdır. KSA ajanları son derece süratli şekilde etki ettiğinden süratle saptanmaları kritik bir konudur.

Deteksiyon işlemlerini iki ana başlık altında inceleyebiliriz:

1. Kimyasal ajan ile kirlenmiş bölgede uygulanabilecek deteksiyon işlemleri (on-site detection)
2. Kimyasal ajan ile bulaşmış örneklerin ileri yöntemlerle deteksiyonu

1. Olay yerinde (on-site) deteksiyon

Bu yöntemler genellikle uygulanması basit, ucuz, kimyasal ajanın uygulandığı alanda yapılan deteksiyon işlemlerini kapsamaktadır. Bu tür dedektörleri de şu başlıklar altında inceleyebiliriz:

a. Nokta detektörleri: Kimyasal ajanın varlığını ortaya koymak için olayın olduğu bölgede deteksiyon yapan cihazlardır. Su ve toprak örneği kullanarak özelleşmiş deteksiyon kitleri ile çalıştırılabileceği gibi, atmosferin monitorizasyonu da mümkün olabilmektedir. Bu detektörler ayrıca kontamine alanın identifiye edilmesinde, toplu korunma alanları ile dekontaminasyonun etkinliğinin monitorize edilmesinde de kullanılabilmektedir.

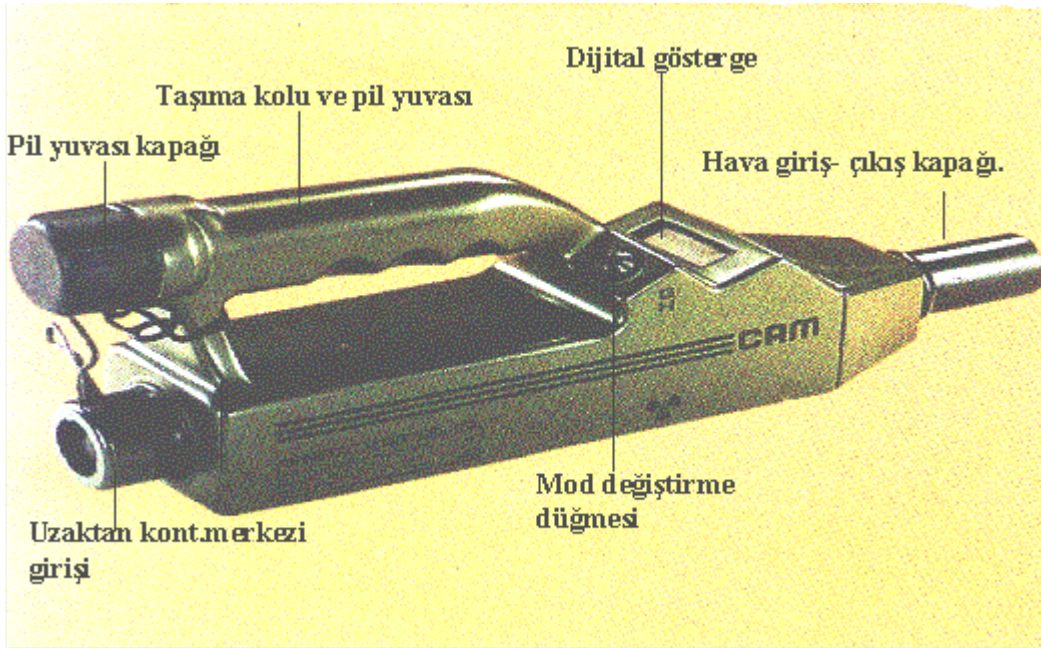
b. Kimyasal ajan deteksiyon kağıtları: Bu kağıt detektörler ancak sıvı kimyasal ajanları tanıyabilmektedir. Kağıt matrikse suspense edilmiş üç adet sensitif indikatör boya bulunmaktadır. Ajan ile teması sonucu 30 saniyede oluşan renk değişikliği gözlenir. Koyu yeşile dönüşüm Vx, sarıya dönüşüm G ajanları , kırmızıya dönüşüm mustardın kullanılmış olabileceğini göstermektedir. Ancak NaOH ve çeşitli petrol ürünleri de aynı değişikliği verebileceğinden bu ajanların varlığının daha ileri yöntemlerle kanıtlanması gerekmektedir.

c. CAM (Chemical Agent Monitor) : Bu detektörler elle kullanılan detektörler olup, alanın, ekipmanın ve personelin kontaminasyonunu monitorize eden cihazlardır(Resim-4). Prensipte olarak iyon mobility spectrometry teknolojisi kullanarak şu alt sınırlarda ajanı saptayabilmektedir:

Sarin	0.03 mg/m ³
Vx	0.1 mg/m ³

Mustard..... 0.1 mg/m³

Likid kristal göstergede barlar halinde ajanlar ve kombinasyonları görülmektedir. Kapalı ortamlarda ve yoğun sigara dumanı, aromatik duman, temizlik malzemeleri, eksoz dumanı ve cephane dumanları gibi yoğun buharlı ortamlarda yanlış okumalar yapabilmektedir. İyon mobility spectrometry, atmosferik basınç altında havanın, reaksiyon bölgesine alınarak, burada örneğin bileşenlerinin iyonizasyonu ve sonuçta düşük enerjili, stabil ve yüklü moleküllerin oluşması esasına dayanmaktadır. Saptanacak maddenin iyonları, bir yüklü tüp içinde hareket etmekte, detektör plakası ile kolizyonu sonucu bir akım oluşturmaktadır. Oluşan akım zamana bağımlı olarak bir çok pikin bulunduğu, o ajana karakteristik bir iyon mobilite spektrumu oluşturur. Yüklü maddenin miktarı ile uyumlu olan spektrumdaki piklerin intensitesi (yüksekliği) mevcut ajanın relatif konsantrasyonunun bir göstergesi olarak ortaya çıkmaktadır. Bu teknoloji genellikle sinir, vezikan ve kan ajanlarını saptamak için mobil detektörlerde kullanılmaktadır.



Resim-4: CAM cihazı (Chemical Agent Monitor)

d. Kimyasal ajan dedektör kiti olarak da bilinen kit, sinir, yakıcı ve siyanojen ajanları saptayabilme ve tehlikeli konsantrasyonlarını tanımlayabilme özelliği bulunan taşınabilen kitlerdir. Bir kimyasal atak sonrası personelin maskesini çıkarabilmesi için ortamın güvenilir olup olmadığını kontrol etmekte de kullanılır. Deteksiyon sınırları olarak G-serisi ajanlar için 0.005 mg/m³, Vx için 0.02 mg/m³, mustard için 3.0 mg/m³, lewisit için 14 mg/m³, hidrojen siyanid için 11 mg/m³ ve siyanojen klorid için 10 mg/m³lük konsantrasyonlara duyarlıdır. Bir askeri birliğin hareketinden önce alanın temizliğini ve birliğin geçeceği yolları kontrol etmek için de kullanılabilir.

e. Kimyasal ajan Su Test Kiti: Bu kit de, su örneklerinde sinir ajanı, mustard, lewisit ve siyanidin tehlikeli düzeylerini kolorimetrik reaksiyona dayanarak saptayabilen dedektörlerdir. Bu dört testi çalışmak için 20 dakika gerekli olup, dedeksiyon sınırları sinir ajanları için 0.02 mg/L iken vezikan ajanlar için 2.0 mg/L, siyanid için 20 mg/L olarak belirtilmektedir.

Kimyasal ajanların deteksiyonu ve identifikasyonu işlemlerinde, ajanın analizine yönelik yapılan örneklemeler ve on-site inspeksiyonlar, bu maddelerin ultrasensitif yöntemlerle saptanması ve organik yapılarının ortaya konulmasına yönelik expertiz-enstrumental analiz laboratuvarlarının oluşturulması ihtiyacını doğurmuştur. Kimyasal savaş ajanını içerdiğinden şüphelenilen ve periferden getirilen her türlü örneğe olası kontaminant olarak yaklaşılmalı ve gerekli koruyucu tedbirler çalışmalar sırasında alınmalıdır. KSA ile bulaşık olabilecek olan numuneye özel koruyucu tedbirler alınarak yaklaşılmalıdır. Ayrıca ajanı saptamak için alınacak numune ve numune alma şekli de özellik arz etmektedir. Analiz edilecek örnekler ileri sistemlerle çalışan cihazlara uygulanmadan önce bir ön işleminden geçirilmelidir. Bu işlemler; homojenizasyon, ekstraksiyon, temizleme (clean-up) ve konsantrasyondur.

Örnekleme (Sampling)

Kimyasal savaş ajanlarının analizlerinde, selektif ve sensitif tanı yöntemlerinin uygulanmasının yanısıra, uygun örnekleme ve örneğin hazırlanma tekniği ile örnek yerinin seçimi ve efektif separasyon tekniğinin saptanması da önemlidir (Resim-5). Örnekleme, identifikasyon işleminde ilk basamak olup örnekleme yerinin seçiminin örnek tipine uygun olması gerektiği de unutulmamalıdır: hava (gaz örneği), sıvı örnek (su, kar, buz) veya katı bir örnek (toprak, toz, kum, filtre materyali) veya biyolojik materyal (ter, idrar, kan).

Örneğin hava ve suyun monitorizasyonunda çok büyük miktar ve hacimlerde örnekler kullanılmalıdır. Örnekleme, saptamak istediğimiz kimyasal ajanın uygulandığı yerden en kısa süre içerisinde alınıp merkezi laboratuvara getirilmesi şeklinde gerçekleştirilmelidir. Hava ve su örneklerinin alınması farklı örnekleme teknikleri ile yapılmakta, ancak örneğin hazırlanması ve analizi büyük benzerlikler göstermektedir. Örneğin hava örnekleri için değişik tipte filtreler, “cold ve liquid trap”ler uygulanırken, büyük miktarda su örnekleri için karbon filtreler veya polimer reçine filtreler kullanılmaktadır. Ayrıca çok daha az miktardaki su örnekleri için ekstraksiyon ve evaporasyon gibi teknikler kullanılabilir. Topraktan alınan örnekler ve biyolojik materyallerden alınan örnekler için çok çeşitli kompleks ve benzer yöntemler bulunmaktadır. Ancak kimyasal ajanların kendilerinin kan ve idrar gibi biyolojik ortamlarda saptanması metabolizmalarının hızlı olması, süratle hidrolize uğramaları nedeniyle oldukça zordur. Örneğin Vx gazı enzimatik veya non-enzimatik olarak insan vücudunda etilmetil fosfonik asit (EMPA) ve kısmen metilfosfonik aside

(MPA) hidrolize olurken, sarin gazı izopropil metil fosfonik aside hidrolize olmaktadır. Yine aynı şekilde kükürtlü mustardın sistemik absorpsiyonundan sonra hızla thiodiglycol'e (2.2'-thiobis-ethanol) hidrolize olduğu, thiodiglycol sulphoxide'in, mustardın major idrar metaboliti olduğu bundan başka içlerinde analizleri yapılan 1.1'-sulphonyl bis (2-(methylsulphinyl) ethane), 1-methylsulphinyl-2- (2- (methylthio) ethylsulphonyl) ethane ve 1.1'-sulphonylbis (2-(methylthio) ethane)'nın da yer aldığı 9 ayrı metabolitinin bulunduğu belirtilmektedir.

Bu açılardan incelendiğinde, örnekleme prosedürünün geliştirilmesi de büyük önem taşımaktadır. Sisteme dayalı temel bir prosedür için primer kriterler olarak şunlar gösterilmektedir:

- 1) Prosedür kimyasal savaş ajanlarının basit bir şekilde deteksiyon ve identifikasyonunu sağlamalıdır.
- 2) Prosedürün çok yüksek bir sensitivitesi olmalıdır ve süratle gerçekleştirilmelidir.
- 3) Mümkünse her laboratuvar ortamında gerçekleştirilebilir olmalıdır, çok pahalı ekipman ve enstrumantasyonu gerektirmemelidir.
- 4) Prosedür daha ileri otomatize edilmiş yöntemlere uygulanabilir olmalıdır.
- 5) Bu prosedür, diğer ileri araştırma yöntemleri ile doğrulanabilmelidir.



Resim-5: Alınan örneklerin analizi

a) Havadan alınan örnekler

Analiz için konsantre edilmek üzere gereğinde binlerce, onbinlerce metre küp havaya gerek duyulabilmektedir. Bunun için bu örneklemeyi yapacak bir sisteme ihtiyaç duyulmaktadır. Aerosol

ve buhar halindeki ajanların konsantre işlemleri; impinger, cold-trapping veya uygun absorban maddelerle gerçekleştirilmektedir.

- Impinger yönteminde, hava, genellikle istenen ajan için iyi bir çözücü olan, ancak uçuculuk özelliği zayıf olan bir sıvı solvent içinden geçirilmekte, daha sonra bu sıvı analiz edilmektedir. Ancak aşırı duyarlı enstrümental analizlerde sekonder konsantre işlemini gerektirmesi ve ajanın dilüsyonuna neden olabilmesi dezavantajları olarak göze çarpmaktadır.

- Cold-trapping yönteminde, hava örneği sıvı CO₂, azot veya sıvı hava ile soğutulmuş trap (tutucu) den geçirilerek konsantre edilmektedir.

- Adsorban maddenin uygulanması işleminde, uygun bir adsorban madde ile doldurulmuş bir tüp içerisinde hava örneği geçirilmekte, daha sonra uygun bir çözücüde veya yüksek ısıda inert bir gaz uygulanmasıyla adsorbe bileşik desorbe edilmektedir. Gaz uygulanması durumunda, elue olan bileşik soğuk tutucu ile muamele edilebileceği gibi, doğrudan soğutulmuş GC (Gaz Kromatografisi) ısıtıcısı içerisinde kolona uygulanabilmektedir. Bu örnekleme işlemi basit bir ekipmanı gerektirmesi, farklı bileşiklere uygunluğu, güvenilirliği ve etkinliği açısından en çok kullanılan şekil olup, hava örneğinin transportu ve korunması açısından da kolaylık arz etmektedir. Örneğin Stuff ve ark., havada kükürtlü ve azotlu mustart ile levisiti saptamak için yaptıkları çalışmada, adsorban materyal olarak tenax denilen tutucu maddeyi kullanmışlar ve bu maddenin doldurulduğu DAAMS tüpünü (depot area air monitoring system) kapiler gaz kromatografiye bağlayarak termal olarak desorbe etmişlerdir. Tenax'dan başka aktif karbon, silikajel ve sentetik polimerler de adsorban materyal olarak kullanılmaktadır. Bu sentetik polimerler arasında Propak N, Chromosorb 102, Amberlite XAD-2, XAD-4 gibi kimyasal ajanlar için uygun olan materyaller sayılabilir.

Desorbsiyon için kullanılan solventler içinde de elüsyon etkinliği en fazla olan etil asetat, dietil eter, aseton ve metanol sayılabilir. Örneğin sarin ve soman gazının analizi için dietil eterin kolaylıkla konsantre edilebildiği belirtilmektedir. Bir örnek matriksi olarak hava örneği; gaz komponentleri, aerosoller, solid partikülleri ve organik materyalleri içerebilmektedir. Genel örnekleme metotları olan trapping, adsorbsiyon ve absorpsiyon bu örnek türü için de geçerlidir.

En önemli hava örnekleme metodu "sorbent" denilen solid materyale adsorbe ettirmek olup, Tenax, XAD-2 sorbentler bu amaç için burada kullanılabilir. Bu materyalin absorbe ettiği hava miktarına göre hava numuneleri düşük, orta ve yüksek hacimli örnekler olarak sınıflandırılabilir. Havadaki sıcaklık ve rutubetin de bu işlem sırasında önemli olduğu unutulmamalıdır.

b) Su numunelerinin örnekleme:

Su numunelerinin kimyasal ajanlarının analizi için, solvent ekstraksiyonu, gaz ekstraksiyonu ve resin trapping yöntemleri, örneğin konsantre edilmesinde en çok kullanılan yöntemlerdendir. Örneklenen

suyun hacmi, örnekleme yeri, örnekleme teknikleri, örnek kabı, örneğin korunma tarzı ve örneğin nakil şekli, örneklemeyi etkileyen faktörler arasında sayılabilir. Bunlardan reçine ile konsantrasyon işlemi, hem örneğin korunması, hem de transportundaki kolaylık açısından en uygun yöntem olup, ilgili maddelerin van der Waals kuvvetleri ile polimerdeki mikroporlarda retansiyonu özelliğine dayanmaktadır. Sonuçta hava numunesinde belirtildiği gibi uygun bir organik çözücü ve termal desorbsiyon ile adsorbe olan organik materyal elue olabilmektedir. Bu reçinelerden en çok kullanılan XAD-4 reçinesi olup n-pentan - metanol (95:5.v/v) çözücüsü ile desorbsiyonu sonucunda GC'de kapiler kolon ile sinir ajanlarının analizi mümkün olabilmektedir.

c) Toprakdan Örnekleme:

Toprak örneklerinin hazırlanması, hava ve su örnekleri ile karşılaştırıldığında daha komplike ve daha zaman alıcı bir işlem olup alınan örnek, hem ajanın kendisi, hem de parçalanma (hidroliz) ürünlerinin elde edilebildiğinden emin olunması için, en az iki farklı çözücü (solvent) ile ekstrakte edilmelidir. Diğer örnekleme yöntemlerinden farklı olarak, toprak örnekleri temizlenme (clean-up) ve ısıtma (oda ısısına getirme) işlemlerinden de geçirilmelidir. Bir kaç kez ekstraksiyon (örnek diklorometan ile) işlemi, ultrasonikasyon ve filtrasyon ile toprak örnekleri analiz için hazırlanır. Vermillion ve ark. toprak örneğinde sinir ajanlarının metabolitlerini iyon değiştirici kromatografi ile saptadıkları çalışmalarında tilsit toprağını kullanmışlar, önce aseton ve sonra su ekstraksiyonu ile örneği analize hazırlamışlardır.

d) Biyolojik materyallerde örnekleme:

Kimyasal savaş ajanlarının süratle metabolize olmaları, genellikle biyolojik materyallerde bu ajanların metabolitleri ve parçalanma ürünlerinin analiz edilebilmesine fırsat vermemektedir. Ancak toksik kimyasal savaş ajanlarını deneysel olarak insanlar üzerinde uygulayıp analizlerini yapmak mümkün olmadığı için genellikle bu analitik çalışmalar hayvan çalışması olarak rapor edilmektedir. Bundan başka insanlarda analizi, İran-Irak savaşında ve Japonya'da Tokyo metrosu'nda kimyasal silah kullanılmasından sonra, alınan kan, idrar ve doku örneklerinde ajanın kendisinin veya metabolitinin retrospektif olarak incelenmesi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Sayılan örnek materyallerinden su ve hava en iyi matris olarak karşımıza çıkarken, ajanların dilüsyon nedeniyle çok düşük konsantrasyonlarında bulunması halinde toprak numunesinin analizi de mümkün olabilmektedir.

2. Kimyasal Savaş Ajanlarının Ve Metabolitlerini Saptayıp İdenfiye Edebileceğimiz İleri Yöntemleri Şu Şekilde Sınıflayabiliriz:

- a. Biosensörler
- b. Enzimatik deteksiyon yöntemleri

c. Spektrofotometrik yöntemler

d. Kromatografik yöntemler

- HPLC
- GC-MS
- İyon kromatografisi

e. Kapiler elektroforez

f. Infrared spektroskopisi

g. NMR spektrometri

h. İmmünolojik yöntemler

a. Biyosensörler:

Biyosensör, bir sistemdeki kimyasal parametreleri, bir optik veya elektriksel sinyale dönüştüren biyolojik algılayıcı elementin bulunduğu analitik bir cihazdır. Bir biyosensörde, biyoreseptör (saptanması istenen maddeyi tanıyabilen biyomolekül) ve transducer (bu tanıma fonksiyonunu ölçülebilen bir sinyale dönüştürebilen kısım) olarak adlandırılan iki komponent bulunmaktadır.

Bundan başka biyosensör teknolojilerinden kimyasal silah ajanları, özellikle sinir gazlarının erken deteksiyonunda kullanılması yönünde çalışmalar da vardır. Sinir ajanlarının özellikle organofosforlu insektisitler ile aynı yapıda olması, bu çalışmalar da kolaylık sağlamıştır. Bu açıdan, Asetilkolinesterazın in vitro ekspresyonu ve bunların organofosfatlar ve karbamat insektisitlerin deteksiyonunda biyosensör olarak kullanımı da mümkündür. Bunun için bovin eritrositi, *Electrophorus electricus*, *Drosophila melanogaster*, *Torpedo californica* ve *Caenorhabditis elegans*'dan enzim ekspresyonu yapılmış, sonuçta *D. Melanogaster*'in *E. electricus*'a göre enzime 8 kat daha duyarlı olduğu, bu duyarlılığın 408. pozisyonundaki bir mutasyona bağlı olarak 12 kat daha fazla olabileceği saptanmıştır.

Bundan başka, organofosfatlı sinir ajanlarının direkt ölçümünü yapabilen bir fiber-optik enzim biyosensörü de geliştirilmiştir. Burada temel element bir naylon membran üzerinde immobilize edilmiş organofosfor hidrolazı olup, bir fiber optik ağın ucuna tutturulmuştur. Burada enzim belli dalga boylarında ışığı absorbe edebilen belirli miktarlarda ürünler oluşturmakta, organofosfat konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak geriye dağılan (yayılan) radyasyon da bir fotomultiplier dedektör vasıtası ile ölçülmektedir. Parathion, paraoxon ve coumaphos ile bu ölçümler denenmiş, 2 µM'lık konsantrasyona kadar dozlar, ölçümler iki dakika gibi kısa bir süre içinde ölçülebilmıştır.

Yine bir başka çalışmada OP sinir ajanlarının direkt ölçümü için yine potansiyometrik enzim elektrodu yöntemine dayanan bir biyosensör geliştirilmiştir. Burada organofosfor hidrolaz enzimi bovin serum albumin ve glutaraldehid ile çapraz bağ yaparak immobilize edilmiş ve bir pH elektroduna bağlanmıştır. Enzimin substratının konsantrasyonu ile orantılı olarak enzimin hidrolizi

ile açığa çıkan proton miktarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Burada en iyi sensitivite ve cevap süresi, pH 8.5'da, 1 mM'lık HEPES tampon içinde çalışan ve 500 IU OPH ile geliştirilmiş sensörde alınmıştır. Yine bu şartlarda 2µM'lık paraoxon, etil paratyon, metil paratyon ve diazinon gibi organofosforlu bileşiklerin ölçülebildikleri saptanmıştır.

Bir başka OP Sinir ajanlarının deteksiyonunda da, rekombinant E.coli hücrelerinin kullanıldığı bir fiber-optik mikrobiyal biyosensör geliştirilmiştir. Burada hücre yüzeyinden OP hidrolaz enzimi eksprese edilerek, enzimin katalizlediği OP hidrolizi sonucu açığa çıkan ürünlerin deteksiyonu esasına dayanmaktadır. Bu sistemin, yüzeylerinde metabolik enzim içeren hücrelerin kullanılması, analit ve ürünlerin hücre membranından geçişlerinde bir direnç oluşturmaması ve enzim purifikasyonunu elimine etmesine bağlı düşük maliyetle olması açısından geleneksel mikrobiyal sensörler ve enzime dayalı sensörlere göre daha avantajlı olduğu belirtilmektedir.

Bir diğer çalışmada ise, OP nörotoksinlerin direkt olarak saptanması için, OP pestisitleri ve bu yapıdaki kimyasal silah ajanların hidrolize edebilen rekombinant E.coli hücreleri kullanılarak bir biyosensör geliştirilmiştir. Burada transducer olarak potansiyometrik bir sistem kullanılmıştır.

Kimyasal silahlara karşı alınması gereken tedbirlerden biri de, mümkün olabildiğince erken tanı ve tedavi ile, etkili bir istihbarat ve bilgi teknolojisinin geliştirilmesi ve bunun uygulanmasıdır. Bu şekilde süratli tanı, ajana karşı etkili bir şekilde tedavinin uygulanabilirliğini sağlayacaktır.

b. Enzimatik Yöntemler

Bu bölümdeki çalışmalar sinir ajanlarına benzer yapıda bulunan organo fosforlu pestisitlerin asetil kolinesteraz enzimini inhibe etme özelliklerine dayanmaktadır. Bu inhibisyon, söz konusu enzimin neden olduğu kolinin oksidasyonu ile oluşan oksijen probu ile monitorize edilmektedir. Burada AchE ile birlikte biyolojik tanıyıcı element olarak choline oxidase (ChO) da kullanılabilir. Achase tek başına kullanıldığında, asetilkolin, asetik asit ve koline hidrolize olacağı için pH değişikliğine dayanan bir deteksiyon işlemi söz konusu iken, ChO ile beraber kullanıldığında kolin, betain ve H₂O₂'lere dönüşeceği için oksijen değişimine dayalı saptama gerçekleştirilecektir.

Bu yöntemde, elektrotlar, enzimlerin, cross-linker membranlar veya elektrotlar yüzeyine tutturulması ile oluşturulmaktadır. Daha stabil ve sensitif analiz için immobilizasyon yöntemi ile çalışma şartları optimize edilir. Bu yöntemde şu basamaklar çalışılmaktadır.

a. Enziminin yerleştirildiği membranların hazırlanması: Enzim yada enzimler foto crosslinkable 2-hidroksi metakrilat (PHEMA) üzerine immobilize edilir. Burada membranlar iki metotla hazırlanır:

- Entrapment
- Kovalent immobilizasyon

b. Enzim aktivitelerinin ölçümü

- c. İmmobilizasyon yönteminin optimizasyonu (AChE/ChO oranının etkisi, Membran özelliğinin (kalınlığı, porositesi) etkisi)
- d. Çalışma şartlarının optimizasyonu (pH ve ısıнын etkisi, Substrat konsantrasyonunun etkisi, Enzim konsantrasyonunun etkisi, İnkübasyon süresi, Lineer çalışma aralığı)
- e. Membranın tekrar kullanılabilirliğinin ve depolama şartlarının test edilmesi.

Sinir ajanlarının enzimatik olarak deteksiyonunda özellikle enzimin immobilize edileceği membranın özellikleri ön plana çıkmaktadır. Burada çapraz bağlama için PHEMA yerine, çeşitli araştırmacılar tarafından glutaraldehit, triethoxysilylpropylamine, polivinil alkol taşıyan styrylpyridinium gibi membranlarda kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda, oluşturulan biosensörün deteksiyon sınırları farklı pestisitler için ortalama 2.0-6.0 mikrogram/L, analiz süresi de 15 dakika olarak bulunmuş. Ancak enzimatik esasa dayalı biyosensör teknolojisinin henüz daha sadece sinir ajanlarına yönelik geliştirilmesi, interferansların çok olması, deteksiyon sınırlarının yüksek olması, ajanın identifikasyonunu yapamamaları gibi nedenler daha ileri deteksiyon ve saptama tekniklerinin kullanılmasını ve oluşturulmasını gerektirdiği gerçeğini ortaya çıkarmaktadır.

c. Spektrofotometrik Yöntemler:

Spektrofotometrik yöntemler, ajanın belli bir reaksiyona tabi tutularak oluşan renk değişikliğinin belli dalga boyunda verdiği absorbansın ölçülmesi esasına dayanan yöntemlerdir. KSA'larının saptanması ve konsantrasyonlarının ölçülmesinde günümüzde popüler olmayan yöntemler olup, özellikle sinir ajanlarına maruz kalmanın bir göstergesi olabilecek kolinesteraz aktivitesinin ölçümünde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden olan Ellman metodu, 10 dakikalık bir analiz süresini kapsamakta olup, en çok uygulanan yöntemdir. Burada substrat olarak kullanılan propionylthiocholine, enzim ile reaksiyona girmekte, oluşan thiocholine'in bir kromojen ile reaksiyonu ile ortaya çıkan 5-thio-2-nitrobenzoic acidin 410 nm.de verdiği absorbans ölçülmektedir. Bir başka spektrofotometrik kolinesteraz ölçümünde ise, serum içerisindeki asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi, örnek içindeki asetilkolinin pH 7,8'de hidrolizi sonucu oluşan asetik asidin, m-nitrofenol gibi bir asid-baz indikatörü yardımıyla oluşan renk değişimine bağlı olarak ölçümü prensibine dayanan bir yöntem de kullanılmaktadır. Bu yöntemde substrat olarak asetilkolin klorid kullanılıp, ölçüm 420 nm'de yapılmaktadır.

Kolinesteraz ölçümünden başka kanda siyanidin ve hava örneklerinde fosgenin düzeylerinin saptandığı yöntemleri içeren literatürler de mevcuttur.

d. Kromatografik Yöntemler:

Kromatografi, kimyasal bir karışımı oluşturan farklı yapıdaki maddelerin birbiriyle karışmayan iki faz arasındaki dağılım dengelerini ya da seçici etkileşimlerine dayanarak ayrılmasını sağlayan, aynı

zamanda bu maddelerin nitel, nicel analizlerini gerçekleştiren temel bir işlemdir. Günümüzde kimyasal silahların saptanmasında en sık kullanılan yöntemlerden olan kromatografi tekniğinin primer analitik unsurları; örnek hazırlanması, kromatografik ayırıştırma, deteksiyon (saptama), identifikasyon ve miktarlandırma şeklinde tanımlanabilir.

- Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

HPLC, kimyasal bir karışımı, öncelikle sıvı bir solvent içinde çözünmüş bileşenlerini yüksek basınç altında bir kolondan geçirerek, ayırmak için kullanılan bir kromatografi tekniğidir (chroma = renk, graffein = yazmak). Karışımda bulunan bileşenler, sabit faz denilen (kolon) boyunca mobil faz aracılığı ile taşınırlar. Bileşenlerin polarite, moleküler büyüklükleri ve elektriksel yüklerinin neden olduğu, taşınma hızlarındaki farklılığa bağlı olarak, ayırım sağlanır.

Sipponen 1987 yılında yaptığı bir çalışma ile bir LiChrosorb RP-18 kolon ve UV detektör kullanarak kolinesteraz inhibisyonu reaksiyonu esasına dayanan hava ortamından aldığı örneklerde sarin, soman ve tabunu HPLC ile saptayabilen bir yöntem geliştirmiştir. İnsan serum Achase'nın kullanıldığı yöntemde sırasıyla sarin, soman ve tabunun deteksiyon limitleri ve lineer aralıkları; 0.02 ng ve 0.02-1.0 ng, 0.01 ng ve 0.01-0.5 ng, 0.06 ng ve 0.06-3.0 ng olarak bulunmuştur.

Bir başka çalışmada, Vermillion ve ark., topraktan aldıkları örnekleri çeşitli ekstraksiyon işlemlerinden geçirerek ve 250 µl.lik bir enjeksiyon hacmi kullanarak, iyon değiştirme esasına dayanan bir yöntem ile sarin gazının parçalanma ürünü olan IMPA (isoprpyl methylphosphonic acid) ve MPA'nın (methylphosphonic acid) 400 ng/g konsantrasyonunda değerlerini saptamışlardır. Biyolojik örneklerde de KSA'larının HPLC sistemi kullanılarak deteksiyonu, Dangi ve ark.nın çalışmaları arasında bulunmaktadır. Burada araştırmacılar, solid faz ekstraksiyonu ve reversed-faz HPLC'yi kullanarak, ciltlerine 169 mg/kg olacak şekilde sülfür mustard uygulanan Wistar ratlardan aldıkları kanlarda 5.8nci dakikada kükürtlü mustardın pikini almışlardır. Burada çalışma Polygosil C₁₈ kolon ve UV detektörü ile yapılmış, 10 µl.lik örnek hacmi ile deteksiyon limiti 30 µg/ml olarak bulunmuştur.

Yine bir başka çalışmada nitrojen mustardın antikanser ilaç olarak düzeyleri, plazma örneklerinin diethylthiocarbamic acid (DDTC) ile derivatizasyonu ile ve 100 µl.lik bir enjeksiyon hacmi kullanılarak ölçülmüş, diode-array dedektör ve µBondapak C18 10 µm partikül genişliğinde kolon kullanılmıştır. Çalışmanın deteksiyon limiti 0.5 ng/ml, CV %1.5, mustardın retansiyon süresi 13.1 dakika olarak bulunmuştur.

Mustard ve sinir ajanlarından başka, kan zehirlerinin miktarlarının ölçülmesinde de HPLC'den yararlanılmıştır. Toida isimli Japon araştırmacı, floresans dedektörü (ex. 583 nm, em. 607 nm) kullanarak, siyanid ve metaboliti olan tiyosiyanatın eritrosit içi, plazma konsantrasyonlarını saptamıştır. 20 µl.lik bir ejeksiyon hacminde siyanid ve tiyosiyanatın saptanma aralığını sırasıyla 1-200 pmol ve 2-300 pmol bulurken, deteksiyon sınırını her iki anyon için 0.4 pmol olarak bulmuştur.

Ancak yakın zamanda kurulan bir yöntem ile tam kan örneklerinde siyanid 0.002 µg/ml'e kadar detekte edilebilmektedir. Oluşan hidrosiyanik asit, 2,3 naphtalenedialdehyde ve taurine ile reaksiyona tabi tutulmakta, oluşan 1-cyano-2- benzoisoindeole türevlerinin florometrik HPLC ile ölçülmesiyle 0.002-5 µg/ml aralığında cyanide iyonlarının ölçümü mümkün olabilmektedir.

- Gaz Kromatografisi (GC)

GC , bir kolon aracılığıyla, bir gaz karışımı ve mobil fazı kullanarak, bu karışımın komponentlerine ayrılmasını sağlayan bir süreçtir. Bu ayırım, karışımdaki bu maddelerin gaz basınçlarındaki relatif farklılıklarından ve kolonla olan etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır.

Yüksek basınca sahip bir madde daha çabuk uçacağı için diğer maddelere göre daha çabuk absorpsiyon söz konusu olacaktır. Kolondan separe olan madde, detektöre gidecek bu da detektörde pik şeklinde bir sinyal oluşturacaktır. Pik boyutları detekte edilmesi istenen maddenin miktarı ile orantılı olup miktar tayininde kullanılabilecektir. GC teknikleri iki kategoride incelenebilir:

- 1- Gaz- solid krom. (GSC)
- 2- Gaz-sıvı krom. (GLC) (kapiler kolon)

Yüksek sensivite ve spesifitesi nedeniyle GC-MS, kimyasal savaş ajanlarının ve metabolitlerinin saptanması ve miktarlarının analiz edilmesinde en uygun ve sıklıkta kullanılan yöntemdir. GC, bir karışımda bulunan komponentlerin (gaz halinde) hareketli inert gaz (mobil faz kısmı) ile sabit faz (kapiler kolon) arasındaki partisyonu sonucu seperasyonunu sağlayan bir tekniktir. MS, ise GC veya LC'de elde edilen bilinmeyen maddelere ait piklerin bilinen bir referans spektrumuna göre kütle spektrumlarının ve organik yapılarının ortaya konmasını sağlayan işlemdir. GC'de örnekler uçucu bir solventin ekstraksiyonuna tabi tutulurlar. Isıtılan enjektör kısmından uygulanan numune inert taşıyıcı bir gaz vasıtasıyla kolona taşınır, kolondan ilgili maddenin geçişi sırasında oluşturduğu sinyal detektörden okunur.

Çeşitli ekstraksiyon ve derivatizasyon (türevlendirme) işlemlerinden geçtikten sonra sisteme verilen örnek içinde bulunan, saptamak istediğimiz maddeye ait pik retansiyon süresi çeşitli standartlar referans alınarak saptanır. Ancak buna rağmen analit identifikasyonu, o maddeye ait yapısal bilginin, MS veya FT-IR gibi komplike detektörler ile ortaya konması ile mümkün olmaktadır.

Bir başka teknik de, tandem MS (MS/MS) olup, ilk MS analizinde ilgili molekül veya iyonun, bir kolizyon chamber'da fragmentasyon için ayırımı sağlanmakta, oluşan sekonder molekül ikinci bir MS analizine tabi tutulmaktadır (manyetik veya quadropol MS). Primer MS ile separasyon sağlandığı için MS/MS, kompleks bileşiklerin direkt analizinde rahatlıkla kullanılabilmektedir.

Gerek organanofosforlu insektisitlere benzer yapıdaki sinir ajanlarının kendisinin, gerekse bunların polar degradasyon ürünlerinin saptanması için gaz kromatografisi ve/veya MS'de çalışılmış pek çok

yöntem tanımlanmıştır. Bu yöntemler herhangi bir askeri alanda veya terörist saldırısında kullanılmış kimyasal savaş ajanlarının identifikasyonuna yönelik olabileceği gibi, KSS'de üretimi, depolanması ve kullanımı yasaklanan bileşiklerin o ortamda bulunup bulunmadığının verifikasyonu amacıyla da uygulanabilmektedir. Bu amaçla TNO Laboratuvarlarından Degenhardt-Langelaan ve ark., su örneklerini XAD-4 ile ekstrakte ettikten sonra, 200 µl gibi büyük bir enjeksiyon hacmi; sırasıyla FID ve TID detektörlere bağlı kapiler silika kolon (50 m x 0.32 mm I.D., 0.4 mm, Chrompack)'dan geçirerek sarin, soman, tabun ve Vx gazları ile bir metabolit olan DFP 'a(diisopropyl phosphorofluoridate) ait piklerin gayet efektif bir şekilde separe olduğunu ortaya çıkarmışlardır.

