

# Organofosfatlı insektisitlerin vestibulokochlear sistem üzerine etkisi

## *Effect of organophosphate insecticides on vestibulocochlear system*

Harun Acıpayam<sup>ID</sup>, Hasan Emre Koçak<sup>ID</sup>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Organofosfatlı (OF'li) insektisitler tüm dünyada tarım işçiliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın kullanımları nedeniyle OP intoksikasyonları acil servislerde sık görülmektedir. Organofosfat intoksikasyonlarının vestibulokochlear sistem üzerine etkileri bir çok hayvan çalışması üzerinde gösterilmiş olmasına rağmen, literatürde tarım işçileri üzerine az sayıda çalışma vardır. Bu derlemede, OF'lerin vestibulokochlear sistem üzerine etkileri güncel literatür eşliğinde sunuldu.

**Anahtar sözcükler:** Tarım; organofosfatlı insektisitler; vestibulokochlear.

### ABSTRACT

Organophosphate (OP) insecticides are widely used in agricultural labor all over the world. Organophosphate intoxications are frequently observed in emergency services due to their common use. Although the effects of OP intoxications over the vestibulocochlear system were demonstrated in many animal studies, there are a limited number of studies in the literature on agricultural workers. In this review, we present the effects of OPs on the vestibulocochlear system in light of the current literature.

**Keywords:** Agriculture; organophosphate insecticides; vestibulocochlear.

Organofosfat (OF)'lı insektisitler ve Paraquat (PQ), akut veya kronik maruziyette birçok sistemik yan etkisi olabilen, işitme ve denge kaybına neden olabilen, değişik formlarda üretilen bir grup toksik ajandır. Tüm dünyada, yılda yaklaşık olarak üç milyon kişi pestisidlerden zehirlenmekte ve zehirlenmelerin üçte ikisi gelişmiş ülkelerde meydana gelmektedir. Kasıtsız (süid olmayan) zehirlenmelerden yılda yaklaşık olarak 355.000 insan ölmektedir ve ölümler genellikle akut ve yüksek dozda maruziyet sonucu meydana gelmektedir.<sup>[1]</sup> Zehirlenmelerin %76'sından OF içeren bileşenler sorumludur.<sup>[2]</sup> İntoksikasyon tabloları inhalasyon, yutma ya da cilt teması sonrası gelişebilir. İntoksikasyon tablosunda; bulantı-kusma,

sersemlik, halsizlik, tinnitus ve vertigo gibi non-spesifik belirtiler meydana gelebilir.<sup>[3]</sup>

Organofosfatlar asetilkolinesteraz inhibisyonu ile nörosinaptik kavşakta asetilkolinin yıkımını azaltarak etki gösterir. Böylelikle nörosinaptik kavşaktaki elektiriksel uyarım durmaksızın devam eder. Organofosfat zehirlenmelerinde klinik belirti ve bulgular asetilkolinin sinir-kas kavşaklarında birikiminin yansımasıdır.<sup>[4]</sup> Paraquat hücre içi NADPH (nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) oksidaz bağımlı süperoksit üretimini artıran bir maddedir. Paraquatın kochlea içerisine girmesi süperoksit üretiminin artmasına ve bunun sonucu

Geliş tarihi: 03 Mart 2017 Kabul tarihi: 24 Mayıs 2017

İletişim adresi: Dr. Harun Acıpayam, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, 34147 Bakırköy, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0532 - 374 48 15 e-posta: harunacipayam@gmail.com

### Atf:

Acıpayam H, Koçak HE. Organofosfatlı insektisitlerin vestibulokochlear sistem üzerine etkisi. KBB Uygulamaları 2018;6(2):82-85.

olarak kochlear tüylü hücre hasarı ve işitme kaybına neden olur.<sup>[5]</sup>

Pestisitlerin ototoksik/vestibülotoksik etkilerinin, tarımda yaygın kullanımı ve yoğun çevresel maruziyetleri nedeni ile iyi bilinmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## MATERYAL VE METOT

### Seçim kriterleri

İngilizce literatürdeki; randomize kontrollü çalışmalar, kohort çalışmalar ve hayvan çalışmaları, çalışmamıza dahil edildi. Editöre mektup ve olgu sunumları derlememize dahil edilmedi.

### Araştırma stratejisi

'Agriculture, Organophosphat, Paraquat, Hearing loss, Ototoxicity, Vestibulotoxicity' kelimeleri ve bunların

kombinasyonları Pubmed veri tabanında aranarak 01.01.2000 ve 01.01.2016 yılları arasında yayımlanmış makaleler değerlendirilmeye alındı. İlgili makalelerin referans listesindeki, konu ile alakalı makaleler de değerlendirildi. Sonuç olarak, tam metnine ulaşılabilen sekiz makale çalışmaya dahil edildi.

### Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen makaleler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Pestisitler; sisplatin ve aminoglikozid antibiyotikler gibi serbest oksijen radikali (SOR) üreterek kochleada hücre ölümüne neden olurlar.<sup>[5]</sup> Organofosfat içeren insektisitlerin nörotoksik mekanizmasında asetilkolin esterase inhibisyonu rol oynar. Bunun yanında OP maruziyetinin hücrede oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[6,7]</sup> Serbest oksijen radikalleri fazla üretildiğinde

**Tablo 1**  
Değerlendirilmeye alınan makaleler

Hadjab	Sıçan (n=48)	Morfolojik incelemeler sonucunda kochlea tüy hücrelerinde bir kayıp saptanmadı ve sterosilyalarda yapısal bir değişiklik gözlenmedi.
	Organofosfat Heksaklorobenzen (p.o.)	
Cogo	Guinea pig (n=18)	Utrikül, sakkül ve tüy hücrelerinde bir değişiklik gözlenmedi.
	Organofosfat Pyrinex (intraperitoneal)	
Hoshino	İnsan (n=18)	16 işçide denge problemi ve yedi işçide sensorinöral işitme kaybı saptandı.
	Organofosfat Manzate, Folidol, Tamaron, Gramoxone (kronik maruziyet)	
Finkler	Guinea pig (n=21)	Kochleada doz bağımlı morfolojik değişiklikler gözlemlendi. Gingko Biloba ekstresinin kochlea yapısı ve dış tüy hücreleri üzerinde koruyucu etkisi saptandı.
	Organofosfat Methamidophos (intraperitoneal) and Gingko Biloba (p.o)	
Korbes	Guinea pig (n=15)	Kochlea, utrikül ve sakkülde doz bağımlı morfolojik değişiklikler ve tüylü hücre kaybı izlendi.
	Organofosfat Methamidophos (intraperitoneal)	
Jayasinghe	İnsan (n=98)	Maruziyetin 1. ve 6. haftasında beyinsapı işitsel uyandırılmış potansiyel yapıldı, organofosfat, paraquat ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmadı.
	Organofosfat (belirtilmemiş) Paraquat	
Nicotera	Kochlear kültür	İç ve dış tüy hücrelerinde doz bağımlı olarak sistematik kayıp saptandı ve süperoksit dismutaz benzeri non-peptidil bir molekül olan M40403 koruyucu bulundu.
	Paraquat (çözelti)	
Bielefeld	Çinçilla (n=12)	İç ve dış tüy hücrelerinde kayıp ve işitme eşiklerinde azalma izlendi.
	Paraquat (yuvarlak pencere)	

DNA ve protein hasarı yaparlar.<sup>[8]</sup> Lipid peroksidasyonu yolu ile hücre zarında hasarlanma ve bunların sonucunda da hücre ölümüne neden olurlar.<sup>[9]</sup> Sisplatin ototoksitesinde olduğu gibi kochleada bozulan oksidan/antioksidan dengesi hücre ölümüne neden olur.<sup>[10]</sup> Kochleadaki SOR'lerin kaynağı kesin olarak bilinmese de mitokondrideki elektron transport zincirinin majör kaynak olabileceği düşünülmüştür.<sup>[9]</sup> Süperoksit, serbest oksijenin redüksiyonu sonucu ortaya çıkan bir SOR'dir. Süperoksit oluşumundan asıl sorumlu olan enzim NADPH oksidaz sistemidir. Bu enzimin katalize ettiği reaksiyon ile süperoksit oluşur ve oluşan bu ürün fagositer hücrelerde bakteri ya da yabancı cismin öldürülmesinde görev alır.<sup>[11]</sup> PQ +2 değerlikli bir katyondur ve hücre membranlarından kolaylıkla geçebilir. Hücre içinde NADPH aracılığı ile PQ'ya bir adet elektron aktarılır ve +1 değerlikli yeni bir katyon oluşur ancak bu yeni monokasyon kararsızdır ve kararlı duruma geçmek için bir adet elektronu serbest oksijene verir ve oksijeni indirgeyerek süper oksit oluşumuna katkıda bulunur, sonrasında +2 yüklü kararlı duruma yeniden döner.<sup>[12]</sup> Bielfield ve ark.<sup>[5]</sup> 12 çinçilla üzerinde yaptıkları bir çalışmada hayvanlara yuvarlak pencereden üç farklı dozda PQ enjekte edip toksikasyon sonrası inferior kollikulus uyarılmış potansiyel eşiklerini (IC-EVP) ölçmüşlerdir. Aynı zamanda iç ve dış tüy hücresi kayıplarını elektron mikroskopik olarak değerlendiren ve her iki ölçümde de doz ile ilişkili kayıpları gözlemişlerdir. Çalışmada ortalama işitme kaybı 20-60 dB arasında izlenmiş IC-EVP'deki değişikliğin ancak küçük bir kısmının ikinci hafta sonunda geri döndüğü belirtilmiştir. Bielfield ve ark.<sup>[5]</sup> PQ toksisitesinden daha çok dış tüy hücrelerinin etkilendiğini saptamışlardır. Nicotera ve ark.<sup>[13]</sup> postnatal ikinci ya da üçüncü gününde dekapite ettiği sıçanların stria vaskularis ve spiral ligamenti çıkartıldıktan sonra kochleanın middle turn'ünden korti organı ve spiral gangliyon nöronlarını diseke ederek yaptıkları çalışmada hazırladıkları bu kochlear organotipik kültürleri farklı derişimlerde PQ veya PQ ve M40403 [süperoksit dismutaz (SOD) mimetği] içeren solüsyonlarda 24 saat bekletmişlerdir. Yirmi dört saatlik bu süre sonunda yaptıkları incelemede iç ve dış tüy hücrelerinde doz ile ilişkili bir kayıp gözlemiş ancak yapılan diğer çalışmanın aksine iç ve dış tüylü hücrelerdeki hasarı eşit miktarda saptamış ve bu durumun hayvanların yenidoğan olması ile ve savunma mekanizmalarının immatür olabileceği ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada SOD mimetğinin PQ toksisitesine karşı tüy hücrelerini bütün derişimlerde hasardan koruduğunu ve bu bileşiğin peptid olmamasından dolayı beyin omuriliği sıvısı (BOS)'ndan geçme avantajına sahip olduğunu belirtmişlerdir. Jayasinghe ve Pathirana<sup>[14]</sup> intihar amaçlı OP ve PQ kullanan ve akut intoksikasyon şüphesi ile acil servise getirilen 98 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalara intoksikasyonun birinci gününde ve altıncı

