

ZEHİRLERİN GİRİŞ YOLLARI, ABSORBSİYON, DAĞILIM VE ATILIMLARI

- Bir kimyasal maddenin toksisitesi doza bağılıdır.
- Toksik etkisini göstermesi için, belirli giriş yollarından absorbe olması ve etki yerine belirli konsantrasyonda ulaşması gerekir (doz-cevap ilişkisi).

İki ya da daha fazla kimyasal maddenin aynı dozu hedef organda aynı konsantrasyona ulaşır mı?

Ksenobiyotiklerin organizmadaki biyolojik etkileri sadece maddenin toksik özellikleri ile ilgili değildir.

Bir ksenobiyotiğin etki yerindeki konsantrasyonunu etkileyen faktörler, o maddenin organizmadaki uğradığı değişime (dispozisyon) bağlıdır.

1. Absorbsiyon;
2. Dağılım;
3. Metabolizma (Biyotransformasyon);
4. Eliminasyon (Atılım)

İşlemlerinin bütününe; ksenobiyotiğin dispozisyonu adı verilir.

- Toksikokinetik: Toksik maddenin absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım hızları ile toksik etkisi arasındaki ilişkinin kantitatif olarak değerlendirilmesi.

Zehirlerin organizmaya giriş yolları

- Zehirler canlı organizmaya başlıca deri, akciğerler, gastrointestinal sistem ve enjeksiyon yolu ile girerler.
- Bu yollardan giren toksik maddelerin sistemik etkilerini göstermesi için biyolojik membranları geçerek dolaşıma; oradan da etki yerlerine taşınmaları gerekmektedir.
- Dolayısıyla giriş yollarına bağlı olarak aynı maddenin toksisitesi de farklılık göstermektedir.

- Sistemik etki, zehirin absorpsiyonu ve etki yerine ulaşması sonucunda görülür.
- Lokal etki, bazı zehirlerin temas ettiği yüzeylerde görülür. Tahriş edici ve kostik maddeler oral yolla girerken mide mukozasında, cilt ile temas eden yakıcı asit ve bazlar (kaleviler) temasta olduğu cilt üzerinde, iritan maddeler solunum yolu üzerindeki mukozalarda "lokal" etki gösterebilirler.
- Bazı maddeler hem lokal ve hem de sistemik etki gösterirler. Örneğin fenoller temasta olduğu mukozaları tahriş ettikleri gibi absorpsiyonları sonucu sistemik etkilerini böbrekler üzerinde gösterirler.

Absorb(p)siyon

- Biyolojik sistemle aynı ortamda bulunan zehir sistemik etkisini gösterebilmesi için, belli giriş yollarından birçok biyolojik membranları geçerek etki yerine gelebilmelidir.
- Ksenobiyotiğin maruziyet bölgesinden (vücudun dış veya iç yüzeyinden) sistemik dolaşıma geçmesi "absorbsiyon" olarak tanımlanır.
- Ksenobiyotikler sistemik dolaşımdan biyotransformasyon, eliminasyon ve çeşitli bölgelere depolanma yoluyla uzaklaştırılır.

- Biyolojik etkinin şiddeti ve niteliği her Őeyden önce etki yerindeki miktarı ile ilişkilidir (doz-cevap ilişkisi).
- Ancak absorpsiyon hızı ve miktarı doz-cevap ilişkisine etki eder.
- Ayrıca maddenin organizmadaki dağılımı, metabolizma (biyotransformasyon) hızı ve atılım hızı da doz-cevap ilişkisi üzerinde etkilidir.

- Giriş yollarına göre zehirin absorpsiyonu değişik dokulardan olmaktadır.
- Örneğin gastrointestinal absorpsiyonda kimyasal madde intestinal lümeninden epitel hücrelerine geçer. Daha sonra kan ve lenf kapillerlerine girer. Buradan da etki yerine taşınır. Çeşitli membranları geçerek etki yeri olan spesifik bir reseptör, enzim veya sinir hücresi ile reaksiyona girer. Sonuçta beklenen toksik etki oluşur.

Membranlar

Toksik maddenin absorbe olması için biyolojik membranları geçmesi gerekir.

- Toksik maddenin özelliğine göre deri, oral veya solunum yolu ile organizmaya girerken karşılaştığı membranlarda lokal olarak toksik etki başlar.
- Bu membranlar, deri hücrelerinde olduğu gibi birçok hücrelerden oluşan kalın bir tabakayı; akciğer ve gastrointestinal yolda görüldüğü gibi ince bir hücre tabakasını içerir.

Membranlardan GeçiŖi Etkileyen Faktörler

1. İyonlaşma
2. Dağılım katsayısı

1. İyonlaşma:

Membranların bir bileşimin iyonlaşmamış şekli için daha geçirgen olduğu ilk önce alkaloidlerle gösterilmiştir. Striknin, nikotin gibi alkaloid yapısındaki bazı maddeler, doğrudan kuvvetli asit özellikte olan gastrointestinal alana (mideye) verildiğinde absorpsiyonun çok yavaş olduğu ve toksik etkilerin oluşmadığı gözlenmiştir. Mide içeriği bazikleştirildiğinde bu alkaloidlerin hızla absorbe olarak toksik oldukları görülmüştür.

