

# TOKSİKOLOJİYE GİRİŞ


-



TOKSİKOLOJİ  
=Zehir Bilgisi

= TOXICOLOGY

Toxicon = Zehir, Logos =Bilgi

- 
- Toksikoloji, kimyasal maddelerin canlı organizmalarda sistemler üzerinde istenmeyen, zararlı, olumsuz sonuçlar oluşturan etkileşmelerini inceleyen bir bilimdir.
  - Kimyasalların zararsızlık sınırlarını belirleyen bilim dalıdır.

# Bu amaçla,

- Kimyasal maddelerin canlı sistemler üzerindeki zıt etkilerin doğasını inceler.
- Bu zıt etkilerin meydana gelme, ortaya çıkma olasılıklarını öngörür.
- Yarar/zarar oranını ortaya koymak ve risk değerlendirmesini yapmaktır.

Avlanma, savaş ve suikast için hayvan venomlarının ve bitki ekstraktlarının kullanımı ilk insanla başlamıştır.

Tarih öncesi insanlar bazı bitkileri zararlı, diğerleri güvenli olarak ayıretmişlerdir. Benzer şekilde yılanlar ve diğer hayvanlar için de sınıflamalar yapılmıştır.

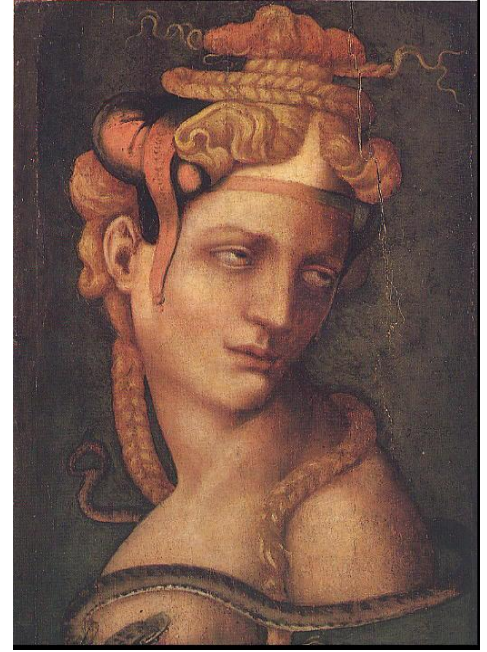
Eber papirüslerinde (MÖ 1500'ler) akonit (ok zehiri), opium alkaloidleri, metaller (Pb, Cu, v.b.) dahil birçok zehir hakkında bilgiler mevcuttur.

- Socrates baldıran otu zehiri ile zehirlenerek öldürüldü (M.Ö. 399).



*Conium maculatum*

- Kleopatra (M.Ö. 69-30), Kobra yılanının zehiriyle intihar girişiminde bulunduğu iddia edilir.





**LANCET ,2009**

**2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) poisoning in Victor Yushchenko: identification and measurement of TCDD metabolites**



Tıbbın babası kabul edilen Hippocrate (~MÖ 400) birçok zehiri ve bunların tedavilerini tanımlamış, klinik toksikoloji prensiplerinden ilk defa bahsetmiştir.

Zehirlenmelerin ilkyardım konusunda bilgiler vermiştir. Böylece toksikolojinin ilk temel kavramları ortaya konmuştur.

Eski Yunan literatürlerinde de çeşitli zehirler ve bunların kullanımı konusunda bilgiler yer almaktadır.

