

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ UYGULAMA-II AMAÇ VE GENEL BİLGİ

A) ANALİTİK TOKSİKOLOJİ

Analitik toksikoloji, zehirlerin biyolojik materyalden izolasyonları ve zehirlenmeye neden olan bileşiklerin nitel ve nicel tanınmaları ile uğraşan bir bilim dalıdır. Çevre kirlenmesinin sonucu olarak günlük yaşamda ve endüstrinin gelişmesi sonucu iş yerlerinde birçok zehirli maddeye maruz kalınması söz konusudur. Tedavide kullanılan ilaçların da aşırı doz veya genetik özelliklerden dolayı zehirlenmelere neden olduğu bir gerçektir. Bu tür zehirlenmelerde, tedavinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için ya da ölüm söz konusu ise adli kurumları aydınlatma amacıyla zehirin vücut sıvı ve dokularında varlığı ve düzeyinin saptanması önemlidir. Zehirlenme olaylarında biyolojik materyal olarak idrar, kan, kusmuk ve mide yıkama suyu örnek olarak alınabilir. Zehirlenme nedeniyle ölüm olaylarında ise uygun dokulardan örnek alınması söz konusudur. Ayrıca zehirlenmeye neden olabilecek maddeyi taşıdığı düşünülen yemek kabı, su bardağı, bunların içerikleri (örneğin, besin, su) ilaç şişeleri üzerinde akut zehirlenmelerde toksikolojik analiz yapılarak sonuca varma açısından destekleyici bilgi edinilir. Kronik zehirlenmelerde ise, örneğin iş yeri havası yine analizi yapılması gereken materyal olarak düşünülür.

Ölüm olaylarında zehirlenme etkenini araştırmak üzere dokulardan örnek seçerken organizmada dağılımın eşit bir şekilde olmadığı dikkate alınmalıdır. Maddelerin dokulardaki dağılımı fiziksel özellikler, kimyasal yapı ve metabolize oluş şekillerine göre değişmektedir. Örneğin kurşun kemiklerde, arsenik saç ve tırnaklarda, yağlarda çözünen maddeler ise beyinde toplanırlar, etil alkol bütün vücut sıvılarında eşit olarak dağılır. Zehirlenme nedeni hakkında bilgi varsa biyolojik materyal seçimi kolaylaşır, bu bilgi olmadığında çeşitli dokulardan yeterince numune alınıp toksikolojik analiz yapılması gerekir.

Toksikolojik analiz için zehirlerin metabolizması hakkında da bilgi sahibi olmak gereklidir, çünkü bazı maddelerin metabolitlerinin biyolojik materyalde asıl maddeden daha yüksek oranda bulunması söz konusudur. Örneğin;

- benzen zehirlenmesinde → idrarda fenol,
- trikloroetilen ile zehirlenmede → kan ve idrarda trikloroasetik asit,
- eroin zehirlenmesinde → idrarda morfin.

Ayrıca bazı zehirlenme olaylarının teşhisinde zehirin kendisi ve metabolitlerinden başka vücutta doğal olarak bulunan birtakım maddelerin düzeyindeki değişikliklerin saptanması yoluyla da sonuca ulaşılabilir. Örneğin kurşun zehirlenmelerinde koproporfirin düzeyi yükselir.

Tablo 1. Zehirlenmelere göre analiz materyali seçimi

Materyal	Aranması uygun olan zehirlenme etkeni
İdrar	Arsenik, flor, çinko, uyku ilaçları, diğer ilaçlar.
Mide içeriği, Mide yıkama sıvısı	Ağız yoluyla zehirlenmeden kısa süre önce alınan zehirler
Bağırsak içeriği	Ölümden 1-2 gün önce alınan zehirler
Kan	Nitrit, nitrat, klorat, karbon monoksit, barbitüratlar
Beyin	Uçucu zehirler, alkaloitler, barbitüratlar, borik asit, talyum
Karaciğer	Ağır metaller (As, Pb, Sb, Hg, Zn, Tl), flor, barbitüratlar, siyanür, alkaloitler
Böbrek	Civa, kurşun, bakır, molibden
Kemik	Flor, arsenik, kurşun
Saç, tırnak	Arsenik, kurşun
Akciğer	Solunum yoluyla alınan zehirler
Kas	Siyanür, talyum
İç yağ	Klorlu hidrokarbonlar

Toksikolojik analiz için alınan numuneler, temiz kaplara konur, ağzı kapatılır, etiketlenir, gerekirse mühürlenir. Genel olarak, bozulmayı önlemek için koruyucu madde ilave edilmemesi gerekir.

Zehirlerin izolasyon yöntemlerine göre sınıflandırılması:

Toksikolojik analizde zehirlenmeye neden olan maddeyi tanımlamak amacıyla, çeşitli kimyasal ve fizikokimyasal yöntemlerden yararlanır. Bu yöntemleri uygulayabilmek için, öncelikle zehirlenmeye neden olan etkeni, biyolojik materyalden ayırmak gerekir. Analitik toksikolojide, analizi kolaylaştırmak amacıyla; zehirler bu **ayırma işlemine göre** sınıflandırılmaktadır.

