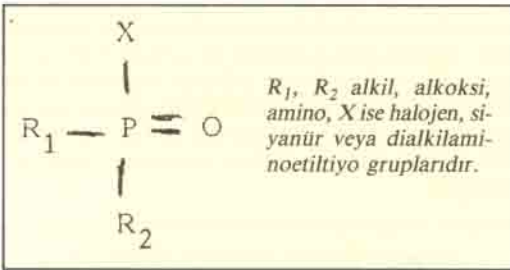


SİNİR GAZLARI DÜNÜ BUGÜNÜ GELECEĞİ

Prof.Dr.Ali Esat KARAKAYA*

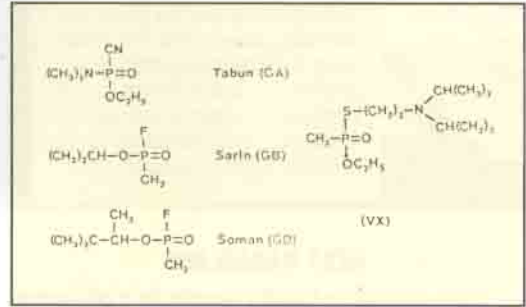
Tarihte ilk kitlesel kimyasal silâh Alman ordusu tarafından kullanıldı. 22 Nisan 1915'te Belçika'da Ypers yakınlarındaki siperlerde korunmasız olarak klor gazı saldırısı ile karşılaşan Fransız ve Kanada birlikleri 20.000 kayıp verdiler. I. Dünya Savaşı akla gelen her kimyasalın silâh olarak denendiği bir alan oldu. Savaş süresince 45 değişik kimyasalın kullanıldığı bilinmektedir. Bu çok sayıda kimyasal arasında en etkili olan İperit (kükürtlü hardal gazı) "kimyasal silâhların kralı" adıyla anılmaya başladı. İperit, Irak-İran Savaşı'nda da Tabun ile birlikte kullanılan ve bugün birçok ülkenin kimyasal silâh stokları arasında yer alan bir kimyasal silâhtir. Kimyasal silâhların 1915-1918 yılları arasında yol açtığı bir milyon yaralanma ve yüzbin ölüm bu silâhların yasaklanmasını öngören 1925 Cenevre Antlaşmasını getirdi. Bu uluslararası antlaşmaya karşın daha sonra İtalyan ordusunun Habeşistan'da, Japon ordusunun ise Çin'de sınırlı da olsa kimyasal silâh kullandıkları bilinmektedir. II. Dünya Savaşı'nda taraflar arasında oluşan dehşet dengesinden olsa gerek, kimyasal silâh kullanılmamıştır. II. Dünya Savaşı'nda kimyasal silâh kullanılmamasına karşın, yeni kuşak kimyasal silâhlar olan sinir gazları bu savaş sırasında geliştirilmişlerdir. Günümüzde kitlesel kimyasal silâhlar arasında ilk sırada yer alan sinir gazları organofosfat yapısında olan kimyasallardır ve aşağıdaki genel formüle uyarlar.



Organofosfat yapısındaki ilk kimyasal 1854 yılında sentez edilen Tetraetil pirofosfattır (TEPP). Organofosfat yapısının insektisit (böcek öldürücü) aktivitesinin anlaşılması Almanya'da Gerhard Schrader yürütücülüğündeki grubun 1934'ten başlayarak tarım ilaçları geliştirmek üzere çalışmalarını yoğunlaştırmalarına yol açtı. 1944 yılına kadar bu grup günümüzde de kullanılan Dimefoks, Şradan, Paration

* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı.

gibi insektisitleri sentez ettiler. Schrader ve grubu çalışmaları sırasında toksisite (zehirlilik oranı) son derece yüksek organofosfatları da geliştirdiler. Yaklaşık 0.8 miligramları bir insanı öldürebilen bu kimyasallar Sarin, Soman ve Tabun olarak adlandırıldılar. Potansiyel kimyasal silâhlar olarak düşünülen bu üç kimyasal bileşiğin büyük miktarlarda üretimi için tesisler kuruldu. Savaşın sonuna doğru Almanya ayda yüzbin ton kapasiteli Tabun ve Sarin üretim tesislerine sahipti. Organofosfatlar üzerindeki çalışmalar daha sonraki yıllarda da devam etti. Günümüze kadar 50.000 organofosfat sentez edilerek insektisit aktiviteleri denendi. Bunlardan yüz kadarı da insektisit olarak kullanım alanı buldu. Bugün Türkiye'de 50 civarında organofosfat, insektisit olarak ruhsatlıdır.