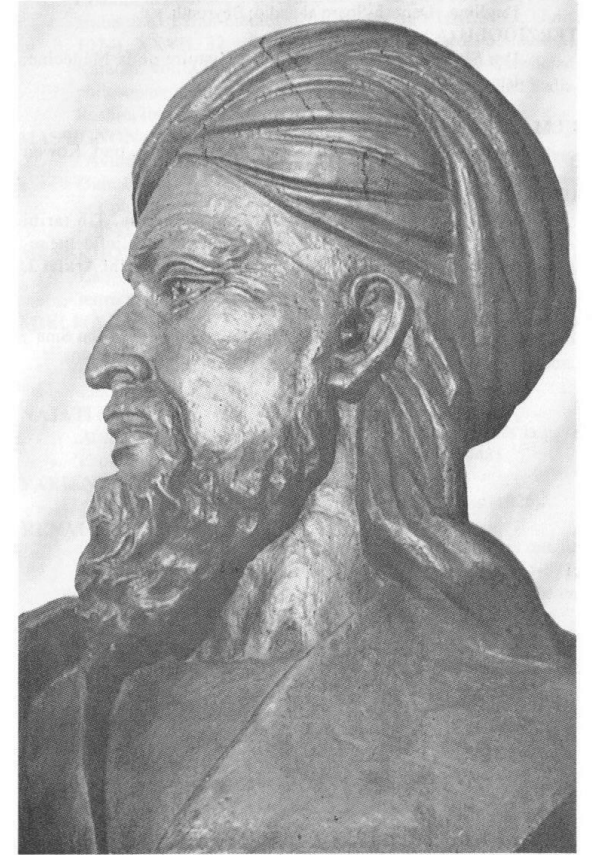
MÖ 300- Theophrastus, *De Historia Plantarum* isimli zehirli bitkilerden de söz eden bir kitap yazmıştır.

Yunanlı doktor Dioscorides, zehirleri bitkisel, hayvansal ve mineral zehirler olmak üzere ilk defa sınıflamıştır. Aynı zamanda zehirlenmelerde kusmanın yararı, korozif ajanlar ve yılan zehirleri ile ilgili tedavi yaklaşımlarından bahsetmiştir.

Demonthenes (MÖ 385-322) kalemine yerleştirdiği zehirle intihar eden ilk kişidir.

□ İbni Sina (MS 980-1037)

“Kitap Al Kanun Fit Tıbb” adlı eserinde ilaç ve zehirlere karşı kullanılabilen antidotları tanımlamış ve arsenik trioksitin özelliklerini açıklamıştır.



Ibni-Sina (Avicenna)

## PARACELSUS (1493-1541)

Toksikolojinin bilimsel temelleri- Toksisitenin göreceli bir kavram olduğunu, toksik özelliklere ve doza bağlı olduğunu ifade eden ilk kişidir. Doz-cevap kavramını, toksik etki-kimyasal yapı ilişkilerinden, çevresel faktörlerden söz eden ilk kişidir.

1880'lerde ~10.000 organik bileşik sentez edilmiştir.

Orfila (1783-1853) doğal ajanların toksisitesi konusunda ilk ana kitabı yazmıştır (1815).

Otopsi materyalinin zehirlenmelerde delil olarak kullanılabileceğini ve bu amaçla kimyasal analizleri sistematik olarak ortaya koyan ilk toksikologtur (1818). (Analitik ve adli toksikoloji )

I.Dünya savaşında fosgen ve mustardın savaş gazı olarak kullanılmasını takiben, II.Dünya savaşı yıllarında pestisitlerin, ilaçların, sentetik ve endüstriyel kimyasalların üretiminin artmasıyla toksikoloji popüler hale gelmiştir.

Fiziksel, kimyasal ve biyolojik ajanların canlı biyolojik sistemlerde yapısal ve işlevsel değişiklik şeklinde gözlenen zararlı etkilerinin kalitatif ve kantitatif olarak incelenmesi ve bu araştırmalardan sonra elde edilen verilerin insan dahil tüm yararlı canlıların zararlı etkilerden korunması ve kimyasal maddelerin güvenirliliklerinin saptanması için kullanılması ile uğraşan, multidisipliner bir bilimdir.