Bir başka çalışmada da, Fransız Erics Bonierbale, sinir ajanlarından Vx gazı ve onun P-S bağı hidroliz ürünü DPAT'ı (diisopropylaminoethane thiol) rat plazmasından ekstrakte ederek, saptayıp, miktarlarını GC'de ölçebileceğimiz süratli bir yöntem geliştirdi. Erkek Wistar ratlardan (200-250 g) aldıkları plazma örneklerinde Vx ve DPAT'yi inkübe edip, GC-MS'den identifiye etmişler. Sonuçta Vx'i 10-300 mg/ml (CV %2.5) ve DPAT'yi 2.5-100 mg/ml (CV %1.8) linearite aralığında saptayıp ölçebilmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan yöntemin, Vx gazını ölçebilme alt sınırı 0.06 µg/ml olarak bulunmuştur.

Şu anda bilinen en güçlü sinir ajanı olan, 10 mg.min / m³lük LD₅₀ inhalasyon dozu ve HCN gazından daha güçlü olan Vx'in saptanmasının, kimyasal instabilitesi açısından zor olduğu belirtilmektedir. Katagi ve ark., Vx'in, ethylmethylphosphonic acid (EMPA) ve kısmen de methylphosphonic acid'e organizmada metabolize olmasından yola çıkarak, polar ve non-volatile EMPA'nın GC-MS ile identifikasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Burada alınan kan örneğinin serumunda da proteinizasyon, ekstraksiyon ve MTBSTFA + %1 t-BDMS derivatizasyonu işlemlerinden sonra, reaksiyon karışımından 1 µl'lik bir örnek hacmi GC-MS sistemine uygulandı.

Sinir ajanlarının hidroliz ürünlerinin saptanmasına yönelik bir başka çalışmada yine Kataoka ve ark. tarafından 1998 yılında toprak örnekleri kullanılarak yapılmıştır. Sinir ajanları, sarin, soman, tabun ve Vx ajanları, metil-fosfor bağları içeren ve doğada hiç bulunmayan karakteristik hidroliz ürünlerine (alkil metilfosfonat'a) dönüşürler.

Sarin ----- İMPA ----

Vx ----- EMPA ---- MPA

Soman ----- PMPA ----

Tabun ise farklı bir parçalanma süreci izlemektedir. Bu ürünlerin konsantrasyonları oldukça düşük olup, bu maddeler için söz konusu çalışmada TBDMS ile derivatizasyonun en uygun metod olduğu bulunmuştur. Alınan toprak örnekleri katyon değiştirici reçine yardımıyla ekstrakte edilip, derivatizasyon işleminden sonra GC-MS'e verilerek tersiyer-butildimetilsil ile reaksiyona tabi

tutulmuş hidroliz ürünlerinin deteksiyonu yapılmıştır. Ayrıca bu ürünlere metal katyonların ve desalting işlemlerinin etkisi de araştırılmıştır.

Gerek 1984'de İran-Irak savaşında, gerekse Japonya'da Aum Shinriyko mezhebine bağlı terörist bir gurubun Tokyo metrosuna (1995) ve Matsumoto şehrine kimyasal silah saldırısında bulunması, bu ajanlara maruz kalanlardan alınan örneklerin retrospektif olarak analizini ve çeşitli yöntemlerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Martine Polhuiz (TNO) ve ark., Tokyo olayı sonrası 14, Matsumoto'dan da 7 kimyasal silah yaralısının kan örneklerini toplayarak, bu örneklerden sarini detekte etmişlerdir. Oksim tedavisi almadan hastalardan elde edilen serum örneklerinin SepPak C18 cartridge'den etil asetatla elüsyonu ile sarinin solid-faz ekstraksiyonunu yapmışlardır. Daha sonra 3 µl'lik örnek, CP sil 8 CB kolon ve alkali flame detector içeren GC sistemine enjekte edilerek, oluşan sarinin kantitatif analizi yapılmıştır. Tokyo'daki hastalardan alınan örneklerin sadece birinde sarin gazı saptanmazken, diğer kanlarda 0.2-4.1 ng/ml değerleri arasında sarine rastlanmıştır. Aynı şekilde, Matsumoto yaralılarının sadece 2'sinde 2.7 ve 1.8 ng/ml lik konsantrasyonlarda sarin gazı bulunmuştu.

Groenewold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, toprak örneğinden izole edilen Vx ajanının mg dozlarında ion-trap-secondary ion mass spektrometry (IT-SIMS) ile analizini gerçekleştirmişlerdir. Özellikle toprak örneklerinde Vx'in küçük bir fraksiyonu uçucu özellik gösterirken, büyük bir kısmı solid yüzeylerde adsorbe olmuş şekilde bulunmaktadır. Bu yüzden matrix'ten ayrılmış kısmın GC/MS, ve özellikle ammonia kimyasal iyonizasyon ile analizini, Vx ve nötral parçalanma ürünlerinin saptanmasında efektif olduğu belirtilmektedir. Özellikle IT-SIMS tekniğinde, spesifik kütle aralığına sahip sekonder iyonların selektif akümüasyonu söz konusu olup, ilgili molekülün saptanması için gerekli iyon parçacıklarını oluşturmak için iyonların disosiyasyonu gerçekleştirilmektedir. Bu yaklaşım sülfidlerin ve organo fosfatların pozitif ve negatif iyon modlarında deteksiyonu mümkün olabilmektedir. Sonuç olarak toprak partiküllerinin katyon SIMS spektrometrisinde Vx'in özellikle m/z 268-128 ve 86'da abondan olduğu, buralarda amonyum katyonu oluşturmak için molekülün fragmentasyona uğradığı, bu fragmentasyon projesinin MS/MS deteksiyonu için kullanılabileceği rapor edilmektedir.

Retrospektif analizlerin bir başka örneği de, Hollanda TNO Laboratuvarlarından Wils ve ark. tarafından 1984 İran-Irak savaşı sonrası, Hollanda ve Belçika'da çeşitli hastanelere başvuran İranlı askerlere uygulanmıştır. Mustard (2,2'-dikloroetilsülfid) gazının major uriner metabolitlerinin, glutatyon konjugatları ve serbest veya konjuge formundaki thiodiglycol olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle, Wils ve arkadaşları tarafından, Avrupada'ki hastanelere başvuran İranlı yaralıların idrar örnekleri toplanarak, bu örneklerdeki, mustarda maruziyetin bir göstergesi olan thiodiglycol konsantrasyonları analiz edildi. Alınan idrar örnekleri, enzimatik hidroliz sonrası, SepPak C₁₈ kartuşlardan geçirildi. Daha sonra eluent Tenax-GC adsorbsiyon tüpünden geçirildi. Adsorbsiyon

tübü GC-MS sistemine bağlanarak, numunenin kromatografik separasyonu sağlandı. Sonuçta, İranlı yaralılarından 3-140 ng/ml oranında değişen konsantrasyonlarda idrar thiodiglycol düzeyleri saptandı.

Vycudilik ise, İran-Irak savaşından 1 hafta sonra Avusturya'ya getirilen iki İranlı askerin idrarında mustard gazını (bis (2-chloroethyl) sulphide) kantitatif olarak saptamıştır. Vycudilik, idrarı dietileter ile ekstrakte ettikten sonra, organik kısmını evapore etmiş, kalan rezidüyü metilen klorid de çözmüş ve silika jel kullanmıştır. Diğer taraftan bis (2- kloroetil) sülfiti hidroliz ederek, sikloheksan ile ekstrakte ettikten sonra, GC-MS ile analizini yapmıştır. Kütle spektrumunda mustardın 109 ve 158 m/z 'de iki yoğun pik çıkardığı, mustardın deteksiyon limitinin 10 ng/ml olduğu bulunmuştur. Söz konusu iki hastada mustardın idrar konsantrasyonları 1.5 ng/ml ve 1.0 ng/ml olarak saptanmıştır.

Mustardın analizine yönelik GC-MS ile yapılan bir başka çalışmada da, 1985'de Münih'de yoğun bakım ünitesinde vezikan ajan saldırısına maruz kalmış bir İran'lı askerin pnömoni sebebiyle ölmesi üzerine retrospektif olarak aldıkları doku örnekleri ve vücut sıvılarında mustardın ([bis(2-chloroethyl)sulfide]) konsantrasyonları saptanmıştır. Çalışmada alınan abdominal yağ dokusu homojenize edilerek, oluşan homojenat diklorometan ile ekstrakte edilmiştir. MS'de mustarda ait moleküler iyon piki 158 m/e'de, baz piki ise 109 m/e'de saptanırken, beyinde 10.7, CSF'de 1.9, karaciğer dokusunda 2.4, böbrekte 5.6, dalakta 1.5, akciğerde 0.8, kasda 3.9, yağda 15.1, cilt dokusunda 8.4, subkutanöz yağ dokusu + ciltte 11.8, kanda 1.1 ve idrarda limitin altında mg/dokunun yaş ağırlığının kilogramı biriminde olacak şekilde konsantrasyonları bulunmuştur.

Bir başka çalışmada, ratlara İV olarak sülfür mustard (SM) verilerek (2-propanol çözeltisi içinde 10 mg/ml), daha sonra alınan heparinize kanlardan GC-MS ile mustardın (2,2'-dichlorodiethyl sulphide) kantitatif analizi için yöntem geliştirmişlerdir. GC'de silika kapiler kolon ve flame iyonizasyon detektör kullanılırken, MS'de iyon kaynağı ısısı 200 C, elektron enerjisi olarak 70 eV, iyonizasyon akımı 200 µA, interfaz ısısı 220 C olarak ayarlanmıştır. Enjeksiyon sonrası alınan kanlarda SM'in 8 saat sonra dahi detekte edilebileceği, bu yöntemle 5-300 µg/ml aralığında 45 ekstrakte edilmiş mustardı saptayabileceği bildirilmektedir.

Yine aynı şekilde Chemical Defense Establishment'den Robin Black, ratlardan, İV sülfür mustard verdikten sonra aldıkları idrar örneklerini, pentafluorobenzoyl chloride ile derivatize ettikten sonra GC-MS sistemine uygulamış ve mustard metaboliti olan thiodiglycol sülfoksitin tayinini yapmıştır. Aynı araştırmacı, makalesinde sülfür mustardın laboratuvarında saptanabilen dokuz idrar metabolitinin bulunduğu bahsederken, GC-MS kullanarak bu metabolitlerden ikisinin analizini [1,1'-sulphonylbis[2-(methylsulphonyl)ethane] ve 1- methylsulphonyl – 2 - [2-(methylthio) ethyl sulphonyl]ethane] uygulamış, bu çalışmanın deteksiyon sınırını 1 ml.lik bir idrar için 2 ng/ml olarak bulmuştur.

Stuff ve ark. da, DAAMS tüp denilen Tenax adsorban maddeyi ihtiva eden bir tüp ile aldıkları hava örneğini bir kapiler GC sistemine termal olarak desorbe etmişler ve flame fotometrik dedektörü kullanarak numune içerisindeki nitrojen mustardı (HN-1) ve onun bir türevi olan tris-(2-chloroethyl)amine (HN-3) maddesini Restek RTX-5 amine, 30 m x 0.25 mm'lik kolona uygulayarak analiz etmişlerdir.

Sinir ajanları ve mustardan başka Gaz Kromatografisi, boşucu gazlardan olan fosgenin analizi için de kullanılmıştır. Hendershott isimli bir araştırmacı fosgenden başka çevre için toksik olabilen 10 kimyasalı saptayabildiği yöntemde, alev iyonizasyon dedektörünü kullanmış ve örnek hacmi başına 0.3 µg'lık fosgen konsantrasyonunu ölçebilmiştir.

KSA'larının saptanmasında en çok kullanılan kromatografik yöntemlerden başka, **Kapiler elektroforez**, Infrared spektroskopi, NMR spektrometri gibi teknikler de kullanılmaktadır. Ancak bu teknikler, oldukça, pahalı, zor ve büyük bir ekipman ve yetişmiş eleman gerektirdiği için çok sıklıkla kullanılmayıp, gerektiğinde alternatif yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin Thomas Rosso, toprak ve su örneklerinde sinir ajanlarının yıkım ürünleri olan ve daha önce açılımları belirtilen MPA, EMPA, IMPA ve PMPA'nın analizini kapiler iyon elektroforezi ve conductivity detector kullanarak 10 µg/ml'ye kadar gerçekleştirmeyi başarmıştır.

KSA'larının **infrared spektroskopi** (İS) ile saptanması da söz konusudur. Elektromanyetik spektrumun 2.5-25 µm.lik infrared bölgesi özellikle gaz halindeki moleküllerin identifikasyonu için uygun bir bölge olup, molekülden infrared radyasyonun geçmesiyle, gaz molekülünün vibrasyonel yapısına özgü dalga boyunda bir soğurulma olacaktır. Özellikle bunlardan, bir İS yöntemi olan **FT-IR (Fourier Transform Infrared) Spectrometry** tekniği ile de su örneğinde KSA'ların analizine yönelik yapılan çalışmaları içeren yayınlara rastlanmaktadır. FT-IR, GC ile ayırımları yapılan bileşikler, identifiye edebilen bir teknik olup, ayırım sonrası örnek içinden IR ışığının geçtiği bir kanaldan geçirilmektedir. Oluşan enerjinin adsorbsiyonu devamlı taranan bir sinyal olarak monitorize edilmektedir. Elde edilen taramalardan ve sinyalleri, alınan spektrumun sinyal / gürültü oranını değerlendiren Fourier transform ile maipule edilmektedir. Bu yöntemin uygulandığı bir çalışmada, Braue ve ark. su örneklerinde tabunu (0.3 mg/ml), sarin ve somanı (0.2 mg/ml) analiz etmişlerdir.

NMR spectrometry yöntemi de NMR solventleri ile çözülebilen tüm bileşiklerin analizini yapabileceğimiz bir yöntem. KSA'larının identifikasyonu ve saf veya bir bileşik içerisindeki yapılarının ortaya konulması için ³¹P, ¹⁹F, ¹H ve ¹³C spektrumu gibi spektrumlar kullanılmaktadır. Özellikle fosfor atomunda kaynaklanan 1-3 bağlarının yapısal özelliğinin ³¹P NMR spectrometry ile ortaya konması günümüzde özellikle kısmen dekompoze olmuş örneklerde sinir ajanlarının saptanmasında alternatif olarak kullanılan bir yöntemdir.

e. İmmunolojik Yöntemler:

KSA'larının deteksiyonu ve identifikasyonunda immünolojik yöntemlerin kullanılması son zamanlarda giderek artmakta ve bu konu üzerinde çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir. Bu yöntemler, ölçülecek antijen olan ajanın, bu antijene karşı oluşturulmuş antikorlarla meydana getireceği reaksiyona dayanmaktadır. Sonuçta immün reaksiyon gerçekleştirildiğinde antibody fraksiyonunda bulunan immünolojik aktivite ölçülmekte ve standartlara göre ajanın miktar tayini yapılmaktadır.

Özellikle sinir ajanlarından somanın saptanması için immünolojik yöntemler oluşturulmuş olup, bunlardan birisinde monoklonal antikorlar kullanılarak ELISA ile soman saptanması gerçekleştirilmiştir. Burada somanın metil fosfonik asit türevi olan p-aminofenil 1,2,2-trimetilpropildiestere karşı oluşturulan 5 adet monoklonal antikor yardımıyla 492 nm.de somanın identifikasyonu yapılmış. Sonuçta, sarine karşı çok az, VX ve tabuna karşı hiç çapraz reaksiyon gözlenmemiş ve soman çeşitli ortamlarda (tavşan serumu, süt, içme suyu, vs.) 1.3×10^{-6} – 2.0×10^{-6} mol/L arasında değişen konsantrasyonlarda saptanabilmiştir.

Bir başka immünolojik çalışmada da, somanın pinocolyl grubuna karşı geliştirilmiş Mab F7147 monoklonal antikorunun in vitro olarak inhibe edilen asetilkolinesteraza spesifik olarak bağlanması reaksiyonuna dayalı bir enzim immunoassay (EIA) geliştirilmiştir. Bu çalışma ile 25 µl.lık bir örnekte 8 pg.a kadar soman düzeyinin saptanabildiği görülmektedir.

Sinir ajanlarından başka, mustardın saptanmasına yönelik immünolojik yöntemler de geliştirilmiştir. Benschop ve ark. 1980-1988 arasında süregelen İran-İrak savaşında sülfür mustarda maruz kaldığını düşündüğü iki kimyasal silah yaralisından 22 ve 26 gün sonra kanlarını alarak geliştirdiği immunokimyasal yöntem ile ajanın analizini yapmıştır. Burada keyhole limpet hemocyanine bağlı N7-(2-hydroxyethylthioethyl)-guanosine-5'-phosphate'a karşı, mustarda maruziyetin ardından DNA'da oluşan major yapılardan (adduct) olan N7-(2-hydroxyethylthioethyl)-2'-deoxyguanosine'i de spesifik olarak tanıyabilen, geliştirilmiş monoklonal antikorlar yardımıyla kükürtlü mustardın kronik dönemde etkili olup olmadığı ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. 22 gün sonra kan alınan yaralıda 10^8 nükleotidde N7-guanine adduct sayısı lenfosit ve granülositlerde sırasıyla 27 ve 20 olarak sayılırken, kan örneği 26 gün sonra alınan da 54 ve 19 olarak sayılmıştır. Saptanan mustard konsantrasyonu da ilk hastanın lenfositlerinde 0.22 µM, granülositlerde 0.16 µM iken, bu değer ikinci hasta için 0.43 µM ve 0.15 µM' idi.

Kaynaklar (deteksiyon)

1. Benschop, H.P., vander Schans, G.P., Noort, D., Fidler, A., Mars-Groendijk, R.H., de Jong, L.P.A: Verification of Exposure to sulfur Mustard in two Casualties of the Iran-Iraq Conflict. *J.Anal.Toxicol.*, 21:249-251, 1997.
2. Black, M.R., Read, R.W.: Methods for the analysis of Thiodiglycol Sulphoxide, a Metabolite of Sulphur Mustard, in Urine Using Gas Chromatography- Mass Spectrometry. *J.Chromatogr.*, 558: 393-404, 1991.
3. Black, M.R., Clarke, R.J., Read, R.W.: Analysis of 1,1'-sulphonylbis(2-(methyl sulphanyl) ethane) and 1-methylsulphanyl-2-(2-(methylthio) ethylsulphonyl) ethane, metabolites of sulphur mustard, in urine gas chromatography-mass spectrometry. *J.Chromatogr.*, 558:405-414, 1991.
4. Bonierbale, E., Debordes, L., Coppet, L.: Application of Capillary Gas Chromatography to the Study of Hydrolysis of the Nerve Agent Vx in Rat Plasma. *J.Chromatogr. B.*, 688:255-264, 1997.
5. Braue, E.H., Panella, M.G.: FT-IR Analysis of Chemical Warfare Agents in Aqueous Solutions. *Applied Spectroscopy*, 44: 1513-1520, 1990.
6. Cooper, J.C., Hall, E.A.H.: The Nature of Biosensor Technology. *J.Biomed.Eng.*, 10:211-219, 1988.
7. Cummings, J., McLellan, A., Smyth, J.F., Farmer, P.B.: Determination of Reactive Nitrogen Mustard Anticancer Drugs in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography Using Derivatization. *Anal.Chem.*, 63: 1514-1519, 1991.
8. Dangi, R.S., Jeevaratnam, K., Sugendran, K., Malhotra, R.C., Raghuveeran, C.D.: Solid-phase extraction and reversed-phase high-performance liquid Chromatographic determination of sulphur mustard in blood. *J.Chromatog.*, 661:341-345; 1994.
9. Dangwall, S.K.: A Spectrophotometric Method for Determination of phosgene in Air. *Industrial Health*, 32:41-47, 1994.
10. Degenharolt-Langelaan, C.E.A.M., Kientz, C.H.: Capillary Gas Chromatographic Analysis of Nerve Agents Using Large Volume Injection. *J.Chromatogr. A*, 723:210-214, 1996.
11. Drasch, G., Kretschmer, E., Küuert, G., von Mayer, L.: Concentrations of Mustard Gas (Bis(2-Chloroethyl)Sulfide) in the Tissues of a Victim of a Vesicant Exposure. *J.Forens.Sci.*, 32 (6): 1788-1793, 1987.
12. Erhard, M.H., Jüngling, A., Schöneberg, T., Szinicz, L., Lösh, U.: A Homogeneous Immunological Detection System for Soman Using the In Vitro Protection of Acetylcholinesterase by a Monoclonal Antibody. *Arch. Toxicol.*, 67:220-223, 1993.
13. Felsher, D., Wulfmeyer, M.: A New Specific Method to Detect Cyanide in Body Fluids, especially Whole Blood By Fluorimetry. *J.Anal.Toxicol.*, 22(5): 363-366, 1998.
14. Groenewold, G.S., Appelhans, A.D., Gresham, G.L., Olson, J.E.: Analysis of Vx on soil Particles Using Ion Trap Secondary Ion Mass Spectrometry. *Anal.Chem.*, 71: 2318-2323, 1999.
15. Hendershott, J.P.: The Simultaneous Determination of Chloroformates and Phosgene at Low Concentrations in air Using a Solid Sorbent Sampling-Gas Chromatographic Procedure. *Am.Ind.Hyg.Assoc.J.*, 47(12): 742-746, 1986.
16. Kaplan, L.A.(Ed.): *Methods in Clinical Chemistry*, 1st Edition, St.Louis, The C.V. Mosby Company, 1987, p.161-169.
17. Katagi, M., Nishikawa, M., Tatsuna, M., Tsuchihashi, H.: Determination of the Main Hydrolysis Product of o-ethyl-S-2-diisopropylaminoethyl methylphosphonothiolate, ethyl methylphosphonic acid, in Human Serum. *J.Chromatogr.B*; 689:327-333, 1997.
18. Kataoka, M., Tsunoda, N., Ohta, H., Tsuge, K., Takesako, H., Seto, Y.: Effect of cation exchange pretreatment of aqueous soil extracts on the gas chromatographic mass spectrometric determination of nerve agent hydrolysis products after tert.-butyldimethylsilylation. *J.Chromatogr.A*, 824:211-221, 1998.
19. Moissonneuse, A., Callebat, I., Debordes, L., Coppet, L.: Specific and sensitive quantitation of 2,2'-dichlorodiethyl sulphide (sulphur mustard) in water, Plasma and Blood: Application to Toxicokinetic Study in the Rat after intravenous Intoxication. *J.Chromatogr.*, 583: 155-165, 1992.

20. Mulchandani, A., Kaneva, I., Chen, W.: Biosensor for direct determination of organophosphate nerve agents using recombinant *Escherichia coli* with surface-expressed organophosphorus hydrolase. 2. Fiber-optic microbial biosensor. *Anal.Chem.*, 70(23): 5042-6, 1998.
21. Mulchandani, P., Mulchandani, A., Kaneva, I., Chen, W.: Biosensor for direct determination of organophosphate nerve agents.1. Potentiometric enzyme electrode. *Biosens. Bioelectron.*, 14(1): 77-85, 1999.
22. Mulchandani, A., Pan, S., Chen, W.: Fiber-optic enzyme biosensor for direct determination of organophosphate nerve agents. *Biotechnol.Prog.*, 15 (1): 130-4, 1999.
23. Polhuijs, M., Langenberg, J.P., Benschop, H.P.: New Method for Retrospective Detection of Exposure to Organophosphorus Anticholinesterases: Application to Alleged Sarin Victims of Japanese Terrorists. *Toxicol.Appl.Pharm.*, 146: 156-161, 1997.
24. Rainina, E.I., Efremenco, E.N., Varfolomeyev, S.D., Simonian, A.L., Wild, J.R.: The development of a new biosensor based on recombinant *E.coli* for the direct detection of organophosphorus neurotoxins. *Biosens. Bioelectron.*, 11 (10): 991-1000, 1996.
25. Rosso, T.E., Bossle, P.C.: Capillary ion electrophoresis screening of nerve agent degradation products in environmental samples using conductivity detection. *J.Chromatogr. A*, 824: 125-134, 1998.
26. Sidell, F.R., Takafuji, E.T., Franz, D.R.: Chemical Defense Equipment. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Office of the Surgeon General, Bethesda, Maryland. 1997, p.377-383.
27. Sipponen, K.B.: Detector for Organophosphorus Compounds in Liquid Chromatography Based on the Cholinesterase Inhibition Reaction. *J.Chromatogr.*, 389: 87-94, 1987.
28. Stuff, J.R., Cheicante, R.L., Durst, H.D., Ruth, J.L.: Detection of the Chemical Warfare Agents bis-(2-chloroethyl) ethylamine (HN-1) and tris-(2-chloroethyl) amine (HN-3) in air. *J.Chromatogr. A*. 849: 529-540, 1999.
29. Toida, T., Togawa, T., Tanabe, S., Imanari, T.: Determination of Cyanide and Thiocyanate in Blood Plasma and Red Cells by High-Performance Liquid Chromatography with Fluorometric Detection. *J.Chromatog.*, 308: 133-141, 1984.
30. VERIFIN, Trace Analysis of Chemical Warfare Agents. 1.An Approach to the environmental Monitoring of Nerve Agents, The Ministry for Foreign Affairs of Finland, Helsinki, 1981-1994.
31. Vermillion, W.D, Crenshaw, M.D.: In-line Respeciation: An Ion Chromatographic Method Applied to the Separation of Degradation Products of Chemical Warfare Nerve Agents in Soil. *J.Chromatogr.A*, 770: 253-260, 1997.
32. Villate, F., Marcel, V., Estrada-Mondaca, S., Fournier, D.: Engineering sensitive acetylcholinesterase for detection of organophosphate and carbamate insecticides. *Biosens. Bioelectron.*, 13 (2): 157-64, 1998.
33. Vycudilik, W.: Detection of Mustard Gas Bis (2-chloroethyl)-sulfide in Urine. *Forensic Science Int.*, 28: 131-136, 1985.
34. Wils, E.R.J., Hulst, A.G., de Jong, A.L., Verweij, A., Bater, H.L.: Analysis of Thiodiglycol in Urine of Victims of an Alleged Attack with Mustard Gas. *J.Anal.Toxicol.*, 9: 254-257, 1985.

C. DEKONTAMİNASYON

Tıbbi karşıt önlemler olarak; bunların dışında, sekonder kontaminasyonun ve böylece etkilenmiş yaralı sayısının artmasının önlenmesi açısından dekontaminasyon gereklidir. Tıbbi tedavinin etkin bir şekilde gerçekleştirilmesi için de dekontaminasyonun tam olarak uygulanması gereklidir.

Kimyasal anlamda dekontaminasyon, kimyasal savaş ajanının veya diğer zararlı kimyasal maddelerin vücut için zararsız hale getirilmesi amacıyla miktarlarının azaltılması, etkilerinin elimine edilmesi veya fiziksel yöntemlerle ortamdaki uzaklaştırılması işlemidir.

Günümüzde giderek artan kimyasal savaş tehdidine karşın ülkelerin hazırlıklı olmaları gerekmektedir. Bunun için gerekli hazırlıkların planlı bir şekilde yapılması zorunludur. Kimyasal bir atağa karşı etkin bir şekilde hazırlıklı olmak için önceden bazı adımların atılması gerekir:

1. Kimyasal atak yapabilecek düşmanların ve bunların elindeki kimyasal ajanların saptanması,
2. Ülkenin kimyasal atak karşısında deteksiyon ve cevap kapasitesinin araştırılması,
3. Sağlık personeli başta olmak üzere silahlı kuvvetler personeli, polis teşkilatı, itfaiye teşkilatı, sivil savunma teşkilatı personellerinin ve hatta halkın kimyasal terörizm konusunda bilinçlendirilmesi,
4. Kimyasal antidotların temini ve depolanmaları,
5. Kimyasal yaralanmaların deteksiyon ve tanısı için yeni yöntemlerin araştırılması,
6. Halkın eğitiminde kullanılacak eğitim malzemelerinin hazırlanması,
7. Zaman zaman birliklerde, okullarda, hastanelerde vb. provalar yapılması.

Kimyasal silahlar hemen ve sonra gecikmiş etkileri ile kişilerin, ekipmanın, destek malzemelerinin ve arazinin kontaminasyonuna yol açarak operasyonları engelleyebilirler. Komutanların operasyonlarını planlarken NBC ajanlarından sakınma, korunma ve gerekirse dekontaminasyon konularını göz önünde bulundurma zorunlulukları vardır. Savaş alanında dekontaminasyon uygulaması için insan gücünün yanı sıra zaman, yer ve malzeme gerekmektedir. Bu komponentlerin herbiri savaşın kazanılması için de gerekli öğelerdir. Bu nedenle personelin bir an önce görev yerine dönmesini sağlamak amacı ile dekontaminasyon mümkün olduğunca kısa sürede yapılmalıdır, sadece gerekli olan personel, malzeme, araç, vs. için yapılmalıdır, yayılımı önlemek amacı ile kontamine alan sınırlandırılmalı, giriş çıkışlar kontrol altına alınmalı ve önemli olanlar önce, önemsiz olanlar sonra dekontamine edilmelidir. Dekontaminasyon önemlidir, çünkü:

1. Erken dekontaminasyon yaşamla ölüm arasındaki ayrımı belirler,
2. Etkin dekontaminasyon kişisel dekontaminasyon ile başlar, bu da eğitim ve ekipman gerektirir,
3. Dekontaminasyon zor, zaman alıcı fakat zorunlu bir işlemdir,
4. NBC silahlarının etkilerinin en aza indirilmesi için gereklidir,
5. Dekontaminasyon işlemi yapılmadan hiçbir hastaya müdahale edilmemelidir,

6. Yaralıların olay mahallinde dekontamine edilmeleri, hastane personelinin kontaminasyonunu önleyecektir.

Dekontaminasyon kimyasal ajan ile yaralanmış kişide tedavinin ilk basamağıdır. En etkin dekontaminasyon, ajana maruz kaldıktan sonraki ilk 1-2 dakika içinde yapılan dekontaminasyondur. Bazen dekontaminasyonun çok hızlı yapılması, dekontaminasyon metodundan daha önemlidir. Dekontaminasyon gereksinimi, kontaminasyondan sakınma ve erken uyarı ile minimuma indirilebilir. Dekontaminasyon gereksinimi sadece uygun deteksiyon şartlarının varlığında yerine getirilebilir, eğer deteksiyon imkanı yoksa dekontaminasyon şüphe üzerine yapılıyor demektir.

İnsan dekontaminasyonu her zaman ekipman, araç ve arazi dekontaminasyonuna göre öncelik arzeder. Dekontaminasyon yeri su kaynaklarına yakın olarak tesis edilmelidir. Temiz ve kirli alanlar birbirlerinden mutlaka ayrılmalıdır. Rüzgar yönü dikkate alınmalıdır. Yeni dekontamine olmuş kişi ve malzemenin rekontaminasyonundan kaçınılmalıdır.

Araç dekontaminasyonu önden arkaya ve yukarıdan aşağı olacak şekilde yapılmalıdır. Çoğu kimyasal savaş ajanı uygun kimyasallar ile tahrip edilebilir. Ancak hangi kimyasal ajanın kullanıldığının tam olarak bilinmesi ve ajan saptandıktan sonra da uygun kimyasalın elde bulundurulması gereklidir ki bu durum pratik olarak her zaman mümkün olmaz.

Dekontaminasyonun değişik tipleri ve seviyeleri tanımlanmıştır, bunlar:

1. Kişisel dekontaminasyon: Kimyasal maddeye maruz kalan kişinin kendi imkanları ile yaptığı dekontaminasyon işlemidir.
2. Yaralı dekontaminasyonu: Kimyasal maddeye maruz kalmış ve kendi kendine dekontaminasyon işlemi uygulayamayacak durumda olan yaralılara başkaları tarafından uygulanan dekontaminasyon işlemidir.
3. Personel dekontaminasyonu: Kimyasal ajan ile kontamine olan veya olduğu şüphelenilen bölgedeki yaralanmamış personelin dekontamine edilmesidir. Öncelik taşıyan bir durumdur.
4. Ekipman dekontaminasyonu: Kullanımı gerekli olan ve kimyasal ajan ile kontamine olmuş veya olduğu düşünülen her türlü malzemenin dekontamine edilmesi işlemidir.
5. Alan/Arazi dekontaminasyonu: Kimyasal ajanın etkili olduğu bölgenin temizlenmesi işlemidir. Çok zahmetli bir iş olduğundan nadiren gereklidir ve geçilmesi zorunlu bazı yollar, özel bazı binalar ve depolar gibi sınırlı alanlar için uygulanır. Kontamine toprak yüzeyinin uzaklaştırılması ve üzerine genellikle kireç veya kireç kaymağı dökülmesi şeklinde yapılır.

Dekontaminasyon seviyeleri ise:

- a. Derhal dekontaminasyon : Kimyasal ajan ile teması takiben en kısa sürede yapılan dekontaminasyon işlemidir. Yaralı ve ölü sayısını azaltır, kontaminasyonun yayılmasını önler. Kontamine kişiler tarafından yapılır. Başlıca üç tipi vardır: cilt dekontaminasyonu, şahsi yıkanma ve uzman kişiler tarafından yapılan yıkama.

- b. Operasyonel dekontaminasyon : Operasyonları desteklemek, kimyasal madde ile temas tehlikesini azaltmak, kontaminasyonun yayılımını sınırlamak ve personelin koruyucu elbise giyme süresini azaltmak amacı ile yapılan dekontaminasyondur. Kişiler ve birlikler tarafından yapılır. Operasyonların bazı spesifik bölümleri için uygulanır. Başlıca iki tipi vardır: araç yıkanması ve koruyucu elbise değişimi.
- c. Tam dekontaminasyon : Kişilerin koruyucu elbise ihtiyacını azaltmak ya da elimine etmek amacı ile uygulanır. Özel birliklerin yardımı ile uygulanır. Gerekirse alan dekontaminasyonunu içerir. Başlıca üç teknik vardır : detaylı birlik dekontaminasyonu, detaylı ekipman dekontaminasyonu ve detaylı hava araçları dekontaminasyonu

Dekontaminasyon olayında aşağıdaki faktörler önemli rol oynar :

1. Ajanın tipi (persistan olup olmaması),
2. Kontaminasyonun dansitesi ve damlacık boyutu,
3. Ortam ısısı (ısı arttıkça buharlaşma artar, ısı yükseldikçe kimyasalın ortamda kalma süresi kısılır),
4. Rüzgar (ortamın rüzgarlı olup havalanması kimyasalın konsantrasyonunu azaltır),
5. Nem ve yağmur (nem kimyasalın yavaşda olsa bozunmasına yol açar, şiddetli yağmur kimyasalı fiziksel olarak uzaklaştırır, fakat kontamine yağmur suyu drenaj sisteminde birikir),
6. Güneş ışınlarının (ajanın buharlaşmasını hızlandırır ve bozunmasına yol açar),
7. Kontamine alanın yapısı,
8. Kontamine arazinin tipi ve toprak özellikleri,
9. Zaman (zaman geçtikçe ajanın konsantrasyonu ve etkisi azalır),

Cilt dekontaminasyonunda kullanılan dekontaminantların:

1. Nontoksik ve nonkoroziv olmaları,
2. Elle kolayca uygulanabilir olması,
3. Kullanıma hemen hazır olması,
4. Çabuk etki etmesi,
5. Toksik artıklar oluşturmaması,
6. Uzun süre depolanabilir olması,
7. Ucuz olması,
8. Kimyasal ajanın ciltten emilimini arttırmaması,
9. İritan olmaması,
10. Allerjenik etkisinin olmaması,
11. Kolayca yok edilebilir olması arzu edilir (3).

Dekontaminantlar başlıca :

1. Doğal olanlar: Hava (yağmur, rüzgar, nem)

2. Standart olanlar: Hipoklorit solusyonu, dekontaminasyon solüsyonu no:2 (DS2)
3. Standart olmayanlar: Sabun ve deterjanlar olmak üzere gruplandırılırlar.

Kimyasal ajanlar için sık olarak kullanılan dekontaminantlar Tablo-XIII'de verilmiştir.