haftasında işitsel beyinsapı cevabı testi yapıp 1-3,3-5,1-5 interpeak latanslarda kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ancak çalışmada hastaların hangi dozda OP veya PQ aldığı ve hastaların semptomatik olup olmadığı hakkında bilgi verilmemiştir. Eğer toksik dozda pestisid alınmadı ise perilenfe yeterli miktarda geçmemiş ve ototoksik etki göstermemiş olabilir. Finkler ve ark.<sup>[15]</sup> Guinea piglere intraperitoneal yoldan yedi ardışık gün boyunca methamidophos enjekte edip elektron mikroskopik olarak kochleanın bazal turn'deki dış tüy hücrelerin hasarını incelemişlerdir. Pestisit olarak methamidophos seçmelerinin nedenini; methamidophos piyasada en sık kullanılan tarımsal pestisit olmasıdır. Yazarlar dış tüy hücrelerinde doz ile birlikte artan oksidatif hasar gözlemişlerdir. Yazarlar ayrıca pestisit ile birlikte bir antioksidan olan Gingko-Biloba uygulandığında, çok yüksek pestisit maruziyetinde bile kochlea ve dış tüy hücrelerinin korunduğunu gözlemlediklerini bildirmişlerdir. Korbes ve ark.<sup>[16]</sup> Finkler ve ark.<sup>[15]</sup> ile aynı yöntemi kullanarak guinea piglere methamidophos enjekte ettikten sonra utrikül, sakkül ve dış tüy hücrelerini inceleyip özellikle yüksek doz kullanımında hasarın ciddi seviyelere ulaştığını elektron mikroskopik olarak göstermişlerdir. Ve yine Finkler ve ark.<sup>[15]</sup> ile aynı nedenden yani tarımda çok yaygın kullanılmasından dolayı methamidophosu tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Cogo ve ark.<sup>[17]</sup> Guinea piglere intraperitoneal yoldan 10 gün boyunca pyrinex enjekte edip dış tüy hücreleri, utrikül ve sakkülde anlamlı değişiklik saptamamış ancak anlamsız da olsa elektron mikroskopik olarak bir fark olduğunu ve bu farkın sakkülde daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmanın sonucunun diğer çalışmalardan farklı olmasının nedeni seçtikleri pestisit cinsi ve dozlamanın yetersiz yapılmış olması olabilir. Hadjab ve ark.<sup>[18]</sup> sıçanlara oral yoldan heksaklorobenzen (HCB) verdikleri çalışmada dış tüy hücrelerinde bir hasar izlenmemesine rağmen yüksek dozlarda 8. sinir bileşik aksiyon potansiyellerinde değişiklikler saptamışlardır. İşitsel kayıplar dördüncü haftada pik yapmış. Elektron mikroskopik olarak dış tüy hücrelerinde ve stereosilyada yapısal bir değişiklik izlememesine rağmen dış tüy hücrelerinde subselüler bir hasar olabileceğini, aynı zamanda işitme sinirinin de hasarlanmış olabileceğini belirtmişlerdir. Hadjab ve ark.<sup>[18]</sup> yine bu çalışmada bir aromatik hidrokarbon olan HCB'nin dolaşımdaki serbest tiroid hormonu seviyesini de azalttığını göstermişlerdir. Hoshino ve ark.<sup>[19]</sup> kronik olarak OF'lere maruz kalan, günde 10 saat veya daha fazla çalışan ve sersemlik şikayeti ile hastaneye başvuran 18 tarım işçisine yaptıkları değerlendirme sonucunda 16 hastada periferik vertigo saptayıp bunların 11'inde videoelektronistagmografi'de değişiklik gözlemişlerdir. Hastaların yedisinde işitme kaybı gözlenmiş ve bu hastaların dördünde işitme kaybı 6000-8000 Hz'de yani yüksek frekanslarda saptanmıştır. Hastaların daha