Son yıllarda VX kodu adıyla tanınan yeni bir organofosfat bileşiği, kimyasal silâh olarak üretilmiştir. VX'in toksisitesi Sarin, Soman ve Tabun'dan 3 kat daha fazladır ve deri yolu ile de üçüne kıyasla daha kolay emilir. Sinir gazlarının etkinliklerini belirleyen bir diğer özellik de uygulandıkları alanlardaki kalma süreleridir. Sarin, Soman ve Tabun arasında en kalıcı özellikte olan Tabun'dan da daha kalıcı olan VX yukarıda sayılan özellikleriyle en etkili sinir gazı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Organofosfat grubu içerisinde VX'in toksite yönünden ulaşılacak en son nokta olduğu, diğer bir deyişle daha az miktarlarda daha etkili organofosfatların sentezinin mümkün olmadığı düşünülmektedir. Bu durumda araştırmalar yeni sinir gazları bulunmasından çok kullanım zorluklarını giderecek yönleri kaydırılmıştır. İki bölmeli kimyasal silâh başlıklarının geliştirilmesi bu konuda önceliği almıştır. Bu başlıklarda, söz konusu sinir gazlarının sentezindeki son basamakta kullanılan kimyasallar ayrı bölümlerde bulunmaktadır. Ateşleme sırasında iki kimyasalın bir araya gelmesi sağlanarak son ürün olan Sinir gazı oluşturulmaktadır. Bu bir yandan saklama koşullarında hidroliz sonucu oluşan etkinlik kaybını engellerken, bir yandan da son derece toksik olan bu kimyasalların bir kaza sonucu çevreye yayılması tehlikesini ortadan kaldırmaktadır.

1990 Haziran'ında Amerika Birleşik Devletleri ve Sovyetler Birliği, sırasıyla 25.000 ve 40.000 ton olan kimyasal silâh stoklarını 1992 yılından başlamak üzere 2002 yılına kadar karşılıklı olarak beşbiner tona

indirilmesi konusunda anlaşmışlardır. Bu anlaşmadan sonra birim miktarda daha etkili kimyasal silah anlamına gelen iki bölmeli kimyasal silah başlıklarının önemi artmıştır.

Günümüzde bir yandan kullanım teknolojisi iyileştirilerek sinir gazlarının etkinliği artırılmaya çalışırken, bir yandan da zehirlenmelerde kullanılacak yeni antidotların geliştirilmesine çalışılmaktadır. Sinir gazları ile zehirlenmelerde halen kullanılan antidotlar ile geliştirilmeye çalışılan antidotların etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi için, organofosfatların toksik etkilerini nasıl gösterdiklerine kısaca değinelim.

Organofosfatlar asetilkolinesteraz enzimi inhibitörleridir. Asetilkolin, motor sinir uçlarında ve otonom sinir sisteminde parasempatik sinir uçlarıyla pregangliyoner sempatik sinir uçlarında nörotransmitter olarak görev yapar. Uyarılma sırasında salıverilen asetilkolin, asetilkolinesteraz enzimi tarafından asetik asit ve kolin'e parçalanır. Organofosfat yapısının asetilkolinesteraz enziminin esteratik bölgesine irreversibl olarak bağlanması enzimin görev yapamaz hale gelmesine, bu da kolinerjik sinir uçlarında asetilkolin birikmesine neden olur. Sinir gazlarına yüksek konsantrasyonlarda maruz kalınırsa 1-10 dakika gibi kısa bir süre içerisinde solunum felcinden ölüm oluşur.