Tablo-XIII: Sık kullanılan dekontaminantlar

AJAN	DEKONTAMİNANT
Yakıcı ajanlar H-HN-HD-HT-HL-L	1. HTH-HTB solüsyonu (Kalsiyum hipoklorit) 2. DS-2 3. Kireç kaymağı (Supertropical bleach) 4. Evde kullanılan çamaşır suyu (sodyum hipoklorit)
CX	DS-2
Sinir ajanları GA GB	1. Kostik soda solüsyonu (Sodyum hidroksit) 2. DS-2 3. Yıkama soda solüsyonu (sodyum karbonat) 4. Kireç kaymağı 5. Sıcak sabunlu su
VX	1. Kalsiyum hipoklorit 2. DS-2 3. Kireç kaymağı 4. Sodyum hipoklorit
Kan zehirleri AC-CK	1. DS-2
Akciğer irritanları CG	2. Sodyum hidroksit
Kargaşa kontrol ajanları DM, DA	1. DS-2 2. Sodyum hidroksit
CS	1. DS-2 2. Alkol/Sodyum hidroksit karışımı 3. % 5 Sodyum bisülfid solüsyonu 4. Sıcak sabunlu su
CN	1. Sodyum hidroksit 2. sodyum karbonat 3. Sıcak sabunlu su
Kapasite bozucu ajanlar	1. Alkol/Sodyum hidroksit karışımı 2. % 1 Sülfürik asit solüsyonu 3. Sıcak sabunlu su

(DS-2 solüsyonu : %70 Dietilentriamin, %28 Etilen glikolmonoetiler, %2 Kostik soda içerir.)

DEKONTAMİNASYON METODLARI :

Kimyasal ajan başlıca fiziksel ve kimyasal yöntemlerle zararsız hale getirilebilir.

a. Fiziksel Uzaklaştırma: Birden çok fiziksel uzaklaştırma işlemi tanımlanmıştır. Kontamine vücudun ya da ekipmanın bol su veya su bazlı maddelerle yıkanması ile kimyasal ajan ortamdaki uzaklaştırılır veya miktarı azaltılmış olur. Dil basacağı, vb. materyel ile cilde fazla bastırılmadan ve zarar verilmeden kimyasal maddenin fazlası kazınarak uzaklaştırılabilir. Fiziksel yöntemlerin önemli bir avantajı, kimyasal maddenin cinsine spesifik olmamalarıdır. Kimyasal ajanın cinsinin bilinmesine gerek yoktur ve hemen hemen tüm kimyasal ajanlar için eşit etkiye bulunurlar.

1. Su veya su bazlı maddelerle yıkama: Hayvan çalışmalarında, hayvanın cildinin 2 dakika süre su ile yıkanması, hayvanın ölmesi için, dekontaminasyon uygulanmayanlara göre yaklaşık 10 kat fazla oranda GB ajanı gerektirmiştir. Uzun süre bol miktarda su ile yıkama, kimyasal ajanı büyük ölçüde ortamdaki uzaklaştırmakta ve iyi sonuçlar vermektedir.
2. Adsorbe edici ajanlar: Bu ajanlar kimyasal ajanı yüzeyde yakalayarak absorpsiyonunu engeller veya azaltırlar. Bu amaçla kullanılan özel bileşikler olduğu gibi sabun tozu, toprak, un gibi maddeler de kimyasal ajan için adsorban özellik taşıyabilir.

M291 Rezin adı verilen, polistiren polimerik yapıda ve iyon değişimi sağlayan bir madde savaş alanında kişisel dekontaminasyonda kullanılmak üzere hazırlanmıştır (Resim-6). Bu siyah renkli tozun reaktif ve adsorban özelliği vardır. Bu madde yoğun olarak test edilmiş ve özellikle cilt dekontaminasyonunda etkin olduğu kanıtlanmıştır. Yüzde ve yaraların yakınında nontoksik ve nonirritan özelliği sayesinde güvenle kullanılabilir.

Termal yöntemler kullanılarak kimyasal madde ortamdaki uzaklaştırılabilir (buharlaştırarak). Bu amaç için dizayn edilmiş araçlar da mevcuttur .



Resim-6: M291 Rezin

b. Kimyasal Yöntemler :

Başlıca 3 tip kimyasal yöntem vardır:

1. Su/Sabun ile yıkama : Hem tatlı hem de deniz suyunun, kimyasal ajanı fiziksel olarak uzaklaştırma kapasitelerinin yanı sıra, kimyasal ajanı yavaş bir biçimde hidrolize uğratma özellikleri de vardır. Fakat genellikle kimyasal ajanın su içinde düşük çözünürlüğü ve yavaş diffüze olma özelliği hidrolizi sınırlandıran özelliklerdir. Bununla birlikte su ve sabun ile yıkamanın temel etkileri fiziksel yöntemle kimyasal ajanı uzaklaştırmaktır. Bunun yanı sıra özellikle alkali yapıdaki sabunlar ile yıkanıldığı zaman hidroliz etkisi de olur. Elde hipoklorit çözeltileri veya daha uygun solüsyonların olmadığı durumlarda bu yöntem uygun bir seçenek olabilir.
2. Oksidasyon : Kimyasal dekontaminasyonun en önemli kategorilerinden biri oksidatif klorinasyon işlemidir. Bu terim hipoklorit gibi aktif klor kimyasallarını içerir. Aktif klor konsantrasyonunun belirlenmesinde solüsyonun pH'ı önemlidir. Alkali solüsyonlar daha avantajlıdır. Organofosfat ve mustard bileşikleriyle kontaminasyonda hipoklorit solüsyonları universal olarak dekontaminasyonda kullanılabilirler. VX ve HD ajanları da sülfür atomları içerdiği için kolaylıkla oksidasyon işlemine maruz kalırlar.
3. Hidroliz : Kimyasal hidroliz 2 şekilde olabilir; Asit veya alkali. Çoğu kimyasal ajanın hidrolizi çok yavaş olduğu için asit hidroliz, dekontaminasyon için ihmal edilebilir seviyededir. Daha çok alkali hidrolizden faydalanılır. Hidroliz oranı kimyasalın yapısına, ısı, pH, kullanılan solventin cinsi, katalizör kullanımı gibi reaksiyon koşullarına bağlıdır. Oran pH 8'in üzerine çıktıkça ve ısı arttıkça artmaktadır. Çok sayıda alkali ajan detoksifasyonda kullanılabilir ancak bunların bazıları cilt üzerinde toksik etkilidir. Alkali pH'lı hipoklorit, VX ve G ajanlarını etkili bir şekilde hidrolize eder.

Hastaneler açısından kimyasal ajana maruz kalma spektrumu:

1. Tek bir yaralı: Tek bir kişi kimyasal ajana maruz kalmış ve hastaneye getirilmiş olabilir. Bu durum işyeri, halka açık yerler veya evde olmuş olabilir. Kırsal kesimde yerleşmiş küçük hastanelerde problem yaratabilir (tanı, tedavi ve tecrübeli personel bakımından).
2. Birden fazla yaralı: Genellikle tek bir lokalizasyona aittir. Normal transportasyon sistemleri devrededir. Genellikle yaralılar tek bir hastanede tedavi edilirler.
3. Kitlesel yaralanmalar: Toplumun büyük kesimini içerir. Çok sayıda yardımcı personel gerekir, normal transport sistemleri yeterli olmaz ve yaralılar farklı hastanelerde tedavi edilirler, bazen uzak bölgelerden destek gerekir.

Bu tür yaralanmalar için daha önceden planların hazırlanması ve bu planlara aşağıdaki konuların dahil edilmesi gerekir :

1. Olay yönetimi
2. Triyaj
3. Dekontaminasyon
4. Tıbbi tedavi protokolleri
5. Yanık merkezi, hiperbarik oksijen merkezi ve diğer bazı özel sağlık merkezleri ile koordinasyon
6. Mental sağlık
7. Dökümantasyon
8. Medya ile ilişkiler

İdeal olarak kimyasal ajana maruz kalmış kişinin dekontaminasyon işleminin hastaneye gelmeden önce yapılmış olması gerekir. Ancak kitlesel yaralanma durumlarında bu pratik olarak mümkün olmayabilir ve hastane personeli bu tür olaylarda dekontamine olmamış yaralıların da hastaneye gelebileceğini bilmeli ve ona göre önlemler almalıdır. Bu nedenle hastane personeli kendilerini ve kullandıkları malzemenin nasıl dekontamine edileceğini bilmelidirler. Dekontaminasyon işlemi hastane personelinin korunmasını sağlar, toplumu zararlı kimyasalların gelişigüzel ortalığa yayılmalarını önlediği için korur, hastanede yatan diğer hastaların zarar görmesini önler. Dekontaminasyon işleminin kitlesel yaralanmalar durumunda acil servis dışında kurulan ünitelerde yapılması uygun olur. Ancak yaralı sayısı az ise acil servis bünyesinde mevcut olan dekontaminasyon odaları bu amaçla kullanılabilir.

Hastane personeli için dekontaminasyonun en kolay yolu, temastan kaçınmaktır. Bunun yanı sıra hastane personelinin de koruyucu giysilerinin olması faydalıdır. Yaralıların üzerinden çıkarılan kontamine giysiler kesinlikle rastgele ortalığa bırakılmamalı, düzenli bir şekilde uygun torbalara konarak, bu iş için ayrılmış alana depolanmalıdır. Triyaj işlemi, gerekli ise bu noktada başlamalıdır. Hastanın değerlendirilmesi ve stabilizasyonu esnasında kontaminasyonun da azaltılmasına çalışılmalıdır. Bu nedenle kontamine olduğu düşünülen giysiler, saat ve mücevherat dahil uzaklaştırılmalı, belirgin kontamine alanlar varsa bu bölgeler fırçalanarak veya silinerek temizlenmelidir. Bu arada açık yaraların kontamine edilmemesine azami özen gösterilmelidir. Eğer yaralının elbisesi olay mahallinde çıkarılmamış ise, elbise ambulans içinde değil ama acil servise girmeden önce dışarıda çıkarılmalıdır. Bu, hastanın daha fazla kontaminasyonunu ve acil servis personeli ve ortamının kontaminasyonunu önleyecektir. Kontamine elbiseler çift plastik torbalar içine konmalı, kapatılmalı ve etiketlenmelidir. Daha sonra özel hazırlanmış sedyelere yaralı alınarak

içeri taşınır. Acil serviste öncelik havayolu açılması, solunumun sağlanması ve dolaşıma verilmeli, imkan varsa bu arada kontaminasyon azaltılmaya çalışılmalıdır. Hayatı tehdit edici durumlar düzeltildikten sonra dikkat dekontaminasyon ve sekonder gözleme verilmelidir. Unutulmaması gerekli olay, koruyucu elbisenin, personel artık tehlikede olmadığı ana kadar giyilmesi gerekliliğidir.

YARALI DEKONTAMİNASYONU

Dekontaminasyonun temel amacı eksternal kontaminasyonu azaltmak, zararlı maddelerin başkalarına zarar vermesini önlemektir. Etkin bir dekontaminasyon, mümkün olan en kısa sürede yapılan dekontaminasyondur. Etkin dekontaminasyon ise, kontaminasyonun artık yaralı ve müdahale edene zarar vermeyecek seviyeye getirilmesi demektir.

Bazı istisnalar hariç, sağlam cilt zararlı kimyasallara karşı yaralı ciltten, müköz membranlardan ve gözden daha dirençlidir. Bu nedenle dekontaminasyona yaralının baş tarafından başlanmalı ve aşağı doğru inilmelidir. Yaralar temizlendikten sonra tekrar kontamine olmamaları için gerekli önlemler alınmalıdır. Bu amaçla su geçirmez pansuman malzemeleri kullanılabilir. Güçlü alkali kimyasallar gibi maddelerin ciltten temizlenebilmeleri için su veya serum fizyolojik ile uzun süre yıkanmaları gerekir. Eksternal dekontaminasyon en az agresif yöntem kullanılarak yapılmalıdır. Cildin epidermal tabakasının hasar görmesini önlemek gerekir yoksa kimyasalın emilimi artar. Kontamine alanlar kibarca musluk suyu ve sabun kullanarak bir sünger ile temizlenmelidir. Dekontaminasyon bina dışında yapılıyor ise yaralının hipotermiye girmesini önlemek gerekir, özellikle çocuklar hipotermiye daha duyarlıdır. Yıkama sonrası kirli suların uygun şekilde toplanması için de önlemler alınmalıdır.

Dekontaminasyon işleminde öncelik açık yaralara verilmelidir. Bu alanlar kimyasalın hızlı bir şekilde emilimine neden olurlar. Yaralar bol miktarda serum fizyolojik ile yıkanmalıdır. Debridman ve eksizyon, ancak yara içinde yabancı materyel varlığında ve gömülmüş partiküller varlığında yapılmalıdır. Gözlerin dekontaminasyonu da öncelik arzeder. Gözler irriye edilirken, kimyasal ajanın medialde lakrimal kanala yönelmesini önlemek amacı ile buradan uzaklaşacak şekilde yapılmalıdır. Burun ve kulak bölgesi kibarca yıkanmalı, sık sık aspire edilerek kimyasalın daha derin bölgelere gitmesi önlenmelidir. Başın ve saçlı derinin ılık su ve sabun ile yıkanması genellikle gereklidir. Sıcak su ve sert fırçalardan ciltte vazodilatasyona ve abrazyona yol açacaklarından dolayı kaçınılmalıdır.

Çocukların dekontaminasyonu zordur, çünkü çocuk korkmuş ve ne olduğunu anlamamış durumdadır. Eğer mümkünse anne-babasının yanında dekontamine edilmelidirler, yoksa yanında bir hemşirenin bulunması uygun olur.

Hastaneye kimyasal yaralı geldiği zaman görevli doktor ve hemşire ambulansı karşılar ve hastanın tıbbi durumuna ve kontaminasyon derecesine dikkat ederler. Personel gerçek bir kontaminasyonun kendilerinin veya başkalarının hayatlarını tehlikeye atacağını bilerek hareket etmelidirler.

Hastane personeli gerekli durumlarda koruyucu giysisini aşağıdaki sıra ile çıkarmalıdır :

1. Kullanılmış ise eldiven ve botları bağlayan bağlar ilk olarak çıkarılır,
2. En üstteki eldivenler çıkarılırken dış tarafı içe gelecek şekilde çıkarılır,
3. Elbise dış tarafı içe doğru katlanarak ve çok fazla sallanmadan çıkarılır,
4. Ayakkabı üzerindeki koruyucu tabaka çıkarılır ve temiz tarafa basılır, diğer ayak bu sırada kirli taraftadır, kirli olan taraf da çıkarıldıktan sonra bu ikinci ayak ta temiz tarafa basabilir,
5. Maske çıkarılır. Maskesini çıkaracak son kişi koruyucu elbise ve eldivenlerini çıkarmadan önce diğer personelin maskelerini su ve sabun ile iyice yıkayabilir. Bu maskeleri daha sonra dekontamine edilmek üzere plastik bir torbaya koyar.
6. İçteki kirli eldivenler çıkarılır ve torbalara konur,
7. Kirli alan kontaminasyon seviyesi saptanana ve temizlene kadar emniyet altına alınır ve gereksiz girişler önlenir,
8. Personel daha sonra duş alanına gelir, alttaki çamaşırlarını çıkarır ve plastik torbalara koyar,
9. Personel duş alır ve yeni giysilerini giyerler.

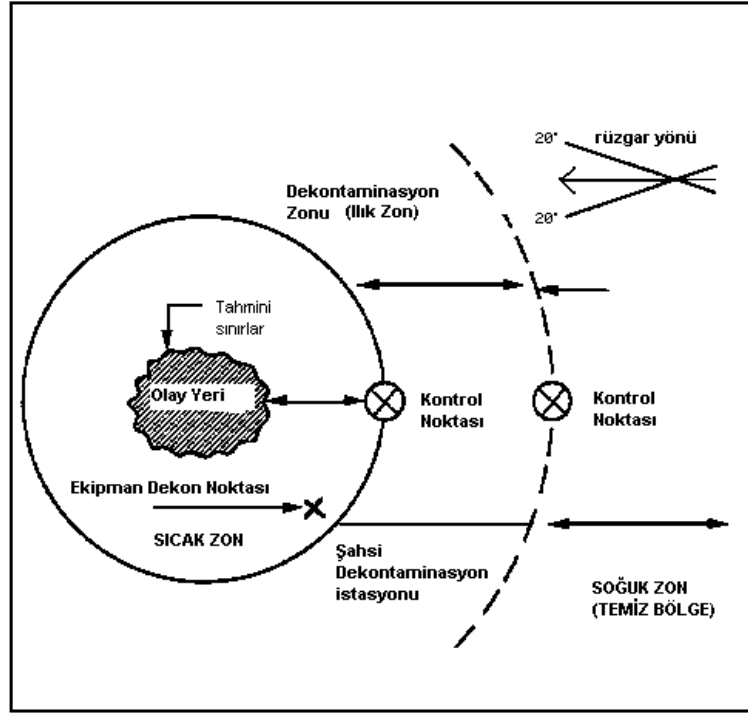
Hastane dışı dekontaminasyon için önerilen malzemeler şunlardır :

1. Tehlikeyi gösteren bantlar
2. Dekontaminasyon sedyeleri
3. Ilık su veren hortumlar
4. Değişik boylarda atılabilir bütül, neopren eldivenler
5. Atılabilir kimyasal ajan dirençli elbiseler
6. Kauçuk önlükler
7. Sabun/şampuan
8. Koruyucu gözlük

9. Elbise ve artıkları koymak için plastik torbalar
10. Adsorban malzeme (atık sular için)
11. Oksijen tüpleri
12. Atılabilir havlu ve gazlı bezler
13. Battaniye, çarşaf
14. Taşınabilir bariyerler

DEKONTAMİNASYON ZONLARI

Dekontaminasyon işlemine hastane öncesi dönemde olay mahallinde ve derhal başlanmalıdır. Uygun deteksiyon işlemleri yapıldıktan sonra kontamine alanın sınırları belirlenmeli ve gereksiz giriş çıkışlar engellenmelidir. Bölge başlıca üç zona ayrılır (Şekil-9). Bu üç zonun birbirlerinden şeritler yardımı ile ayrılmaları gereklidir. Sıcak zon olayın vuku bulduğu alandır; hastaneler içinse yaralıların tedavi görmeden kabul edildikleri ilk alandır. Bu nedenle bu bölgeye sadece iyi eğitim almış ve özel kıyafetleri olan personel girebilir. Sıcak zonda sadece havayolu açılması, servikal vertebra stabilizasyonu, arteriyel kanamaların durdurulması ve bariz kontaminasyonların temizlenmesi gibi hayatı tehdit edici durumların giderilmesine çalışılır. Ilık zon ise dekontaminasyonun ve yaralıyı stabilize edici işlemlerin yapıldığı alandır. Teorik olarak bu bölgede primer kontaminasyon riski yoktur ancak sıcak zondan gelen yaralı veya malzemeler nedeniyle sekonder kontaminasyonlar olabilir. Bu bölgeye de yaklaşım sınırlandırılmalı ve sadece görevli ve koruyucu giysisi olanlar alınmalıdır. Soğuk zon ise tamamen temiz kabul edilen ve dekontamine edilen personelin taşındığı alandır. Zonlar arasında giriş çıkışlar yasaklanmalıdır. Burada dikkat edilecek noktalardan birisi de dekontaminasyon işleminin, ılık zonda rüzgarın estiği yönün yukarısına gelecek şekilde kurulan istasyonlarda yapılması gerekliliğidir.



Şekil-9: Dekontaminasyon Zonları

SAHRA ŞARTLARINDA DEKONTAMİNASYON

Kimyasal maddelerden etkilenmiş yaralıları, bu maddelerin etkilerinden en az zararla kurtulabilmek için öncelikle kendi imkanları ile temizlenmelidirler. Bu temizlenme işlemi kendi kendine yapılabildiği gibi, yanındaki arkadaşının yardımı ile de gerçekleştirilebilir. Temizleme işlemlerinin başarılı olması ve sonuca ulaşması için belirli bir sistem içerisinde yapılması gerekir. Birlikler, barış şartlarında kimyasal ajanlara karşı bu tür korunma ve temizlenme işlemlerini daha kısa sürede ve daha uygun şekillerde gerçekleştirmek için yeterli derecede eğitimlerini yapmalı, disiplin kurallarını uygulamalıdır.

Bir bulaşma durumunda, vücudun maruz kalan kısımlarından ve vücut ile temas eden bulaşmış kişisel eşyalardan kimyasal ajanın uzaklaştırılması acilen gerçekleştirilmesi gereken bir işlemdir ve bulaşma sonrası mümkün olan en kısa sürede yerine getirilmelidir.

Bu tür temizleme/arındırma işlemleri için değişik kit veya setler kullanılır. Bu malzemenin nasıl ve ne zaman kullanılacağını bilmek son derece önemlidir. Koruyucu elbise ve teçhizatı, emredildiğinde veya bir kimyasal ajan taarruzu altında kalındığında kullanılması gerekir. Aynı zamanda bu ajanların kullanıldığı bir bölgeye girildiğinde koruyucu elbise ve teçhizatın kullanılması gerekir. Askerlere koruyucu başlıklı sahra koruyucu maskesi ve koruyucu elbisesi ile birlikte temizleme seti verilir.

Decontaminasyon materyallerinin bulunmadığı durumlarda, bol su ile yıkama, seyreltilmiş çamaşır suyu, normal serum fizyolojik çözeltileri uygulamaları da yapılabilir. Ancak gözlere ve yaraya çamaşır suyunu tatbik etmemek gerekir. Acil durumlarda kuru arındırma yöntemleri de kullanılabilir. Burada arındırma işlemi için özel Fuller toprağının yanında, sabun-deterjan tozu, toprak ve gerektiğinde kum kullanılabileceği gibi bu ajanlar yaraya uygulanmamalıdır. Yüzeyel yaralar için bol su veya normal serum fizyolojik ile yıkama uygun olur.

Temizleme işleminde şu noktalara dikkat etmek gerekir:

1. Ağartıcı tozlar genel olarak temizleyici madde olarak kullanılabilir. Bunlar bütün kimyasal ajanları parçalar. Su ile karıştırılıp yüzeylere uygulanarak temizleme yapılır. Kuru olarak kullanılmazlar, çünkü bazı ajanlar ile temas ettiğinde yanabilirler.
2. Kimyasal ajanlar yakma ile tahrip edilebilir, giysiler, battaniye ve diğer bazı eşyalar kaynatma ile temizlenebilir. Ancak unutulmamalıdır ki, bu her iki işlem, zehirli buharlara neden olur ve etraftaki kişileri etkileyebilir, bu nedenle korunmaları sağlanmalıdır.
3. Yıkama suretiyle yüzey temizliği yapılabilir. Sıcak su ve deterjan soğuk sudan daha etkilidir.
4. Derhal kullanılması gerekmeyen teçhizat, kirlenmenin ortadan kalkması için havalandırmaya bırakılmalıdır. Bu şekilde bırakılacak olanlar gaz tehlikesi içerdiğine dair açıkça işaretlenerek terkedilmelidir.
5. Yok edilecek veya temizlenecek bulaşık küçük cisimler, geçici olarak geçirgen olmayan kaplara konarak zararsız hale getirilebilir. Gaz geçirmeyen kağıt torbalar kullanılabilir. Kimyasal silahla temas ettiğinden şüphelenilen bütün açıktaki sıvı ve katı yiyecekler imha edilmelidir.
6. Eğer kapalı bir mekanda iseniz, kimyasal saldırı söz konusu ise, pencere ve kapı çerçeveleri izole bantlar ile sıkıca bantlanarak, dışarıdan geniş bir naylon örtü ile kaplanmalıdır. Ayrıca pencere ve kapı kenarlarına sulandırılmış çamaşır suyu ile ıslatılmış bez yerleştirilebilir.
7. Temizlenen kirlı giysileri kireç kaymağı ile imha edilmek üzere sıkıca kapatılmış naylon torbalara koyarak ilk fırsatta ikamet yeri dışına çıkarılmalıdır.
8. Kimyasal silahın kullanıldığı bilinen açık çevre için hipokloritli-kireçli çözeltiler ile alan ve çevre temizliği yapılabilir.
9. Temizleme sonrası, atılan katı-sıvı atıklarında ajan ile bulaşmış olabileceği unutulmamalıdır.
10. Kalıcı ajanların kullanıldığı bir bölgeden tahliye edilen yaralılar kirlenmiş kabul edilmelidir. Bunlar, tedaviye alınmadan önce, temizlenmelidir, gecikmeden uygulanmalıdır.
11. Sağlık ekipleri veya ilk yardım görevlileri hayat kurtarıcı müdahalelere (suni solunum gibi) girişimden önce, kendilerini koruyacak önlemleri almalı ya da yaralıların temizlenmesini sağlamalıdır.

12. Kirlenmiş gıda maddeleri veya içme suyunun yenmesi/içilmesi öldürücü olabilir. Deneylerden geçirilip tüketim için sakıncası bulunmadığı anlaşılan kadar, kirlenmiş olabilecek su veya gıda maddelerini kesinlikle yememek ve içmemek gerekir.

Yukarıda sayılan noktalara dikkat ederek, bir kimyasal saldırıdan şüphelenildiğinde veya böyle bir maddenin kullanılmak üzere olduğu hakkında bir istihbarat varsa derhal nefes alma kesilmeli, alarm verilmesini beklemeden maske takılmalı ve temizleme için belirtilen gerekli önlemler alınmalıdır. Bunun için şu uygulamaları yapın:

KİTLESEL YARALANMALARDA DEKONTAMİNASYON

Kitlesel yaralanma durumunda daha önceden hazırlık yapılmamışsa, müdahale sırasında sayısız zorluklarla karşılaşılır. Kitlesel bir yaralanma varlığında aşağıdaki koşullar göz önünde bulundurulmalıdır:

1. Tüm kimyasal maddelerin nötralize edilmesi hedeflenmelidir
2. Etkilenmemişlerin etkilenmişlere oranı en azından 5:1 olarak beklenmelidir
3. Yaralılar mümkün olduğunca çabuk dekontamine edilmelidir
4. Elbiselerin çıkarılması da dekontaminasyonun bir parçasıdır, ne kadar çabuk çıkarılırsa etkilenme o kadar azaltılır
5. Su ile yıkama en iyi kitlesel dekontaminasyon metadlarından biridir
6. Buhar ile temas etmiş kazazedelerde dekontaminasyon gerekmebilir
7. İşlem bittikten sonra müdahalecilerin de en kısa sürede dekontamine olmaları gerekir.

Etkin bir dekontaminasyon için ajanın fiziksel yöntemlerle, en hızlı şekilde ortamdan uzaklaştırılması çok önemlidir. Fiziksel uzaklaştırma gözle görünen ajanın ciltten kazınması, elbiselerin çıkarılması, adsorban maddelerin kullanılması ve bol su ile yıkama şeklinde olabilir.

Kimyasal atağı takiben buhar ya da aerosol şeklinde tehlike hala mevcut olabilir, özellikle kapalı ortamlarda buna dikkat edilmelidir. Ayrıca kimyasal ajan yaralıların elbisesi içine yayılmış olabilir ve bu miktarlar bile başkaları için toksik seviyelerde olabilir.

Dekontaminasyonda önemli noktalardan birisi, kullanılan dekontaminasyon metodundan çok hızlı hareket edilmesi gerekliliğidir. Literatürde dekontaminasyon için kullanılan bir çok çeşit ürün mevcuttur, ancak bunlar her zaman el altında olamayacağından, çok sayıda insanı en kolay bulunabilir madde “su” ile dekontamine etmek gerekebilir.

Suyun yanısıra su ile beraber sabun kullanımı özellikle hardal ve kabarcık yapıcı ajanlar gibi yağlı bileşikler ile meydana gelmiş kontaminasyonda, bu maddelerin çözünmesine neden olur. Sıvı sabunların, katılara göre kullanım kolaylığı mevcuttur.

Sulandırılmış çamaşır suyu (sodyum hipoklorit) solüsyonu çoğu kimyasal ajanı hidrolize ve nötralize eder. Fakat kitlesel yaralanmalarda çamaşır suyunu uygun oranlarda, çabuk şekilde seyreltip kullanıma hazır hale getirmek kolay değildir, ayrıca gözler, müköz membranlar ve yaralar yakınında kullanımları önerilmez ve yapılan çalışmalarda % 0.5'lik sodyum hipoklorit çözeltisinin sadece su ile yıkamaya göre daha etkili olduğu gösterilememiştir.

Bu nedenlerden dolayı kitlesel yaralanmalarda sadece su ile dekontaminasyon yapılması yeterlidir.

KİTLESEL YARALANMALARDA DEKONTAMİNASYON YAKLAŞIMLARI

Kitlesel yaralanma durumlarında dekontaminasyonun etkin bir şekilde ve düzenli olarak yürütülebilmesi için değişik yaklaşım türleri geliştirilmiştir.

1. Ladder Pipe Sistemi: Yüksek volümlü ve düşük basınçlı su püskürtmek amacı ile yüksek bir mesafeden ortama su pompalanan bir sistemdir. Önce bir dekontaminasyon koridoru oluşturulur, su püskürtebilecek bir araç, genellikle itfaiye araçları, koridora yerleştirilir ve yukarıdan su yaralıları üzerine püskürtülür (Resim-7). Yaralı sayısı fazla ise birden fazla koridor ve araç kullanılabilir.

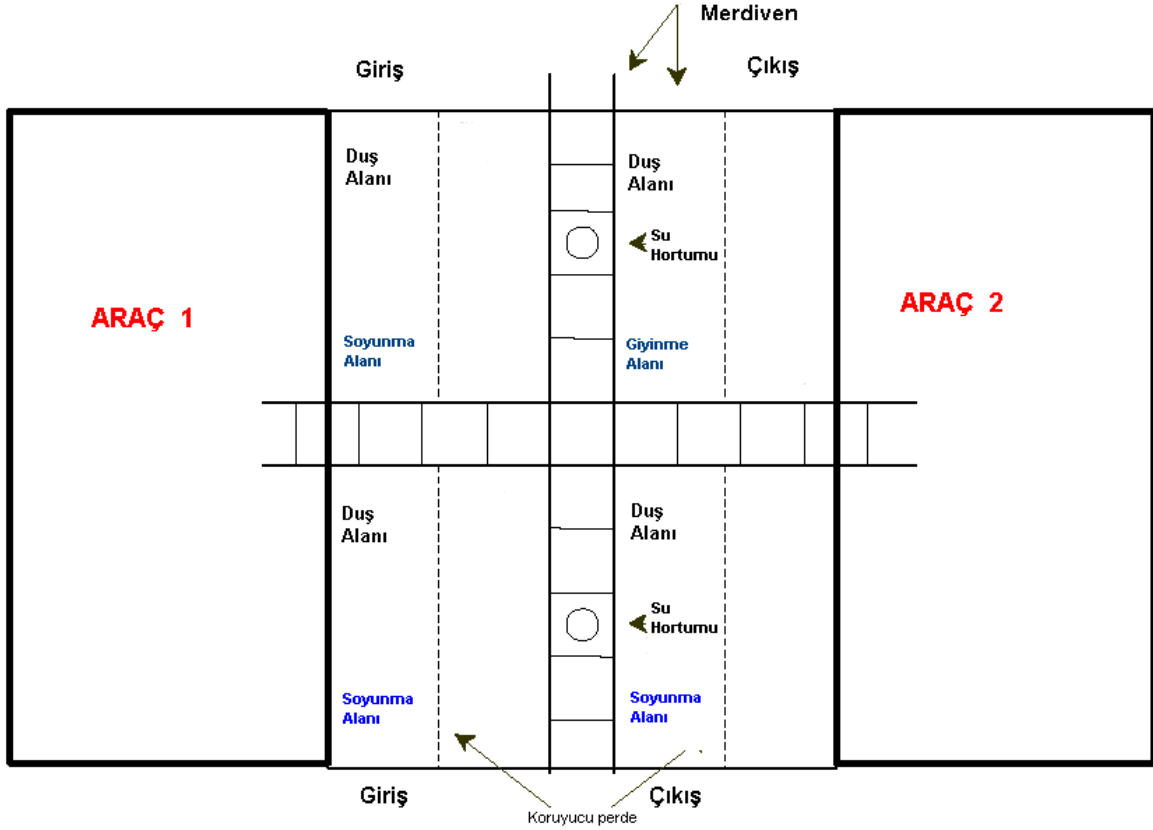


Resim-7: Ladder Pipe Sistemi

2. Acil Dekontaminasyon Koridor Sistemi: Burada itfaiye araçları arasında bir koridor oluşturulur. Kontamine kişi bu koridordan geçerken, mevcut cihazların yardımı ile su püskürtülür (Resim-8,9, Şekil-10).



Resim-8, 9: Acil Dekontaminasyon Koridor Sistemi



Şekil 10: Acil Dekontaminasyon Koridor Sisteminin Şematik Çizimi

3. Ticari Amaçlarla Üretilen Dekontaminasyon Sistemleri: Çok çeşitli firmalar tarafından üretilmiş, çok çeşitli tipleri mevcuttur. Bu sistemlerin çoğu, genellikle bir araç üzerine monte edilmiş veya taşınabilir özelliktedir. Olay mahalline çabuk ulaştırılırlarsa çok faydalı olabilirler. Sıcak su kullanabilir olmaları, kapalı alanlarda soyunma ve duş imkanı vermesi avantajlı yanlarıdır. Olay yerinde çabuk kurulamamaları ve kısıtlı sayıda duş sistemleri dezavantaj olarak değerlendirilmektedir.
4. Diğer Sahra Tipi Sistemler: Elde mevcut imkanların değerlendirilmesi ile yaratılan sistemlerdir. Ortamdaki yangın muslukları, içme suyu sağlayan çeşmeler, yüzme havuzları vb dekontaminasyon işlemi için kullanılabilirler.
5. Kuru Sistemler: Eğer elde mevcutsa, dekontaminasyon amacı ile adsorban özellikli tozlar veya jeller kullanılabilir. Yaygın olarak kullanılanları çamur, un, Fuller toprağı, kabartma tozu, talaş, kül, kömür tozu, aktive edilmiş karbon, kil olarak sayılabilir. Etkinlikleri konusunda yeterli çalışmalar yoktur. Ayrıca dekontaminasyon amacıyla üretilmiş ticari ürünler de mevcuttur.

KONTAMİNE SU VE GIDALARA YAPILACAK İŞLEMLER VE DEKONTAMİNASYON UYGULAMASI

Kimyasal ajanlar canlılara karşı kullanılması amaçlanmasına rağmen su ve gıdaların kontamine olması muhtemeldir, hatta kaçınılmazdır. Bu gıdaların ve suyun toksik nitelik kazanmasına yol açar. Gıdaların dekontaminasyonu zordur, bazende imkansızdır. Bu nedenle kimyasal ajanın kullanıldığı veya olma ihtimalinin bulunduğu yerlerde gıdalar koruma altında saklanmalıdır. Kontaminasyon ihtimalinin olması durumunda derhal ve dikkatli bir planlama ile dekontaminasyon yapılmalı ve dekontamine edilecek gıdaların ayırımı gerçekleştirilmelidir. Genelde koruyucu paketlerde bulunmayan gıdaların dekontaminasyonu büyük zorluklar oluşturur. Suyun vücut için önemi nedeniyle gerek suyun dekontaminasyonu, gerekse kontrol ve korunması özellikle muharebe ortamında çok önemlidir.

Kimyasal ajanlar ile kontamine olmuş gıdaların dekontaminasyon işlemi operasyonları desteklemek ve savaşı sürdürebilmek amacı ile yapılır. Normalde dekontaminasyon işlemleri paketlenmiş yiyecekler için yapılmalıdır. Paketlenmemiş yiyecekler ise yanlışlıkla kullanımı önlemek amacı ile yok edilmelidir. Yiyecek dekontaminasyonu, başka yiyecek kaynağının olmadığı kritik durumlarda yapılmalıdır. Dekontaminasyon işlemine başlamadan önce yiyecekler zararlı ajana maruz kalma ve korunma derecelerine göre sınıflandırılmalıdırlar. Bunları da sadece koruyucu üst tabakası kontamine olanlar, kötü paktlenmiş veya yetersiz paketlenmiş ve ajana maruz kalanlar ve direk ajana maruz kalanlar olarak ayırabiliriz. Yiyeceklerin kimyasal ajan ile kontaminasyonu, savaş alanında herhangi bir noktada olabilir.

Çoğu zaman dekontaminasyon işlemi çok zahmetli olduğundan koruyucu önlemlere daha fazla ağırlık vermek gerekir. Bu nedenle yiyecek kaynaklarının sürekli örtülü kalmalarına dikkat edilmelidir. Korunmamış ve kontamine olmuş yiyeceklerin yenmesi gastrointestinal tahrişe veya sistemik zehirlenmeye yol açabilir. Bu açıdan sinir ajanları ve vezikanlar en tehlikeli olanlardır.

Kimyasal ajanın yiyecek üzerine olan etkisi hem ajanın hem de yiyeceğin tipine bağlıdır. Kimyasal ajanın yiyeceğe penetre olma derecesi ayrıca miktarına, yayılım şekline ve maruz kalma süresine bağlıdır. Sinir ajanları ve mustard korunmamış yağlı yiyeceklerle derin bir şekilde penetre olurlar. Likit yapıdaki yiyecekler tamamıyla kontamine olabilirler. Arsenikli bileşikler bazı gıdalarda kolayca hidrolize olur ve oluşan arsenik oksitleri zehirli özellik taşırlar. Gıdalar içerdikleri su, yağ ve kristal maddelere göre sınıflara ayrılabilir.

Kimyasal ajanlar, toksik etkilerine ilaveten, gıdaların tadını, kokusunu ve görüntüsünü de bozarlar. Fakat kimyasal ajan gıdada yukarıdaki değişikliklere yol açmadan da aşırı toksik özellik gösterebilir. Dış görünüşte değişiklik olmayabileceğinden, eğer ortam kimyasal ajan ile kontamine olmuş ise, yiyeceklerin de kontamine olduğu kabul edilmelidir.