# TOKSİKOLOJİ

BİYOKİMYA

GENETİK

FİZYOLOJİ

PATOLOJİ

KİMYA:

EPİDEMİYOLOJİ

FARMAKOLOJİ

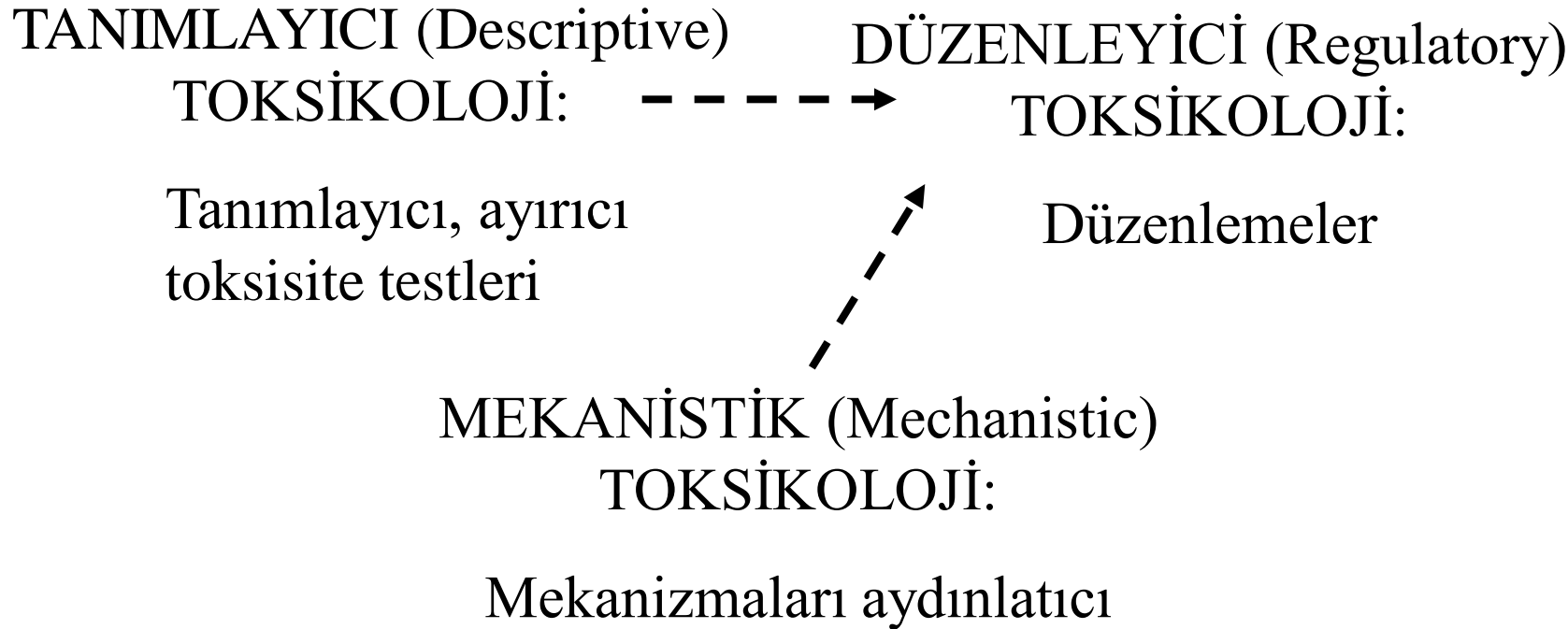
ANALİTİK  
KİMYA

İSTATİSTİK

BİYOLOJİ



*Profesyonel anlamda*



# *Mekanistik Toksikoloji*

Canlı organizmalarda toksik etkilere neden olan kimyasalların tanımlanması için hücresel, biyokimyasal ve moleküler mekanizmaların anlaşılmasıyla uğraşır.

Mekanistik uygulamaların çalışma sonuçları toksikolojinin pekçok alanında önemlidir.

# *Tanımlayıcı Toksikoloji*

Direkt olarak toksisite testleri ile ilgilenir. Güvenirlilik değerlendirmesi ve düzenlemeler için bilgi sağlar.

Deney hayvanlarında yapılan toksisite testlerinin dizaynı ile insanda risk değerlendirmesine olanak verir.

