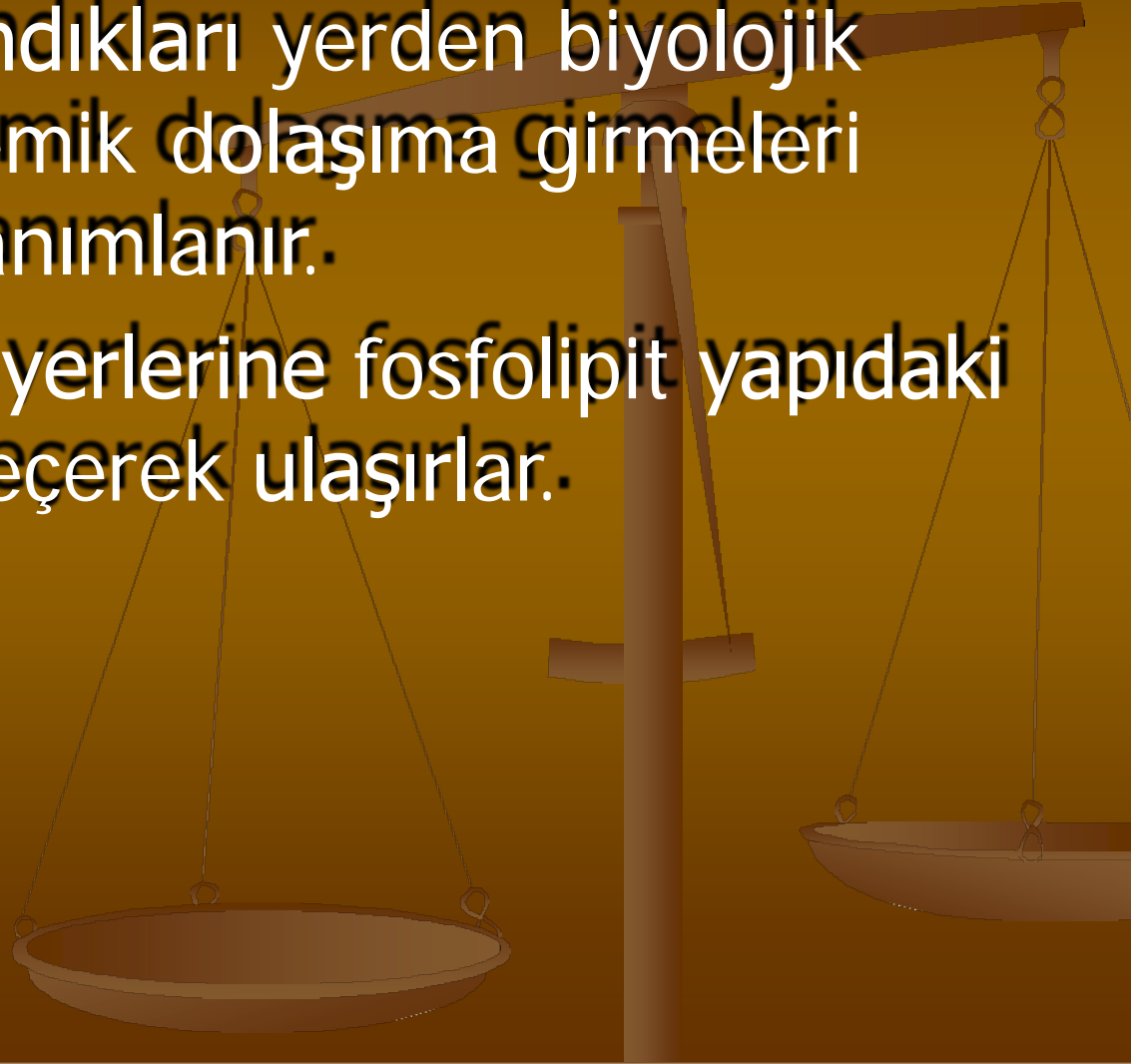



TOKSİKOKİNETİK

PROF. DR. ALİ BİLGİLİ

Emilme

- Zehirlerin uygulandııkları yerden biyolojik zarları geçip sistemik dolaşıma girmeleri **emilme** olarak tanımlanır.
- Etki noktası veya yerlerine fosfolipit yapıdaki biyolojik zarları geçerek ulaşırlar.