Dekontaminasyon gereksinimi başlıca kullanılan ajanın cinsine bağlıdır. Seçilecek dekontaminasyon yöntemi, paketlenmede kullanılan malzemenin niteliğine ve yiyeceğin kullanılması için gerekli zamana bağlıdır. Unutulmamalıdır ki yiyecek dekontaminasyonu, alternatif yiyeceğin olmadığı acil durumlar için gereklidir. Dekontaminasyon işlemlerine en basitten başlayarak, en zora doğru gidilmelidir. En basit yöntem yiyeceklerin hava ile temasının sağlanması ve belli bir sürenin geçmesidir. Çoğu ajan zaman içerisinde büyük oranda etkisini yitirir. Yoğun mustard, GD ve Vx istisnaları oluşturmaktadır. Havalandırma ile yeterli dekontaminasyonun sağlamadığı durumlarda aktif dekontaminasyona başvurulur. Dekontaminasyon işleminde ısıнын kullanılması, kimyasal ajanın buharlaşmasına yol açar. En basit ve standart dekontaminasyon yöntemi su ve deterjan ile yıkamadır. Bu işlem sıcak su ve fırçalama ile yapılırsa daha etkin olur. Suyun basınçlı şekilde uygulanması ile daha iyi dekontaminasyon sağlanır. Eğer gıda yüzeyi, kimyasal ajanı absorbe etmiş ise yıkama ile ancak yüzeysel dekontaminasyon sağlanabilir. Kumaş ve kanvas gibi fibröz malzemelerin en iyi dekontaminasyonu yıkama ve fırçalama ile sağlanır. Cam, metal, porselen ve plastik yüzeyler en iyi sıcak su veya sabunlu sıcak su ile temizlenir. Ancak kauçuk yüzeylerde bu yöntem etkili olmayabilir. Besinin bizzat kendisi kimyasal ajan ile temas etmişse dekontaminasyona teşebbüs etmeden, bu maddelerin ortamdaki kaldırılması uygun olur.

Gıda ve Su Üzerine Kimyasal Ajanların Etkileri

Bu etkiler hem gıda hem de ajanın özelliklerine bağlıdır. Sinir ajanları ve mustard kolaylıkla yağlı gıdalara ve granüler yiyeceklerle penetre olurlar. Meyveler sinir ajanları ile penetre edilirler. Arsenikli ajanların özellikle proteinlere penetrasyonu azdır. Gıdaları kompozisyonlarına göre üç gruba ayırarak kimyasal ajanlar ile olan etkileşmesini değerlendirmek uygundur.

1. Yüksek su içerikli, düşük yağ ve kristalin yapısındaki gıdalar (taze besinler, meyve, şeker, tuz) sıvı ve buhar formdaki mustard ve sinir ajanlarını absorblar.
2. Düşük yağ içerikli ve amorf yapıdaki gıdalar (ekmek, tahıl, kuru meyve, çay, kahve,...) sıvı sinir ve mustard ajanlarını absorblar. Bir miktar buhar absorpsiyonu da oluşabilir.
3. Yüksek yağ ve düşük su içerikli gıdalar ise sinir ve mustard ajanlarını çok kolaylıkla absorblarlar ve dekontaminasyonu imkansızdır.

Gıdalar görünüşte herhangi bir değişme olmaksızın oldukça toksik nitelik kazanabilirler. Bazı gıdalarda ise tad, koku ve renkte belirgin değişiklikler gözlenir. Mustarddan etkilenen et ürünlerinde sarımsak kokusu, nahoş bir tad ve renksiz bir görünüş oluşurken, arsenikli kimyasallardan etkilenen et ve sebzelerde ise asit tadı, kötü bir koku ve renksiz bir görüntü gözlenir.

Çiftlik hayvanları üzerine kimyasal ajanların etkileri genelde insanlardaki gibidir. Mustard ajanı hayvanlarda yanık oluşumuna neden olmaz. Bölgede büyük oranda ölü hayvanların varlığı kontaminasyonu gösterir ve bu hayvanlar kesinlikle yenilmemelidir.

Kontaminasyona Karşı Su ve Gıdaların Korunması:

Gıda dekontaminasyonunun zor ve tatminkar olmayışından dolayı içecek ve gıda korunması çok önemlidir. Gıda stoğu transport ve depolanma sırasında daima kaplı olarak korunmalıdır. Uygun paketleme ve depolama metotları iyi bir koruma sağlar.

Kontamine Olmuş Stok ve Paketlerin Dekontaminasyon Öncesi Tanzimi ve Değerlendirilişi:

Bu işlemde göz önüne alınması gereken noktalar şunlardır:

- Hava geçirmez cam şişeler, mühürlenmiş alimünyum paket ve metaller sıvı ve buhar kimyasallar karşısında tam koruma sağlar.
- Hava çıkışı için kapanmamış tahta kutular sıvı ve buhar kimyasallar karşısında hemen hemen koruma sağlayamaz.
- Hava çıkışı olmayan yağlı kağıt kapalı kutular sıvı ve buhar kimyasallar karşısında iyi bir koruma sağlar.
- İşlenmemiş ambalaj kağıdı ile kaplı olanlar sıvı ve buhar halinde kimyasallara karşı çok az bir koruma sağlar.
- Tek tabaka halindeki bayağı bir tekstil hemen hemen hiç koruma yapmaz.
- Toprak ve çimen ile kaplı stok mallar sıvı ve buhar kimyasallara karşı iyi bir şekilde korunur.
- Kapalı binalar sıvı kimyasallara karşı iyi koruma yapmasına rağmen buharlara karşı koruma sağlayamaz.

Kimyasal ajana karşı iyi korunulmamış olan ve kimyasal bir saldırıya maruz kalan bütün gıdaların kontamine olduğu daima göz önüne alınmalıdır. Arsenikli bir kontaminasyondan şüphelenildiğinde, gıda su içinde suspense edilerek suda kimyasalın varlığı test kiti ile araştırılır.

Mental kapasite bozucular, biyolojik ajanlar ve nükleer artıklar kimyasal ajan saptaması için kullanılan deteksiyon kitleriyle teşhis edilemezler.

Gıda Dekontaminasyonu: Dekontaminasyondan önce dikkatli bir planlama ile kontaminasyonun boyutu belirlenmelidir. Edinilen bilgiden hareketle farklı işlem yaklaşımı için mallar üç gruba bölünmelidir.

I.GRUP : Kimyasal ajan buharlarına temas etmiş olan konserve ve açılmamış paketler. Paketlerin üstündeki kontamine buharları uzaklaştırmak için kısa bir havalandırmadan sonra kullanılması uygundur.

II.GRUP : Sıvı kimyasal ajan ile kontamine olan konserve açılmamış paketler. Burada yapılacak en iyi işlem havalandırma ve zaman geçirtme ile kendiliğinden bir dekontaminasyonu

gerçekleştirmektedir. Şayet gıda tüketimi hemen gerekiyorsa en dıştaki kontamine tabakalar atılır ve daha iç tabakalar kontrol edilebilir.

III.GRUP : Sıvı veya buhar halindeki kimyasal ajana temas etmiş olan paketlenmemiş malzemeler. Şayet aynı gıdanın temini için alternatif bir yol yok ise bu gıdaların dekontaminasyonu yapılmalıdır. Bunun için şu yollar izlenir.

- Yüzeysel yağ tabakası ve büyük orandaki kontamine bölgelerin uzaklaştırılması.
- % 1 klor veya % 2 sodyum bikarbonat solüsyonu ile yıkama
- Suda kaynatma, fırınlama, kavurma metodlarının uygulanması. Bu metodlar ile etlerdeki eser miktardaki sinir ve blister ajanların uzaklaştırılması mümkündür.

Bu bilgilerden hareketle bilinen kimyasal ajanlara temas etmiş açığındaki gıdalarda (III.GRUP) takip edilecek metod aşağıdaki gibi olmalıdır.

SİNİR VE AJANLAR'ın sıvı formuna temas eden bütün gıdalar yok edilmelidir. Buhar formuna temas etmiş olan yağlı ve sulu besinlerde yok edilmelidir. Kuru gıdalar ise 48 saat havalandırılmalı, diğer gıdalar ise % 2 sodyum bikarbonat ile yıkanıp soyulmalı veya kaynatılmalıdır.

AKCİĞER İRRİTANLARI ile temas eden gıdalar su ile temasta hemen bozuldukları için su ile yıkanıp 24 saat süre ile havalandırılmalıdır.

KAN ZEHİRLERİ ile temas eden gıdalarda tehlike yaratacak şekilde bir kontaminasyon oluşumu beklenmez.

KARGAŞA BASTIRICI AJANLAR ile temas eden gıdaların ise tadı yenilmeyecek şekilde bozulabilir.

Su Dekontaminasyonu: İçme, yıkama ve gıda hazırlamada kullanılan suyun kontaminasyonu toksik tehlikelere neden olacağı için dekontaminasyon çok önemlidir. Bir çok ajanlar suda hidroliz olmasına rağmen, bu yol dekontaminasyon metodu olarak tatmin edici değildir. Arsenikli ajanlar suda tam olarak hidroliz olsa bile degradasyon ürünleri de toksik özellik gösterirler. Suyun iyi görünümü kontamine olmadığını göstermez. Su test edilinceye kadar kontamine olduğu kabul edilmelidir. Derin kuyulardaki su (şayet kuyu ağzı iyi kapatılmışsa) veya metal kaplı tanklardaki su emniyetle kullanılabilir. Suyu test eden kitler ile suda belli konsantrasyondaki ajanları dedekte ederek su kontrolünü sağlamak mümkündür.

Su dekontaminasyonu için genelde uygulanan metodlar;

1. Basit kaynatma; güvenilir bir dekontaminasyon yöntemi değildir.
2. Filtrasyon
3. Süperklorinasyon; basit klorlama, kimyasal ajan dekontaminasyonu için yeterli değildir
4. Flokulasyon; büyük miktardaki su için metal tuzları ile uygulanan metottur.
5. Tersinir Osmosis; ağır metallerin uzaklaştırılmasında uygulanan etkin bir metottur.

KAYNAKLAR

1. Biological and Chemical Terrorism : Strategic Plan for Preparedness and Response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. The following CDC staff members prepared this report: Ali S. Khan, M.D.,Alexandra M. Levitt, M.A., Ph.D.National Center for Infectious Diseases .Michael J. Sage, M.P.H. National Center for Environment Health.
2. FM 3-100 Chptr 4 - Principles of NBC Defense.
3. Chang M. A Survey and Evaluation of Chemical Warfare Agent Contaminants and Decontamination. Dugway Proving Ground, Utah: Defense Technical Information Center; 1984. AD-202525. (2) Baker JA. COR Decontamination/Contamination Control Master Plan Users' Meeting. 11–13 September 1985. Unpublished.
4. FM 3-21 Chptr 5 – Decontamination.
5. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. US Army, Medical Research Institute of Chemical Defense, Chemical Casualty Care Division, 3rd Ed , August 1999.
6. Zvirblis P, Kondritzer AA. Protective ointment M5, water and bleaches as skin decontaminants for GB, I. In: Studies on Skin Decontamination. Army Chemical Center, Md: Medical Laboratories; 1953. Report 193.
7. Guide for the Selection of Chemical and Biological Decontamination Equipment for Emergency First Responders NIJ Guide 103–00.

8. NBC Decontamination FM 3-5 MCWP 3-37.3.
9. Annals of Emergency Medicine 34 : 2 August 1999 Emergency Department Hazardous Materials Protocol for Contaminated Patients. Jefferey L Burgess, MD, Mark Kirk, MD, Stephen W Borron, MD, James Cisek, MD.
10. FM 3-6 Field Behavior of NBC Agents.
11. Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide. 5th edition. Judith Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stephan Stapczynski. McGraw-Hill, 1999.
12. FM 3-5; NBC Decontamination.
13. FM 8-10-7; Health Service Support in a Nuclear, Biological, and Chemical Environment.
14. Lynch AC. : A chemical decontamination plan for an emergency department. J Health Prot Manage 2001 Summer;17(2):55-61.
15. Kimberly N. : Treat, Hospital preparedness for weapons of mass destruction incidents: An initial assessment . Annals of Emerg Med Nov 2001, vol 38 , no:5.
16. Flowers R. Chemical casualty decontamination. Mil Med 1993 Jan;158(1):1-5.
17. McMullen MJ: Chemical decontamination. Ann Emerg Med 1996 Feb;27(2):270-1
18. Greenberg MI, Jurgens SM, Gracely EJ.: Emergency department preparedness for the evaluation and treatment of victims of biological or chemical terrorist attack. J Emerg Med 2002 Apr;22(3):273-8.
19. Treat KN, Williams JM, Furbee PM, Manley WG, Russell FK, Stamper CD Jr. Hospital preparedness for weapons of mass destruction incidents: an initial assessment. Ann Emerg Med 2001 Nov;38(5):562-5.
20. Anthony G. Macintyre, MD : Weapons of Mass Destruction Events With Contaminated Casualties. Effective Planning for Health Care Facilities. JAMA, January 12, 2000—Vol 283, No. 2.
21. Karayılanoğlu T: Kimyasal Savaş Ajanlarının Genel Özellikleri ve Tedavi İlkeleri II: Mustard. Gülhane Tıp Dergisi 41(4):490-496, 1999.
22. Karayılanoğlu T, Kenar L, Doğancı L, Dizer U, Baysallar M, Ceylan S. Kimyasal ve biyolojik terörizm. GATA Basımevi, 2002.
23. Karayılanoğlu T. Kimyasal, biyolojik ve nükleer silahların tıbbi etkileri. GATA Basımevi, 1996.

D. NBC EĞİTİMİ:

Askeri ve sivil tıbbi personelin eğitimi bir kimyasal atağa karşı tıbbi yaklaşımın uygun şekilde yerine getirilmesi açısından oldukça önemlidir. Sadece sağlık personeli değil, aynı zamanda halkın büyük çoğunluğu da, kimyasal atağa karşı korunmanın ve etkilenmiş kişilere yaklaşımın nasıl olması gerektiği konusunda eğitilmelidir. Diğer taraftan, olay bölgesini kontrol altına alabilecek ve kullanılan ajanı saptayabilecek emniyet güçleri, itfaiye ekipleri, sivil savunma ekipleri ve diğer personelin aralarında bulunduğu ilk müdahaleci personelin de kendilerine yeterli bilgiyi verecek şekilde eğitime tabi tutulmaları gerekmektedir. Uygulanabilecek eğitim programına örnek olacak şekilde bir program Tablo-XIV’de görülmektedir.

Tablo-XIV: Kimyasal Silahlara yönelik örnek eğitim programı

• Kimyasal Silahların tanımı • Kimyasal silahların genel özellikleri • Kimyasal silahların tipleri	
--	--

• Kimyasal silahların etkileri, ilk yardım ve tedavi şekilleri	
a. Sinir ajanları b. Yakıcı ajanlar c. Boğucu gazlar d. Kan zehirleri e. Kapasite bozucu ajanlar f. Kargaşa Kontrol ajanları g. Bitki öldürücü ajanlar	
• Kimyasal silahların psikolojik rolü • Kimyasal silah yaralısının dekontaminasyonu • Korunma yöntemleri	
a. Kişisel koruyucu önlemler ve uygulamaları (Koruyucu elbise, koruyucu maske giyimi) b. Toplu korunma tedbirleri	
• Kimyasal silahların tanınması	
a. Dedektör kağıdının kullanımı b. Kimyasal ajan monitörü (CAM) kullanımı c. Kimyasal silahların tanısında laboratuvar	
• Kimyasal silah yaralanmalarında triyaj ve tahliye prensipleri	

E. KİMYASAL ATAKTA TIBBİ MÜDAHALE:

Kimyasal bir atak durumunda yapılacak tıbbi girişimleri üç ana başlık altında kategorize ederek inceleyebiliriz:

1. Atak öncesi tıbbi hazırlılık,
2. Kimyasal bir ortamda verilecek ani yanıt
3. Atak sonrası hastane aşaması.

1. ATAK ÖNCESİ TIBBİ HAZIRLILIK:

Olası bir kimyasal silahın kitlesel etkilerine karşı, öncelikle barış zamanında askeri ve sivil sağlık kuruluşları, acil tıbbi hazırlılık ve sağlık personeli tarafından yürütülecek tıbbi müdahale planlarının oluşturulması gerekmektedir (Tablo-XV). Hazırlık planları atak öncesi geliştirilmesi gereken pek çok ihtiyacı içermektedir.

Bunlar arasında, Tıbbi Müdahale Timi, bu planlamanın en önemli komponentlerinden birisidir. Bu plan içerisinde kimyasal bir tehdite karşı nasıl hazırlıklı bulunulması gerektiği de ele alınmalıdır. Bir olay öncesi, koruyucu ve savunmaya yönelik ekipman gibi tıbbi kaynakların stoklanması yönündeki bilgilerin elde edilmesi efektif bir tıbbi yanıtın gerçekleştirilmesinde büyük rol oynamaktadır. Olay

sonrası yaralıların triyajı ve sağlık kuruluşlarına tahliyesi de bu kaynakların varlığı ve kullanılabilirliği ile orantılı olacaktır.

Ayrıca, hastane bünyesinde dekontaminasyon ünitesi, laboratuvarlar ve ilk yardım-triyaj üniteleri oluşturulup, atak sırasında veya sonrasında etkin bir şekilde çalışmalarını yönünde planlamalar yapılmalıdır. Bunun dışında, kimyasal savunmaya teknolojik bir alt yapı oluşturmak üzere, deteksiyon, profilaksi, tedavi ve erken uyarı sistemlerine yönelik bilimsel araştırmalar ortaya konulup geliştirilmelidir.

Özellikle sivil popölasyonun eğitimine büyük önem verilmeli, bu eğitimde kişilerin kendi kendini koruması (self-protection) ve bir kimyasal atak sonrası bunun varlığını ortaya koyacak bilgilendirmeler yapılmalıdır. Bunun dışında, askeri ve sivil kimyasal savunma kuruluşları, belli bir işbirliği ve ortak çalışma sergileyerek bu tehdiye karşı hazırlıklı bulunmalıdırlar. Bu organizasyonlar, kimyasal savunmanın oluşturulması kapsamında, bu ajanların kullanımına yönelik belirteçler konusunda belli deneyimlere kavuşturulmalıdır.

Tablo-XV: Kimyasal Terörizme Karşı Tıbbi Yanıt Ve Hazırlılık:

Acil müdahale planlarının oluşturulması
Tıbbi Müdahale Timi
Koruyucu ekipman ve materyallerin stoklanması
İlk yardım ve Dekontaminasyon Ünitesi
Laboratuvarlar
Analitik laboratuvar
Biyokimya Laboratuvarı
Korunma
Kişisel
Toplu
Araştırma ve Geliştirme faaliyetleri
Tanıma ve saptama (deteksiyon ve identifikasyon)
Profilaksi ve tedavi
Eğitim ve tatbikatlar
Sivil halka yönelik
Tıbbi personel
İlk yardım ve Kurtarma Ekibi
Haberleşme ve İşbirliği
Ulusal ve uluslararası

İkaz ve alarm Olaya yönelik belirteçler İstihbarat
--

2. KİMYASAL ATAĞA KARŞI OLAY YERİNDE ACİL TIBBİ MÜDAHALE HASTANE ÖNCESİ TIBBİ YANIT

Kimyasal savaş ajanı gibi kitle imha silahlarının kullanıldığı bir durumda, ileri derecede etkili acil tıbbi yanıt ve olay yerinde kimyasal yaralılara hastane öncesi tıbbi müdahaledeki etkinlik, ölü sayısı, panik ve kaosu anlamlı derecede azaltacaktır.

Kimyasal ajanlara maruz kalmış kişilerin semptom ve bulgularını değerlendirebilecek kurtarma ekibi, olay yerinde iyi bir tıbbi müdahale ve yönetim uygulamalıdır. Aksi takdirde yaralılara müdahalede hastaneler ve diğer sağlık kurumları aşırı iş yükünü kaldıramayacağı için yetersiz kalacaktır. Hastanelerin aşırı yüklenmesi ise kimyasal silahların amaçlarından biri olan kaos ve paniği arttıracaktır. Bu nedenle tıbbi yönetim, olay yerinde triyaj ve tıbbi bakımı kapsayacak şekilde yüksek seviyede uygulanmalıdır.

Kimyasal bir olaya müdahale edecek personelin iyi hazırlanması, eğitilmesi ve gerekli malzeme ile donatılması önemlidir. Bu müdahale personeli acil tıp teknisyeni, acil uzman hekimi ve acil hemşiresinden oluşmalıdır. Bu kişilerin kimyasal atağın hastane öncesi yönetimi için aşağıdaki konular hakkında bilgi sahibi olmaları gereklidir.

- a) Olayı tanımlama
- b) Tıbbi komuta ve kontrol
- c) Emniyet ve koruma
- d) Dekontaminasyon
- e) Olay bölgesinin izolasyonu
- f) Örnek toplama ve deteksiyon
- g) Psikolojik yönetim
- h) Haberleşme ve koordinasyon
- i) Triyaj
- j) Tedavi
- k) Tahliye
- l) Ölü işlemleri

Bu hususlardan bazıları, tıbbi ekibin aldığı atak öncesi önlemlerde göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlardan, olay yeri izolasyonu ve bölgelerin oluşturulmasıyla birlikte triyaj ve transportun, yani diğer medikal işlemlerin ne kadar hızlı yapıldığına bağlı olan tahliye işleminin iyi bilinmesi gereklidir.

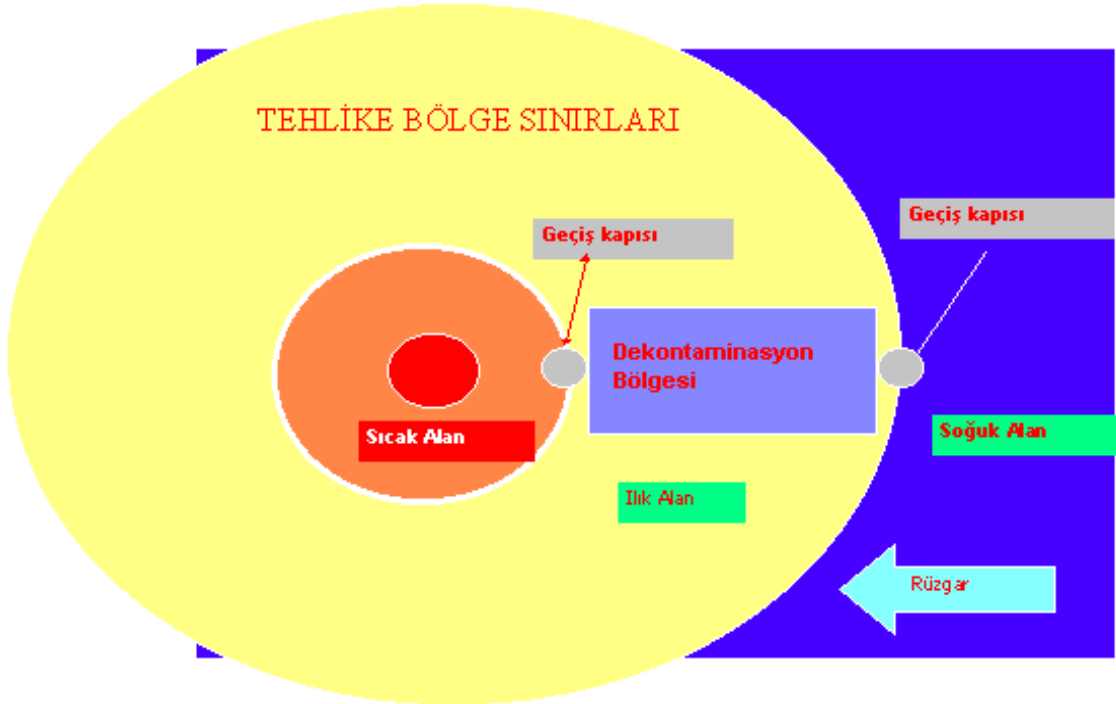
Her şeyden önce atağın bir kimyasal atak olduğu belirlenmeli ve tıbbi ekibin muhtemel kimyasal atak işaretlerini iyi bilmesi gereklidir (Tablo-XVI).

Tablo-XVI: Kimyasal ajan kullanımını düşündürecek genel bulgular.

➤ Beklenmedik şekilde çevredeki hayvanların ölmesi
➤ Çok sayıda insanda açıklanamayan benzer bulgu ve semptomların görülmesi
➤ Alaşılagelmişin dışında sıvı damlacıkları, gaz ve kokunun bulunması
➤ Olay yerinde spreyleme cihazı ya da mühimmat bulunması

Kimyasal atağa karşı triyaj ve ilk yardımı gerçekleştirirken, tahliye ve dekontaminasyon alanlarını içeren farklı bölgeler oluşturulmalıdır. Diğer bir deyişle önceden bazı kesin konseptleri yerine oturtmalıyız, ilk yardım ve hayat kurtarma yeteneğimizi geliştirmeliyiz. Özellikle operasyon bölgesindeki mevcut tıbbi imkanlar göz önünde tutularak, yaralıların tıbbi bakım önceliğine göre triyaj görevlileri tarafından sınıflandırılması hastaneye gönderilecek yaralı sayısını oldukça azaltır. Bazı yaralılar sınıflandırmaya göre bekletilebilir ya da geciktirilebilir. Daha ileri tıbbi bakım gerektirenler ilgili bölümlere sevk edilebilir.

Kimyasal bir olaydan sonra kirli alana gelen kurtarma ekibi meteorolojik şartları da dikkate alarak alanı sıcak, ılık ve soğuk bölge olmak üzere üçe ayırmalıdır. Tamamen kontamine olan sıcak bölge,



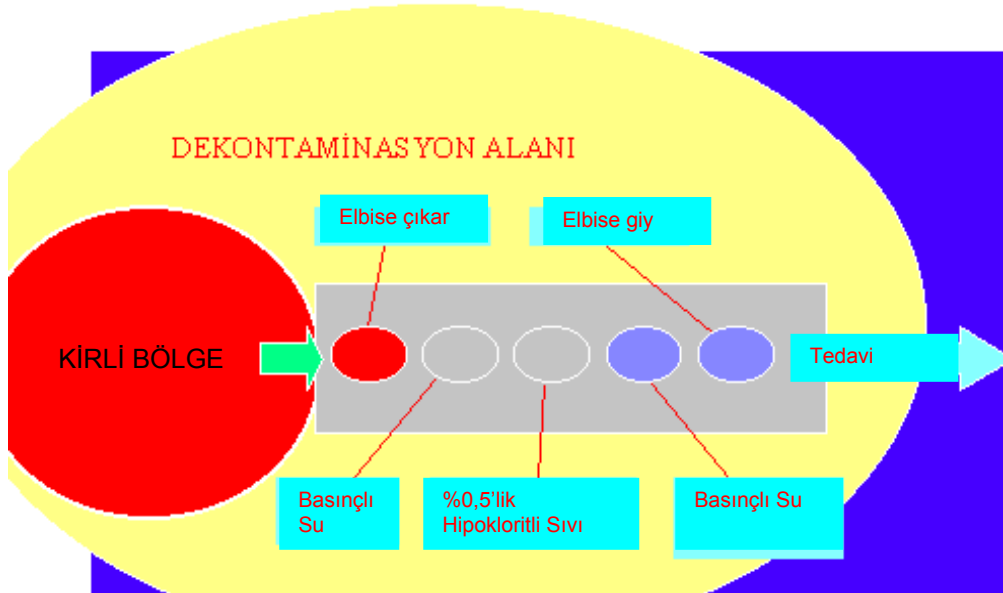
özel kimyasal ajan detektörlerine ve alıcılara sahip deteksiyon takımı tarafından işaretlenmelidir. Ilık bölge ile soğuk bölgenin ayrıldığı hat üzerine acil tedavi istasyonu kurulur ve tahliye işlemi yapılır (Şekil-11).

Şekil-11: Kimyasal atak sonrası alanların oluşturulması.

Trijaj, ilk yardım ve dekontaminasyon uygulamalarının yapıldığı sıcak ve ılık bölgeler kirli alan olarak kabul edilir ve bölge temiz alandan acil tedavi istasyonunun kurulduğu sıcak hat ile ayrılır. Kirli bölgeye giren tıbbi ekip personeli mutlaka koruyucu elbise giymeli ve tekrar temiz bölgeye dönmenden önce dekontaminasyon işlemine tabi tutulmalıdır.

Stabil durumdaki yaralılara temiz alana götürülmeden önce dekontaminasyon yapılmalıdır. Ağır ama stabil olan bazı yaralılar dekontaminasyon uygulamadan direkt hastaneye tahliye edilebilirler. Bu karar sadece uzman hekimler tarafından verilmelidir. Bütün yaralıların hastaneye kabulünden önce dekontamine edildiği gerçeğini göz önünde bulundurarak, tecrübelerime göre bu uygulama doğrudur. Ama bazı otoriteler kimyasal olay bölgesinden yaralıların direkt hastaneye naklinin yanlış olduğunu kabul etmektedirler.

Dekontaminasyon, genellikle sıcak hattın dışında dekontaminasyon istasyonlarında şekil-12’de görüldüğü gibi seri bir biçimde yapılır. Kimyasal bir saldırı karşısında özgün bir yaklaşım olan dekontaminasyon, ajanın nötralize edilmesi veya uzaklaştırılması şeklinde yapılır. Burada % 0,5 hipoklorit çözeltisi (1 kısım çamaşır suyu, 9 kısım su) uygulanan hastalar, son istasyonda su ile durulanırlar. Dekontaminasyon işlemi esnasında cildin silinmesi ve fırçalanmasının kimyasal ajan absorpsiyonunu arttıracak şekilde akılda tutulmalıdır. Dekontaminasyon istasyonunun amacı, kontamine



yaralıların acil tedavi alanına dekontamine edilmeden kirli bir şekilde geçmemelerini sağlamaktır.

Şekil-12: Ilık bölgede dekontaminasyon işlemlerinin gerçekleştirilmesi.

Kimyasal bir saldırıdaki kurtarma ekibinin dikkat etmesi gereken en önemli kural kendi kendini korumaktır. Bunun iki temel yöntemi vardır:

- a. Yeterli korumaya sahip elbiseler giymek,
- b. Yaralıların tam bir dekontaminasyona tabi tutulduğundan emin olmak.

Bu elbiselerin iç tabakası aktif karbonla kaplanmış olmalıdır. Tüm personel en az C seviyesinde koruyucu elbise giymelidir (Tablo-XVII). Koruyucu ekipmanlardan biri olan gaz maskesi, özellikle gaz haline dönüşebilen ajanlara karşı etkili bir korunma sağlar. Gaz maskeleri ile sürekli yapılan denemeler ve eğitim, bu maskelerin kullanımı sırasındaki zorlukların yenilmesini mümkün kılar.

Tablo-XVII: Kimyasal bir olayda kullanılacak teçhizatların koruma seviyeleri

Seviye A	En üst düzeyde koruma sağlar, çok yüksek konsantrasyonda toksik ajan uygulamasında kullanılır.	Tam bir kimyasal koruma sağlar, pozitif basınçlı solunum cihazı, kimyasal geçirmeyen çift katlı eldiven ve çizme vardır. Kıyafet hava geçirmez.
Seviye B	Cilt tehlikesinin az olduğu durumda kullanılır.	Hava geçirmezlik dışında A seviyesindeki gibi tam bir solunum koruması yapar.
Seviye C	Ajanın havadaki konsantrasyonu çok düşükse kullanılır.	Yüzü koruyan maske, Kimyasal geçirmeyen eldiven ve çizmesi olan kıyafet.
Seviye D	Kimyasal atak tehlikesi olmayan durumda kullanılır.	Latex eldiven, solunum koruması yoktur, göze sıçramayı engeller.

Kurtarma tim personeli soğuk bölge olarak adlandırılan alanda da tam koruyucu elbise, maske ve diğer ekipmanlar ile çalışmalıdır. Bazı uzmanların temiz bölgede görevlendirilen tıbbi bakım personelinin koruyucu maske takmadan çalışabileceğini belirtmelerine rağmen, korunmasız sağlık personelinin risk altında olabileceği unutulmamalıdır. Çünkü, soğuk bölge ayrılmış bir alan olsa bile, tıbbi müdahale esnasında meteorolojik şartların değişmeyeceğinden emin olunamaz.

Kimyasal atağa karşı olay yerinde acil tıbbi müdahale tablo-XVIII’de özetlenmiştir.

Tablo-XVIII: Kimyasal atağa karşı olay yerinde acil tıbbi müdahale.

İlk yardım ve Kurtarma Timi
Olay yerinin izolasyonu ve güvenliğinin sağlanması
Deteksiyon
Sıcak bölgenin oluşturulması
İlk yardım
Triyaj
Ilık bölgenin oluşturulması

Dekontaminasyon
Transport
Soğuk bölgenin oluşturulması
Tıbbi bakım
Triyaj ve tahliye
Kimyasal atağın tipini ve büyüklüğünün değerlendirilmesi
Kitlesel yaralanmalara yönelik ihtiyaçların değerlendirilmesi
İlk müdahalecilerin korunması

3. OLAY BÖLGESİNDE TRIYAJ:

Triyaj yaralıların, tıbbi bakım önceliklerine ve eldeki mevcut tıbbi imkanlarla uyumlu olacak şekilde kategorize edilmeleridir. Bu durum, uygun tedavi ile yeterli yaşama şansı bulabilecek yaralıların sınırlı tedavi olanaklarından maksimum yararlanımı sağlamaktadır.

Herhangi bir atak sonrası triyaj yapılması gereken pek çok durumla karşılaşılabilir. Bunlar arasında; tıbbi destek unsurlarına olan artan ihtiyaç, sınırlı tıbbi kaynaklar ve tesisler ile kitlesel yaralanmaların mevcudiyetidir. Diğer bir deyimle, bir kitlesel yaralanmanın söz konusu olduğu vakalarda ve tıbbi olanakların aşırı yüklendiği ve yetersiz olduğu durumlarda triyaja gereksinim duyulmaktadır. Triyaj sırasında veya yaralılara bu triyaj sistemi uygulandığında, triyaj sorumlusu tarafından respiratuvar, nörolojik ve dolaşımsal durumu gösteren semptomları içeren bazı kriterler gözönüne alınmalıdır. Kimyasal silah yaralıları tam ve uygun bir şekilde triyaca tabi tutuldukça, sağlık kuruluşlarındaki aşırı yüklenme önlenilebileceği gibi aynı zamanda yaşam şansını veya yaralıların oluşma hızını azaltacaktır.

Triyaj işlemi, gerek dekontaminasyon öncesi gerekse sonrası her bir tıbbi aşamada pek çok kez tekrarlanabilecek dinamik bir süreçtir. Yaralının klinik durumu değiştikçe, ayrıca medikal kaynaklar değiştikçe ve bu olanaklara olan ihtiyaç arttıkça triyaj işleminin tekrarlanması gerekmektedir.

Triyaj uygulaması, yaralıya yapılacak tıbbi girişim sırasında, olay yerinde tecrübeli bir triyaj sorumlusunu gerektirmektedir. Burada triyaj sorumlusu travma ve bakımı konusunda tecrübeli bir cerrah olabileceği gibi kontamine yaralılar için tecrübeli bir sağlık personeline de ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca, triyaj sorumlusuna yardımcı olabilecek dış hekimi ve hemşirelerin de görevlendirilmesi gerekebilir.

Bunun yanında triyaj sorumlusu tarafından;

- Yaralanmanın doğal seyri ve prognozu,
- Mevcut medikal destek unsurlarının durumu (personel durumu, yetenekleri),

- Mevcut ve zaman içinde öngörülen hasta akımının durumu,
- Tıbbi tahliye yetenekleri bilinmelidir.

Triyaj sorumluları yaralıları değerlendirirken, bunların konvansiyonel veya kimyasal silah yaralanması olup olmadığı ayırımını yapabilmelidir. Psikolojik travma geçirenleri ise tanımlayabilmelidir. Triyaj işleminin dekontaminasyon ile birlikte yürütülmesi ise hastanın iyileşme hızını arttıracaktır.

Triyaj uygulaması sırasında, triyaj sorumlusu, tıbbi olanaklar çerçevesinde, tıbbi girişimden en çok fayda görecektir yaralılar konusunda karar vermelidir. Burada, tıbbi olanaklar sınırlı olabileceği gibi hemen ihtiyacı karşılayacak stok seviyesinde de olmayabilir.

Sıklıkla kullanılan triyaj sistemine göre, kimyasal silahlara aruz kalmış yaralılar dört grupta sınıflandırılmaktadır. Bu triyaj kategorileri, acil , öncelikli (priority) ve rutin olarak belirtilen tahliye kategorileri ile karıştırılmamalıdır. Triyaj kategorileri;

- Derhal tedavi gerektiren grup (immediate) (Acil) (T1),
- Daha sonra tedavi edilebilecek, bekleyebilecek grup (delayed) (geciktirilebilir) (T2),
- Minimal tedaviye ihtiyaç gösterebilen grup(minimal) (T3),
- Yaşama şansı zayıf olan grup (expectant) (bekletilebilir) (T4),

Olarak sınıflandırılabilir.