İnsanda istenmeyen etkileri sınırlar. Mekanistik toksikolojinin geliştirdiği hipotezlere katkıda bulunur.

# *Düzenleyici Toksikoloji*

Tanımlayıcı ve mekanistik toksikolojiye dayalı verileri kullanarak ilaç veya diğer kimyasallar için yasal düzenlemeler yapar.

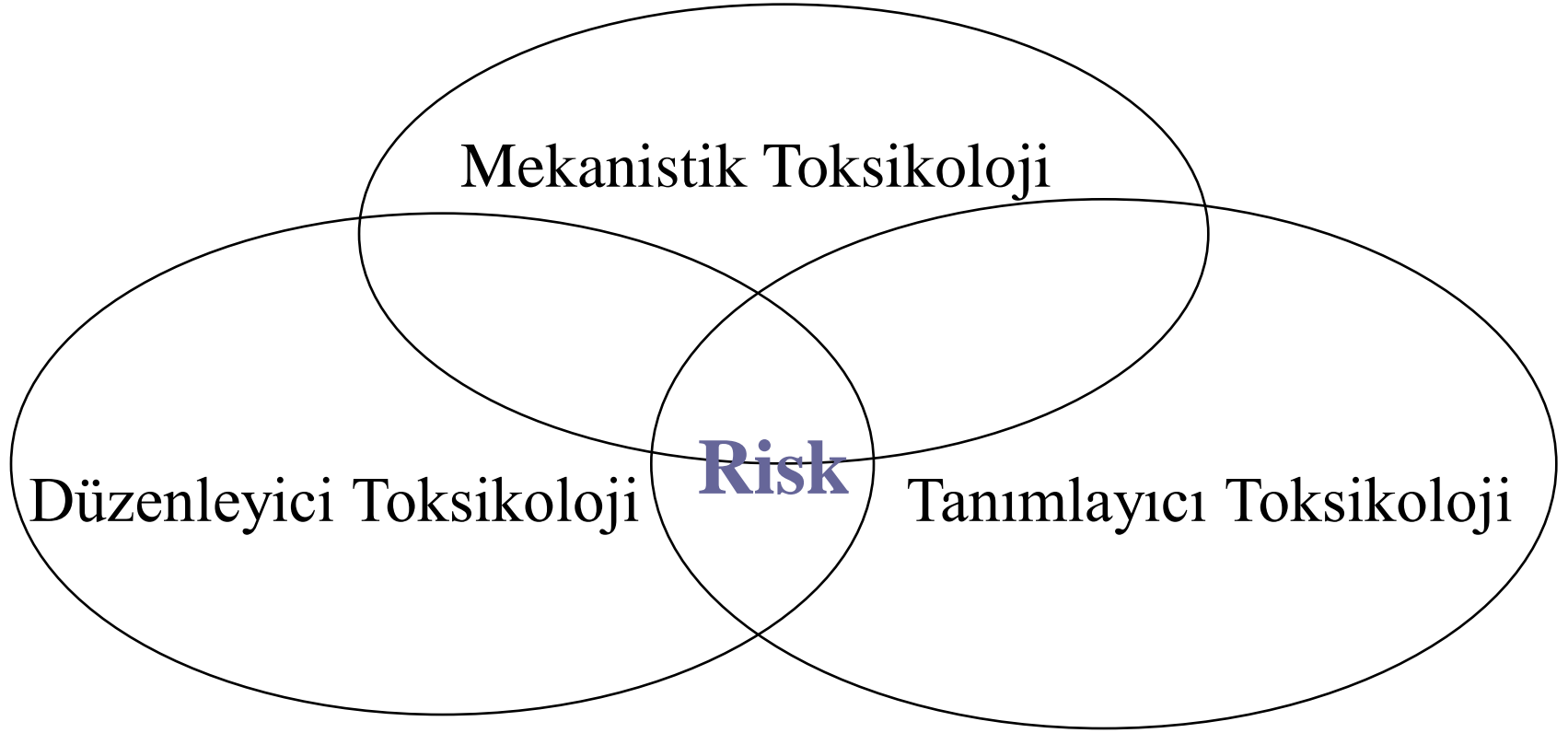
FDA- Food and Drug Administration

Piyasada satılan ilaç, kozmetik ve gıda katkı maddelerinden sorumludur.