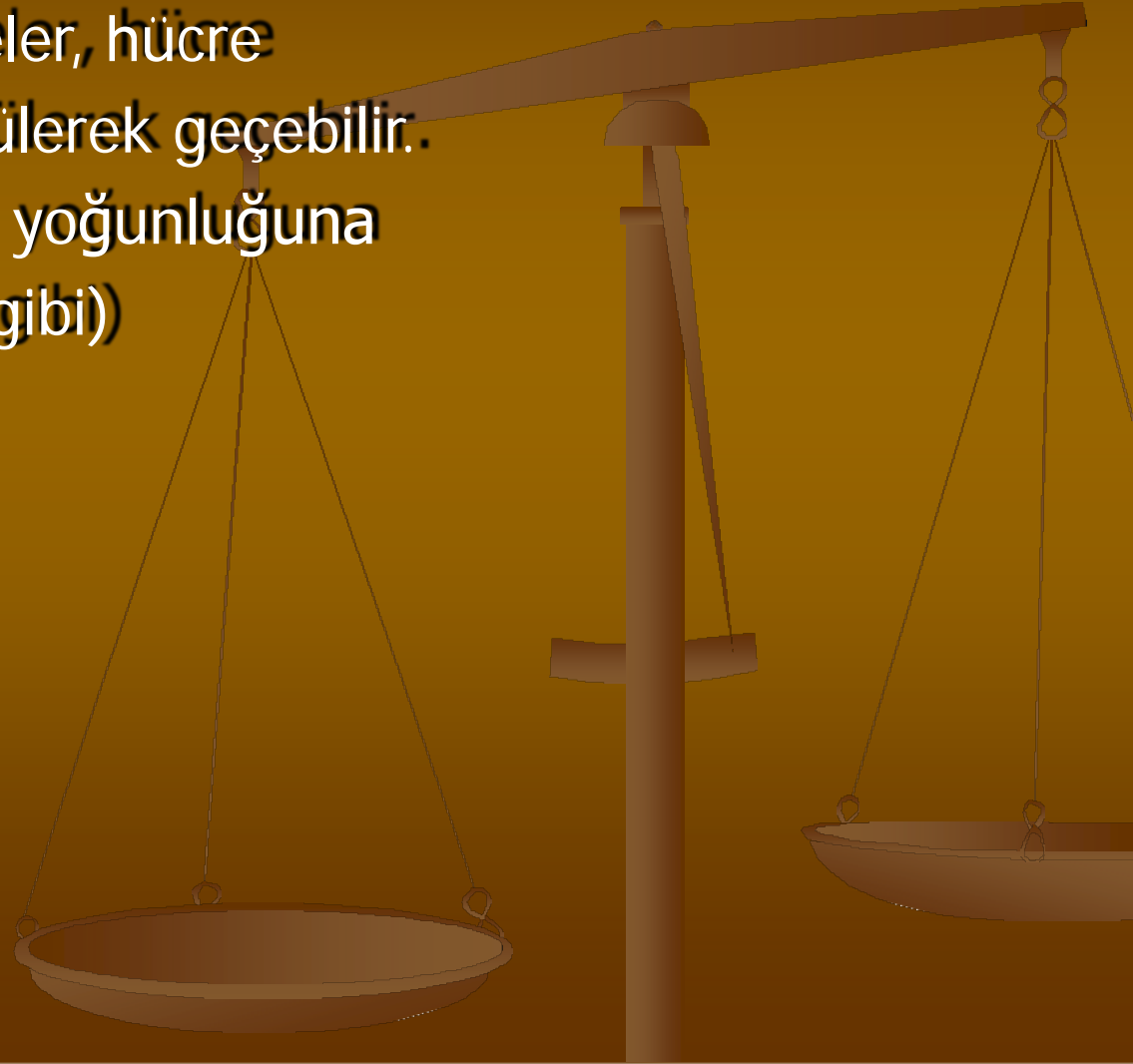


Emilme Şekilleri

■ 1. Filtrasyon (süzölme):

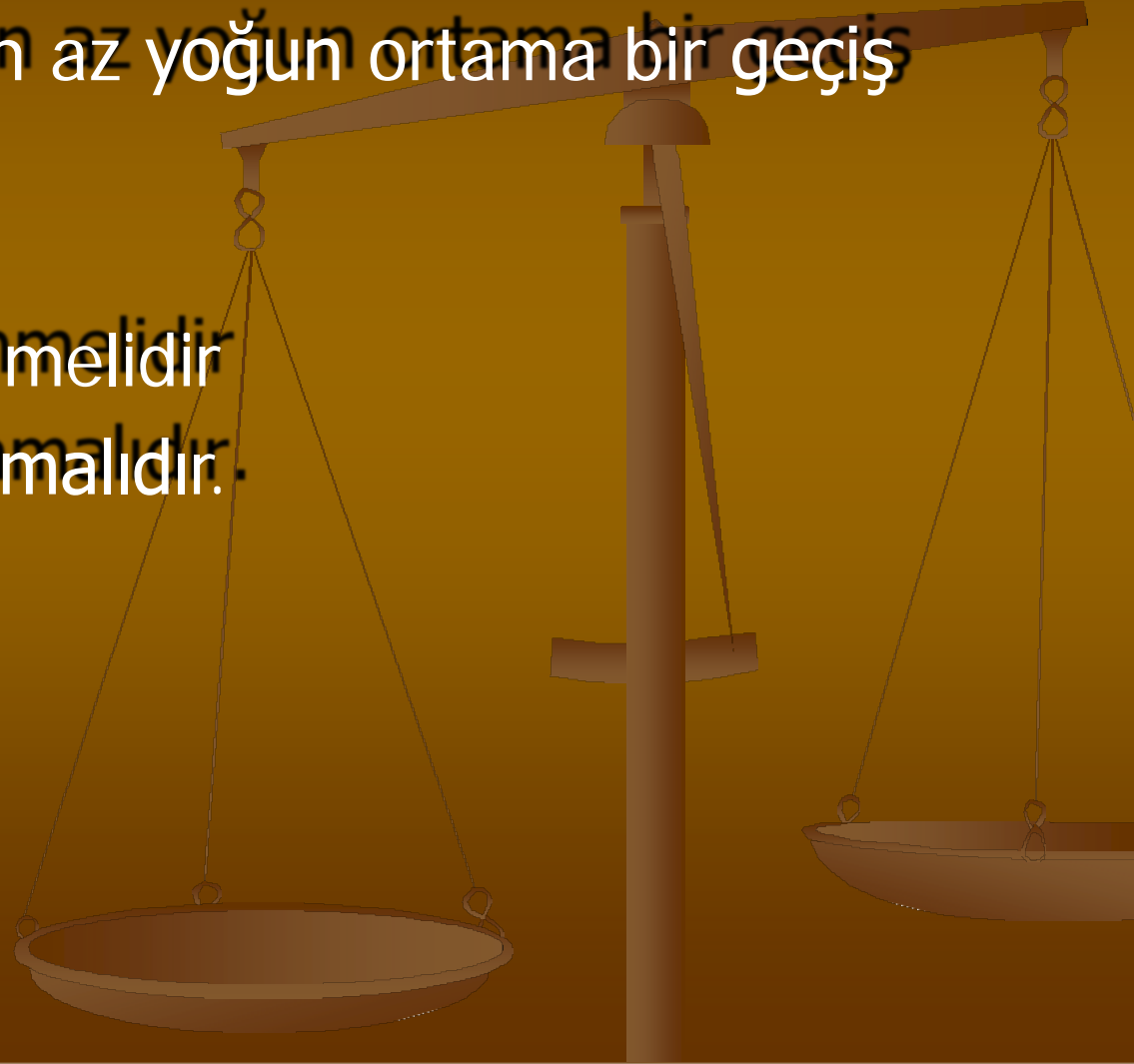
Küçük molekülölü maddeler, hücre zarındaki porlardan süzölerek geçebilir.