ACİL (IMMEDIATE) KATEGORİ (T1):

Bu gruptaki yaralılar, çok kısa sürede, acil tedavi ünitelerinde hayat kurtarıcı işlemlere ihtiyaç göstermektedir. Bir diğer deyimle, bu yaralılarda yaşamı tehdit edici bir durumda olup, gerekli tıbbi tedavi ile kurtarılması mümkündür.

GEÇİKTİRİLEBİLİR (DELAYED) KATEGORİ (T2) :

Bu kategoride, şiddetli etkilene göstermiş yaralıların uzun süreli hospitalizasyon, majör cerrahi girişimlere ve uzun süreli yoğun bakıma ihtiyaçları bulunmaktadır. Bu yaralıların tıbbi girişimlerinin gecikmesi, bu yaralının gidişatını değiştirmeyeceği gibi klinik gidişi ters yönde etkilemeyecektir. Genellikle, bu gruptaki yaralı ve hastalar acil tedavi istasyonlarına gönderilmezler, daha alt düzey sağlık kuruluşlarında dekontamine edilmeyebilirler ve temiz bölgelere tahliye edilebilirler.

MİNİMAL KATEGORİ (T3) :

Bu yaralılar, doktor tarafından yapılacak bir tedaviye gerek göstermeyen ve kısa sürede görevine dönebilecek bir gruptur. Bu hastalar diğer sağlık personel tarafından desteklenmekte ve tahliye ihtiyacı duymamaktadırlar.

BEKLETİLEBİLİR (EXPECTANT) KATEGORİ (T4) :

Bu yaralılar yaşamı tehdit edici boyutta olup, tüm tıbbi girişimlere rağmen hayatta kalmaları oldukça zor olan gruptadır. Yaralıya yapılması gereken tıbbi müdahale olanaklarının yetersiz olması veya acil tedavi ünitelerinin kapasitelerinin üstünde şartlar gerektirmesi bu duruma yol açan diğer unsurlardır. Bir başka deyişle, bu grupta sınıflandırılmış yaralılar eğer yoğun bakım hizmeti ile yaşama şansına sahip olabilecek durumdaysa daha ileri sağlık kurumlarına tahliye edilmelidirler. Tıbbi olanaklar ise, kimyasal silah yaralısına yeterli tıbbi bakımı sağlayacak düzeyde olamayabilir. Bu durumda da, hasta veya yaralı beklenen kategoride triyajlanmalıdır (Tablo-XIX)

Tablo-XIX: Triyaj grupları.

Acil (Immediate)	Sinir ajanı	- Konuşabiliyor, yürüyemiyor (şiddetli dispne, kas krampları, bulantı, kusma); Solunum sistemi, GIS, kas-iskelet sistemi gibi sistemlerden iki veya daha fazlasında etkilenme, kan dolaşımı normal. - Konuşamıyor (bilinç kaybı), yürüyemiyor, kan dolaşımı normal. - Konuşamıyor, yürüyemiyor, dolaşım bozulmuş (tedavi olanakları yeterli ise).
	HCN	Şiddetli etkilenme (şuur kapalı, konvülsiyonlar ve/veya apne, dolaşım normal).
	Yakıcı ajan	Solunum sistemi ve hava yolu hasarı
Geciktirilebilir (Delayed)	Sinir ajanı	Şiddetli etkilenme sonrası, antidot uygulaması sonrası.
	HCN	Etkilenme sonrası 15 dakika geçmiş yaralılar.
	Yakıcı ajan	Cilt hasarı > 5%, < 50 % (vücut yüzey alanının); göz hasarı; etkilenme sonrası (> 6 saat) solunum hasarı başlaması.

Minimal	Sinir ajanı	Yürüyebiliyor, konuşabiliyor; kendi kendine ilk yardım yapabiliyor.
	Yakıcı ajan	Cilt hasarı < 5%, minör göz hasarı; minör üst solunum yolları hasarı.
Bekletilebilir (Expectant)	Sinir ajanı	Konuşamıyor, dolaşım bozukluğu var
	Yakıcı ajan	Vücut yüzey alanının % 50'den fazlası etkilenmiş, şiddetli hava yolu hasarı (maruz kalma sonrası < 6 h geçmiş), dolaşım bozukluğu
	HCN	Dolaşım bozukluğu
	Fosgen	Erken başlangıç gösteren orta-şiddetli hasarlar gösteren.

4. KİMYASAL ATAĞA KARŞI HASTANE MÜDAHALE AŞAMASI- DEKONTAMİNASYON VE TIBBİ BAKIM

Bir kimyasal olay sonrası, hastanelere olay yerinden beklenenin üzerinde kimyasal yaralının tahliye edilmesi kaçınılmazdır. Bu aşırı hasta akınına karşı hastaneler aksiyon planlarını tatbik etmeli, bu konuda tecrübe ve bilgi birikimine sahip sağlık personelinin uygulayacağı hasta müdahalesini gerçekleştirmelidirler. Kimyasal bir tehdide karşı hastanelerde “Dekontaminasyon ve Acil Bakım Üniteleri” oluşturulmalı, kimyasal silah yaralıları bu bölgelerde dekontamine edilmeli ve ilgili kliniklere sevk edilmeden önce durumları stabilize edilmelidir.

Kimyasal silahların terörist hareketlerde sivil halk üzerine kullanımına ait tehdit git gide artmaktadır. KSA'nın ilk kullanımı 1915 yılında Belçika'da Almanlar tarafından 168 ton Klor gazının kullanımı ile gerçekleştirilmiştir. Yakın tarihte ise 1994 ve 1995'de Japonya'da terörist amaçlı olarak kullanılmışlardır. Günümüzde birçok tıbbi kamu biriminin, kimyasal bir atağa karşı hazırlıklı olmadığı gözlenmiştir. Örneğin; Tokyo Metrosuna 1995 yılında yapılan sarin gazı saldırısında, hastalara müdahale eden 15 doktordan 13 tanesi gazdan etkilenmiştir. Çünkü gaza maruz kalan hastalardan yürüyebilenler, dekontamine edilmeden Acil servisi geçerek direk olarak tedavi servislerine ulaşmışlardır. Bu nedenle, bir atak durumunda, tedavi hizmeti veren personelin güvenliği sağlanmış ve hastalar hastaneye kabul edilmeden önce dekontamine edilmiş olmalıdır.

Hastanelerdeki acil servisler, potansiyel kimyasal afetlerin tıbbi yönetiminden sorumludur. Kimyasal bir atakta, acil hayat kurtarıcı müdahale gerektirmeyen hastaların tedavisinde dekontaminasyon ilk önceliğe sahiptir. Bu bölüm, hasta dekontaminasyonuna ve hastane acil servislerinin hazırlık ve reaksiyon durumuna genel bir bakışı içerir.

Dekontaminasyon, daha fazla tehlike arz etmemeleri için kimyasal ajanların azaltılması ya da ortadan kaldırılması olarak tanımlanır. Ajanlar fiziksel yöntemlerle ya da kimyasal olarak nötralize edilerek (detoksifikasyon) temizlenebilir. Cildin dekontaminasyonu, şu iki nedenden dolayı önemlidir:

1. Toksik kimyasalların daha fazla absorbe olarak, sistemik etki göstermesini önlemek,
2. Yaralının cildindeki ya da elbiselerindeki maddelerden dolayı diğer ekipman ya da kişileri korumak (sekonder kontaminasyon). Ancak, yaraların ve gözlerin dekontaminasyonu gerekli olduğunda mutlaka yapılmalıdır.

Herhangi bir kimyasal maruziyetten sonraki en etkin ve önemli dekontaminasyon, maruziyetten sonraki ilk 1-2 dakika içinde yapılan dekontaminasyondur. Bu, kişisel dekontaminasyondur. Süreç, hem çok miktarda personel, hem de geniş zaman gerektirir. Sıvılar ve katılar ciltten etkin bir şekilde temizlenebilen yegane maddelerdir.

Kimyasal savaş ajanlarının (KSA) çoğu için standart koruyucu elbiseler yetersiz kalır. KSA maruziyetinin uygun bir şekilde yönetilebilmesi için, acil bakım personelinin aşağıdakileri gerçekleştirerek kendilerini korumaları gereklidir:

1. Kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanmak,
2. Hastaları ivedi bir şekilde dekontamine etmek,
3. Destekleyici bakım sağlamak,
4. Gerekli olduğunda spesifik antidotları sağlamak.

Bu ekipmanı kullanmak özel eğitim gerektirir, bu nedenle personeli bu ekipmanı kullanmak zorunda kalmadan önce eğitmek gerekir. KKE, 3 düzeye ayrılır:

1. A seviye KKE; olaya ilk reaksiyonu verenler ve ajan buharı konsantrasyonunun yaşam ve sağlık için çabucak tehlikeli hale geldiği sıcak bölgede çalışan diğer kişiler için gereklidir.
2. B seviye KKE; bilinmeyen kimyasal ajanın dekontaminasyonu ile uğraşan hastane personeli için gereklidir.
3. C seviye KKE ise, kimyasal ajanın belirlendiği ve hava temizleyici respiratör ile uzaklaştırmaya uygun olduğu durumlarda kullanılır.

Dekontaminasyon ihtiyacı, sadece deteksiyon yöntemleriyle ortaya çıkarılabilir. kullanılan dekontaminasyon tipi, duruma bağlıdır. Giysilerin çıkarılarak uzaklaştırılması, kontaminantların %70-80'inin temizlenmesini sağlar. Dekontaminasyon en iyi basit yüksek volümlü sulu dilüsyonla başarılabilir. Bazı durumlarda, yağlı ya da kaygan maddelerin temizlenmesi için hafif sabunlar gerekir.

Başlangıç dekontaminasyonu, kontamine çevreden uzaklaşmayı, dekontamine olmuş tüm giysi, ve malzemelerden kurtulmayı ve bol su ile durulanmayı içerir. Kimyasal savaş ajanlarının çoğunu kimyasal olarak nötralize eden %0,5'lik hipoklorid solüsyonu ile maruz kalmış kişi durulanır. % 0.5'lik hipoklorid solüsyonu, 1 ölçek %5'lik hipoklorid solüsyonuna 9 ölçek su eklenmesiyle elde edilir. Sıcak su ve aşırı ovalamadan kaçınılır, çünkü bunlar kimyasal absorpsiyonu artırabilir.

Sadece ajan buharı maruziyeti dekontaminasyon gerektirmez. Belirsiz maruziyet hikayesi olan hastalar tam olarak dekontamine edilir. İdealde, maruziyet süresinin en aza indirmek için

dekontaminasyon, maruziyet bölgesine mümkün olan en yakın yerde yapılır. Kontamine hastaları kabul eden hastane, acil servisin dışında bir alan tesis etmelidir ve hastalar, hastaneye kabul edilmeden önce bu alanda dekontamine edilmelidirler.

Dekontaminasyonun iki temel yöntemi fiziksel temizleme ve kimyasal inaktivasyondur.

Fiziksel temizleme: Cilde basınçlı bir şekilde su ya da sulu solüsyonlar uygulamak, önemli miktarda ajanı ciltten uzaklaştırabilir ya da ajanı seyreltebilir. Fiziksel yöntemlerinin çoğunun esas avantajı, nonspesifik olmalarıdır.

Kimyasal yöntemler: Dekontaminasyon için 3 tip kimyasal mekanizma kullanılır; su/sabun yıkaması, oksidasyon ve asit/baz hidrolizi. Mustard (HD) ve kalıcı sinir ajanı Vx, kolayca oksidasyona tabi tutulabilecekleri sülfür molekülleri içerirler.

Hastanelerin çoğunda kontamine hastanın bakımı için çok az hazırlık vardır ve olayla ilgili çalışanlarının korunması çok kısıtlıdır. Hastanelerin, bu hastaları dekontamine etmeye yönelik bir planları olmalıdır. Çünkü birçok olayda hastalar özel araçlarıyla ya da dikkatsizce yapılan ambulans transportu ile hastaneye ulaşırlar. Durum her ne olursa olsun, hastanın acil servise alınmadan önce dekontamine edilmesi esastır.

Acil servis için ilk karar, dekontaminasyonun nerede yapılacağıdır. Genellikle pratik ve mümkün olmamasına rağmen, dekontaminasyon alanının iç kısımda olması idealdir. Acil serviste ya da acil servise bitişik bir odada hastaların gözlenmesi ve kritik tıbbi bakım sağlanması muhakkak ki daha kolaydır. Bununla birlikte, oda kullanıldıktan sonra, atıkların uzaklaştırılması ve odanın temizlenmesi için gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Eğer dekontaminasyon alanı içeride ise, bu bölüm giriş-tercihen ambulans girişine- bitişik olmalıdır. Gaz, sıvı ve katı atıklar toplanmalıdır. Oda, negatif basınç altında olmalı ve dışarı açılan ayrı bir havalandırma sistemi bulunmalıdır. Dekontaminasyon işleminde kullanılmış olan su, hastanenin genel drenaj sistemine verilmemeli, odanın altında bulunacak ayrı bir toplama tankında biriktirilmelidir.

Tıbbi bir üniteye giren tüm yaralılar, eğer kontamine olmadıklarına dair bir belgeleri yoksa kontamine olmuş kabul edilirler. Kimyasal bir ajanla kontamine olmuş bir kişinin başlangıç yönetimi, acil serviste tedavi olmadan önce kontamine giysilerin çıkarılarak uzaklaştırılmasını ve %0,5'lik hipoklorit ile dekontamine edilmesini gerektirir. Hastanın stabilizasyonu bu süreyi uzatabilir fakat idealde dekontaminasyon 15-30 dakika sürmelidir. Dekontaminasyondan sonra, hasta genel tedavi bölgesine alınabilir ve hastanedeki diğer hastalar gibi tedavi edilebilir. Dekontaminasyon alanındaki tedavinin, temel yaşam desteği önlemleri ve yaşam kurtarıcı prosedürlerin uygulanması ile sınırlanması önerilir.

Adsorban materyaller ve M291 Rezin, fiziksel temizleme için sulu solüsyonlar veya basınçlı su ile fişkırtılarak kullanılır. Acil durumlarda, sabun veya deterjan gibi kuru tozlar, toprak ve un yararlı

olabilir. Un kullanımını takiben, unun yumuşak nemli bir bez veya mendil ile temizlenmesinin sinir ajanlarından soman'a, Vx'e ve Mustarda karşı etkili olduğu rapor edilmiştir.

Su ve su/sabun yıkaması, oksidasyon ve hidroliz, dekontaminasyon için kullanılan kimyasal yöntemlerdir. Su ve su/sabun solüsyonlarının esas etkisi ajanların fiziksel temizlenmesi ya da seyreltilmesidir. Bununla beraber, özellikle alkali sabunların kullanılmasında yavaş hidroliz gerçekleşir. Kimyasal dekontaminasyon reaksiyonlarının en önemli kategorisi, oksidatif klorlanmadır. Bu terim, hipoklorid gibi "aktif klor" kimyasallarını ifade eder. Geçerli olan doktrine göre, %0,5'lik sodyum ya da kalsium hipoklorid ile cilt temizliği, %5'lik solüsyonla ise ekipman temizliği yapılır. Ancak bu solüsyon penetre batın yaralanmalarında (adezif peritonit gelişimine yol açar), gözde (korneal opasiteye yol açar), açık göğüs yaralarında, açık beyin ya da spinal kord yaralanmalarında kullanılmaz. Sözü edilen özel bölgeler, aşırı bol miktarda steril salin solüsyonu ile yıkanır. Cilt yada yumuşak doku yaralarında hipoklorid solüsyonu kullanıldıktan sonra, bu bölgeler de steril salin solüsyonu ile yıkanır.

Olay bölgesinin kirli tarafı; triyaj istasyonu, acil tedavi istasyonu ve dekontaminasyon istasyonundan oluşur. Triage istasyonu, tıbbi tedavi ünitesine tek giriş noktasıdır. Hasta eğer dekontaminasyondan önce acil tıbbi tedaviye gereksinim duyuyorsa, triyaj istasyonundan acil tedavi istasyonuna gönderilir. Acil tedavi istasyonu, kontamine hastaları değerlendirebilecek acil durum tıbbi aletleri ile donanmıştır ve hastaları tıbbi tedavi ünitesi için ya da daha üst seviyedeki bir tıbbi bakım birimine kontamine şekilde tahliye edilebilmesi için stabilize eder. Dekontaminasyon alanı, yürüeyebilen hastalar ve yürüyemeyen hastalar için iki bölüme ayrılır.

Hastanın dekontamine edildiği, hastane öncesi birimlerdeki dekontaminasyonun derecesi; hasta miktarına, eldeki kaynaklara, dekontaminasyon planına ve hava durumuna bağlıdır. En azından, sekonder kontaminasyon riski taşıyan her hasta, hastaneye gitmeden önce dekontamine edilmelidir.

Sonuç olarak, acil servisteki kimyasal dekontaminasyonun standartlarının belirlenmesine gereksinim vardır. Hastanelerin, sahada kimyasal savaş ajanlarına maruz kalmış hastaların dekontaminasyonunu yapmaları gerekir. Hazırlıksız Tıbbi Acil Servis birimleri kontamine hastaları taşımamalıdır. Hastaneler, sağlık hizmeti verenler için yeterli sayıda KKE'ye sahip olmalıdırlar. KKE kapsamında kimyasallara dirençli elbise, koruyucu eldiven, tek kullanımlık botlar, kauçuk eldivenler ve tam korumalı maskeler bulunur. Sağlık hizmeti verenler, KKE'yi kullanmadan önce eğitim almalıdırlar. Hastanelerin kimyasal savaş ajanları ile kontamine olmuş hastalarla ilgili planları olmalıdır. Kontamine hastalar, acil servisin veya hastanenin ana bölgelerine girmemelidirler. Acil servis doktorları kimyasal savaş ajanlarının oluşturduğu değişik klinik görünümlemler ile bu klinik görünümlemlerin patofizyolojileri uygun tıbbi yönetimine ait temel prensipler ve uygulamaları hakkında bilgi sahibi olmalıdırlar. Kimyasal savaş ajanlarının kontaminasyon riski acil bakım verenlere de

taşınabileceğinden, acil servis doktorları KKE'in farklı düzeyleri, bunların uygun kullanımı ve dekontaminasyon prosedürleri hakkında bilgi sahibi olmalıdırlar.

Kimyasal atak sonrası hastane müdahale aşamaları tablo-XX'de özetlenmiştir.

Tablo-XX: Kimyasal atak sonrası hastane müdahale aşaması

Acil müdahale personeli
Dekontaminasyon ve Triyaj
Tıbbi tedavi
Tanıma ve saptama
Belirti ve bulgular
Laboratuvar desteği
Tedavi protokollerinin geliştirilmesi
Rehabilitasyon ve hasta takibi
Kamu sağlık kuruluşları ile koordinasyon
Kimyasal atağın tipi ve büyüklüğünün değerlendirilmesi
Kitleseel ihtiyaçların ortaya konması.

F. SİVİL HALK İÇİN ÖNERİLEN TEMEL KORUNMA TEDBİRLERİ

Kimyasal bir ajan saldırısında çabuk, bilinçli ve planlı hareket etme zorunluluğu vardır.

1. Kimyasal ajandan Etkilenmemek için Alınacak Tedbirler:

- Pencere ve kapı çerçeveleri, izole bantlar ile sıkıca bantlanarak dışarıdan geniş naylon örtü ile kaplanılmalıdır. Bu durumda odada bir ısıtıcının yakılmamasına ve uzun süre odaların izole edilmemesine dikkat edilmelidir.
- Pencere ve kapı kenarlarına en az 50-100 kez sulandırılmış çamaşır suyu (hipokloritli çözeltiler) ile ıslatılmış bez yerleştirilmelidir. Fakat uzun süre ve yüksek oranda klor buharlarına maruz kalmamaya dikkat edilmelidir.
- İkaz ve alarm işaretleri konusunda halk bilgilendirilmeli ve kimyasal silah saldırısı ihtimali varsa bu uyarılardan sonra dışarıda kalınmamalıdır. Derhal ve mutlaka sığınaklara veya kimyasal ajana karşı yukarıda belirtilen şekilde korunulan odaya sığınılmalıdır.

2. Giysiler ve cilt kontamine olmuşsa:

- En kısa süre içerisinde ya özel dekontaminasyon tozları veya kil-talk pudrası gibi tozları ile kontamine kimyasal absorbe edildikten sonra sabunlu su ile dekontamine artıklar giderilmelidir. Bu işlemler giysiler ve tüm vücuda uygulanmalıdır. Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta da şudur. Kullanılan kirli su etrafa bulaştırılmadan atılışı sağlanmalıdır. Kirli giysiler ise imha edilmek üzere sıkıca kapatılmış naylon torbalara koyarak ilk fırsatta çamaşır suyu veya kireç ile imha edilmelidir.

- b. Gözler kimyasal ajana temas etmişse başı arkaya atarak, 15 dak süre ile devamlı su altında yıkanmalıdır.
3. Kişisel Dekontaminasyondan Sonra:
Hastanın derhal bir sağlık kurumuna başvurması için ilgilenen kişilerin kendi korunma önlemlerini aldıktan sonra yardımcı olmaları gerekir.
4. Alan ve eşya dekontaminasyonu için kaynatma yöntemi ve hipokloritli kireçli çözeltiler kullanılır.
5. Besin ve Su Temizliği:
Özellikle sıvı sinir ajanı ve yakıcı ajanlara temas etmiş tüm sıvı ve katı yiyecekler imha edilmeli ve kullanılmamalıdır. Tüm sıvı ve katı besinler şayet bir saldırı ihtimali varsa cam ve teneke – alüminyum kaplarda saklanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bradley, R.N.: Health care facility preparation for weapons of mass destruction. Prehosp. Emerg. Care, 4(3): 261-9, 2000.
2. Brennan, R.J., Waeckerie, J.F., Sharp, T.W., Lillibridge, S.: Chemical Warfare Agents: Emergency Medical and Emergency Public Health Issues. Ann. Emerg. Med., 34(2):191-204, 1999.
3. Cox R.D.: Decontamination and management of hazardous materials exposure victims in the Emergency Department. Ann Emerg Med, 23: 761-70, 1994.
4. Evans R.G., Crutcher J.M., Shadel B., Clements B., Bronze M.S.: Terrorism from a public health perspective. Am J Med Sci, 323(6): 291-298, 2002.
5. Gilchrist, M.J.: A national laboratory network for bioterrorism: evolution from a prototype network of laboratories performing routine surveillance. Mil Med. 165(7Suppl2):28-31, 2000.
6. Grabenstein, J.D.: The Pharmacist's response to biological or chemical terrorism: Developing a preparedness plan. Hospital Pharmacy, 33(11): 1423-31, 1998.
7. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, Tapper M, Fisk TL, Zaki S, Popovic T, Meyer RF, Quinn CP, Harper SA, Fridkin SK, Sejvar JJ, Shepard CW, McConnell M, Guarner J, Shieh WJ, Malecki JM, Gerberding JL, Hughes JM, Perkins BA.: Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. Emerg. Infect. Dis 7(6): 933-44, 2001.
8. Lord, E.J.: Exercises involving an act of biological or chemical terrorism: what are the psychological consequences?. Mil. Med., 166(12 Suppl): 34-5, 2001.
9. Macintyre, A.G., Christopher, G.W., Eitzen, E.Jr., Gum, R., Weir, S., DeAtley, C., Tonat, K., Barbera, J.A.: Weapons of Mass Destruction Events with Contaminated Casualties. JAMA, 283(2): 242-249, 2000.
10. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. 3rd Edition, US Army Medical Research Institute of Chemical Defense, Aberdeen Proving Ground, 2000.
11. Richards, C.F., Burstein, J.L., Waeckerie, J.F., Hutson, H.R.: Emergency Physicians and Biological Terrorism. Ann. Emerg. Med., 34(2): 183-190, 1999.
12. Rivkind A., Barach P., Israeli A., Berdugo M., Richter, E.D.: Emergency preparedness and response in Israel during the Gulf War. Ann Emerg Med, 30: 513-21, 1997.
13. Sharp, T.W., Brennan, R.J., Keim, M., Williams, R., Eitzen, E., Lillibridge, S.: Medical Preparedness for a Terrorist Incident Involving Chemical or Biological Agents During the 1996 Atlanta Olympic Games. Ann. Emerg. Med., 32:214-223, 1998.
14. Shemer, J., Danon, Y.L.: Eighty Years of the Threat and Use of Chemical Warfare: The Medical-Organizational Challenge. Isr. J. Med. Sci., 27:602-612, 1991.

15. Shemer, J., Heller, O., Danon, Y.L.: Civilian- Military Health Services Contingency Program For A Mass Casualty Situation And Wartime In Israel. Isr. J. Med. Sci., 27:613-615, 1991.
16. Sidell, F.R., Takafuji, E.T., Franz, D.R.: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Bethesda, Maryland, Office of the Surgeon General, 1997.
17. Sidell, FR: What to do in case of an unthinkable chemical warfare attack or an accident, Postgrad. Med., 88(7): 70-84. 1990.
18. The Medical NBC Battlebook, USACHPPM Tech Guide 244, August 2000.
19. Treat, K.N., Williams, J.M., Furbee, P.M., Manley, W.G., Russell, F.K., Stamper, C.D.: Hospital preparedness for weapons of mass destruction incidents: An initial assessment. Ann. Emerg. Med., 38(5): 562-65, 2001.
20. Tucker, J.B.: National Health and Medical Services Response to Incidents of Chemical and Biological Terrorism. JAMA, 278 (5): 362-68, 1997.
21. Tur Kaspas, H., Lev, E.I., Hendler, I., Siebner, R., Shapira, Y., Shemer, J.: Preparing hospitals for toxicological mass casualties events. Crit Care Med., 27(5): 1004-8, 1999.
22. Waeckerle, J.F., Seamans, S. et al: Executive Summary: Developing Objectives, Content, and Competencies for the Training of Emergency Medical Technicians, Emergency Physicians, and Emergency Nurses to Care for Casualties Resulting from Nuclear, Biological, or Chemical (NBC) Incidents. Ann. Emerg. Med., 37: 587-601, 2001.
23. Waeckerle, J.F.: Domestic preparedness for events involving weapons of mass destruction. JAMA, 283(2): 252-4, 2000.

XI. PESTİSİTLER

Pestisit nedir?

Besin maddelerinin üretimi, tüketimi ve depolanmaları sırasında, besin değerini bozan ve besinleri yok eden, zarar veren haşereleri, mikroorganizmaları ve diğer zararlıları kontrol altına almak, onlardan korunmak, yok etmek, uzaklaştırmak veya onları azaltmak amacıyla kullanılan fiziksel, kimyasal veya biyolojik savaş maddelerine **pestisitler** denir. Bu nedenle pestisitler sadece pest denilen zararlıları öldüren kimyasalları değil, böcekleri kısırlaştıran, bitki veya böceklerin gelişimi üzerine etkiyerek pest popülasyonlarını kontrol altına almayı sağlayan maddeleri de içerir.

Pestisitler farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Bunlardan birincisi, hedef organizmaya göre onları kontrol eden veya öldürenler şeklinde sınıflamadır. Örneğin insektisitler (böcek öldürücüler), rodentisitler (fare vs. kemiricilerin popülasyonunu kontrol altına almada etkili maddeler) gibi sınıflandırma. İkinci sınıflandırma şekli, pestisitlerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmasıdır. Örnek olarak, atraktanlar (çekiciler), repellentler (uzaklaştırıcılar), kemosterilantlar (kısırlaştırmacılar) gibi sınıflandırma. Bir başka sınıflandırma şekli de pestisitlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmalarıdır. Örneğin, organofosfatlar, karbamatlar, ditiyokarbamatlar, organoklorlular, piretroidler, piretrinler, fosfinler, kumarinler, dinitro bileşikler, kloratlar, kloralozlar, fenoksiasetatlar, pentaklorofenol, triazinler, floroasetatlar, dipridilyum bileşikler ve triazinler gibi.

Sonuç olarak pestisitler insanlar tarafından hem kendilerinin, hem hayvanlarının ve hem de bitkilerinin çevre şartlarının kalitesini iyileştirmek amacıyla kullandıkları maddelerdir.

Tarihçe:

Bütün dünyada 1000'den fazla kimyasal bileşik, biyolojik ve fiziksel madde çeşitli ticari isim ve formülasyonlar halinde insektisit, fungusit, herbisit, rodentisit ve antimikrobiyal amaçları nedeniyle kullanılmaktadırlar. Kimyasal maddeler, pestlerin kontrolünde yüzyıllardan beri kullanılmaktadırlar. Örneğin **kükürt** ilk defa fumigant olarak M.Ö. 1000 yıllarında Çinli'ler tarafından kullanılmıştır. Ancak, pestisit özelliği gösteren kimyasal maddelerin sentezi ve formülasyonlarının üretimi kimya endüstri devrimi ile birlikte başlamış ve zamanla büyük bir artış göstermiştir. 1930'lı yıllara kadar daha çok bitkisel kaynaklı (**Nicotiana tabacum**, **Strychnos nux vomica** gibi) veya **bakır sülfat**, **kurşun arsenit**, **bakır arsenit** gibi inorganik maddeler pestisit aktif maddesi olarak kullanılmıştır. 1930'lu yıllardan itibaren modern sentez kimyasındaki devrim ile birlikte **alkil tiyosiyanat** insektisitleri, **ditiyokarbamat** fungusitleri, **etilen bromür**, **karbon sülfür** fumiganları gibi çeşitli etken maddeler geliştirilmiştir. II. Dünya Savaşı başlarında ise **DDT**, **klorofenoksiasetik asit** grubu maddeler maddeler gibi çeşitli kimyasallar deneysel olarak araştırılmaya başlanmış, bu denemeler savaş yıllarında sır olarak kalmış, savaştan sonra ise tarımsal mücadele ilaçlarında büyük gelişmeler sağlanmıştır.

Dünya nüfusunun artması, buna bağlı besin gereksiniminin karşılanabilmesi ve daha ekonomik ürünlerin alınabilmesi için pestisit kullanımı da artmıştır. Örneğin Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) verilerine göre yıllık pestisit kullanımı Afrika kıtasında 30.090 ton, Latin Amerika ve Karayipler'de 169.320 ton, Asya'da 442.100 ton, Avustralya'da 120.820 ton, Yakın Doğu'da 53.870 ton, Kuzey Amerika'da 278.000 ton ve Avrupa'da 454.200 tondur. Türkiye'de ise yıllık pestisit kullanımı 23.600 olarak belirtilmiştir. Bu yaygın kullanım sonucu hem insan bünyesi ve hem de tüm çevrede pestisit kalıntısı artışına yol açmıştır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile FAO iş birliği sonucu 1993 yılında bir kodeks komitesi oluşturularak gıdalardaki pestisit kalıntılarının kabul edilebilir düzeylerinin uluslararası bir standarda kavuşturulması amaçlanmıştır. Çeşitli sebze ve meyveler üzerinde bulunan pestisit kalıntı oranlarının oldukça değişiklik göstermesi, insan sağlığı açısından toksisite riskini önemli kılar. Özellikle antikolinesteraz organofosfat ve karbamat grubu pestisitler açısından bu risk ayrı bir önem taşır. Bu nedenle Amerika Çevre Koruma İdaresi (EPA) gıdaların üzerinde veya içerisinde bulunan pestisit kalıntılarının halk sağlığı açısından olası risklerini belirlemek üzere yeni bir yasal çalışma başlatmış, özellikle pestisitlerin kullanım periyotlarını, ilaçlama ile hasat arasındaki zamanın optimizasyonu gibi pestisit kalıntıları riskini azaltıcı hususları belirlemeyi hedeflemiştir. Pestisit uygulamalarına bağlı akut zehirlenme problemleri gelişmekte olan ülkelerin kırsal kesimlerinde ciddi bir sorundur.

Pestisitlerin toksisite riskleri:

Pestisitler ile zehirlenmelerin nedeni, intihar veya uygun olmayan koşullarda ve etiketsiz kaplarda saklama sonucu kazaen oluşan maruziyetlerdir. Matematiksel hesaplama modellerine göre bütün dünyada pestisitler ile olan zehirlenmelerdeki artış 1972 yılından 1990' a kadar 500.000 olgu/yıl'dan 25.000.000 olgu/yıl'a yükselmiştir. 1951-90 yılları arasında ortaya çıkan 148 büyük çaplı pestisit zehirlenmesinde 24.731 kişiden 1065'inin (%4.3) öldüğü belirtilmiştir. Bu zehirlenme olaylarının 58'i organofosfatlar, 23'ü karbamatlar, 23'ü organoklorlular ve 11'i de organik civa yapısındaki pestisitlerden kaynaklanmış, 83 olayda besinlere karışmaya bağlı oral maruziyet, 26'sında cilt kontaminasyonu, 22'sinde karma tip ve 16'sında ise solunum yolu ile maruziyet saptanmıştır. Sayılan zehirlenme olgularının yarısından fazlasının ABD ve Tayland'da meydana geldiği ifade edilmiştir. Onbeş milyon nüfuslu Sri Lanka'da her yıl yaklaşık bin kişinin pestisitlerden öldüğü, Çin'de de her yıl yüz bin pestisit zehirlenme olgusunun ortaya çıktığı ifade edilmektedir. WHO verilerine göre dünyada her yıl bir milyon kazaen ve ciddi pestisit zehirlenmeleri, iki milyon da pestisitlerin kullanıldığı intihar girişimleri meydana gelmektedir.

Amerika Zehir Kontrol Merkezleri Birliği (AAPCC)'nin 2000 yılı raporuna göre, bir yıl içinde 270.6 milyon nüfus ile ilgili olarak 2.168.248 zehirlenme başvurusu alındığı, başvuruların 86.880 adedinin pestisitlerden kaynaklandığı, saptanabilen ölüm sayısının 920 (17 adedi pestisit) olduğu belirtilmektedir (Tablo-XXI, XXII). Bu ölümlerin % 1.8'i altı yaş altı, % 0.7'si de 6-12 yaş arası çocuklarda meydana gelmiştir. Zehirlenmelerin büyük çoğunluğunun altı yaşından küçük çocuklarda görülmesine rağmen, total ölümlerin 19 yaş üstü yetişkin bireylerde ölüm oranı % 89.9 olarak gerçekleşmiştir. Genel zehirlenme olaylarının % 92.3'ü tek bir maddeden, %5.4'ü iki, geri kalanı da üç veya daha fazla maddeden kaynaklanmıştır. Zehirlenmelerin % 85.9'u kazaen ve % 11.3'ü de intihar amaçlı olarak gerçekleşmiştir. Fatal zehirlenmelerin % 76.4'ü oral, %8.5'i inhalasyon ve 5.7'si de parenteral maruziyet sonucu meydana gelmiştir. Bunu sırasıyla aspirasyon, dermal, ısırık ve sokmalar ile oküler şeklindeki maruziyetler izlemektedir

Tablo-XXI: Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllara göre çeşitli pestisitlerden ölümler

Pestisit/yıl	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Fungisit	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1
Herbisit	2	4	4	2	-	6	1	5	6	3	7	7
İnsektisit	9	13	14	18	10	8	14	17	9	17	13	6
Rodentisit	-	-	2	1	2	4	6	4	5	3	4	3
Toplam	11	18	20	21	12	18	21	27	20	24	24	17

Tablo-XXII: Amerika BD'de 2000 yılına ait çeşitli pestisitlere ait zehirlenme sayıları, nedenleri, yaş grupları ve ölüm ile sonuçlanan olgu sayısı

Pestisitler	Zehirlenme nedeni		Yaş grupları			Ölüm sayısı
	İntihar	Kazaen	<6	6-19	19 >	
Fungusit	17	1.613	463	162	988	1
Herbisit	1.103	8.699	2.615	906	5.551	7
İnsektisit	1.177	43.825	19.261	4.870	21.461	6
Rodentisit	743	18.408	16.829	661	1.790	3
Toplam	3.040	72.545	39.168	6.599	29.780	17

Türkiye’de pestisitlerden kaynaklanan zehirlenme olgularının sayısı ve pestisit cinslerine ait kapsamlı istatistiksel veriler olmamakla birlikte Refik Saydam Hıfzısıhha Zehir Danışma Merkezine yapılan başvurular ve pestisit cinsleri ile ilgili bilgiler Tablo-XXIII, XXIV’de verilmiştir.

Tablo-XXIII: Zehir Danışma Merkezine Yapılan Pestisitle İlgili Zehirlenme Başvuruları

Yıl	Pestisit Zehirlenme Başvuruları	Tüm Zehirlenmelere Göre %
1988	233	13.4
1989	356	10.48
1990	515	9.97
1991	513	9.64
1992	691	10.48
1993	733*	7.25
1995	857	8.56
1996	1030	9.36
1997	971	8.62
1998	728	7.99
1999	832	8.78

*İlk 6 aylık veriler.