I- Uçucu zehirler: Biyolojik materyalden su buharı distilasyonu, mikrodifüzyon gibi genel yöntemlerle veya etil alkol ve siyanür gibi uçucu maddeler için geliştirilmiş özel aygıtlarla aranılır. Alkoller, ketonlar, aldehitler, siyanür, halojenli hidrokarbonlar, karbonlar, karbon sülfür, fosfor, aromatik hidrokarbonlar başlıca örneklerdir.

II- Uçucu olmayan organik zehirler: Bu gruba giren maddeler, biyolojik materyalden sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile ayrılırlar. Barbitüratlar, salisilatlar, alkaloidler ve diğer bazı ilaç grupları, toksikoloji açısından önem taşıyan örneklerdir.

III- Metalik Zehirler: Biyolojik materyalden yıkılama işlemi sonucunda izole edilirler. Toksikoloji açısından arsenik, kurşun, civa, bismut, antimon, kadmiyum, başlıca örneklerdendir.

IV- Toksik Anyonlar: Biyolojik ortamdan diyaliz veya iyon değiştirme yöntemleriyle ayrılırlar. Klorat, fosfat, tiyosiyanat bu grupta sayılabilecek anyonlardandır.

V- Gazlar: Karbon monoksit, metan, hidrojen sülfür bu gruba örneklerdir.

VI- Çeşitli Zehirler: İnsektisitler, toksinler, glikozitler gibi genel ekstraksiyon yöntemleriyle ayrılmayıp her biri için özel bir ekstraksiyon yönteminin uygulanması gereken maddelerdir.

UÇUCU ZEHİRLER:

Uçucu zehirler, biyolojik materyalden **distilasyon** veya **mikrodifüzyon** yöntemleriyle ayrılırlar. Mikrodifüzyon yöntemi, Deney No:2'de ele alınacaktır; distilasyon ise, aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Distilasyon Yöntemi: Distilasyon, sıvı bir maddeyi, kaynama noktasına kadar ısıtarak buhar haline getirmek ve buharı yoğunlaştırarak ayrı bir kaptı toplamaktır. Uçucu zehirlerin distilasyonu, normal distilasyon ve su buharı distilasyonu olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır.

Su buharı distilasyonu: Her sıvı maddenin sıcaklık derecesine bağlı olarak belirli bir buhar basıncı vardır. Bir gaz akımı ile buhar, sıvı üzerinden uzaklaştırılırsa, o madde dengeyi sağlamak için buharlaşır. Uygulamada bu amaçla su buharı kullanılır. Genellikle kaynama noktaları suyun kaynama noktasından oldukça yüksek olan maddelere su buharı yollandığı zaman, bu maddeler o sıcaklığa karşılık olarak buharlaşma basıncı oranında buharlaşır. Sonra bu buharlar, su buharı ile birlikte soğutucudan geçerek yoğunlaşır. Su buharı ile sürüklenen zehirler; **asit ortamda** ve **bazik ortamda** su buharıyla sürüklenen zehirler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Asit ortamda su buharı ile sürüklenen zehirleri izole edebilmek için, seyreltik sülfürik asit veya tartarik asitle ortamın pH'sı 5'e ayarlanır. Benzen, aseton, fenol ve formaldehit, asit ortamda su buharı ile sürüklenemeyen uçucu zehirler için örnek olarak verilebilir. Bazik ortamda su buharı ile sürüklenemeyen zehirler aranacağına, seyreltik sodyum hidroksit veya magnezyum oksitle ortam pH'sı 8'e ayarlanır. Bu gruba örnek olarak anilin, amfetamin, kloral, kloroform ve nikotin verilebilir.

Uçucu Zehirlerin Tanınmaları:

Distilasyon işlemiyle elde edilen ürüne **distilat** denir. Distilatta bulunan uçucu zehiri tanımlama amacıyla, sırasıyla aşağıdaki işlemler yapılır:

- 1) Distilatın kokusu kontrol edilir. Fenol, benzen ve karbon sülfür gibi bazı bileşikler, karakteristik kokularıyla tanınabilirler.
- 2) Distilatın asit veya bazik özellikte olup olmadığı turnusol kağıdıyla kontrol edilir.
- 3) Distilatta maddenin fonksiyonel gruplarını bulmak amacıyla genel, daha sonra da bu reaksiyon sonuçlarına göre özel deneyler yapılır.

Tablo 2. Alkol ve aldehitler için bazı genel ve özel tanıma reaksiyonları

	Distilat üzerinde			Oksitlenmiş distilat üzerinde		
	(K ₂ Cr ₂ O ₇ + H ₂ SO ₄) reaktifi	Schiff reaktifi	Kromotropik asit reaktifi	(K ₂ Cr ₂ O ₇ + H ₂ SO ₄) reaktifi	Schiff reaktifi	Kromotropik asit reaktifi
Formaldehit	+	-	+	+	+	+
Asetaldehit	+	+	-	+	+	-
Metil alkol	+	-	-	-	+	+
Etil Alkol	+	+	-	+	+	-