Bu olay zardaki porların yoğunluğuna bağlıdır. (Etanol ve üre gibi)



Emilme şekilleri

- 2. Basit difüzyon: En çok gerçekleşen olaydır.
- Çok yoğun ortamdan az yoğun ortama bir geçiş olur.
- Enerji gerektirmez.
- Molekül yağda çözünmelidir
- Molekül iyonize olmamalıdır.

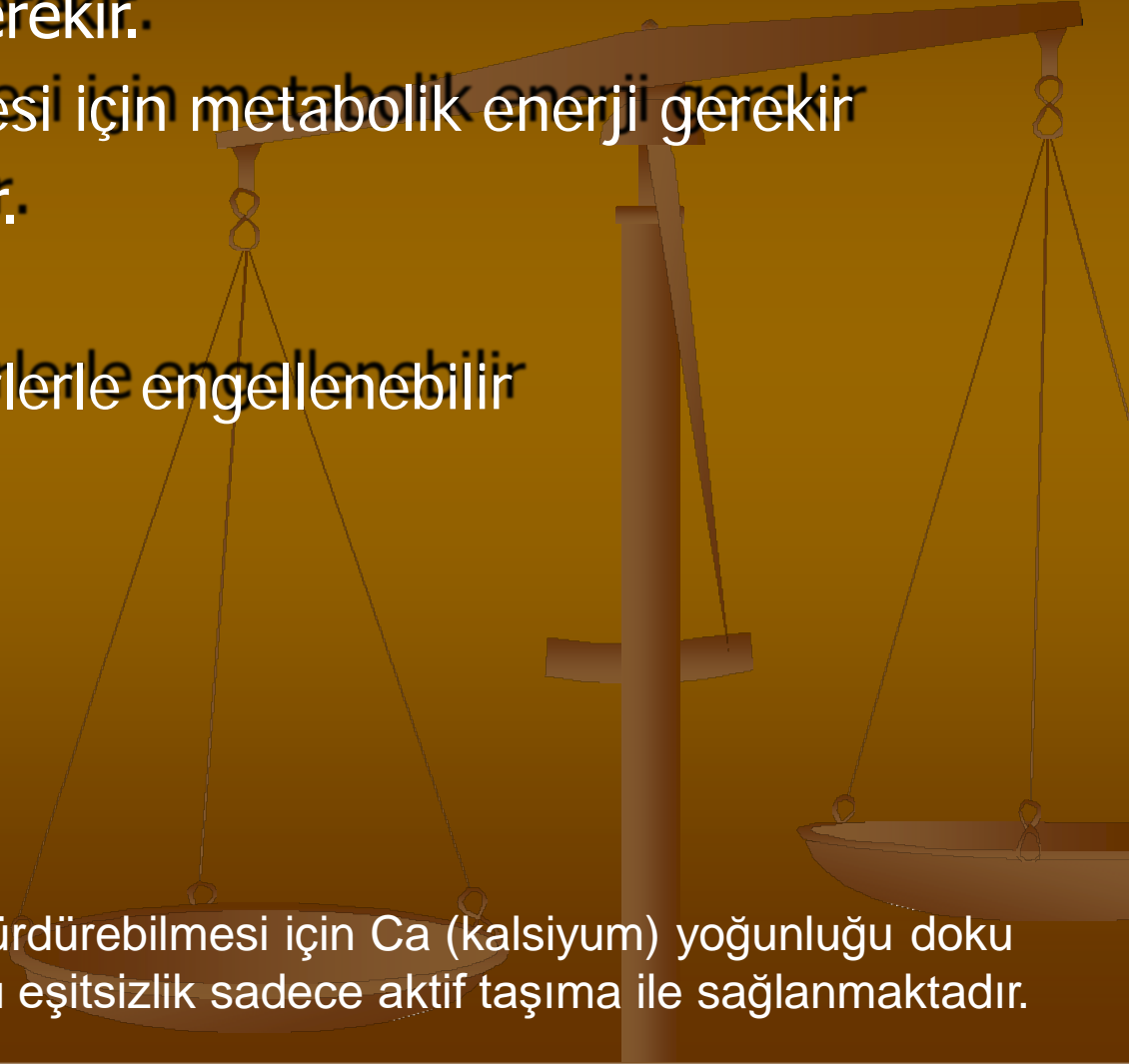


Emilme şekilleri

■ 3. Aktif taşınma

- Zarda özel bir taşıyıcı gerekir.
- Taşınmanın gerçekleşmesi için metabolik enerji gerekir
- Doyurulabilir bir işlemdir.
- Tek yöne doğru olur
- Taşınma metabolik zehirlerle engellenebilir