Tablo-XXIV: 1992-93 (Haziran’a kadar) Yıllarında Zehir Danışma Merkezine Yapılan Pestisitlerle İlgili Başvuruların Pestisit Alt Gruplarına Göre Dağılımı

Pestisit Alt Grupları	Zehirlenme Başvuru Sayıları		Genel Zehirlenme Başvuru Sayıları	
	1992 Yılı	1993 Yılı	1992 Yılı	1993 Yılı
Herbisitler	11	7	7300	4911
İnsektisitler	570	266		
Rodentisitler	152	83		
Toplam	733	356		

Havadan ilaçlamalarla da pestisitlere bağlı toksikolojik problemler söz konusu olabilmektedir. Özellikle dinitrofenoller, karbamatlar, organoklorlular ve organofosfatlar ile ilgili toksisite riskleri hem pilotlar ve hem de yer personeli açısından önemlidir. İlaçlama sezonu öncesi bu personelin bireysel kolinesteraz enzim düzeylerinin saptanması, ilaçlama mevsimi süresince de belli aralıklarla enzim düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Pestisitlerin kanser yapıcı etki potansiyellerinin olup olmadığının araştırılması, toksikolojinin önemli bir ilgi alanıdır. Almanya’da tarımsal alanda çalışan ve pestisitlere maruz kaldığı düşünülen insanlar üzerinde retrospektif olarak kanser morbiditesi araştırılmıştır. 1948-72 yılları arasında pestisitler ile en az beş yıl çalışan 1658 erkek bireyden 169’unda malign tümör teşhis edilmiş, bu grup insanlarda diğerlerine göre akciğer mortalite oranının önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Akciğer kanserine bağlı ölümler ile pestisitlerle çalışma süresinin uzunluğu arasında pozitif korelasyon olması, doz-etki ilişkisini düşündürmektedir. Akciğer kanserine bağlı ölüm riskindeki artışta çeşitli pestisit içeriklerinin aditif etkileşmesi, arsenik, asbestoz, klorlu dibenzodioksinler veya DDT ile etkileşimin de önemli rol oynayabileceği ifade edilmiştir.

Neonatal yaşamda anne sütüyle veya doğrudan pestisitlere maruziyet, düşük dozlarda bile olsa, ilerideki yetişkin yaşlarda ksenobiyotiklere maruziyette önemli bir çok sorunların ortaya çıkmasına zemin hazırlaması açısından önemlidir. Zira yetişkin yaşamda bu maddelere maruziyete bağlı vücut reaksiyonu değişkenliği, potansiyalizasyon tipte etkiler veya disfonksiyonel proseslerin artmasına neden olabilmektedir.

Pestisitlerin sınıflandırılmaları:

Pestisitlerin hedef organizmalara yönelik kullanılmalarına bağlı sınıflandırılmaları Tablo-XXV’de gösterilmiştir. Bu sınıflandırmada pestisitler söz konusu organizmaları ya öldürür veya yayılmalarını kontrol altına alırlar.

Tablo-XXV: Pestisitlerin hedef organizmalara göre sınıflandırılması

AKARİSİTLER (acaricides): Kenelere karşı kullanılanlar
ALGİSİTLER (algicides): Algilere karşı kullanılanlar
AVİSİTLER (avicides): Kuşların sayısını azaltmada veya uzaklaştırmada kullanılanlar
BAKTRİSİTLER (bactericides): Bakterilerle mücadelede kullanılanlar
FUNGUSİTLER (fungicides): mantarlarla mücadelede kullanılanlar
HERBİSİTLER (herbicides): istenmeyen bitkileri yoketme veya kontrol altına almada
İNSEKTİSİTLER (insecticides): böceklerle mücadelede kullanılanlar
LARVASİTLER (larvicides): sivri sinek larvalarıyla mücadelede kullanılanlar
MİTİSİDLER (miticides): kenelerle mücadelede kullanılanlar
MOLLUSİTLER (molluscicides): salyangoz, sümüksü böcek, istiridye, midye mücadelesinde kullanılanlar
NEMATİSİTLER (nematicides): solucanlarla mücadelede kullanılanlar
OVISİDLER (ovicides): yumurtaları öldürücü etkililer kullanılanlar
PEDİKULİSİTLER (pediculicides): bitlerle mücadelede kullanılanlar
PİSCİDİSLER (piscicides): balıkları öldürmek veya sayılarını kontrol altına almada kullanılanlar

RODENTİSİTLER (rodenticides): fare gibi kemirgenlerle mücadelede kullanılanlar
SİLVİSİDLER(silvicides): ormanlık alanlarda ağaç ve çalıları kontrol altına almada kullanılanlar
TERMİSİTLER(termiticides): karıncalarla mücadelede kullanılanlar
VİRÜSİTLER (virucides): virüslerle mücadelede kullanılanlar

Pestisitler zararlılar üzerine olan etki mekanizmalarına göre de sınıflandırılabilirler (Tablo-XXVI).

Tablo-XXVI: Pestisitlerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

ÇEKİCİLER/FEROMONLAR (attractants/pheromones): Başta böcekler olmak üzere zararlı canlıları tuzaklara çeken pestisitlerdir (seksüel feromonlar gibi).
KEMOSTERİLANLAR (chemosterilants): Böcekler veya kuşlar, kemirgenler gibi omurgalı canlıları kısırılaştıran pestisitlerdir. Kısırılaştırma etkisi daha çok erkek cinsler üzerinden yapılır.
DEFOLİANLAR (defoliant): Bitkilerin yapraklarını döken pestisitlerdir.
DESİKANLAR (desiccants): Bitkilerin kurumalarını hızlandırırlar. Bunlar yalnız zararlı otları kurutmakta değil, hasadın daha erken yapılmasında da kullanılabilirler.
DİSİNFEKTANLAR (disinfectants): Zararlı mikroorganizmaları inaktive eden veya öldüren pestisitlerdir.
BESLENMEYİ UYARICILAR (feeding stimulants): Böceklerin daha hızlı bir şekilde beslenmelerini uyaran pestisitlerdir.
BÜYÜMEYİ DÜZENLEYİCİLER (growth regulators): Bitki veya böceklerin gelişip büyümelerini geciktiren veya stimüle eden doğal veya sentetik yapılı hormonlardır.
REPELLENTLER (repellents): Böcek, kene, kuş, tavşan, köpek veya geyik gibi zararlı canlıları uzaklaştıracı pestisitlerdir.

Pestisitlerin uygulanma zamanlarına göre de sınıflandırılmaları mümkündür. Bunlar; küratif, eradikant, koruyucu, dikim veya ekim öncesi, filizlenme öncesi veya filizlenme sonrası kullanılan herbisitler olarak ifade edilebilirler. Küratif olarak hastalık başladıktan sonra, eradikant olarak fungusitlerin hastalık semptomları ortaya çıktıktan sonra yayılmalarını önlemek amacıyla, koruyucuların hastalık ortaya çıkmadan önce fungusitlerin uygulanmalarıdır. Herbisitler de ekim veya dikimden önce, ağaçların filizlenmeden önce veya sonra uygulanmalarına göre sınıflandırılabilirler. Ayrıca pestisitleri seçiciliklerine göre de selektif veya non-selektif, uygulandıkları pestler üzerindeki etki şekillerine göre de sistemik veya kontakt pestisitler olarak sınıflandırmak mümkündür.

İnsan sağlığı açısından önemli bazı pestisit grupları ve toksik etki mekanizmaları:

A. İNSEKTİSİTLER:

Kimyasal insektisitlerin hepsi nörotoksik maddeler olup, hedef organizmaların sinir sistemleri üzerine etki gösterirler. Böceklerin santral sinir sistemleri (SSS) ok gelişmiş olup, memelilerinkine benzer. Aynı şekilde perifer sinir sistemleri de benzerlik gösterir. Bu nedenle insektisitlerin toksik etki mekanizmaları ve hedef aldıkları organlar bütün türlerde aynıdır. Ancak toksik etkilerin şiddeti maruziyet süresi, absorpsiyon yolu ve biyotransformasyon hızına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Toksik etkiler, sinir sisteminde sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının membran transportunu değiştirerek, spesifik enzimleri inhibe ederek veya sinir uçlarındaki kimyasal nörotransmitterleri etkileyerek ortaya çıkar.

Organofosfatlar, karbamatlar, organoklorlu ve piretroid yapısındaki bileşikler yaygın olarak kullanılan insektisitlerdir. **Zehirlenmelerde ortaya çıkan en önemli semptomlar** mide bulantısı, kusma, diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, ciddi fasikülasyonlar, nöbetler ve nöromüsküler zayıflıklar veya paraliziler ile aritmi ve kondüksiyon bozuklukları gibi kardiyak belirtilerdir. Organofosfat ve karbamat zehirlenmelerinde asetilkolin (ACh) nörotransmisyonunun fizyolojik karakteristikleri değişir. Ancak normal bireylerin ACh düzeyleri arasında %25'e varan değişkenlik söz konusu olduğundan, üstte sayılan maddeler ile zehirlenme şüphesi olduğunda en doğru yaklaşım, klinik bulgu ve semptomlara bağlı tedavi protokolü uygulamaktır. **Tedavinin temeli** dekontaminasyon, solunum yollarının açık tutulması, solunum ve dolaşımın monitörize edilmesi gibi destekleyici girişimler olmalıdır. Organofosfat ve karbamatlar için spesifik tedavi olarak antikolinergik ilaç tedavisi başta gelir. İsektisit zehirlenmelerinde tedavi için yüksek doz oksimlerin kullanılmaları mortalite oranını artırabileceğinden önerilmemekte, ancak düşük doz oksimlerin ise zehirlenmelerin erken dönemlerinde faydalı olabileceği ifade edilmektedir. Akut zehirlenmelerde asetilkolinesteraz (AChE) enzim düzeyinin ölçülmesi, hastanın daha önceki normal enzim düzeyi değerinin bilinerek onunla kıyaslanması gibi pratikte zor olan nedenlerden dolayı, üstteki tedavi şeklinin önerilme mantığı daha da iyi anlaşılmaktadır.

a) Organik klorlu insektisitler:

Organik klorlu insektisitler 1940-60 yılları arasında tarım ve ormancılıkta bütün dünyada yaygın olarak kullanılmışlardır. Türkiye'de ise ilk kullanıma 1945 yılında başlanmış, 1960 ve 1970'li yıllarda oldukça yaygın bir şekilde kullanılmışlardır. Bu grup maddelerin çevrede uzun süre bozulmadan kalabilmeleri, yağ dokusundaki yüksek çözünürlükleri, biyotransformasyonlarının ve biyolojik

parçalanmalarının yavaş oluşu nedenleriyle çeşitli çevre canlılarında biyomagnifikasyona uğrayarak olumsuz etki yaratırlar. Besin zinciriyle insana kadar ulaşarak kendileri ve metabolitleri yağ dokusunda birikir. Bu nedenle organik klorlu insektisitlerin kullanımı Kuzey Amerika ve Türkiye dahil Avrupa'da sınırlandırılmış veya yasaklanmıştır. Türkiye'de 1982 yılından sonra sadece **DDT**, **HCB** (hekzaklorobenzen), **endosulfan**, **heptaklor** ve **toksafen**'in kısıtlı kullanımına izin verilmiş, 1983 yılından itibaren ise bu grup maddelerin kullanımına ciddi kısıtlamalar getirilmiştir. 1985 yılından sonra da **endosulfan** ve **toksafen** hariç diğer klorlu hidrokarbon pestisitlerin kullanımı tamamen yasaklanmıştır. Poliklorlu bifenillerin (PCB) biyolojik ve çevresel izlenmesiyle ilgili bir çalışmada, Ankara'da en az 5 yıl süre ile oturmuş olan 50 anneden Ağustos 1996 – Ocak 1998 tarihleri arasında toplanan süt numunelerinde PCB tayin limitinin altında, HCB: 0.0334, DDE: 0.7749 ve DDT: 0.0273 mg/kg/yağ düzeyleri değerlerinde ölçülmüştür. Aynı çalışmada Ankara ve çevresinden Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığına Ekim 1996 – Şubat 1998 tarihleri arasında gelen 50 vakadan otopsi sırasında karın altı bölgesinden alınan adipoz dokularda da PCB: 0.1335, HCB: 0.0422, DDE: 1.2346 ve DDT: 0.0259 mg/kg/yağ değerlerinde ölçülmüştür.

Organoklorlu bileşikler etkilerini sinir hücrelerinde membran Na^+ ve K^+ geçişini değiştirerek, uyarı iletimini etkilemek suretiyle ve sonuçta SSS'nin aşırı uyarılması şeklinde ortaya koyarlar. Bunun yanında miyokardiyal irritabiliteye bağlı kardiyak aritmilere zemin hazırlarlar. Formülasyonlarında çözücü olarak bulunan petrol distilatları nedeniyle de, aspire edilirse hidrokarbon pnömonisi söz konusu olabilir.

Organoklorlu pestisitlere maruziyete bağlı düşük ve prematüre doğum olayları araştırıldığında, düşük ve prematüre doğum olgularından alınan kan ve plasenta numunelerinde organoklorlu pestisit düzeylerinin diğerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu ifade edilmektedir.

Organoklorlu pestisitlerden **klordan**, **heptaklor**, **DDT**, **aldrin**, **dieldrin** ve **endrin** üretiminde çalışan işçilerdeki mortalite oranını saptamaya yönelik retrospektif bir çalışmada, 2100 olgu değerlendirmeye alınmış, aldrin, dieldrin ve endrin üretiminde çalışan işçilerde pnömoni ve diğer solunum yolu hastalıklarından ölüm oranının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, üretim alanlarında çalışanlarda mide, özofagus, rektum, karaciğer ve lenfotik/hematopoietik sistem kanserlerinden ölüm oranlarının da normalden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kemirgen türü deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalar da çoğu organoklorlu insektisitin karaciğer tümörüne neden olduğunu göstermektedir. Yapılan araştırmalar, çocuklarda **klordan** maruziyetinden sonra neuroblastoma ve kan diskrazilerinin ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Vücut DDE (DDT metaboliti) depolarıyla göğüs kanseri arasında bağlantı olabileceğine ait çalışmalar da mevcuttur. Amerika Mohawk Kızılderilileri üzerinde 1986-92 yılları arasında yapılan bir araştırmada, erkek bireylerde daha fazla olmak üzere önemli oranda vücut **DDE** ve **PCB** (poliklorlu bifenil) düzeyleri saptanmıştır. Bu pestisit kalıntıların kaynağı araştırıldığında, pestisit üretim alanlarına

kıyısı olan St.Lawrence ırmağından yakalanan nehir balıklarının kızılderililerin ana besin kaynağını oluşturduğu görülmüştür.

DDT, organoklorlu insektisitlerin prototipi olup suda çözünürlüğü düşüktür. Organoklorluların pek çoğu çevrede uzun süre dayanıklılığını muhafaza eder. Kitin tabakası içeren böceklere toksik etki gösterir. Kitin tabakası içermeyen böcekler DDT'den etkilenmezler. DDT'nin insanlar üzerindeki akut toksik etkisi azdır. Organofosfatlarla kıyaslandığında akut toksisitesi oldukça düşüktür (sıçanlarda DDT için oral LD₅₀ değeri 113 mg/kg, paration için 4-13 mg/kg). DDT'nin insanlarda akut toksik etkilerinin 1 g/70kg vücut ağırlığı dozunda başladığı, 30 g/70kg dozda ise fatal olabileceği belirtilmektedir. Yüksek dozlarda alındığı zaman ortaya çıkan **en yaygın zehirlenme semptomları** hipereksitabilite, titremeler, ve nöbetlerdir. DDT'ye bağlı ortaya çıkan kronik toksik etkiler önemlidir. Toz halindeyken sindirim kanalından çok az absorbe olur, deriden ise hemen hemen hiç absorbe olmaz. Absorbsiyondan sonra organizmada karaciğer, böbrekler, sinir sistemi ve adipoz dokuda birikir. Vücuttaki yarılanma ömrü de oldukça uzun olup, önemli miktarda bu maddelere maruziyetten aylar sonra bile teşhis edilebilirler. Plazma düzeyinin yağ dokusuna oranı 1/280 olarak ifade edilmektedir. DDT, absorbsiyondan sonra karaciğerde DDE, DDD ve DDA şeklindeki metabolitleri haline dönüşür. Bu nedenle DDT'ye maruziyetin biyolojik izlenmesi amacıyla doku ve vücut sıvılarında DDT, metaboliti olan DDD ve özellikle de idrarda DDA aranır. Yapılan araştırmalar, Türkiye'de DDT kullanımının ortadan kalkmasına bağlı insanlarda adipoz doku toplam DDT düzeyinin 1974-76 yıllarında 14.60 ppm, 1991-92 yıllarında ise 4.42 ppm seviyesine düşmüş olduğunu göstermektedir.

Endrin, diğer organoklorlulardan farklı olarak hızlı oksidasyonla metabolize olma özelliği nedeniyle, maruziyetin üzerinden 2 hafta geçtikten sonra kanda teşhisi mümkün değildir. Endrin DDT'den 2-4 kat daha toksiktir (sıçanlarda LD₅₀ değeri 16-43 mg/kg). Bütün dünyada besin kontaminasyonundan kaynaklanan endrin zehirlenmeleri önemli bir sorundur. **Zehirlenmeye bağlı semptomlar** ensefalitte ortaya çıkan tabloya benzerlik gösterdiğinden, tanıda zorluklar söz konusu olabilmektedir.

Lindan uyuz ve bit gibi zararlılara karşı yaygın kullanılan organik klorlu bir insektisittir. Ağız ve solunum yolundan kolayca absorbe olabilir. Deri yoluyla absorbsiyonu ise, tekrarlanan şekilde ve uzun süreli, veya deride her hangi bir sıyrık olmadığı sürece oldukça zayıftır. Lindan kısmen karaciğerde metabolize olur. Bunun yanında doğrudan idrar, feçes ve süt ile de atılabilir. **Zehirlenmeye bağlı en önemli semptomlar**; SSS eksitasyonu, tremor, ajitasyon, baş ağrısı, disoryantasyon, nöbetler ve/veya koma gibi nörolojik, aspirasyondan kaynaklanan öksürük, hırıltılı soluma, nöbetlerin ardından gelişen solunum depresyonu veya durması gibi solunum sistemi ve bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem semptomlarıdır. Semptomlar oral alımdan itibaren 1/2–6 saat içinde ortaya çıkabilir. **Tedavide öncelik** solunum sisteminin stabilizasyonuna

verilmelidir. Ardından nöbetler giderilir ve son olarak da dermal veya gastrointestinal dekontaminasyon işlemleri yapılır. Endotrakeal intübasyon yapılmak suretiyle solunum durmasına veya aspirasyona karşı gerekli önlemlerin alınması da şarttır. Nöbetler diazepam veya lorezepam ile kontrol altına alınmalı, gerekirse ileri aşamada iv fenobarbital de verilmelidir. Oksijen, iv dekstroz (1 g/kg, yetişkinlere maksimum 50 g) ve iv tiamin (100 mg) uygulanmalı, aritmiler lidokain ile düzeltilmelidir (1 mg/kg iv bolusu takiben 2-4 mg/dk devamlı infüzyon şeklinde).

Heptaklor, klorlu siklodien yapısında olup 1952 yılında hem tarımsal ve hem de ev içi haşerelere karşı kullanılmak üzere ruhsatlandırılmış bir insektisittir. Çevrede bozunmadan birikebilirlik genelde organoklorluların ortak özelliğidir. Bu nedenle heptaklorun yaygın kullanımı 1984 yılında kısıtlanmış, günümüzde ise karsinogenik potansiyele sahip bir bileşik olabileceği kuşkuları, etkin ve emniyetli uygulama metodlarının olmaması gerekçeleriyle hemen hemen kullanımından tamamen vazgeçilmiştir. Ancak çevrenin tüm komponentlerinde heptaklor kalıntılarını saptamak hala mümkündür. Günümüzde lipofilik özellikleri nedeniyle hem heptaklor ve hem de **heptaklor epoksit**'in lipid yapılı her çeşit çevre ortamında biyoakümüülasyonu söz konusudur. Heptaklor'un toksik etkileri bir organ veya doku sistemine spesifik değildir. Karaciğer ve SSS en fazla etkilenen organlar olup, bunun yanında üreme, hematopoetik, immün ve renal sistemler de heptaklor'dan az veya çok etkilenirler.

Önemli organik klorlu insektisit zehirlenme olguları:

Olgu 1. Öksürük şurubu olduğunu sandığı **endosulfan** solüsyonundan 2 kaşık içen 74 yaşındaki erkek bir şahıs olaydan 50 dk sonra acil servise getirilmiş, ipeka şurubu verilerek kusturulması sağlanmıştır. Kusturmanın hemen ardından yaygın tipte nöbetler gelişen hasta entübe edilerek fenitoin, sekobarbital, pentobarbital ve diazepam ile stabilize edilmiştir. Arteriyel kan pH'sı 6.8 olarak ölçülmüş, sodyum bikarbonat tedavisinden sonra pH 7.2 düzeyine çıkmıştır. Hastada epistaksis, üst gastrointestinal kanamalar, refrakter bradikardi ve hipotansiyon gelişmiş, bunların sonucu 4. saatte ölüm gerçekleşmiştir.

Olgu 2. Hem oral ve hem de dermal olarak **endosulfan**'a maruz kalan 2.5 yaşındaki bir erkek çocuk, evde dermal dekontaminasyon yapılarak ilk yarım saat içinde acil servise getirilmiştir. Status epileptikus ve solunum güçlüğü içindeki hasta entübe edilmiş, yüksek dozlarda fenobarbital, diazepam, pentobarbital ve fenitoin uygulanarak nöbetler ve koma kontrol altına alınmaya çalışılmış, arteriyel kan pH'sı 7.02 olarak ölçüldüğü için sodyum bikarbonat tedavisi uygulanmıştır. Maruziyetten 19 saat sonra nöbetler azalmış, bunun üzerine pentobarbital kesilerek fenobarbital verilmeye başlanmıştır. İki gün sonra pupiller fikse ve dilate bir hal almış, hastada nöbetler yeniden ortaya çıkmış, intrakraniyel basınç artmış, beyin dalgaları kaybolmuş, yaklaşık 3.5 gün sonunda da ölüm gerçekleşmiştir.

Olgu 3. İntihar amacıyla 60 ml %20'lik **lindan** solüsyonu içen 80 yaşındaki bir kadın hasta 15 dk sonra fark edilerek acil servise kaldırılmış, burada gastrik lavaj ve takiben aktif kömür uygulanmıştır. İlk başta hastada bradikardi, solunum güçlüğü ve metabolik asidoz görülmüş, bunu ensefalopati izlemiştir. Tek doz atropin ve pralidoksim enjeksiyonu yapıldıktan sonra entübe edilerek yapay solunum cihazına bağlanan hasta 4. günde ölmüştür.

Olgu 4. Alkolizm hikayesi olan 30 yaşında bir erkek şahıs yakınında boş **lindan** şişesiyle ve bilinci kaybolmuş bir vaziyette bulunmuş, hemen acil servisin yoğun bakım ünitesine kaldırılarak yapay solunum cihazına bağlanmıştır. Hastada generalize nöbetler ve kas tremorları gözlenmiş, bunları gidermek amacıyla diazepam uygulanmıştır. Tedavi kurumuna getirilmesinden bir saat sonra hastada anüri gelişmiş, 3. saatte sistolik basınç 60 mm Hg, dakikada kalp atım sayısı 120, rektal temperatur 42°C olarak ölçülmüş, 5. saatte koma, anüri ve taşikardi (122 atım/dk) gelişmiş, durumu ağırlaşan hasta 10. saatte ölmüştür.

Olgu 5. **Endosulfan** ve **methomyl** karışımı insektisitler ile ilaçlama yapan bir uçağın acil inişine bağlı olarak pilotun giysileri ilaçlama çözültisi ile ıslanmış, ilk saat içinde pilotta kolinerjik semptomlar ve 6 saat sonra da tonik-klonik tipte nöbetler ortaya çıkmıştır. Nöbetlerin nedeni olarak organoklorlu maddeden şüphelenilmiş, her hangi bir tedavi uygulanmadan hastanede gözetim altında tutulan pilot bir süre sora taburcu edilmiştir.

Olgu 6. 1988 yılında yedikleri taquitostan (bir çeşit Amerikan fast-food ürünü) zehirlenen 5 kişinin şikayeti üzerine arta kalan yiyecekler laboratuvar analizine tabi tutulmuş, numunelerin **endrin** içerdiği saptanmıştır. Bu olgu ABD'de besin kontaminasyonuna bağlı ilk endrin zehirlenmesi olarak literatüre geçmiştir.

b) Organik fosforlu insektisitler:

Organik fosforlu insektisitler, en çok kullanılan pestisit grubu olup, günümüzde 200'den fazla bileşik bu amaçla kullanılmaktadır. Organik fosforlu insektisitler ilk defa 1937 yılında Almanya'da sentezlenmişlerdir. II.Dünya savaşı yıllarında bu maddelerin bir kısmı kimyasal savaş ajanı olarak kullanılmış, özellikle **tabun** ve **sarin**'in sentezleri sır olarak saklanmıştır. Sinir gazı adı verilen bu tip organik fosforlu bileşiklerin memeliler üzerine toksik etkileri yanında insektisit özelliklerinin de olduğu anlaşıncı, insektisit amaçlı olarak **tetraetil pirofosfat** (TEPP), daha sonra da **paration** ve **paraokson** sentezlenmiş, 1950'li yıllardan itibaren bu bileşikler DDT'nin yerini almışlardır.

Organofosfat bileşiklerinin büyük çoğunluğu lipofil (yağda çözünebilir) özellik taşır. Bu nedenle oral veya inhalasyon yolu ile alındıklarında kolayca absorbe olurlar. Dermal absorpsiyonlarının yavaş olmasına rağmen maruziyet süresi uzun olursa ciddi zehirlenmelere neden olabilirler. Absorpsiyonu takiben organofosfat bileşikleri yağ dokusu, karaciğer, böbrekler ve tükürük bezlerinde birikirler.

Organofosfatlar karaciğerde sitokrom P450 monooksijenaz enzimleri tarafından metabolize edilirler. Aril yapısındaki organofosfat bileşikler karaciğerdeki metabolizmaları sonucu toksik aktivite kazanırlar. Ortaya çıkan metabolitler idrar yoluyla atılırlar. Pek çok organofosfat bileşiğinin eliminasyon yarılanma ömrü bilinmemekle beraber, **malation** için bu süre 2.9 saat, **metil paration** için ise 2.1 gün olarak ifade edilmektedir.

Organofosfatlarla zehirlenmelerin teşhisinde aşağıdaki 4 kriter önemlidir, bunlar;

- a) İnsektisit veya pestisite maruziyetin doğruluğundan emin olma,
- b) Aşırı muskarinik ve nikotinik uyarıya bağlı ortaya çıkmış semptomlar,
- c) Plazma ve eritrosit kolinesteraz enzim aktivitesinde belirgin azalma,
- d) Atropin ve pralidoksim tedavisine cevap verme.

Pralidoksime cevap vermeme, karbamatlar ile organofosfat bileşiği maddeler arasındaki ayırımın yapılmasında önemli bir ipucudur. Zira karbamatlar pralidoksim tedavisine cevap vermezler.

Organofosfatların toksik etkileri merkezi ve periferik sinir sisteminde asetilkolinesteraz enzim (AChE) inhibisyonuna bağlı ortaya çıkar. Sinir uçlarında asetilkolin birikimi sonucu nikotinik ve muskarinik reseptörlerin aşırı stimülasyonları söz konusu olur. Fosfatlar (P=O) biyolojik aktiviteye sahip olup AChE inhibitörü etki gösterirken, tiyofosfatların (P=S) biyolojik aktivite gösterebilmeleri için fosfat analogları (oksonlar) haline dönmeleri gerekir. Oksonlar AChE'ı enzimin yapısındaki serin hidroksil grubunu fosforile ederek inhibe ederler. Kolinerjik sendrom, yaklaşık %50 AChE inhibisyonu, ölüm ise %90 üzeri AChE inhibisyonu sonucu gelişir. Organofosfatlar ile oluşan AChE inhibisyonu geri dönüşümsüz (irreversibl) iken, karbamatlar AChE'ı reversibl olarak inhibe ederler, yani spontan reaktivasyon ($t_{1/2}$) birkaç dakikadır. Alkil fosforile AChE'ın spontan reaktivasyon oranı organofosfatın kimyasal yapısına bağlıdır. Dimetil fosforile AChE ise kısmen ve yavaş olarak ($t_{1/2}$ = 1-2 saat) reaktif olur. Organofosfat zehirlenmelerinde duruma göre hastalarda ortaya çıkan semptomlar 1-2 hafta kadar izlenebilirken, karbamat zehirlenmelerinde ise 24 saatin sonunda hastaların çoğu iyileşir. Ciddi organofosfat zehirlenmelerinde antidot tedavisi yapılmadığı takdirde, plazma kolinesteraz enzim aktivitesinin normal düzeyine yaklaşık 4 haftada ulaşabileceği, eritrosit kolinesteraz rejenerasyonunun ise 5 hafta ile 4 aylık bir sürede mümkün olabileceği belirtilmektedir. Pralidoksim tedavisi gören hastalarda ise eritrosit kolinesteraz enzim düzeyinin plazma kolinesterazına kıyasla daha hızlı yükseldiği ifade edilmektedir. Bir organofosfat bileşiği olan **Dichlorvos (DDVP)** ile yüksek dozda zehirlenen bireylerde plazma kolinesteraz enzim aktivitesinin geri dönüş yarılanma süresi yaklaşık 12 gün olarak ölçülmüş, tam geri dönüşün ise yaklaşık 50 günde mümkün olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca plazma AChE enzim aktivitesinin eritrosit AChE enzim aktivitesinden daha çabuk inhibe edilebilir özellikte olduğu, ortalama eritrosit AChE aktivitesinin tam geri dönüşümünün zamana bağlı lineer özellik gösterdiği ve 82 gün sonra ilk günkü

düzeyine ulaşabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle oksimler (organofosfatların spesifik antidotu) ile tedaviye geçilmediği sürece organofosfat bileşiği insektisit zehirlenmelerinde spontan enzim reaktivasyonunu beklemenin bir anlamı yoktur.

Organofosfatların kolinesteraz enzim sistemi haricinde oldukça ciddi bir etkisi de, maruziyetten 1-5 hafta sonra ortaya çıkan gecikmiş periferik nöropatidir. Özellikle **o,o,o-cresyl fosfat, mipafoks, leptofos, klorfos (Dipterex), trikloronat (Phytosol), paration, malation ve tamaron** ile olan zehirlenmelerde görülür. Kolinerjik toksik fazı takiben veya kolinerjik toksik faz olmaksızın da (bazı organofosfatların zayıf AChE inhibitörü olmasından) periferik nöropati ortaya çıkabilmektedir. Hastalık gelişimini 2-3 ay sürdürür, kas kaybı söz konusu olur, daha sonra kaybolan motor fonksiyonlar aynı sırayı takip ederek geri gelmeye başlar. Ancak ciddi olgularda total fonksiyonlar tam olarak geri dönmeye bilir. Gecikmiş periferik nöropatinin ortaya çıkmasında atropin ve pralidoksim tedavisinin her hangi bir etkisi olmadığı ifade edilmektedir. Organofosfatların büyük çoğunluğu nöropati hedef enzimi üzerine yüksek afiniteleri nedeniyle bu enzimler üzerine inhibitör etki yaparlar. Bu etki, günümüzde kullanımdan kalkmış bulunan **leptophos** ve **EPN** adlı organofosfatlarda daha karakterize biçimde görülür. Kullanımda olan organofosfat bileşiklerinin ise ancak çok yüksek dozlarda maruziyetleri sonucu gecikmiş nöropati gelişme riski vardır. Nöropatinin teşhisi için sinir kondüksiyon testleri ve ortaya çıkan semptomlardan yararlanılmalıdır.

Bütirikolinesteraz (BChE, psödokolinesteraz) düşük dozlardaki organofosfat (paraokson) ve karbamat (carbaryl) pestisitlerini bağlar ve bu yolla söz konusu zehirlerin toksik etkilerinden insanları koruyucu rol üstlenir. Sitokrom P450 ve glutathion-S-transferaz enzimlerindeki spesifik polimorfizme bağlı bazı organofosfat bileşiklerine karşı hassasiyette bir artış veya azalmanın da söz konusu olabileceği ifade edilmektedir.

Beta-glukuronidaz (beta-G), karaciğer mikrozomlarında bulunan bir karboksilesteraz izoenzimi olup egasyn'e zayıf bir şekilde bağlanır. Organofosfat bileşiklerinden karaciğerde oluşan okson bileşikler mikrozomlardaki bu egasyn ile kovalen bağlar ile güçlü bir şekilde bağlanır. Bunun sonucunda beta-G'nin kanda serbest halde bulunmasına yol açar. Plazmada beta-G aktivitesinin ölçülmesiyle AChE enzim aktivitesi ölçümünden daha duyarlı ve hızlı bir şekilde organofosfata maruziyetin olup olmadığını saptamanın mümkün olacağı ifade edilmektedir. Organofosfatlar AChE aktivitesini inhibe ederken, diğer taraftan serum paraoksonaz enzimi (PON1) de çeşitli toksik organofosfat metabolitlerini hidroliz eder. Son yıllardaki bazı çalışmalar, kişilerin organofosfat maruziyetinin göstergesi olarak PON1 aktivite ölçümünün de önem taşıdığını ifade etmektedirler. PON1'in A (homozigot, düşük aktiviteli), AB (heterozigot) ve B (homozigot, yüksek aktiviteli) olmak üzere 3 fenotipi saptanmıştır. Fenotip A olan bireylerde en düşük enzim aktivitesi saptandığı için bu bireylerin organofosfat toksisitesine daha duyarlı olabilecekleri öne sürülmektedir.

Organofosfat zehirlenmelerinde tedavi; sırasıyla dekontaminasyon, kusmanın sağlanması veya gastrik lavaj ile maruziyetin asgariye indirilmesi, atropin ve oksimler (Pralidoksim ve Obidoksim) ile farmakolojik tedavi, yapay solunum ve santral etkili diazepam ile de destekleyici tedavi şeklinde olmalıdır. Bu tedavi şeklinde girişimlerin sırası zehirlenmenin ciddiyet derecesine bağlı olarak değiştirilebilir. Organofosfat zehirlenmelerinde ortaya çıkan muskarinik semptomlar kısa süreli periyot için atropin ile giderilebilir. Atropin, asetilkolinin muskarinik reseptör alanındaki yarışmalı antagonisti olup tersiyer amin yapısı nedeniyle kan-beyin engelini aşarak, organofosfatların muskarinik ve santral toksisik etkilerini ortadan kaldırır. Atropine bağlı ventriküler irritabilite riskini en aza indirmek için hastaya önce oksijen tedavisi uygulanmalı, bunu takiben yetişkinlere 1-2 mg iv, çocuklara ise 0.01 mg/kg (maksimum 0.1 mg) iv başlangıç dozunda atropin verilmelidir. Atropinin tekrarlanan dozları ise yetişkinler için 2 mg, pediatrik hastalar için ise 0.05 mg/kg iv ve yaşamı tehdit eden bronşiyal sekresyonu kontrol altına alana kadar her 15 dakikada bir olacak şekilde yapılmalıdır. Atropinin terapötik etkinliğinin değerlendirilmesinde esas alınan pupil genişliği gibi parametreler bu tür zehirlenme olgularında kesinlikle dikkate alınmamalıdır. Atropinin farmakolojik yarılanma süresi yaklaşık 70 dakikadır. Doz ayarlaması, düzgün kalp atış sesi duyulacak ve atım sayısı da dakikada 80-100 olacak şekilde yapılmalıdır. Başlangıçta bolus ve takiben de devamlı infüzyon şeklinde **Obidoksim** veya **Pralidoksim** uygulanması rasyonel bir tedavi şekli olarak kabul edilmektedir. Genellikle hastanın kan kolinesteraz enzim düzeyini ölçmek için alınacak kan örneğinden sonra, hastaya 10-20 dakikalık yavaş enjeksiyon tekniğiyle Pralidoksim verilerek kolinesteraz-organofosfat kompleksinin yıkılımının sağlanması önerilmektedir. Organofosfat zehirlenmesinden emin olunduğu veya şüphelenilen durumlarda mutlaka bu tedavi protokolu uygulanmalıdır. Antidot ne kadar erken uygulanırsa o kadar etkin olur. Bunun yanında zehirlenmeden 24-36 saat sonra bile verilecek antidottan yarar sağlanabileceği de belirtilmektedir. Pralidoksim'in yetişkin dozu 1 g iv, pediatrik dozu ise 25-50 mg/kg iv, 30-60 dk yavaş infüzyon şeklindedir. Antidot uygulaması, 1 saat sonra ve ardından da her 8-12 saatte bir olmak üzere atropine ihtiyaç duyulmayana kadar tekrarlanmalıdır. Pralidoksim **ciodrin, dimefox, dimethoate, metil-diazenon, metil-phencapton, phorate, schradan** ve **Wepsyn** gibi organofosfat bileşikleriyle olan zehirlenmelerde etkisiz veya minimal etkilidir. Ayrıca yapısında iki metoksi grubu içeren **malation, metil paraokson, metil oksidemeton** ve **dimethoate** gibi organofosfatlar ile olan zehirlenmelerin oksim tedavisine daha dirençli oldukları da ifade edilmektedir. Ancak yeni geliştirilen **HI-6** ve **Hlo-7 oksim bileşiklerinin** bilinen tüm pestisit veya askeri amaçlı organofosfat bileşikleri üzerine etkili olduğu belirtilmektedir. Çok ciddi durumlarda oksijen tedavisi, sekresyonun temizlenmesi ve yapay solunum gibi ek tedavi işlemleri de uygulanmalıdır. Bu konumdaki hastalara morfin, aminofilin veya fenotiyazinlerin verilmesi, kardiyak aritmi riskini artırabileceğinden kontrendikedir. Ayrıca bu hastalara hipoksi düzeltilmeden atropin verilmemelidir. Organofosfat

zehirlenmesine bağılı çocuklarda devamlı Pralidoksim infüzyonunun farmakokinetik özellikleri araştırıldığında, 25-50 mg/kg yükleme dozunu 10-20 mg/kg/saat devamlı infüzyonun izlemesinin optimal sonuç verdiği, ciddi zehirlenmelerde ise antidot yükleme dozunun 50 mg/kg olması gerektiğı belirtilmektedir. Oksim tedavisinin etkinliğı sadece bunların reaktivasyon yapabilme potansiyellerine bağılı olmayıp, inhibisyon, yaşlanma (aging) ve spontan reaktivasyon kinetikleri gibi AChE ve BChE enzim karakterleriyle de ilgilidir. Organofosfatların yapmış olduğı kolinesteraz enzim inaktivasyonu, zamanla meydana gelen birkaç kademeli değışiklik sonucu 24-36 saatin sonunda daha dayanıklı bir hal alır. Bu proses yaşlanma olarak adlandırılır. Karbamatlarda ise spontan enzim rejenerasyonu genelde 24 saat içinde tamamlanır. Yapılan çalışmalar Obidoksim'in AChE üzerine etkinliğinin Pralidoksim'e göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Oksim tedavisinin başarısız olmasında en önemli faktörler; mega doz organofosfat maruziyetleri ve oksim tedavisine başlama ile zehirlenmenin oluş zamanı arasındaki uzun zaman periyodudur. Oksimlerin dimetilfosforil-BChE'yi reaktif etme potensleri ise daha düşük ve yavaştır.