EPA- Environmental Protection Agency

Çevredeki insektisit, fungusit, rodentisit ve diğer kimyasallardan sorumludur.

OSHA- Occupational Safety and Health Administration  
İşyerilerinde güvenli ve sağlıklı şartların olmasını sağlar.



Mekanistik Toksikoloji

Düzenleyici Toksikoloji

**Risk**

Tanımlayıcı Toksikoloji

## Toksikolojinin alt grupları:

- • **Tanımlayıcı toksikoloji** Toksisite testleri
- • **Klinik toksikoloji** Zehirlenme tanı ve tedavisi
- • **Çevre toksikolojisi** Çevresel kirleticilerin insanda etkisi
- • **Endüstri toksikolojisi** İşyerine özel kimyasalların işçi sağlığına etkisi
- • **Adli Toksikoloji** Adli zehirlenmelerde etkenin belirlenmesi
- • **Analitik toksikoloji** Vücut sıvı ve dokularında analiz yöntemleri
- • **Ekotoksikoloji** Çevresel kirleticilerin insan dışı canlılarda etkisi

## **Klinik Toksikoloji**

İlaçlar ve diğer kimyasal maddelerle meydana gelen zehirlenmelerin tedavisi ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile uğraşır.

## **Endüstri Toksikoloji**

Çalışma ortamında kişinin maruz kaldığı zararlı maddelerin etkisinden kişiyi korumak ve çalışma ortamını sağlık açısından daha güvenli yapmak amacıyla hizmet eder. Çalışma ortamındaki kimyasal maddelerin müsaade edilebilir düzeylerini belirler, denetler, risk değerlendirmesini yapar.

## **Analitik Toksikoloji**

Toksik maddelerin kalitatif ve kantitatif analizi için analitik kimya ve genel toksikoloji amaçlarının ve yöntemlerinin uygulanmasıdır.

## **Forensik Toksikoloji**

Ölüme yol açan, insana zarar veren bir ajanın nitel ve nicel olarak tanımlanabilmesi için uğraşır. Kimyasal maddelerin zararlı etkilerinin tıbbi ve yasal yönleri ile ilgilenir. Yasal amaçlarla toksikolojinin kullanımınıdır. Adli Toksikoloji olarak da adlandırılır.



# **Çevre Toksikolojisi**

## **(Ekotoksikoloji)**

İnsanlara ve ekolojik çevredeki tüm yararlı organizmalara zararlı etkileri olan çevresel kirlenme etkilerini inceler.

Besin, su, hava, toprak kirleticileri ve bunların ekosistemdeki etkileri ile ilgilenir.

Temas (=maruziyet, exposure) ve toksisite değişik şartlarda meydana gelebilir:

- Tıbbi tedavide,
- Veterinerlik uygulamalarında,
- İş yerlerinde (mesleki),
- Genel çevrede,
- Deprem gibi doğal afetlerde,
- Kazai veya adli olaylar dahil kasıtlı olaylarda, v.b.

- Her yıl yaklaşık 100.000 bileşik üretiliyor, yaklaşık 1000 yeni madde kullanıma sunuluyor.
- İnsanoğlunun kimyasal yükü her geçen gün artıyor.
- $\approx$  70.000 kimyasal madde (1984):
  - ~ 48.000 endüstriyel,
  - ~ 3.000 kozmetik,
  - ~ 1.315 ilaç,
  - ~ 3.000 pestisit,
  - ~ 8.500 gıda katkı maddesi

⇒ Yarar/zarar oranı düşünülürse yaşantımıza zorunlu giriş söz konusudur.

⇒ Çevremizdeki bu tür çeşitlilik toksikolojiyi kapsamlı bir bilim yapmakta ve alt spesifik toksikoloji alanlarının oluşmasına yol açmıştır.