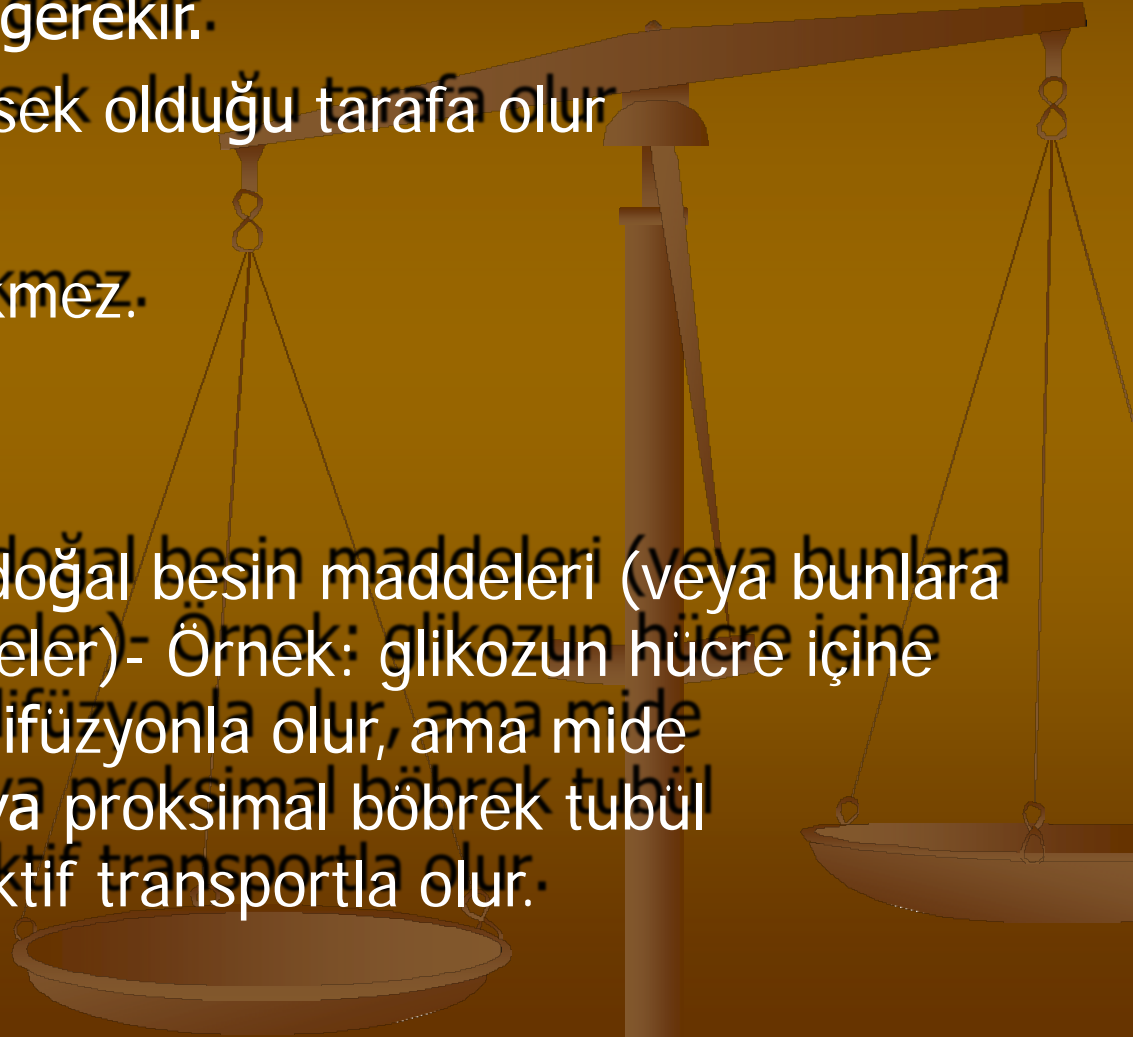
Çizgili kas hücrelerinin canlılığını sürdürebilmesi için Ca (kalsiyum) yoğunluğu doku sıvısından 30 kat fazla olmalıdır. Bu eşitsizlik sadece aktif taşıma ile sağlanmaktadır.



Emilme şekilleri

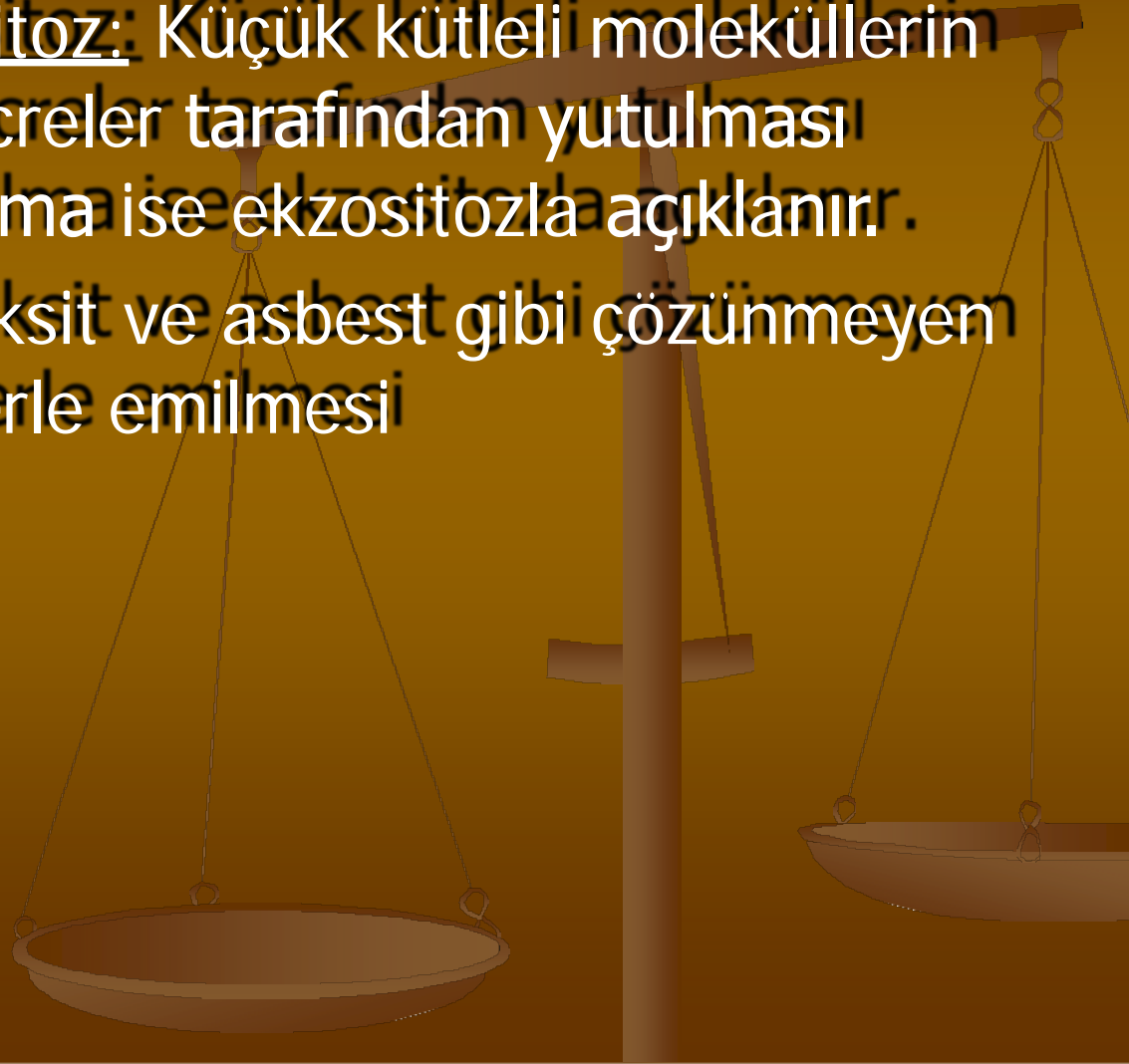
- 4. Kolaylaştırılmış difüzyon
 - Zarda özel bir taşıyıcı gerekir.
 - Konsantrasyonun yüksek olduğu tarafa olur
 - Doyurulabilir
 - Metabolik enerji gerekmez.
 - İki yönlü çalışabilir