Organofosfatlar ile zehirlenmeler ciddi ve akut olmadığı sürece, uzun süreli maruziyetin periferik veya santral sinir sistemi üzerinde her hangi bir nöropati yapıcı etkisi yoktur. Bir başka ifadeyle, kolinesteraz aktivitesinde ciddi bir inhibisyon olmadığı sürece bu sistemlerde patolojik her hangi bir bozukluk görülmez.

Akut organofosfat zehirlenmelerine bağılı endokrin fonksiyonlarında da bazı değışiklikler görülebilmektedir. Zehirlenmenin akut etkisinde iken ACTH, kortizol ve prolaktin düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiğı, FSH'nın azaldığı, ayrıca hastada eutiroid sendromunun da gelişebileği, bunun nedeninin ise indirek asetilkolin artışına bağılı olabileceğı ifade edilmektedir.

Önemli organik fosforlu insektisit zehirlenme olguları:

Olgu 1. Letarjik, hipotansif, bradikardi ve sistemik asidoz tablosunda olan 47 yaşında, alkolik bir şahıs 540 ml **glyphosate** solüsyonu içtiğı için acil servise getirilmiş, kusturulduktan sonra aktif kömür verilmiştir. Kan etanol düzeyi 140 mg/dL olarak ölçülen hastada maruziyetten 9 saat sonra pulmoner ödem gelişmesi üzerine entübe edilerek furosemid ve vazopresör tedavisi uygulanmış, renal fonksiyonların minimal düzeye inmesiyle 12. saatte ölüm gerçekleşmiştir.

Olgu 2. İntihar amacıyla 1 litre **glyphosate** solüsyonu (% 41'lik) içen (zamanı belirlenemeyen) 68 yaşındaki bir erkek hastada acil servise getirildikten sonra kardiyak arest gelişmiştir. Resüsitasyon çabaları sonucu hastanın kardiyak ritimlerinin düzeltilmiş olmasına ve dopamin infüzyonu ile hipotansiyonun giderilmesine rağmen 10. saatte ölüm gerçekleşmiştir.

Olgu 3. Ailesi tarafından acil servise getirilen 3 yaşındaki bir çocuğun **parathion** içeren hamam böceğı ilacını içtiğı belirtilmiştir. Hastanın nefes almadığı, nabız sayısının 30 ve dilate pupillerin fikse olduğı görülmüş, atropin tedavisi ve yapay solunum cihazına bağlanmasına rağmen ölüm

gerçekleşmiştir. Yapılan antemortem kan analizlerinde pH: 7.12, P_{CO_2} : 8.5 mm Hg, P_{O_2} : 123 mm Hg, glukoz: 658 mg/dL, kreatinin: 0.8 mg/dL, eritrosit kolinesterazı: normal değerlerin %25-50'si ve postmortem kanda da 3µg/dL parathion saptanmıştır.

Olgu 4. İntihar amacıyla ve bilinmeyen miktarda **malathion** içeren 33 yaşındaki bir kadında zehirlenmeye bağlı ciddi kolinerjik semptomlar gelişmiş, tedaviye ilk 6 saati içinde iv atropin ve devamlı infüzyon şeklinde pralidoksim (400 mg/saat) uygulanarak başlanmıştır. Hastada uzun süreli plazma ve eritrosit AChE enzim depresyonu olduğu görülmüş, başlangıca göre klinik belirtilerdeki iyileşmeye ve plazma pralidoksim konsantrasyonunun 4 µg/ml düzeyinin üzerinde tutulmasına rağmen bariz motor paraliz gelişmiştir. Sonuç olarak, pralidoksim doz ve uygulama sıklığının yanında organofosfat bileşiğinin kimyasal yapısı ile maruziyet sonrası tedaviye başlama süresinin antidotal etkinliği önemli ölçüde etkileyebileceği kanısına varılmıştır.

Olgu 5. Yakınında bir sürü boş ilaç şişesi, **malathion** kabı ve intihar amacıyla yazılmış mektup bırakan 49 yaşında bir erkek hasta, olaydan 4 saat sonra farkedilmiş, acil servise getirildiğinde koma, küçülmüş pupil ve nabız 120 olarak saptanmıştır. Oral sekresyon artışı ve fasikülasyonlar saptanan hasta vecuronyum ile paralize edildikten sonra entübe edilmiş, gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanmıştır. Metabolik asidoz gelişmesine bağlı olarak 16 saat boyunca bikarbonat verilmiş, maruziyetin 19. saatinde ise ölüm gerçekleşmiştir. Postmortem analizler sonunda kanda etanol 30 mg/dL, malathion 10 µg/ml ve malaokson 0.5 µg/ml düzeylerinde ölçülmüştür.

Olgu 6. **Chlorpyrifos**, hidrokarbon ve piretrin içeren aerosol şeklindeki böcek ilacının tamamını soluyan 39 yaşındaki bir kadın hastanın acil servise taşınırken yolda kalbi durmuş, ancak resüstasyon ile durumu düzeltilmiştir. Daha sonra hastada generalize nöbetler gelişmesi üzerine benzodiazepin verilmiş, dermal dekontaminasyon uygulanmış, nöromüsküler bozukluklar ve aşırı pulmoner sekresyonları gidermek amacıyla da 2 g pralidoksim ve 10 mg atropin verilmiştir. Durumu giderek bozulan hasta 19. günde ölmüştür.

Olgu 7. İki ve dört yaşlarındaki erkek çocuklarına anneleri tarafından miktarı öğrenilemeyen şekilde **diazinon** içirilmiş, babaları tarafından bulunduklarında kusma, ishal ve apne halinde olan çocuklar resüstasyona rağmen kısa bir süre sonra olay yerinde ölmüşlerdir.

Olgu 8. Miktarı saptanamayan konsantre **diazinon** solüsyonu içeren 18 aylık bir erkek çocuk yerde gözleri açık bir vaziyette bulunmuş, hastaneye taşınması sırasında resüstasyon uygulanmış, acil merkezde de atropin ve epinefrin verilmiştir. Spontan solunumun olmaması, göz bebeklerinde küçülme ve kan pH'sı 6.75 olarak ölçülünce hastaya pralidoksim ve atropin tedavisi uygulanmıştır. Taşikardi (170 atım/dk), ateş (38.2°C) ve solunum güçlüğü gelişmesine bağlı komplikasyonlar sonucu hasta 18. günde ölmüştür.

Olgu 9. Geçmişte de intihar girişimleri olduğu bilinen 65 yaşındaki bir kadın yaklaşık 1 litre % 25'lik **diazinon** solüsyonunu intihar amacıyla içmiştir. Tedavi kurumuna getirilen hastada oral sekresyon

artışı, belirgin pulmoner konjestiyon, bulantı, kusma, diyare, göz bebeğinde küçülme, kalp atım sayısı 100/dk ve kan basıncı 220/100 mm Hg olarak kaydedilmiştir. İntübasyon yapılarak atropin ve pralidoksim verilen hasta 12 saat boyunca hipotansif konumda kalmış, aspirasyon pnömonisi, stafilokok pnömonisi ve solunum distres sendromu gelişmiş, bunu koagülopati, oligüri ve dopamin ile dobutamin tedavisini gerektirecek bariz hipotansiyon izlemiştir. Devamlı arteriovenöz hemofiltrasyon uygulanmış olmasına rağmen hasta 19. günde ölmüştür. Yapılan otopside, difüze alveolar harabiyet, santral ven alanında hepatik parankimal hücre harabiyetleri ile pankreas ve dalakta fokal nekroz saptanmıştır.

Olgu 10. Evinin ön bahçesinde oynamakta olan 15 aylık bir çocuk annesine koşarak gelip kendisini iyi hissetmediğini söylemiş, daha sonra çocukta konvülsiyonlar ve solunum durması meydana çıkmıştır. Anne tarafından kardiyopulmoner resüstasyona başlanmış, ambulansın gelmesiyle de acil servise ulaştırılmıştır. Serviste yapılan muayenede bradikardi, göz bebeğinde küçülme ve hipersalivasyon kaydedilmiştir. Göğüs grafisi normal bulunmuş, hastaya atropin ve gastrik lavaj uygulanmıştır. Sonraki 3 saatlik peryotta birden fazla kardiyopulmoner arest gelişmiş, stabilize edilen hasta entübe edilerek ventilasyona bağlanmıştır. Atropin tedavisine devam edilen hastaya 2-PAM uygulanmıştır. Bu arada nalokson da verilmiş, ancak her hangi bir olumlu sonuç elde edilememiştir. Plazma ve eritrosit kolinesteraz aktiviteleri ölçülebilir değerlerin altında bulunmuştur. Daha sonraki 2 gün boyunca anüri furosemid ve mannitol ile, hipotansiyon da dopamin ile tedavi edilmiştir. Olaydan 3 gün sonra hastanın EEG'sinden sinyal alınamaması üzerine yaşam destek aygıtlarından çıkarılmıştır. Yapılan toksikolojik laboratuvar analizlerinde hastanın mide içeriği, idrar ve elbisesinde organofosfat bileşiği olan **fonofos** saptanmıştır.

Olgu 11. Akut mide bulantısı, kusma, diyare ve halsizlik şikayetleri olan 3, 5 ve 6 yaşlarında üç çocuk acil servise getirilmişler, viral gastroenterit teşhisi konulmasının ardından her üçü de taburcu edilmişlerdir. Taburcu edildiklerinden sonraki 4.saatte 6 yaşındaki çocukta kardiyak arest, 3 yaşındakinde kusma ve koma, 5 yaşındaki çocukta da ciddi kas ağrıları gelişmiştir. Kardeşlerden 6 yaşında olana resüstasyon uygulanmasına rağmen kurtarılamamış, diğer iki kardeşe ise ampirik pralidoksim ve destekleyici tedavi uygulanarak iyileşmeleri sağlanmıştır. Tedavi edilebilen her iki hastanın da kolinesteraz aktivitelerinin düşük olduğu, ölen cocuğa uygulanan otopsi sonunda da kan ve mide içeriğinde 0.056 µg/ml, karaciğerde 0.065 mg/kg, böbrekte de 0.28 mg/kg düzeylerinde disulfoton ölçülmüştür.

Olgu 12. Tokyo'da teröristlerin şehir metrosuna 20 Mart 1995 tarihinde Sarin Gazı (izopropilmetilfosfonofloridat) ile saldırımları sonucu 5000 kişi zehirlenmiş ve bunların 12'si ölmüştür. Ölen şahıslarda yapılan adli toksikolojik incelemeler sonucu, kurbanların serebellum AChE enzimlerine sarin gazının hidroliz ürünü metilfosfonik asid'in bağlanmış olduğu belirlenmiştir.

c) Karbamatlar:

Karbamatlar tarımda çok yaygın kullanılan insektisitlerdendir. Akut zehirlenmelerde majör morbidite ve mortalite nedeni pulmoner ödeme bağlı gelişen solunum yetmezliğidir. Karbamat zehirlenmesinde radyografik ve CT (bilgisayarlı tomografi) tetkikler ile pulmoner ödemin saptanması mümkündür. Karbamat zehirlenmelerinde asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu geri dönüşümlüdür. Bu nedenle kolinesteraz enzim düzeyini ölçerek karbamat zehirlenmesini sağlıklı bir şekilde teşhis etmek mümkün değildir. **Karbamat zehirlenmelerinde tedavi** dekontaminasyon, destekleyici tedavi ve ciddi zehirlenmelerde de atropin verilerek yapılır. Pralidoksim (2-PAM) ise tavsiye edilmemektedir. Ancak ilk etapta atropinin yetersiz kaldığı karbamat ve organofosfat karışımı zehirlenmelerde veya aydınlatılamamış kolinesteraz inhibitörlerine bağlı ciddi zehirlenme olgularında atropinin yanında pralidoksim de uygulanabilir.

Karbamat grubu insektisitler genelde düşük toksisite ve çevrede hızla bozunabilir özellikleri nedeniyle emniyetli pestisitler olarak kabul edilirler. Ancak son yıllarda, zayıf asit ortamda nitritlerle etkileşimleri sonucu kuvvetli mutajen ve kanserojen N-nitrozo bileşiklere haline dönüşebilecekleri de gösterilmiştir.

Aldicarb, 2-metil-2-(metiltiyo) propionaldehit-O-metilkarbamoyloksim yapısında bir oksim karbamat insektisiti olup, Union Carbide Co. tarafından üretilmekte ve TEMİK ticari adıyla satılmaktadır. Bu madde toprağa uygulanan sistemik etkili bir pestisit olarak böceklerle, kenelere ve nematodlara karşı kullanılır. Bitkilerin kökleri tarafından aldicarb'ın absorbe edilmesini sağlamak için toprak yüzeyinin altına tatbik edilmesi gerekir. Genellikle % 5-10 veya 15'lik etken madde içeren granülleri halinde toprağa uygulanır. Etken maddenin salımı için toprağın nemli olması şarttır. Bitkiler tarafından alımı hızlıdır. Aldicarb günümüzde pamuk, şeker pancarı, şeker kamışı, patates, yer fıstığı, narenciye, fasulye, soya fasulyesi ve süs bitkileri için kullanılmak üzere ruhsatlı olarak satılır. Bu maddenin karpuz, kavun, salatalık gibi tarımsal bitkiler için kullanımı ise yasaktır. Zira bu gibi ürünlerin yenilen etli kısımlarına da geçmesi söz konusu olabilmektedir. Bu şekilde toplu zehirlenme olguları geçmişte yaşanmıştır. Aldicarb piyasadaki en potent karbamat insektisitidir. **Temel toksisite mekanizması** kolinesteraz enzim inhibisyonu yapmasına dayanır. Organofosfatların aksine, oluşan enzim inhibisyonu kolayca ortadan kalkar. Aldicarb hem deriden ve hem de gastrointestinal kanaldan kolayca absorbe olur, hızla metabolize olarak idrar yolu ile 24 saat içinde vücuttan atılır. Kaza sonucu olan zehirlenmelerde kolinerjik semptomlar 6 saat içinde yatışır, zehirlenmeye bağlı her hangi bir komplikasyon veya yan tesir kalmaz. Aldicarb uygun biçimde paketlenip, etiketlenip saklanmaz ise, gıdalara karışarak toplu zehirlenmelere neden olabilir. Aldicarb'ın LD₅₀ değeri 1 mg/kg'dır. Aldicarb ile intihar veya suikast amaçlı zehirlenmelere de sıklıkla rastlanır. Zira aldicarb başta Brezilya olmak üzere diğer Güney ve Orta Amerika Ülkeleri'nde illegal ve yaygın bir şekilde fare zehiri olarak kullanılmaktadır. 1993 yılında Rio de Janeiro Poison

Control Center'de 189 karbamat zehirlenmesi saptanmış, bunların % 65'inin intihar ve %35'inin de kaza sonucu meydana geldiği belirtilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda salya artışı, göz yaşarması, idrarı tutamama, ishal, gastrointestinal kramplar ve kusma gibi semptomlar geliştiği, atropin ile tedaviye alınmalarına rağmen % 4 oranında ölüm meydana geldiği ifade edilmiştir. ABD'de 1994-97 yılları arasında New York Poison Control Center'de kolinerjik zehirlenme tablosu gösteren 25 hastanın klinik ve laboratuvar incelemelerinde aldicarb'tan zehirlendikleri saptanmıştır. Bu hastaların hepsinin Dominik Cumhuriyeti'nden gelen göçmenler olduğu, aldicarb etken maddesini fare zehiri olarak kullanmak üzere bulundurdıkları anlaşılmıştır. ABD'de fare ve diğer kemirgenlere karşı mücadele amacıyla yasal kullanılabilen maddeler ise kumadin ve bunların brodifacoum gibi uzun etkili türevleri olup, bunlar insan sağlığı yönünden daha emniyetli maddelerdir.

ABD'de aldicarb kullanacak kişilerin eğitilmeleri ve sertifikalandırılmaları zorunluluğu getirilmiştir. Aldicarb ve metabolitlerinin yer altı sularına da karışabilmesi söz konusudur. Yer altı sularında bu madde veya metabolitlerinin kabul edilebilir düzeyi daha önceleri 7 ppb (milyarda bir kısım) olarak kabul edilmiş iken günümüzde EPA (Amerika Çevre Koruma Kurumu)'nın kabul ettiği maksimum kontaminant derecesi 3 ppb'dir.

Carbofuran, 2,3-dihidro-2,2-dimetil-7-benzofuranil metilkarbamat yapısında kolinesteraz inhibitörü bir karbamat bileşiği olup insektisit, nematisit ve akarisit olarak kullanılır. Yaygın kullanımına bağlı olarak besin, su ve hava kirletici bir ajandır. Çevre kirletici özelliğine bağlı olarak insan, hayvan, yaban hayatı ve balıklar için potansiyel bir sağlık problemi kaynağıdır. Carbofuran'ın akut toksik etkilerine maruziyet daha çok pestisit formülasyonlarının yapıldığı üretim sahalarında olmaktadır. Zira yapılan araştırmalar, bu tür iş yeri havasında 0.018-1.115 mg/m³ düzeyinde carbofuran bulunabileceğini göstermiştir. **İş yeri maruziyetine bağlı zehirlenmelerde ortaya çıkan en önemli semptomlar**, uyuşukluk, yorgunluk, görme bulanıklığı, mide bulantısı ve terlemedir. Olguların bazılarında da solgunluk, epigastrik ağrılar, kusma ve göğüs sıkışması ile miyozis görülebilir. Bu tür zehirlenmelerde maruziyet ortamından uzaklaşmaya bağlı ve hiçbir tedavi uygulanmadan 2-3 saat içinde iyileşme görülebilmektedir. Alınan madde miktarına bağlı olmak üzere carbofuran ile zehirlenmelerin ardından koma, akut solunum distres sendromuna bağlı solunum yetmezliği ve kortikal körlük de gelişebilir. Carbofuran ve/veya metabolitleri plasentayı aşarak ciddi maternal-fötal toksik etkiler ortaya çıkarır ve hatta fötüs ölümlerine bile neden olabilirler.Yıllardan beri yaygın olarak tüm dünyada karbamatların kullanılmasına rağmen bunlardan kaynaklanan gecikmiş nöropati olgularına çok ender rastlanır. Carbofuranın toksisitesi, birlikte alınmış diğer kolinesteraz inhibitörleri tarafından potansiyelize edilir. Günümüzde akut **carbofuran zehirlenmesinin en etkin tedavi şekli** atropin ve Memantadine (spazmolitik) kombine ilaç uygulamasıdır.

Carbaryl, kullanım emniyeti yüksek ve yaygın kullanılan bir karbamat bileşiği insektisitidir. Akut zehirlenmelerde kolinesteraz enzim inhibisyonu yapar, ancak maruziyetin engellenmesiyle toksik etkiler çabucak ortadan kalkar. Uzun süreli carbaryl maruziyetine bağlı ortaya çıkan toksik etkiler ise önemlidir. Yüksek dozlarda organofosfat grubu pestisitlere ve sinir gazlarına insanların maruziyetlerinde standart tedavi ajanı 2-PAM klorürdür. Ancak bazı kaynaklarda carbaryl zehirlenmelerinde 2-PAM klorür uygulamasının zehirlenme semptomlarını daha da ağırlaştırdığı sıçan, fare, köpek ve insanda gösterilmiştir. İnsan serum kolinesterazının carbaryl ile inhibisyonunun oksim bileşikler verilmesi sonucunda daha da arttığı ifade edilmektedir. Geliştirilen hipoteze göre, bazı oksim bileşikler karbamat zehirlenmelerinde kolinesterazların allosterik efektörleri gibi davranmakta, bu şekilde enzim inhibisyonunu artırmakta ve buna bağlı olarak da carbaryl toksisitesini potansiyelize etmektedir.

Methomyl, karbamat grubu insektisitlerden birisidir. Günümüzde yaygın olarak tüm dünyada kullanılmaktadır. Bu maddeye maruziyet sonucunda da kolinesteraz enzim inhibisyonu gelişir. Oral alınan madde miktarına bağlı ölümlerle sonuçlanabilen zehirlenme tablosu görülebilir. **Akut zehirlenmelerde tedavi** genellikle semptomatik ve destekleyici şekilde yapılır, kolinerjik etkiler ise atropin verilerek hafifletilir. Oksimler ile tedavi ise, oluşacak oksim-karbamat toksik kompleksine yol açarak atropinin etkinliğini azaltacağı için önerilmez. Karbamatlar ile zehirlenmiş (methomyl veya aldicarb) 26 çocuk üzerinde yapılan oksim tedavisinin etkinliği ile ilgili bir araştırmada, hastaların tedavisi her 5-10 dakikada bir 0.05 mg/kg tekrarlanan dozlarda ve muskarinik semptomlar kaybolana kadar atropin ile sürdürülmüş, ayrıca hastalara acil servise ilk geldiklerinde ve sonraki 4-5 saatte olmak üzere iki defa 6 mg/kg dozda obidoksim klorür (Toksogonin) uygulanmıştır. Zehirlenmeye bağlı nikotinik etkiler ile SSS'den kaynaklanan semptomlar birkaç saat sonra ortadan kalkmış ve hastalar 24 saat içinde tamamen iyileşmişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen tedavi verileriyle diğer çalışma verileri karşılaştırıldığında, methomyl veya aldicarb zehirlenmelerinde oksim kombinasyonunun tedaviye pozitif yönde bir katkısının olmadığı belirtilmiştir. Ancak **nedeni bilinmeyen ya da karma tipte pestisit zehirlenmeleri söz konusu ise, oksim tedavisi faydalı olabileceği**, en azından uygulanacak diğer tedaviler üzerinde her hangi olumsuz bir etkisinin olmayacağı ifade edilmektedir.

Benfurocarb, karbamat grubu insektisitlerden olup insanda metabolize olduktan sonra ana metaboliti olan carbofuran haline dönüşür. Literatüre geçen üç ölümlerle sonuçlanan zehirlenme olgusunda, benfurocarb ve ana metaboliti olan carbofuran kan düzeyleri sırasıyla 0.30-2.32 mcg/ml ve 1.45-1.47 mcg/ml olarak saptanmıştır. Olguların idrarlarında benfurocarb'a rastlanamazken, 0.53-2.66 mcg/ml konsantrasyonunda carbofuran ölçüldüğü ifade edilmiştir.

Furathiocarb, bir başka karbamat bileşiğidir. Kayıtlara geçen 7 fatal zehirlenme olgularının kanlarında 0.10-21.60 mcg/ml konsantrasyonunda furathiocarb saptandığı belirtilmiştir.

Önemli karbamat zehirlenme olguları:

Olgu 1. Aldicarb ile zehirlenen 43 yaşında erkek bir hastada ciddi kolinerjik semptomlar ve halsizlik gelişmiş, hem eritrosit kolinesteraz ve hem de plazma psödokolinesteraz enzim düzeyi en az 44 saat süreyle deprese olmuş, bu haliyle hasta 5 gün entübe halde tedaviye alınmış, nöromusküler bozukluklar ise 2-PAM verilerek düzeltilmiştir.

Olgu 2. İntihar amacıyla TEMİK G (etken madde % 10 **aldicarb**) içen 29 yaşında bir bayanda, tedavi kurumuna getirildikten 2 saat sonra kalp-solunum durması, 2. günde de akut hemorajik pankreatit gelişmiştir. Hasta 43 gün sonra taburcu olmuş, 77 gün sonra da psödokolinesteraz düzeyinin normale döndüğü görülmüştür. Bu olgudan da anlaşılabileceği gibi, karbamat grubu maddeler ile olan zehirlenmelere bağlı olarak tıpkı organofosfatlarda olduğu gibi, pankreatik riskler olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Olgu 3. İsrail’de karbamatlardan kaynaklanan zehirlenme olguları retrospektif olarak incelendiğinde, 1-8 yaşlarında 36 çocuk ve 17-41 yaşlarında da 24 yetişkine ait zehirlenme olgusu saptanmıştır. Oral maruziyetlerin hemen tamamının **methomyl** veya **aldicarb**’tan kaynaklandığı, serum kolinesteraz depresyonunun da her iki grupta benzerlik gösterdiği, semptomlar açısından değerlendirildiğinde ise, çocuklarda hipotoni ve SSS depresyonu predominant iken, yetişkinlerde ise ana semptomların miyozis ve fasikülasyonlar olduğu ifade edilmiştir.

Olgu 4. ABD’de **aldicarb**’ın karpuz, salatalık gibi bitkilerde kullanımına bağlı toplu zehirlenme olguları meydana gelmiştir. 1977 yılında Nebraska’da 9 kişi yediği salatalıkların aldicarb içermesine bağlı, 1978 yılında yakın bölgede 5 kişinin daha aynı şekilde zehirlendikleri belirtilmiştir. 1985-88 yıllarında da California’da salatalık ve karpuzda aldicarb kullanımına bağlı üç büyük toplu zehirlenme olayı daha yaşanmıştır. Yapılan analizler, söz konusu besinler aracılığıyla alınan aldicarb miktarının 0.0023-0.06 mg/kg vücut ağırlığı düzeyinde olduğunu, bu değerlerin daha önce kabul edilen insanlarda kan kolinesteraz depresyonu yapabilecek en düşük limit olan 0.025 mg/kg LOEL (lowest observed effect level) değerinin de altında kaldığını göstermiştir. Buna rağmen zehirlenme semptomlarının gelişmiş olması, aldicarbın sanılanın aksine, daha da toksik olduğuna işaret etmektedir. Benzer bir zehirlenme olayı da Oregon’da meydana gelmiştir. Başlangıçta 261 kişinin zehirlendiği bildirilmiş, şikayetlerin 61 adedinin kesin olarak aldicarb kontaminasyonuna bağlı karpuzdan kaynaklandığı saptanmıştır. Olay yerinden alınan 16 karpuz numunesinin 10 tanesinde de aldicarb kalıntısına rastlanmıştır.

Olgu 5. ABD’de 1998 yılında, bir şirkette çalışan 20 kişi ev yapımı yiyeceklerden oluşan öğle yemeğinden hemen sonra nörolojik ve gastrointestinal rahatsızlıklara bağlı hastaneye baş vurmuşlar, bunlardan 2 tanesi hastaneye yatırılmıştır. Semptomlar 40 dk ile 3 saat arası bir peryotta ve %93 oranında karın bölgesi krampları, mide bulantısı ve uyuşukluk, %86 oranında ishal,

terleme ve kas seğirmeleri, %57 oranında göz seğirmeleri ve %43 oranında da görme bulanıklığı şeklinde ortaya çıkmıştır. Zehirlenmeye neden olan tüm yiyeceklerin laboratuvar analizleri yapılmış, karabiber numunesinin %13.7 **aldicarb** içerdiği, bunun kullanılarak hazırlandığı salatanın olaya neden olduğu sonucuna varılmıştır. Yapılan hesaplamalardan 0.2 mg/kg aldicarb maddesinin yukarıda sayılan zehirlenme semptomlarının ortaya çıkmasından sorumlu olduğu belirtilmiştir.

Olgu 6. Hamileliğinin 18. haftasında 17 yaşında bir kadın **carbofuran** zehirlenmesine bağlı düşük yapmıştır. Fötüs üzerinde yapılan toksikolojik analizler sonucunda, önemli oranda bu pestisitinin plasentayı aşarak fetal ölüme neden olduğu anlaşılmıştır. Yine benzer şekilde 20 yaşında ve hamileliğinin 12. haftasında olan bir başka kadın da aynı maddeden zehirlenmiş, hamilenin kan analizlerinde 9.71 mcg/g değerinde carbofuran saptanmıştır. Bu hasta da zehirlenmeyi izleyen 27. günde düşük yapmıştır.

Olgu 7. İntihar amacıyla 100 ml **carbofuran** içen 23 yaşındaki bir erkek şahısta ortaya çıkan akut kolinerjik semptomların iyileşmesine rağmen daha sonra bacaklarda belirgin parestezi ve yürüme güçlüğü gelişmiştir. Elektrofizyolojik bulgular bunun nedeninin duyu-motor nöropatisi olduğunu göstermiş, hastada iyileşme 1 hafta sonra başlamış ve 4 ay sürmüştür. Benzer gecikmiş nöropati daha önceleri karbamat, 1-naftil N-metil karbamat ve m-tolyl metil karbamat ile olan zehirlenmelerde gösterilmişken, aynı durumun carbofuran için de söz konusu olabileceği bu olguda kanıtlanmıştır.

Olgu 8. Yirmi yedi gram dozda **carbaryl** ile akut oral zehirlenen bir hastanın kolinerjik toksik semptomları kaybolduktan sonra, akut kol ve bacak güçsüzlüğü gelişmiştir. Yapılan elektrofizyolojik ölçümlerde bu semptomların aksonal periferik nöropati olduğu saptanmıştır. Ortaya çıkan nöropatide iyileşme 1 hafta sonra başlamış ve 9 ay devam etmiştir.

Olgu 9. Uzun süreli yüksek dozda **carbaryl**'e maruz kalan 75 yaşında bir hastada baş ağrısı, hafıza kaybı, proksimal kas zayıflığı, kas seğirmeleri, kramplar, anoreksi ve fark edilir kilo kaybı ortaya çıkmıştır. Zehirlenmenin teşhis edildiği evrede serum psödokolinesteraz enzim düzeyi düşük bulunmuş, ancak maruziyet engellendikten sonra major semptomlar ortadan kalkmıştır. İleri dönem klinik belirtiler olarak ise sadece uyku apnesi ve progresif periferik nöropati saptanmıştır.

Olgu 10. Bilincini kaybetmiş vaziyette evinin arka bahçesinde 73 yaşında erkek bir şahıs, yanibaşında boş **carbaryl** ve **malathion** kapları ile birlikte bulunmuştur. Hasta olay yerinde derhal entübe edilmiş, acil servise getirildiğinde nabız 80-100, solunum sayısı 40/dk, vücut sıcaklığı 33.3 °C olarak ölçülmüş, diyare ve aşırı solunum sekresyonu, miyozis, göz kapaklarında ve göğüs duvarında fasikülasyonlar saptanmıştır. Hastanın ilk ölçülen plazma kolinesteraz enzim düzeyi 0.3 KU/L (normal referans değer 4.5-10.3 KU/L) olarak belirlenmiştir. Sekresyonları azaltmak için atropin, antidot olarak da bolus ve infüzyon şeklinde pralidoksim uygulanmıştır. Sıvı ve dopamin verilerek hipotansiyon düzeltilmeye çalışılmış, Swan-Ganz kateteri yerleştirilmiştir. Zaman zaman

sözlü ve ağrı uyarılarına cevap verse de hastanın mental depresyonda olduğu görülmüştür. Hastada renal yetmezlik ve hipotansiyon gelişerek 4. günde pupiller fikse hale gelmiş, metabolik asidoz belirginleşmiş, 6. günde ise ölüm gerçekleşmiştir.

Olgu 11. İspanya'da **methomyl** zehirlenmesi sonucu yoğun bakım merkezine yatırılan 11 hastada organofosfat zehirlenmesinde ortaya çıkabilen tarzda kolinerjik semptomlar gelişmiş, ilk ölçülen plazma kolinesteraz düzeyi 4 hastada normal iken, 7 hastada normalin % 32 altında olduğu saptanmıştır. Hastaların tamamında miyozis görülürken hiç birinde bradikardi gelişmemiştir. Akut evre atlatıldıktan sonra hastalarda her hangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Hastalara tedavi protokolü olarak; gastrik lavaj veya cilt dekontaminasyonu, aktif kömür, semptomlara bağlı olmak üzere de küçük dozlarda atropin (ortalama total doz 4.3 mg) uygulanmıştır. Uygulanan bu tedavi protokolü sonucu hastaların tamamının 24-48 saat içinde normale döndükler belirtilmiştir.

Olgu 12. Formülasyonunda hamam böceği ve karıncalara karşı etkili bir karbamat bileşiği **propoxur** içeren spreyi bardağının içerisine püskürterek içen erkek 1 yaşındaki çocuğa, acil servise götürülmesi sırasında solunum distressi gelişmesi nedeniyle endotrakeal entübasyon uygulanmıştır. Acil serviste hastaya ait vital bulgular değerlendirildiğinde kan basıncı 109/33 mm Hg, kalp atımı 163/dk olarak saptanmış, hastaya başlangıç 3 mg ve daha sonra da iki defa olmak üzere 0.4 mg dozda atropin, infüzyon şeklinde 50 µg/kg pralidoksim ve dopamin verilmiştir. Daha sonra hasta çocuk hastanesi yoğun bakım ünitesine transfer edilmiş, burada perfüzyon ve kusma refleksinin normal olduğu görülmüş, maruziyetin 6. saatinden itibaren yapılan sürekli tedavi ve gastrik lavaj, aktif kömür uygulamalarına rağmen hastanın hareketlerinin azaldığı, nörolojik komplikasyonlar, pupil fiksasyonu, EEG de beyin aktivite kaybı, ateş ve taşikardi gelişmiştir. Beyin ölümü gelişmesi üzerine 3. günde hasta solunum cihazından ayrılmıştır.

d) Piretroidler:

Piretrum, 60 yıldan beri insektisit olarak kullanılan, krizantem (*Chrysanthemum cinerariaefolium*) bitkisinin kurutulmuş çiçeklerinden ekstraksiyonla elde edilen bir insektisittir. Bitki ekstresi, insektisit etkili piretrin bileşiklerinin yanında allerjik rinit ve kontakt dermatidlere neden olabilen seskiterpen laktonları da içerir. O nedenle günümüzdeki formülasyonlar piretrum ekstraktından ziyade saflaştırılmış piretrinleri içerir. Bu maddeler etkilerini sinir sistemlerini etkileyerek ortaya çıkarırlar. Ancak memeli karaciğerinde hızla hidrolize olabilme özellikleri nedeniyle letal dozları oldukça yüksektir (sıçanlarda LD₅₀=1500 mg/kg). Sentetik piretroidler ise yapıcı piretrin molekülüne benzeyen ve daha dayanıklı maddelerdir. Bazı piretroidlerin akut oral toksisiteleri piretrumdan daha fazladır. Örneğin, Deltametrin'in yetişkin sıçanlarda oral LD₅₀ değeri 81 mg/kg, genç sıçanlarda ise 5.1 mg/kg'dır. Yetişkin insanlarda oral 10 mg/kg dozun nöbetlere, çocuklarda ise 2 mg/kg dozun

kısa sürede sistemik toksik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabileceği ifade edilmektedir. İnsanlarda öldürücü doz 1-2g/kg veya 50g/70kg olarak tahmin edilmektedir.