Ancak sağlığımızı korumak veya düzeltmek, besinlerin saklanması, tarımsal verimi artırmak, yaşantımızı sürdürmek için kimyasal maddeleri kullanmak zorundayız. Dolayısıyla kimyasal ajanlara maruziyet kaçınılmazdır.

Zarar görmeden kimyasal maddeyi kullanmak söz konusudur. Bu ise ancak yabancı maddelerin etkilerini bilmek, çevremize girişlerini sınırlayıp, denetlemek, toksik düzeyde teması önlemekle sağlanabilir.

## ■ Kimyasallardan vazgeçmek:

- Sağlığımızı korumak ve düzeltmek için kullandığımız ilaçlardan,
- Besinlerin islenmesi ve korunması için kullanılan besin katkılarından,
- Tarımda verimi artırmak için kullanılan pestisitlerden,
- Arabaların çalışması, fabrikaların islemesi ve ısınmada gerekli olan yakıtlardan vazgeçmek demektir.

## ■ KİMYASALLARLA BİRLİKTE YAŞAMAK

**Bunlardan vazgeçemeyeceğimiz için bu maddelerle birlikte yaşamayı öğrenmek:**

- Etkilerini anlamak ve bilmek,
- Çevremize girişlerini sınırlayıp toksik düzeyde teması önlemek demektir.

İlaçlar dahil tüm ksenobiyotiklerin(organizmaya dışarıdan alınam tüm ajanlara verilen isim) biyolojik sistemde oluşturduğu olumsuzluklara “TOKSİK ETKİ” denir. Bir kimyasal maddenin veya fiziksel etkenin zarar verme kapasitesidir. Bir ksenobiyotiğin toksik etki oluşturmalarına “Toksosite” denir.

Toksosite oluşturan tüm bu ksenobiyotiklere Toksik Madde denir. Canlı organizmalarda büyük ölçüde zararlı etki yapma kapasitesine sahip maddelerdir.

\* Uygunsuz doz ve süre kullanıldığında biyolojik sistemde olumsuz, istenmeyen etkiler veya hasar oluşturabilme kapasitesine sahip maddelere veya etkenlere **Toksik Madde** denir.

“Toksik etki oluşturmayan hiçbir madde yoktur. İlaçla zehiri ayıran yegane fark DOZ’dur”

*Paracelsus*

Toksisite kimyasal maddelerin organizmadaki olumsuz etkiler oluşturmasıdır.

- Toksisite kalıcı veya geçici olabilir.
- Toksisite akut veya kronik olabilir.
- Toksisite ani veya gecikmiş olabilir.

Günlük yaşantımıza girmiş bir kimyasalın bile uygunsuz, rastgele, amaç dışında, akıldışı ve tedbirsizce kullanımı veya kazaen kullanımı toksisiteye neden olur.

Sofra tuzu: ~300-350 gr/gün = ölüm



## ■ Oksijen

Aerobik yaşam için vazgeçilmez

Saf halde öldürücü

- Sucul canlılar karaya çıkmayı oksijen toksisitesinden dolayı yüzlerce yıl başaramadılar. Oksijenle baş edebilen bireyler evrimi devam ettirerek diğer türlere kaynak oldular.

# Toksisite oluşumunda;

- DOZ
- TEMAS SÜRESİ
- TEMAS YOLU
- TEMAS SIKLIĞI, son derece önemlidir.

# DOZ

Zehirlenmeyi belirleyen faktördür.

Uygun kullanılmadığı takdirde her madde zararlı, olumsuz etkiler meydana getirir.

Ksenobiyotiklerin geniş bir doz spektrumu vardır.  
Zararlı etki oluşturma potensiyelleri farklıdır.