Endojen maddelerle ve doğal besin maddeleri (veya bunlara benzeyen yabancı maddeler)- Örnek: glikozun hücre içine girmesi kolaylaştırılmış difüzyonla olur, ama mide mukozasından geçişi veya proksimal böbrek tubül hücrelerinden atılması aktif transportla olur.



Emilme şekilleri

- 5. Fagositoz/pinositoz: Küçük kütleli moleküllerin (sıvı veya katı) hücreler tarafından yutulması anlamına gelir. Atılma ise ekzositozla açıklanır.
Örnek: Uranyum dioksit ve asbest gibi çözünmeyen maddelerin akciğerlerle emilmesi



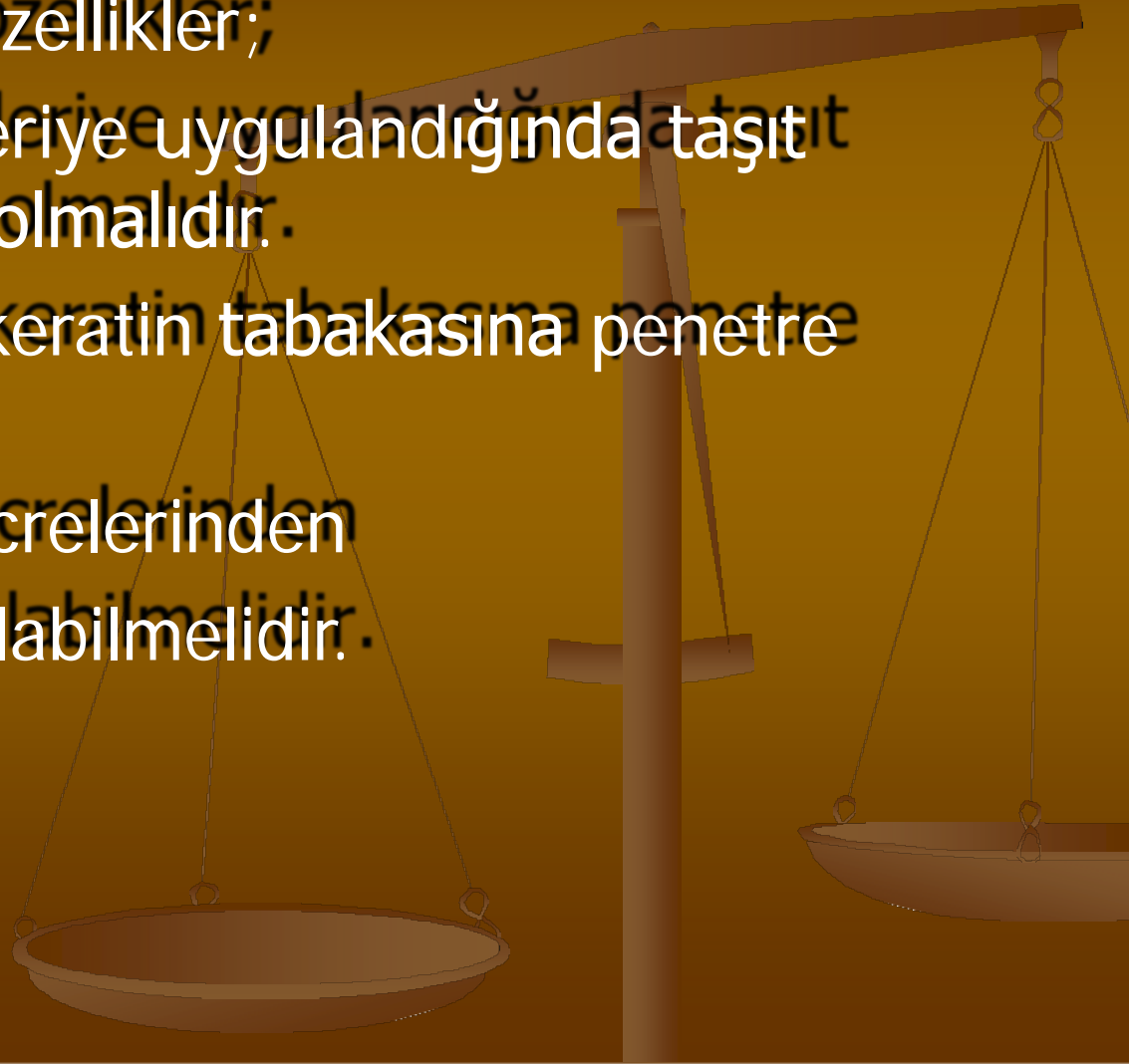
Deriden emilme

- Kimyasal maddelerin deriden emilmesi için taşınması gereken özellikler;