Organofosfatlar ile oluşan zehirlenmelerde antidot olarak öncelikle Atropin kullanılır. Atropin asetilkolin'in muskarinik etkilerini ortadan kaldırır. Ancak Atropin'in antidotal etkisi sınırlıdır. Atropin ile birlikte Pralidoksim (2-PAM) veya Obidoksim gibi enzim reaktivatörlerinin de kullanılması gerekir. Reaktivatör, enzimin esteratik bölgesine bağlanmış organofosfat yapısı ile birleşip bunu enzimden koparak asetilkolinesteraz enziminin tekrar aktif hale gelmesini sağlar. Ancak reaktivatörler zehirlenme olayından sonra ne kadar erken verilirse o kadar güçlü etki yaparlar. Gecikme organofosfat yapısının enzimin esteratik bölgesine daha sıkı bağlanmasını sağlar (eskime). Bu da reaktivatörün etkinliğini azaltır. Zehirlenmelere karşı antidot tedavisinin başarısının zamana bağımlılığı dikkate alınarak sinir gazı saldırısı anında kullanılmak üzere Atropin ve Atropin + Pralidoksim (veya Obidoksim) taşıyan kullanıma hazır pratik enjektörler hazırlanmıştır.

Antidotların etkinliğini araştırmak için deney hayvanlarıyla yapılan bir çalışmada yalnız Atropin kullanılması Sarin'in toksisitesini 3 kat, yalnız Pralidoksim kullanılması 1 kat, ikisinin birlikte kullanılması 90 kat azalttığı saptanmıştır. Ancak Atropin ve reaktivatör kullanılmaması diğer sinir gazlarına örneğin Soman'a aynı derecede etkili olmadığı bilinmektedir.

Her an sinir gazları saldırısına uğrama ihtimali olan yüksek risk gruplarına profilaktik (ön koruyucu) olarak 8 saatte bir 30 mg dozda piridostigminin tab-

letleri kullanılır. Piridostigmin de asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Ancak etkisi reversibldir. Sinir gazı ile temas sırasında enzimin % 30-40'ının piridostigmin ile reversibl olarak inhibe edilmiş olması organofosfatın, enzimin tümünü irreversibl olarak inhibe etmesini önler. Bu da daha sonraki antidot tedavisinde büyük kolaylık sağlar.

Organofosfat zehirlenmelerinde kullanılabilen etkili antidotlar geliştirilmesi çalışmalarında, iki proje son derece ilginçtir. Bunlardan birinde vücuda organofosfatları hidroliz edebilecek asetilkolinesteraz veya diğer enzimleri vermenin yolları aranmaya çalışılmaktadır. Vücuda dışardan verilecek enzim bağışıklık sistemini harekete geçirebileceği ve uygulamanın imkansızlaşacağı açıktır. Bu sakınca enzimin aktif bölgesi dışında kalan bölgelerini inert bir madde olan Polietilenglikol kaplayarak giderilmeye çalışılmaktadır. Bir diğer proje, herhangi bir organofosfata özgü monoklonal antikorların oluşturularak bunların Fab segmentlerinin elde edilmesidir. Organofosfata özgü Fab segmentlerinin vücutta organofosfat ile birleşip bunu etkisiz hale getireceği düşünülmektedir. □

KAYNAKLAR

- Briggs, C.J.Simons, K.J.: Recent Advances in the Mechanism and Treatment of Organophosphorus Poisoning Pharm. Inter. 155. June (1986).
- Dunn, P.: The Chemical War: Iran Revisited 1986. NBC Defence and Technology. 1:33 (1986).
- Ember, L.R.: Chemical Weapons Disposal: Dauting Challenges Still Ahead. Chem. Eng. News, August 13. 9. (1990).
- Harris, B.L., et al: Chemicals in War. Encyclopedia of Chemical Technology. Third Ed. 393 (1979).
- Heyndrickx, B. (Ed.): Second World Congress: New Compounds in Biological and Chemical Warfare. Proceedings. Ghent (1986).
- O'Brien, R.D.: Toxic Phosphorus Esters. Academic Press. New York (1960).