## **TOKSİK DOZ (TD)**

Ölüm meydana getirmeksizin herhangi bir toksik etki oluşturan doz

## **LETAL DOZ (LD)**

Bir defada ölüm meydana getiren doz

# Toksik Maddelerin Sınıflandırılması:

- ⇒ **Kullanımına göre:** Gıda aditifi, pestisit, çözücü gibi.
- ⇒ **Potansiyeline göre:** Çok toksik, az toksik, vs.
- ⇒ **Ana etkilerine göre:** Kanserojenik, mutajenik, teratojenik gibi.
- ⇒ **Kaynağına göre:** Hayvansal, bitkisel, çevresel gibi.
- ⇒ **Hedef organ veya yapıya göre:** Hepatotoksik, nefrotoksik, hemopoetik zehir gibi.
- ⇒ **Kimyasal yapılarına göre:** Aromatik/alifatik amin gibi.
- ⇒ **Fiziksel veya fizikokimyasal özelliklerine göre:** Uçucu, gaz, katı, sıvı, patlayıcı gibi.
- ⇒ **Biyokimyasal etki mekanizmasına göre:** MAO inhibitörleri, methemoglobin yapıcılar, antikolinesterazlar gibi.
- ⇒ Hava kirleticileri, mesleki veya çevresel kirleticileri gibi.

Bir maddenin ne kadar toksik olduğunu ifade etmek için yani toksisite dercesini ifade etmek için akut toksisite olan LD<sub>50</sub> ifadesi kullanılır.

LD<sub>50</sub> = Medyan letal doz:

Solunum yolu dışında diğer tüm bütün yollarla organizmaya girerek etki gösteren katı veya sıvı haldeki kimyasal maddelerin belirli koşullarda birkez verildiğinde hayvan popülasyonununun %50'sini öldüren dozdur.

LD<sub>50</sub> maddelerin toksisite karşılaştırmasını sağlar ve bu ifade ile bir maddenin hangi şartlarda zararlı olduğunu da anlamak mümkündür.

# $LD_{50}$

	Letal Doz	
Toksisite derecesi	Hayvanda	İnsanda
Non-toksik (pratik olarak)	>15 gr/kg	> 1L
Az Toksik	5-15 gr/kg	500 ml- 1L
Orta Toksik	0.5-5 gr/kg	30-500 ml
Çok Toksik	50-500 mg/kg	30 ml- 2 çay kaşığı
Son derece Toksik	5-50 mg/kg	1çay kaşığı -7 damla
Süper Toksik	< 5 mg/kg	< 7 damla (tadımlık)

## **LOKAL TOKSİSİTE**

Maddenin biyolojik sistemde temas ettiği yerde meydana gelen toksik etki

## **SİSTEMİK TOKSİSİTE**

Toksik maddenin absorpsiyon ve dağılımını gerektiren, temas yerinin uzağında meydana gelen toksik etki



## **ANİ TOKSİSİTE**

Tek bir temastan sonra hızla oluşan toksik etki

## **GECİKMIŞ TOKSİSİTE**

Temastan bir süre sonra gözlenen toksik etki

## **TEHLİKE (Hazard)**

Canlıya önemli ölçüde zarar verebilecek yada önemli sayıda canlıya zarar verebilecek bir tehdit veya zarar potansiyeli

## **RİSK**

“Bir olaydaki istenmeyen sonuçların gerçekleşme olasılığı”


“Bir maddenin belirli koşullarda veya belirli ortamlarda hasar yapma olasılığı”

## **GÜVENLİK**

“Bir maddenin belirli koşullarda hasar yapmama olasılığı”

## **Risk değerlendirilmesi**

“Mevcut toksisite verilerinden hareketle, bir maddenin öngörülen miktarda ve şekilde kullanımı ile kişilerde, toplumda ve çevrede ortaya çıkabilecek muhtemel zararlı etkilerinin değerlendirilmesi - öngörülmesi ”



Geçmişteki maruziyetlerin analizini yapmak,  
olumsuz sağlık etkilerinin tipi ve miktarını tayin  
etmek ,

Daha sonra olabilecek maruziyetlerden ortaya  
çıkacak sonuçları tahmin etmek.