1. Kimyasal madde deriye uygulandığında taşıyıcı maddede çözünmüş olmalıdır.

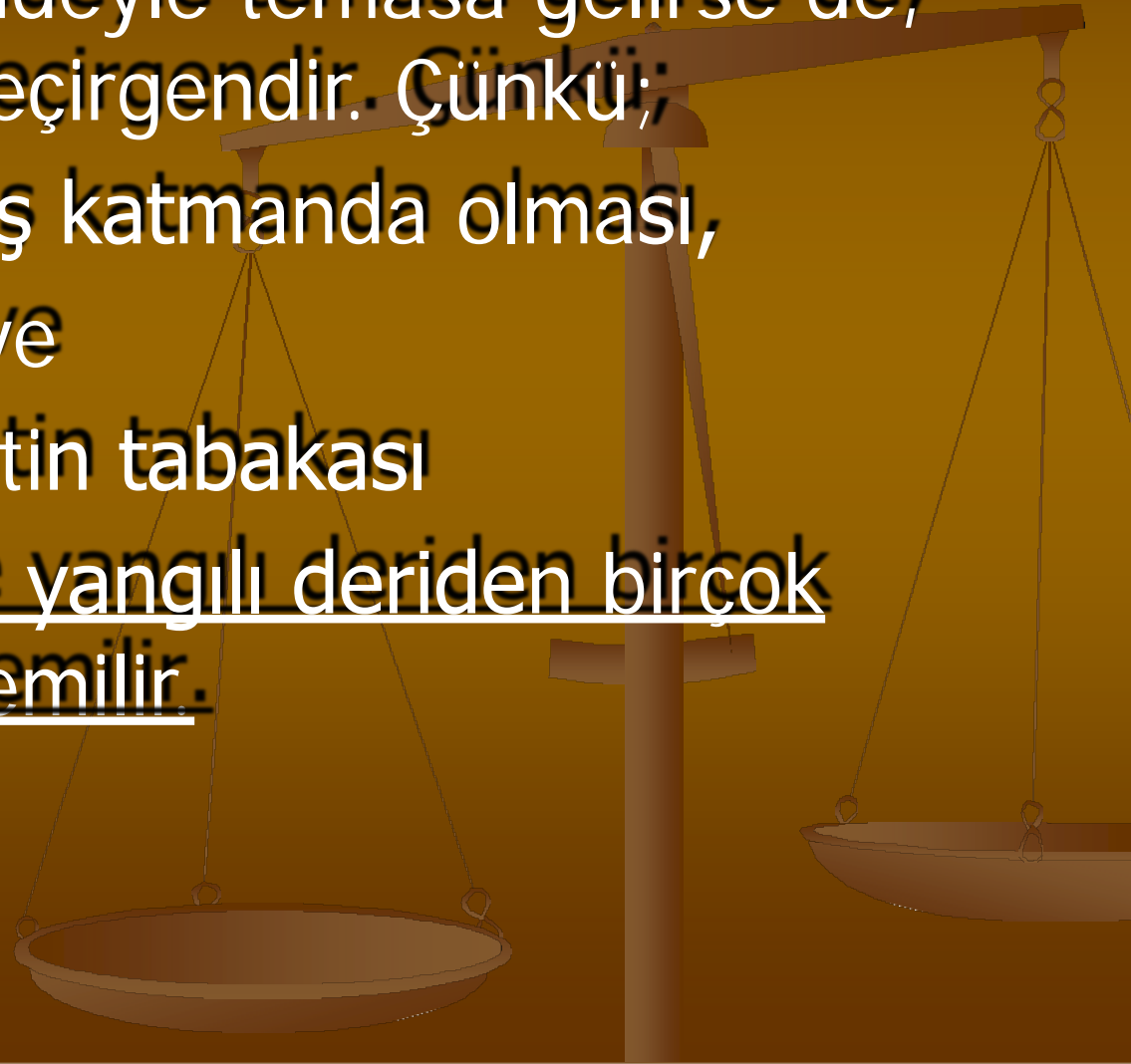
2. Epiderminin kalın keratin tabakasına penetre olabilmelidir.

3. Epiderminin alt hücrelerinden kan damarlarına yayılabilmelidir.



Deriden emilme

- Deri, birçok maddeyle temasa gelirse de, son derece az geçirgendir. Çünkü;
 - Ölü hücrelerin dış katmanda olması,
 - Zayıf kanlanma ve
 - Epidermisin keratin tabakası
- Ancak hasarlı ve yangılı deriden birçok madde kolayca emilir.



Deriden emilme

- Yağda iyi çözünen maddeler, yağlı çözelti veya emülsiyonların emilmesi kolaydır.
- Polar (*üzerinde negatif ve pozitif yük taşıyan*) ve küçük molekül ağırlıklı maddeler de deriden emilerek zehirlenmeye sebep olabilir.

Nikotin, dieldrin, karbontetraklorür, paratiyon, klorprifos, permetrin ve bazı sinir zehirleri (sarin, tabun vb) sağlam deriden kolayca emilip zehirlenme yapabilirler.