önceki işitme değerlendirmeleri mevcut olmadığı için ve işitme kaybı yapabilecek bütün etkenler dışlanmadığı için bu işitme kayıplarının oluşmasında pestisitler sorumlu tutulsa da kesin olarak pestisitlere bağlanamamıştır.

Sonuç olarak, OF'li pestisitlerin ve PQ'nun ototoksik etkilerinin deney hayvanları üzerinde gösterilmesine rağmen kullanılan pestisit cinsine, dozuna, maruziyet süresine göre vestibülokoklear sistem üzerindeki etkisi değişmektedir. Organofosfatlı insektisitlerin ototoksik etkilerini geri çevirmede antioksidan ajanların kullanılması faydalı olabilir.

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. The World Health Report 2003 - Shaping The Future. Geneva: World Health Organization; 2003.
2. Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q* 1990;43:139-44.
3. Morata TC. Chemical exposure as a risk factor for hearing loss. *J Occup Environ Med* 2003;45:676-82.
4. Bardin PG, van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med* 1994;154:1433-41.
5. Bielefeld EC, Hu BH, Harris KC, Henderson D. Damage and threshold shift resulting from cochlear exposure to paraquat-generated superoxide. *Hear Res* 2005;207:35-42.
6. Dandapani M, Zachariah A, Kavitha MR, Jeyaseelan L, Oommen A. Oxidative damage in intermediate syndrome of acute organophosphorous poisoning. *Indian J Med Res* 2003;117:253-9.
7. Slotkin TA, Seidler FJ. Oxidative and excitatory mechanisms of developmental neurotoxicity: transcriptional profiles for chlorpyrifos, diazinon, dieldrin, and divalent nickel in PC12 cells. *Environ Health Perspect* 2009;117:587-96.
8. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:136-47.
9. Evans P, Halliwell B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:19-40.
10. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, Rauen U, de Groot H. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174:27-34.
11. Erickson RW, Langel-Peveri P, Traynor-Kaplan AE, Heyworth PG, Curnutte JT. Activation of human neutrophil NADPH oxidase by phosphatidic acid or diacylglycerol in a cell-free system. Activity of diacylglycerol is dependent on its conversion to phosphatidic acid. *J Biol Chem* 1999;274:22243-50.
12. Bus JS, Gibson JE. Paraquat: model for oxidant-initiated toxicity. *Environ Health Perspect* 1984;55:37-46.
13. Nicotera TM, Ding D, McFadden SL, Salvemini D, Salvi R. Paraquat-induced hair cell damage and protection with the superoxide dismutase mimetic m40403. *Audiol Neurotol* 2004;9:353-62.
14. Jayasinghe SS, Pathirana KD. Effects of deliberate ingestion of organophosphate or paraquat on brain stem auditory-evoked potentials. *J Med Toxicol* 2011;7:277-80.
15. Finkler AD, Silveira AF, Munaro G, Zanrosso CD. Otoprotection in guinea pigs exposed to pesticides and ginkgo biloba. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78:122-8.
16. Körbes D, Silveira AF, Hyppolito MA, Munaro G. Organophosphate-related ototoxicity: Description of the vestibulocochlear system ultrastructural aspects of guinea pigs. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76:238-44.
17. Cogo LA, Santos Filha VA, Murashima Ade A, Hyppolito MA, Silveira AF. Morphological analysis of the vestibular system of guinea pigs poisoned by organophosphate. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016;82:11-6.
18. Hadjab S, Maurel D, Cazals Y, Siaud P. Hexachlorobenzene, a dioxin-like compound, disrupts auditory function in rat. *Hear Res* 2004;191:125-34.
19. Hoshino AC, Pacheco-Ferreira H, Taguchi CK, Tomita S, Miranda Mde F. Ototoxicity study in workers exposed to organophosphate. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:912-8.