Yaygın kullanılmalarına rağmen piretroid insektisitlerden kaynaklanan ciddi zehirlenme olgularının sayısı azdır. Gelişmiş ülkelerde piretroid insektisid madde zehirlenmelerine ender rastlanırken, gelişmekte olan ülkelerde ise daha sık rastlanır. **Akut piretroid zehirlenmelerine bağlı ortaya çıkan nörotoksik semptomların nedeni**, bu insektisitlerin sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde elektriksel aktiviteyi modifiye edebilme yetenekleridir. Özellikle duyu sinirlerinde membran depolarizasyonu ve nörotransmitter salınımının artırılması, buna bağlı olarak da membran eksitasyonu sırasında sodyum akışının uzamasına bağlı sinir uyarımının blokajı söz konusu olur. Bu etki voltaj bağımlı sodyum kanalları ile stereoselektif ve yapı ilişkili etkileşim sonucu ortaya çıkar. Etkilerin ortaya çıkmasında piretroidlerin esas hedef etki alanlarının sodyum kanalları olması rol oynar. Uzun süreli ve daha düşük dozlarda piretroidlere maruz kalmada ise aksonal harabiyet oluşmaz. Piretroid uygulamasına bağlı maruziyetlerde görülen parestezi ve solunum yolu irritasyonunun nedeniyse büyük olasılıkla duyu sinir uçlarında oluşan ve tekrarlayan tipte stimülasyonlardır. Yüksek dozlarda maruziyet sonucunda ise ciddi zehirlenme semptomları söz konusudur.

Piretroidler nöronal eksitasyonu uzatırlar ancak direk sitotoksik etki göstermezler. Piretroidlere bağlı zehirlenmelerde iki farklı klinik tablo söz konusudur. **Tip I piretroidler** refleks hipereksitabilitesi ve şiddetli olmayan tremor oluştururken, **Tip II piretroidler** ise salivasyon, hipereksitabilite, koreoathetozis ve nöbetler oluştururlar. Her iki tip piretroid de potent sempatik aktivasyon yapar. Bu maddelerin cilt kontaminasyonlarına bağlı olarak parestezi, oral maruziyetlerine bağlı olarak da gastrointestinal irritasyon gibi lokal etkiler ortaya çıkabilir. Piretroidlerin deriden absorpsiyonları yavaş olduğu için sistemik zehirlenmeye daha az neden olurlar. Yüksek doz deneysel çalışmalar, karboksiesteraz enzim inhibitörlerinin piretroid toksisitesini artırdığını göstermiştir. Bu nedenle yasal olmayan piretroid-organofosfat karışımı şeklinde kullanılan pestisit preparatları zehirlenme riskini artırır.

Piretrum/piretroid allerjisinin tedavisi dekontaminasyonla sağlanır. Tedavi için gerektiğinde sistemik veya topikal steroidler, allerjik rinit için nazal spreyler şeklinde antihistaminik, dekonjestan ve steroidler, astım için ise beta-2 agonistler ve inhalasyon şeklindeki steroidler kullanılabilir. Vitamin E, piretroidlerin derideki nöronal sodyum kanalları üzerindeki etkilerini bloke edici etkileri nedeniyle kutanöz parestezisinin tedavisinde topikal olarak kullanılabilir. **Oral akut piretroid zehirlenmesinin tedavisi** ise çoğunlukla destekleyici tedavi şeklinde yapılır. Alınan zehir miktarı 1 g/kg doza eşit veya daha yüksek olmadığı sürece gastrointestinal dekontaminasyon yapılmaz. Kontrendike değilse önce endotrakeal intübasyon yapılarak solunum yolu aspirasyon riskine karşı emniyete alınmalı ondan sonra gastrik dekontaminasyon işlemi kusturma veya gastrik lavaj

şeklinde yapılmalıdır. Etkinliği tam olarak ispatlanmamış olmakla beraber, hastaya 1 g/kg dozda aktif kömür de verilebilir. Piretrinlerin kronik toksik etkileri ise yoktur.

Dermal piretroid zehirlenmesine bağlı ortaya çıkan parestezi, cilt dekontaminasyonu ile giderilebilirse de sistemik zehirlenme semptomlarının antikonvülzanlar ile kontrolü güçtür. Yapılan çalışmalarda Tip II piretroid zehirlenmelerinde fenobarbitalin sıçanlarda etkin olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, ilacın hem membran stabilizatörü ve hem de klor kanalı agonisti şeklindeki dual etkisi olabilir.

Akut piretroid zehirlenmelerine bağlı şikayetlerin çoğu maruziyetin sonlanmasıyla birlikte ortadan kalkar. Ancak akut maruziyeti takip eden iki yıl veya daha uzun süre içinde şu **rezidüel etkiler** görülebilir: **1) Serebro-organik rahatsızlıklar** (kişilik bozukluğu, zihni çalışmayı gerektiren faaliyetlerde %20-30 performans düşüklüğü), görme bozuklukları, işitme kaybı ve kulak çınlaması, **2) Sensomotorpolyneuropathy** (çoğunlukla alt ekstremitelerde), **3) Vejetatif sinir rahatsızlıkları** (paroksimal taşikardi, pollakisuria, sıcaklığa hassasiyet, ortostatik hypotonia, dolaşım bozukluğuna bağlı ekzersize tolerans azalması). Rezidüel nörolojik olmayan semptomlar olarak da selüler ve humoral immün sistem yetmezlikleri sayılabilir. Özellikle gastrointestinal kanalda candida enfeksiyonları, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve solunum yolu tıkanmalarına varabilecek komplikasyonlar gelişmesi bunların başında gelir. Hastaların çoğu piretroidler veya piretrinlere karşı pozitif epi- veya intrakutantest özellik taşırlar, bu hassasiyet ayrıca diğer antijenler için de kazanılmıştır. Söz konusu hastaların çoğu patolojik olarak teşhis edilebilecek otoimmün bulgular da taşırlar. Bunlarda skleroderma ve myasthenia benzeri sendromlar, otoimmün hemoliz ve otoimmün trombositopenik purpura gelişebilir.

Önemli Piretroid zehirlenme olguları:

Olgu 1. Oyun oynamak üzere bahçeye çıkan 4 yaşındaki bir kız çocuğu 20 dakika sonra bilinci kaybolmuş bir şekilde bulunmuş, bu çocuğun illegal olarak Amerika BD'ye ithal edilmiş ve **Deltametrin** içeren çubuk şeklindeki insektisit preparatının yarısını yemiş olduğu anlaşılmıştır (yaklaşık 34 mg veya 2 mg/kg deltametrine eşdeğer). Acil yardım ekibi geldiğinde uyanık fakat letarjik ve ayakta durma gücünü çeken çocuk hastaneye kaldırılmış, nazogastrik sonda yardımıyla 20 g aktif kömür verilmiş, gözetim altında tutulan hastanın hiçbir sekel kalmadan iyileştiği belirtilmiştir.

B. RODENTİSİTLER:

Rodentisitler, sıçan ve fare gibi kemirici hayvanlar ile mücadelede kullanılırlar. Rodentisitler, ürünlere zarar veren kemiricileri öldürmeyi hedef aldığı gibi bunlarla geçen veba ve benzeri vektör hastalıkların kontrolü için de kullanılırlar. Rodentisitler **talyum sülfat**, **baryum karbonat**, **arsenik trioksit ve çinko**, **aluminyum fosfür** gibi inorganik yapıda veya **warfarin**, **alfa naftiltiyöre**

(ANTU), striknin sülfat gibi organik yapıdaki bileşiklerdir. Rodentisit olarak kullanılan **en önemli bileşikler** 4-hidroksikumarin yapısındaki **warfarin, difenacoum, bromadiolone** ve **brodifacoum**, ile indandion yapısındaki **diphacinone, pindone** ve **chlorphacinone**'dir. Warfarin (% 0.025 ve % 0.5 konsantrasyonlarında), **süperwarfarin** olarak adlandırılan brodifacoum ve difenacoum ile chlorphacinone (% 0.005 ila % 2 konsantrasyonlarında) preparatları şeklinde rodentisit olarak satılır. **Prolin** % 0.025 warfarin ve % 0.025 sulfaquinoxaline (barsaklarda vitamin K oluşumunu sağlayan mikroorganizmaları yok edici antibiyotik) kombinasyonundan oluşan bir başka rodentisit preparatıdır. Warfarin'in rodentisidal etki gösterebilmesi için belli bir süre ve tekrarlanan şekilde alınması gerekir. Bu nedenle insanlar için tek doz maruziyet ciddi kanama problemleri şeklinde toksik semptomlara neden olmaz. Ancak uzun etkili ve daha potent antikoagülanlar olan difenacoum, chlorphacinone ve brodifacoum gibi süper warfarinler olarak da adlandırılan rodentisitlere tek doz maruziyet sonucunda bile koagülopatiler ortaya çıkabilmektedirler. Warfarin maruziyetin 24. saatinden itibaren protrombin zamanını uzatır, pik etkileri ise 36-72 saatte ortaya çıkar. Deney hayvanlarında warfarinin fatal tek dozu 200-400 mg/kg olarak saptanmış, insanlarda ise tehlikeli dozun günlük 1-2 mg/kg, bir defalık fatal dozun da yaklaşık 3.5 kg fare yemine (75-100 mg warfarin) eşdeğer olabileceği belirtilmektedir. **Zehirlenmelerde spesifik antidot olarak Vitamin K₁** kullanılır, kesinlikle Vitamin K₂, K₃ ve K₄ kullanılmaz. Başlangıç dozu olarak yetişkinlere 5-10 mg sc, çocuklara 1-5 mg sc, süperwarfarin zehirlenmelerinde ise 40 mg/kg/gün dozda ve 3-5 bölünmüş şekilde Vitamin K₁ antidot tedavisi yapılır. Bu antidotun iv yoldan uygulandığında anaflaktoid reaksiyonlara neden olabilme riski olduğundan, çok ciddi hemorajiler veya başka yoldan ilacın verilmesinin mümkün olmadığı durumlarda iv olarak uygulanması tavsiye edilir. **Warfarin zehirlenmesinin tedavisinde**, 0.5 gramdan fazla toksik madde alınmış ve 2-3 saatten fazla zaman geçmemişse mide yıkanır. Katartik olarak sodyum sülfat verilir. Kanama varsa ve protrombin zamanı normalden 2 kat daha uzun ise antidot, hemoglobin miktarı 10 g Hb/100ml kan düzeyinin altına inmişse veya kanama şiddetli ise taze tam kan verilmesi gerekir. Oksikumarin yapısındaki warfarin ticari olarak Warf-42, Dethmore, d-con, Rax Powder adlarıyla satılmaktadır. Türkiye'de Racumin 57 adı altında satılan rodentisitinin aktif maddesi kumatetralil'dir.

ANTU, insanlara toksisitesi oldukça az olan bir rodentisittir. Maymunlarda ortalama letal doz 4 g/kg'dır. İnsanların da benzer şekilde ANTU'ya rezistan olduğu kabul edilmektedir. Rezistan türlerde pulmoner ödem gelişmezken duyarlı türlerde akciğer ödemeine bağlı ölüm gerçekleşir. ANTU'nun kronik toksisitesi antitiroid ilaçlarıinkine benzer ve tiroid hormonu sentezini inhibe eder. Akut oral zehirlenmelerde, ANTU pratik olarak suda çözünmediğinden, kusturma ve gastrik lavaj işlemleriyle dekontaminasyon yapılır, ardından da 15-30 g sodyum sülfat katartik olarak verilir. Ödem geçinceye kadar vücut sıvı ve elektrolit dengesi sağlanır, pulmoner ödem tedavisi yapılır.

Aluminyum fosfid, oldukça toksik bir pestisit olup, ucuz fiyatı ve kolay elde edilebilir olması nedeniyle rodentisit amaçlı kullanılan bir maddedir. Bunun toksisitesi, maddenin rutubetli ortamda fosfin gazı (PH_3) açığa çıkarmasına bağlıdır. Eskiden bu amaçla paration yaygın olarak kullanılırken günümüzde ise yasaklanmıştır. Aluminyum fosfid tahılları korumak amacıyla tarla faresi, köstebek gibi rodentlere karşı kullanılır. İnsanlarda maruziyetine bağlı meydana gelen zehirlenmelerde kan glukoz düzeyinde artış veya azalmalara neden olabilir. Hipo- ve hiperglisemik etkilerine bağlı magnezyum, kalsiyum, fosfat, sitrat ve kortizol düzeylerinde önemli değişikliklere neden olur. Bu biyokimyasal değişiklikler, glukoz metabolizmasını katalize ve regüle eden enzim ve hormonların stimülatör veya inhibitör modülatörleri gibi davranır. O nedenle aluminyum fosfid zehirlenmelerinde biyokimyasal değişikliklerin tipine göre kan glukoz değerlerinde farklı değişiklikler görülür.

C. FUNGUSİTLER:

Bu grup maddeler tarımsal endüstride tahılların, meyvelerin ve diğer ürünlerin fungal hastalık ve zararlılardan korunması amacıyla kullanılırlar. Bunların başlıcaları, **maneb, zineb, nabam, mancozeb, propineb, metiram, ferbam, ziram, pentaklorofenol (PCP) ve heksaklorobenzen (HCB)**'dir. Ditiyokarbamat bileşikleri ısı, ışık ve neme karşı dayanıksızdırlar ve rölatif olarak memelilerde toksik etkileri çok zayıftır.

Hekzaklorobenzen, hem fungusit olarak üretilen / kullanılan bir madde ve hem de bazı pestisitler ile organik klorlu solventlerin üretilmesi aşamalarında yan ürün olarak ortaya çıkabilen bir maddedir. İnsanların uzun süreli bu maddeye maruz kalmaları sonucu porfirin metabolizmasında bozulma, bu etkiye bağlı olarak da sistemik bir hastalık olan porphyria cutanea tarda (PCT) ortaya çıkar. Pembe yara (pink sore) olarak da adlandırılan infantil PCT ise 2 ay- 4 yaş arası çocuklarda görülür. Bu hastalığın en önemli semptomları ateş, ishal, kusma, el ve ayak üstleriyle bacaklarda kırmızı plaklar halinde yaralardır.

Pentaklorofenol, yaygın kullanılan diğer önemli bir fungusittir. Bu madde ile olan zehirlenmelerde toksisitenin nedeni oksidatif fosforilasyonla etkileşimdir. Akut ve kronik zehirlenmede dermal absorpsiyon, inhalasyon veya oral yol ile alım söz konusudur. Kronik tipte zehirlenmeler ise daha çok PCP ile muamele edilmiş kerestelerin işlendiği hızarlarda çalışanlarda veya PCP ile muamele edilmiş keresteler kullanılarak yapılmış evlerde oturan insanlarda rastlanır. PCP'nin idrar ve serum düzeylerinin takip edilmesiyle işyeri veya çevresel maruziyetin derecesini saptamak mümkündür. Her ne kadar PCP insanlar açısından karsinojen maddeler sınıfına alınmamışsa da bazı epidemiyolojik çalışmalar, bütün klorofenol ve PCP solüsyonlarına maruziyetin nazal karsinoma ve yumuşak doku sarkoma riskini artırdığı ifade edilmektedir. Bu solüsyonlara maruziyete bağlı ortaya çıkan **karsinojenik etkinin asıl nedeninin** solüsyon içinde kontaminant olarak bulunan **klorodibenzo-p-dioksinler (TCDD)** gibi maddeler olduğu sanılmaktadır. Akut PCP

zehirlenmelerine karşı kullanılabilecek spesifik bir antidot yoktur. Tedavinin yoğun bakım ve vücut sıcaklığında görülebilecek aşırı artışın önlenmesi şeklinde yapılması önerilir. Antipiretik ilaçlar sıcaklık düşürmede etkisiz olduğu için, bu amaçla ılık banyo ve fan kullanılmalıdır. Ciddi hemoliz durumlarında ise kan transfüzyonu gerekebilir. Semptomatik infantlarda kan değişimi etkili olabilirken, yetişkinlerde bu işlem efektif değildir.

D. FUMİGANTLAR VE REPELLENTLER:

Aluminyum fosfid, katı pelletler veya tabletler halinde fumigasyon amaçlı olarak hazırlanırlar. Su veya oksijen ile reaksiyon sonucu fumigant fosfin gazı ortaya çıkar. Bu gaz sitokrom oksidaz enzimleriyle reaksiyona girerek zehirli etkisini gösterir. Ortaya çıkan semptomlar genelde spesifik değildir. Bu semptomların en önemlileri diyare, bulantı kusma ve abdominal ağrılar gibi gastrointestinal, göğüs sıkışması, nefes alma güçlüğü, göğüs ağrıları ve çarpıntılar gibi kardiyorespiratuvar, baş ağrısı, uyuşukluk gibi SSS şikayetleri olabilir. Oral zehirlenmenin belirtici serum aluminyum düzeyinin ölçülmesi iken, fosfin gazına maruziyette ise kan aluminyum düzeyinde bir artış söz konusu değildir. Epidemiyolojik çalışmalar, aluminyum fosfid uygulayıcısı insanlarda diğerlerine göre daha fazla non-Hodgkin lenfoma ortaya çıktığını göstermektedir.

Metil bromür, fumigant olarak tarımda kullanılan bir başka maddedir. Bu maddeye bağlı zehirlenmelerde nöbetler, konfüzyon ve algılama güçlüğü gibi SSS semptomları, pulmoner, hepatik ve renal yetmezlikler görülür. Kan bromür düzeyi 1 mmol/L düzeyine ulaşırsa ölüm kaçınılmazdır. Ciddi ancak non-fatal zehirlenmelerde ise kalıcı SSS hasarları söz konusudur. Kesin tanı, serum bromür düzeyi ölçülerek yapılır. Uygulayıcıların uzun süreli metil bromüre deri yolu ile teması sonucunda ise dermal irritasyon ortaya çıkar. Metil bromür zehirlenmesinin spesifik antidotu yoktur. Ortaya çıkan nöbetler ve diğer SSS semptomları ile pulmoner ödem, uzun süreli yoğun ve destekleyici bakıma alınarak tedavi edilmeye çalışılır.

Giyileri güvellerden korumak amacıyla hazırlanmış preparatlar **naftalin** veya **paradiklorobenzen** içerirler. Amerika zehir kontrol merkezleri birliği (AAPCC)'nin 1994 yılı verilerine göre 3865 adedi 6 yaş altındaki çocuklarda olmak üzere 4919 güve kovucu preparat (ortalama preparat ağırlığı 0.5-3.6 g) ile zehirlenme olgusu saptanmış, bunların 1877'sinde etken maddenin naftalin, 207'sinde de paradiklorobenzen olduğu ifade edilmiştir. Bu olguların hiç birinde ölüm gerçekleşmemiştir. Ancak glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim yetmezliği olan bireylerde 250-500 mg saf naftalin hemolize neden olabilmektedir. Enzim yetmezliği olmayan bireylerde ise toksik etkiler çok daha yüksek madde maruziyetiyle ortaya çıkabilmektedir. Naftalinin minimal letal dozu 50 mg/kg'dır.

Dietiltoluamid (DEET), günümüzde güvenilir olduğuna en çok inanılan ve yaygın olarak kullanılan insekt repellantı (böcek kovucu) maddedir. Bu maddenin 40 yıldan beri kullanımının sonucu önemli derecede güvenli kullanım profiline sahip olduğu gösterilmiştir. DEET repellantleri, Permetrin ile

muamele edilmiş giysiler ile kombine halde kullanıldığı takdirde böcek ısırıklarına karşı %100 koruma sağlar. **Bitkisel kaynaklı repellenler** ise DEET bazlı repellenler kadar etkin değildir. Ultrasonik cihazlar, konut dışına yerleştirilen böcek yakalayıcı cihazlar ve yarasa evleri gibi tedbirler sivri sineklere karşı etkinlik sağlamaktan uzaktırlar. Usulüne uygun olmayan şekilde DEET kullanımlarına bağlı toksik reaksiyonların gelişebileceği ifade edilmektedir. Çocuklar kadar yetişkinler de repellent olarak kullanılan maddelerin toksik etkilerine açıktırlar. Bu nedenle yüksek konsantrasyonda DEET içeren insekt repellent ürünlerinin kullanımından kaçınılmalıdır. DEET toksisitesi değişkenlik göstermekte, bu nedenle de toksisite riski önceden tahmin edilememektedir.

KAYNAKLAR

1. Abder-Rahman, H.A., Battah, A.H., Ibraheem, Y.M., Shomaf, M.S., el-Batainch, N.: Med.Sci.Law. 40(2): 164-8,2000.
2. Akgur, S.A., Ozturk, P., Sozmen, E.Y., Delen, Y., Tanyalcin, T., Ege, B.: Paraoxonase and acetylcholinesterase activities in humans exposed to organophosphorus compounds.
3. Anger, F., Paysant, F., Brousse, F., Le Normand, I., Develay, P., Gaillard, Y., Baert, A., Le Gueut, M.A., Pepin, G., Anger, J.P.: Fatal aluminum phosphide poisoning. J.Anal.Toxicol. 24(2): 90-2,2000.
4. Baban, N.K., Nunley, D.L., Borges, A.S.Jr., Roy, T.M.: Human sequelae of severe carbamate poisoning. Tenn.Med. 91(3): 103-6, 1998.
5. Barthel, E.: Increased risk of lung cancer in pesticide-exposed male agricultural workers. J.Toxicol.Environ.Health. 8(5-6): 1027-40, 1981.
6. Bataller, R., Bragulat, E., Nogue, S., Gorbis, M.N., Bruguera, M., Rodes, J.: Prolonged cholestasis after acute paraquat poisoning through skin absorption. Am.J.Gastroenterol. 95(5): 1340-3, 2000.
7. Bateman, D.N.: Management of pyrethroid exposure. J.Toxicol.Clin.Toxicol. 38(2): 107-9, 2000.
8. Branch, R.A., Jacqz, E.: Subacute neurotoxicity following long-term exposure to carbaryl. Am.J.Med. 80(4): 741-5, 1986.
9. Burgess, J.L., Bernstein, J.N., Hurlbut, K.: Aldicarb poisoning. A case report with prolonged cholinesterase inhibition and improvement after pralidoxime therapy. Arch.Intern.Med. 154(2): 221-4, 1994.
10. Cable, G.G., Doherty, S.: Acute carbamate and organochlorine toxicity causing convulsions in an agricultural pilot: a case report. Aviat.Space Environ. Med. 70(1): 68-72, 1999.

11. Clegg, D.J., van Gemert, M.: Expert panel report of human studies on chlorpyrifos and/or other organophosphate exposures. *J.Toxicol.Environ.Health B.Crit.Rev.* 2(3): 257-79, 1999.
12. Covaci, A., Manirakiza, P., Coucke, V., Beckers, R., Jorens, P.G., Schepens, P.: A case of aldicarb poisoning: a possible murder attempt. *J.Anal.Toxicol.* 23(4): 290-3, 1999.
13. Dickoff, D.J., Gerber, O., Turovsky, Z.: Delayed neurotoxicity after ingestion of carbamate pesticide. *Neurology.* 37(7): 1229-31, 1987.
14. Ditraglia, D., Brown, D.P., Namekata, T., Iverson, N.: Mortality study of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants. *Scand.J.Work Environ.Health.* 7 Suppl.4: 140-6, 1981.
15. Ellenhorn, M.J., Schonwald, S., Ordog, G., Wasserberger, J.: *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning.* 2nd ed. Williams and Wilkins, Maryland, USA, 1997: 1614-63.
16. Erickson, T., Brown, K.M., Wigder, H., Gillespie, M.: A case of paraquat poisoning and subsequent fatality presenting to an emergency department. *J.Emerg.Med.* 15(5): 649-52, 1997.
17. Eriksson, P., Talts, U.: Neonatal exposure to neurotoxic pesticides increases adult susceptibility: a review of current findings. *Neurotoxicology.* 21(1-2): 37-47, 2000.
18. Eriksson, P., Talts, U.: Neonatal exposure to neurotoxic pesticides increases adult susceptibility: a review of current findings. *Neurotoxicology.* 21(1-2): 37-47, 2000.
19. Ernouf, D., Boussa, N., Legras, A., Dutertre-Catella, H.: Acute paraquat poisoning: increased toxicity with high alcohol intake. *Hum.Exp.Toxicol.* 17(3): 182-4, 1998.
20. Fendick, E.A., Mather-Mihaich, E., Houck, K.A., St Clair, M.B., Faust, J.B., Rockwell, C.H., Owens, M.: Ecotoxicology and human health effects of heptachlor. *Rev.Environ.Contam.Toxicol.* 111: 61-142, 1990.
21. Fitzgerald, E.F., Brix, K.A., Deres, D.A., Hwang, S.A., Bush, B., Lambert, G., Tarbell, A.: Polychlorinated biphenyl (PCB) and dichlorodiphenyl dichloroethylene (DDE) exposure among Native American men from contaminated Great Lakes fish and wildlife. *Toxicol.Ind.Health.* 12(3-4): 361-8, 1996.
22. Goes, E.A., Savage, E.P., Gibbons, G., Aaronson, M., Ford, S.A., Wheeler, H.W.: Suspected foodborne carbamate pesticide intoxications associated with ingestion of hydroponic cucumbers. *Am.J.Epidemiol.* 111(2):
23. Goldman, L.R., Beller, M., Jackson, R.J.: Aldicarb food poisoning in California, 1985-1988: toxicity estimates for humans. *Arch.Environ.Health.* 45(3): 141-7, 1990.

24. Goldman, L.R., Smith, D.F., Neutra, R.R., Saunders, L.D., Pond, E.M., Stratton, J., Waller, K., Jackson, R.J., Kizer, K.W.: Pesticide food poisoning from contaminated watermelons in California, 1995. *Arch.Environ.Health.* 45(4): 229-36, 1990.
25. Goodyer, L., Behrens, R.H.: Short report: The safety and toxicity of insect repellents. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 59(2): 323-4, 1998.
26. Green, M.A., Heumann, M.A., Wehr, H.M., Foster, L.R., Williams, L.P. Jr., Polder, J.A., Morgan, C.L., Wagner, S.L., Wanke, L.A., Witt, J.M.: an outbreak of watermelon-borne pesticide toxicity. *Am.J.Public Health.* 77(11): 1431-4, 1987.
27. Gupta, R.C.: Carbofuran toxicity. *J.Toxicol.Environ.Health.* 43(4): 383-418, 1994.
28. Guven, M., Bayram, F., Unluhizarci, K., Kelestimur, F.: Endocrine changes in patients with acute organophosphate poisoning. *Hum.Exp.Toxicol.* 18(10): 598-601, 1999.
29. Hantson, P., Wallemacq, P., Mahieu, P.: A case of fatal diquat poisoning: toxicokinetic data and autopsy findings. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 38(2): 149-52, 2000.
30. Herman, J.L.: Acute intake assessment: evaluation within the Codex Committee on Pesticide Residues. WHO joint Secretary of the Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues JMPR. *Food Addit.Contam.* 17(7): 551-5, 2000.
31. Huang, J., Zhang, S., Ding, M., Zhou, A., Zhang, J., Zhang, J.: Acute effects of carbofuran in workers of two pesticide plants. *Med.Lav.* 89 Suppl 2: S105-11, 1998.
32. Iyaniwura, T.T.: Health and environmental hazards of pesticides. *Rev.Environ.Health*, 9(1): 47-52, 1991.
33. Jorens, P.G., Schepens, P.J.: Human pentachlorophenol poisoning. *Hum.Exp.Toxicol.* 12(6): 479-95, 1993.
34. Klys, M., Kosun, J., Pach, J., Kamenczak, A.: Carbofuran poisoning of pregnant woman and fetus per ingestion. *J.Forensic Sci.* 34(6): 1413-6, 1989.
35. Kotwica, M., Czerczak, S., Rogaczewska, A.: The pattern of acute poisonings with pesticides in Poland during the periods 1989-1990 and 1994-1995. *Przegl Lek.* 54(10): 689-92, 1997.
36. Kurtz, P.H.: Pralidoxime in the treatment of carbamate intoxication. *Am.J.Emerg.Med.* 8(1): 68-70, 1990.
37. Lee, S.K., Ameno, K., In, S.W., Yang, J.Y., Kim, K.U., Koo, K.S., Yoo, Y.C., Ameno, S., Ijiri, I.: Levels of paraquat in fatal intoxications. *Int.j.Legal Med.* 112(3): 198-200, 1999.
38. Lee, S.K., Ameno, K., In, S.W., Yang, W.K., Koo, K.S., Yoo, Y.C., Kubota, T., Ameno, S., Ijiri, I.: Acute fatal poisoning cases due to furathiocarb ingestion. *Forensic Sci.Int.* 101(1): 65-70, 1999.

39. Lee, S.K., Ameno, K., Yang, J.Y., In, S.W., Kim, K.U., Kwon, T.J., Yoo, Y.C., Kubota, T., Ameno, S., Ijiri, I.: Forensic toxicological implication of acute fatal poisoning cases due to benfuracarb ingestion. *Int.J.Legal Med.* 112(4): 268-70, 1999.
40. Lesssenger, J.E., Reese, B.E.: Rational use of cholinesterase activity testing in pesticide poisoning. *J.Am.Board Fam.Pract.* 12(4): 307-14, 1999.
41. Levine, R.S., Doull, J.: Global estimates of acute pesticide morbidity and mortality. *Rev.Environ.Contam.Toxicol.* 129: 29-50, 1992.
42. Lieske, C.N., Clark, J.H., Maxwell, D.M., Zoeffel, L.D., Sultan, W.E.: Studies of the amplification of carbaryl toxicity by various oximes. *Toxicol.Lett.* 62(2-3): 127-37, 1992.
43. Lifshitz, M., Rotenberg, M., Sofer, S., Tamiri, T., Shahak, E., Almog, S.: Carbamate poisoning and oxime treatment in children: a clinical and laboratory study. *Pediatrics.* 93(4): 652-5, 1994.
44. Lifshitz, M., Shahak, E., Bolotin, A., Sofer, S.: Carbamate poisoning in early childhood and in adults. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 35(1): 25-7, 1997.
45. Lima, J.S., Reis, C.A.: Poisoning due to illegal use of carbamates as a rodenticide in Rio de Janeiro. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 33(6): 687-90, 1995.
46. Lockridge, O., Masson, P.: Pesticides and susceptible populations: people with butyrylcholinesterase genetic variants may be at risk. *Neurotoxicology.* 21(1-2): 113-26, 2000.
21. Eaton, D.L.: Biotransformation enzyme polymorphism and pesticide susceptibility. *Neurotoxicology.* 21(1-2): 101-11, 2000.
47. Lotti, M.: Treatment of acute organophosphate poisoning. *Med.J.Aust.* 154(1): 51-5, 1991.
48. Marrs, T.C.: The health significance of pesticide variability in individual commodity items. *Food Addit.Contam.* 17(7): 487-9, 2000.
49. Martinez-Chuecos, J., Molinero-Somolinos, F., Sole-Violan, J., Rubio-Sanz, R.: Management of methomyl poisoning. *Hum.Exp.Toxicol.* 9(4): 251-4, 1990.
50. Mason, H.J.: The recovery of plasma cholinesterase and erythrocyte acetylcholinesterase activity in workers after over-exposure to dichlorvos. *Occup.Med.(Lond.).* 50(5): 343-7, 2000.
51. MMWR: Aldicarb as a cause of food poisoning-Louisiana, 1998. *Morb.Mortal Wkly.Rep.* 48(13): 269-71, 1999.
52. MMWR: Poisonings associated with illegal use of aldicarb as a rodenticide-New York City, 1994-1997. *Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 46(41): 961-3, 1997.
53. Moretto, A.: Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. *Toxicol.Lett.* 102-103: 509-13, 1998.
54. Moritz, F., Droy, J.M., Dutheil, G., Melki, J., Bonmarchand, G., Leroy, J.: Acute pancreatitis after carbamate insecticide intoxication. *Intensive Care Med.* 20(1): 49-50, 1994.

55. Muller-Mohnssen, H.: Chronic sequelae and irreversible injuries following acute pyrethroid intoxication. *Toxicol.Lett.* 107(1-3): 161-76, 1999.
56. O'Malley, M.: Clinical evaluation of pesticide exposure and poisonings. *Lancet*, 349 (9059): 1161-6, 1997.
57. Park, C.H., Kim, K.I., Park, S.K., Lee, C.H.: Carbamate poisoning: high resolution CT and pathologic findings. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 24(1): 52-4, 2000.
58. Peter, J.V., Cherian, A.M.: Organic insecticides. *Anaesth.Intensive Care.* 28(1): 11-21, 2000.
59. Quantick, H.R., Perry, I.C.: Hazards of chemicals used in agricultural aviation: a review. *Aviat.Space Environ.Med.* 52(10): 581-8, 1981.
60. Ray, D.E., Forshaw, P.J.: Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 38(2): 95-101, 2000.
61. Risher, J.F., Mink, F.L., Stara, J.F.: The toxicologic effects of the carbamate insecticide aldicarb in mammals: a review. *Environ.Health Perspect.* 72: 267-81, 1987.
62. Rudez, J., Sepcic, K., Sepcic, J.: Vaginally applied diquat intoxication. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 37(7): 877-9, 1999.
63. Sancewicz-Pach, K., Groszek, B., Pach, D., Klys, M.: Acute pesticides poisonings in pregnant women. *Przegl.Lek.* 54(10): 741-4, 1997.
64. Satoh, T., Hosokawa, M.: Organophosphates and their impact on global environment. 21(1-2): 223-7, 2000.
65. Saxena, M.C., Siddiqui, M.K., Bhargava, A.K., Seth, T.D., Krishnamurti, C.R., Kutty, D.: Role of chlorinated hydrocarbon pesticides in abortions and premature labour. *Toxicology.* 17(3): 323-31, 1980.
66. Schexnayder, S., James, L.P., Kearns, G.L., Farrar, H.C.: The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 36(6): 549-55, 1998.
67. Schmidt, M.D., Neale, J., Olson, K.R.: Clinical course of fatal ingestion of diquat. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 881-4, 1999.
68. Singh, S., Bambery, P., Chaudhry, D., Makharia, G., Kakkar, N., Singh, D.: Fatal paraquat poisoning: report of two cases. *J.Assoc.Physicians India.* 47(8): 831-2, 1999.
69. Sudakin, D.L., Mullins, M.E., Horowitz, B.Z., Abshier, V., Letzig, L.: Intermediate syndrome after malathion ingestion despite continuous infusion of pralidoxime. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 38(1): 47-50, 2000.
70. Suhre, F.B.: Variability in pesticides residues—the US experience. *Food Addit.Contam.* 17(7): 497-501, 2000.

71. Takahashi, H., Toya, T., Matsumiya, N., Koyama, K.: A case of transient diabetes insipidus associated with poisoning by a herbicide containing glufosinate. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 38(2): 153-6,2000.
72. Tanen, D.A., Curry, S.C., Laney, R.F.: Renal failure and corrosive airway and gastrointestinal injury after ingestion of diluted diquat solution. *Ann.Emerg.Med.* 34(4 Pt 1): 542-5,1999.
73. The Centers for Disease Control and Prevention: Aldicarb as a cause of food poisoning- Louisiana, 1998. *JAMA* 281(21): 1979-80, 1999.
74. The Centers for Disease Control and Prevention: Farm worker illness following exposure to Carbofuran and other pesticides- Fresno County, California, 1998. *JAMA* 281(11): 981-2, 1999.
75. Thiermann, H., Szinicz, L., Eyer, F., Worek, F., Eyer, P., Felgenhauer, N., Zilker, T.: Modern strategies in therapy of organophosphate poisoning. *Toxicol. Lett.* 107(1-3): 233-9, 1999.
76. Vale, J.A.: Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicol.Lett.* 102-103: 649-52, 1998.
77. Vale, T.J., Meredith, T.J., Buckley, B.M.: Acute pesticide poisoning in England and Wales. *Health Trends*, 19(1): 5-7,1987.
78. Viccellio, P.: *Emergency Toxicology*. 2nd Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, USA, 1998.
79. Vijverberg, H.P., van den Bercken, J.: Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides. *Crit.Rev.Toxicol.* 21(2): 105-26, 1990.
80. Vural, N.: *Toksikoloji. A.Ü.Eczacılık F. Yayınları No: 73, A.Ü.Basımevi, Ankara*, 1996.
81. Walder, B., Brundler, M.A., Spiliopoulos, A., Romand, J.A.: Successful single-lung transplantation after paraquat intoxication. *Transplantation.* 64(5): 789-91, 1997.
82. Waller, K., Prendergast, T.J., Slagle, A., Jackson, R.J.: Seizures after eating a snack food contaminated with the pesticide endrin. The tale of the toxic taquitos. *West J.Med.* 157(6): 648-51, 1992.
83. Worek, F., Diepold, C., Eyer, P.: Dimethylphosphoryl-inhibited human cholinesterases: inhibition, reactivation, and aging kinetics. *Arch.Toxicol.* 73(1): 7-14, 1999.
84. Xue, S.Z.: Health effects of pesticides: a review of epidemiologic research from the perspective of developing nations. *Am.J.Ind.Med.* 12(3): 269-79, 1987.
85. Yang, P.Y., Tsao, T.C., Lin, J.L., Lyu, R.K., Chiang, P.C.: Carbofuran-induced delayed neuropathy. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 38(1): 43-6, 2000.
86. Zaki, M.H., Moran, D., Harris, D.: Pesticides in groundwater: the aldicarb story in Suffolk County, NY. *Am.J.Public Health.* 72(12): 1391-5, 1982.