Sindirim kanalından emilme

- Zehirli maddelerin emilip dolaşıma geçmelerinde en önemli yoldur.
- Tüm kısımlarından emilim olursa da, en çok gerçekleştiği yer ince bağırsaklardır. (İnce bağırsak uzunluğu ergin sığırdada 40, ergin koyunda 24-25 m'dir)
- Gevişenlerde rumen ve retikulum, etçillerde mide, gevişenler dışındaki otçullarda kalın bağırsaklardan da emilme olur.

Sindirim kanalından emilme bakımından maddenin

- Molekül büyüklüğü, şekli ve konsantrasyonu,
- Birlikte verildiğinde diğer maddelerle veya yem ya da gıdayla etkileşmesi,
- Formülasyonu ve farmasötik şekli,
- Hayvan türleri arasında sindirim sisteminin şekil ve görev yönünden farklılığı,

Sindirim kanalından emilme bakımından maddenin

- Mide-bağırsak hareketleri, boşalma süresi ve salgıları,
- Sindirim kanalı içeriğinin sıvısı ve osmolaritesi,
- Sindirim kanalındaki mikrobiyal faaliyet,
- Mide-bağırsak mukozasındaki epitel hücrelerin bütünlüğü,
- İçeriğin geçiş süresi gibi etmenler önemlidir.

Sindirim kanalından emilme

- Maddenin zayıf asidik veya bazik olduğu durumda iyonize olmamış halde bulunmasını kolaylaştıran durum veya yerler emilmesini de önemli ölçüde hızlandırır.
- Zayıf asidik bileşikler mideden (pH 1-2), bazik olanlar ise bağırsaklardan (pH 7-8) daha kolay emilir.

Sindirim kanalından geçiş

- ◆ Zehirlerin önemli bir kısmı sindirim kanalını pasif taşınma, çok azı etkin taşımayla geçer.
- ◆ Kadmiyum ve krom %1-1.5, manganez %4, kurşun %10, civa %2 emilir.
- ◆ Birkaç yüz ve hatta bin Å çapındaki katı maddeler de (polistiren, lateks gibi) sindirim kanalından pinositoz ile emilirler.

Solunum yoluyla emilme

- Yoğun damarlaşma ve kan debisinin yüksek olması sebebiyle, solunum yolları mukozası geniş bir emme alanı oluşturur.
 - Gaz (karbonmonoksit, kükürtdioksit, amonyak gibi),
 - Buhar (benzen, karbontetraklorür vb sıvı uçucu maddeler),
 - Aerosol (silika vb) halindeki sıvı ve katı tanecikler solunum yollarından hızlı ve kolay şekilde emilebilirler.
 - Küçük moleküller alveol zarında 5-10 Å çapındaki deliklerden veya yağda kolay çözünenler pasif difüzyonla emilirler.



Solunum yoluyla giriş

- Solunum havası ile alınan parçacıkların;
 - %25'i geri çıkarılır,
 - %50'si üst solunum yollarında tutulur,
 - %25 kadarı alt solunum yollarına ulaşır.
-

Solunum yoluyla giriş

Aerosollerde bulunan tanecik çapı emilme ve solunum yollarının çeşitli kısımlarında tutulma bakımından önemlidir.

- $\geq 5 \mu\text{m}$ tanecikler genellikle **naso-farengeal bölgede**,
- $2-5 \mu\text{m}$ çapındaki tanecikler **trakea-bronşiyolar bölgede** tutulur.
- Sadece $\leq 1 \mu\text{m}$ olan tanecikler **alveoler kısma** geçebilirler ve pinositozla emilir.

Solunum yoluyla giriş

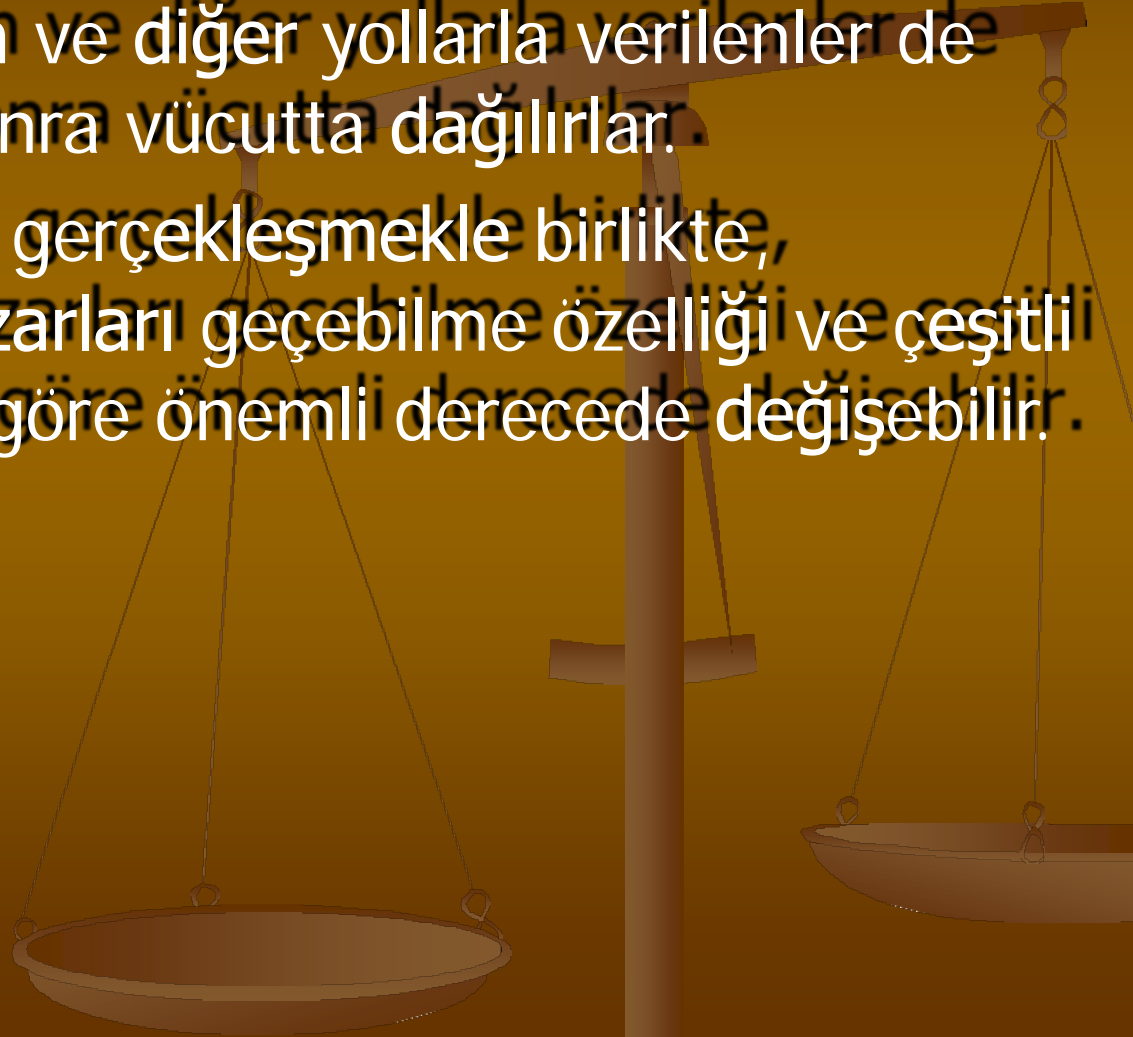
- Asbest lifleri bu şekilde girerek akciğer dokusunda yıllarca kalır; fibroz ve tümoral oluşumlara sebep olur.
- Kurşun parçaları (0.25 μm) gibi küçük boyutlu maddeler emilerek dolaşıma girerler.

Parenteral yollarla emilme:

- Damar içi yol, zehirin emilme basamağının atlanarak doğrudan kan dolaşımına verilmesidir.
- Periton içi yol, zengin peritoneal ve mezenterik kan dolaşımı ve periton boşluğunun yüzey alanının geniş olması nedeniyle hızlı emilime yol açar. Ama madde başlıca portal dolaşımla emilir ve önce karaciğerden geçmek zorundadır.
- Deri altı ve kas içi verilen zehirler genellikle daha yavaş emilirler ama doğrudan sistemik dolaşıma katılırlar.
- Süspansiyon şeklinde hazırlanan kimyasal maddeler çözelti şeklinde hazırlananlardan daha yavaş emilirler.

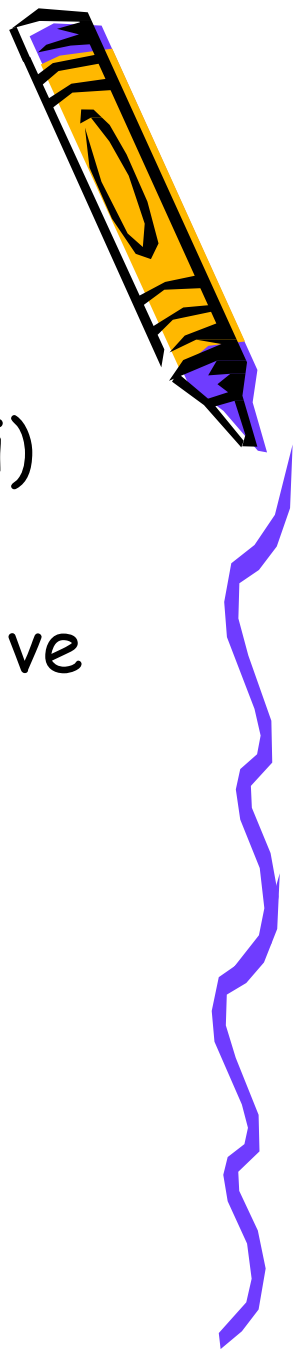
Dağılma ve Birikme

- Zehirler ağızdan ve Pİ verildiklerinde emilmeyi takiben karaciğere uğradıktan ve diğer yollarla verilenler de dolaşıma girdikten sonra vücutta dağılırlar.
- Dağılım, oldukça hızlı gerçekleşmekle birlikte, maddelerin biyolojik zarları geçebilme özelliği ve çeşitli yapılara olan ilgisine göre önemli derecede değişebilir.



Dağılma

- Bazı maddeler (dekstran, suramin gibi) sadece plazmada,
- Bazıları (siyanür, bromür gibi) plazma ve hücreler arası sıvıda,
- Bazıları da (alkol, üre gibi) tüm vücut kesimlerinde dağılırlar.



Dağılma ve Birikme

- Dağılma ve bazı doku veya organlarda birikme, BT ve atılmada olduğu gibi, bir maddenin zehirliliğini önemli şekilde etkileyebilir.

Dağılımı etkileyen faktörler

- Molekül büyüklüğü.
- Kan ve doku proteinlerine ilgi ve bağlanma biçimi.
- Vücutta uğranılan değişiklik.
- Plazma ve çeşitli vücut kesimleri arasındaki pH farkları (plazma 7.4, BOS 7.3, süt 6.5-6.8, böbrek tubül sıvısı 5-8, normal doku-organlar 7-7.4, yangılı doku-organlar 6-7),
- Vücutta bulunan çeşitli doğal engeller.
- Doku veya organlardaki kan akımı ve perfüzyon hızı.
- Atılma yolları.

Kanda **dağılma**

Kan dolaşımına giren zehirli madde moleküllerinin **bir kısmı** serbest halde bulunur, önemli bir **kısmı** plazma proteinlerine genellikle **gevşekçe bağlanarak taşınır**.