- Kimyasal bir maddenin bir çözücü içindeki iyonlaşmış (iyonize) şekli ile iyonlaşmamış (noniyonize) şeklinin miktarları, pKa değeri ile (maddenin asit disosiasyon sabitinin negatif logaritması) bulunduğu ortamın pH'sına bağlıdır.
- Kimyasal maddenin bulunduğu çözeltinin pH'sı, çözünmüş maddenin pKa'sına eşit olduğunda iyonlaşmış madde konsantrasyonu, iyonlaşmamış madde konsantrasyonuna eşittir.

- Zayıf asit ve bazların iyonize formları genelde düşük lipofiliteye sahip olduklarından membranların lipid kısmından kolay geçemezler.
- Lipidde çözünen maddeler membranları daha kolay geçer ve membranın diğer tarafında sulu fazda difüze olurlar.
- İyonize bileşiklerin, membranın lipid ve proteini ile iyonik etkileşimleri nedeni ile membranları geçmeleri zorlaşır.

Dağılım katsayısı:

Toksik maddelerin dağılım katsayıları (organik fazdaki çözünürlük/sudaki çözünürlük) ile absorpsiyon hızları arasındaki (birim zamanda absorbe olan madde miktar) ilişki derecesi birçok araştırmalarla gösterilmiştir.

- Genel olarak, lipide çözünürlük membrandan geçişi kolaylaştırır. Ancak lipide çözünürlüğü son derece yüksek olan maddeler membranı geçme yerine, membranda yerleşmeye meyillidirler.
- Suda orta derecede çözünürlük geçişi kolaylaştırır. Ancak suda çözünürlüğü yüksek büyük bir molekülün ise membrandan geçişi her zaman çok düşüktür.
- Deriden geçiş için genellikle dağılım katsayısı 1 civarında olmalıdır.

Membranlardan Geçiş Şekilleri

- Toksik maddelerin membranlardan geçişi başlıca 4 ana mekanizma ile gerçekleşir.
 1. Pasif difüzyon (Basit difüzyon)
 2. Filtrasyon (Süzülme)
 3. Özel taşıma (Aktif taşıma)
 4. Endositoz ve ekzositoz

Solunum Yolu (inhalasyon) ile Absorbsiyon

- Solunum yolu ile gaz ve buharlar (sıvı maddenin gaz fazı), aerosol ve tanecikler absorbe olabilirler.
- Ksenobiyotiklerin akciğerlerden absorbsiyonu ile sistemik toksisitenin oluşması zehirlenmelerde sık görülen bir olaydır.
- CO zehirlenmesi, işleri nedeni ile endüstride silikozis, asbestozis gibi meslek hastalıkları havada bulunan toksik maddelerin (airborn zehirlerin) akciğerlerden absorbsiyonu veya bu organda birikimleri sonucu olmaktadır. Solunum yolu da denilen bu absorbsiyon şekli kimyasal savaşta (klor, fosgen, Lewisit, Clark I, Clark II, iperit, sarin, tabun) ve bazı yerlerde ölüm infazının yerine getirilmesinde (hidrosiyanik asit) kullanılan gazlarla önemli olmaktadır.

Aerosol ve taneciklerin (katı veya sıvı) solunumla absorpsiyonu da gaz ve buharlardan farklı olarak birçok faktörlere bağlıdır:

- Taneciklerin büyüklüğü,
- koagülasyonu ve sedimentasyonu,
- elektrik yükü ve difüzyon özellikleri
- solunan havanın hızı ve yön değişiklikleri

Solunum sisteminin koruyucu özelliği (solunum yolunu kaplayan mukoza, tüysel siliya) solunum yolundaki toksik maddenin %80'inin akciğerlerden uzaklaştırılmasını sağlar.

- Genel olarak çapları 5 μm (mikrometreden) büyük tanecikler burun ve yutak boşluğunda (nazofarenks bölgesinde) toplanır. Nazal (burun) boşlukta geçici olarak toplanan veya glottise hareket eden tanecikler daha sonra gastrointestinal yolla absorbe olabilirler.
- 2-5 μm büyüklüğündeki tanecikler akciğerde bronşiyollerde (trakeabronşiyal bölgede) toplanır.
- 1 μm ve daha küçük tanecikler ise akciğerin alveollerinden sistemik dolaşıma geçebilirler veya alveoler makrofajlar tarafından uzaklaştırılırlar.

- Airborn zehirlerin alveoler yüzeyden veya üst solunum yollarından absorpsiyonu ile toksik etki ortaya çıkar.
- Tanecikler üst solunum yollarında birikerek irritan etki gösterebilirler. Silikat, asbest ve kömür tozlarının bu şekilde birikimleri ile kronik fibrozis oluşur. Fagositoz olayı akut zararları önlediği halde kronik toksisiteye engel olamaz.

- Zehirlerin solunum yolu ile absorpsiyonu yakın çevremiz için önem taşır.
- Katı ve sıvı yakıtların yanması ile bacalardan, taşıt araçlarının egzozlarından çıkan çeşitli kimyasal maddeler arasında aerosol şeklinde birçok toksik maddeler bulunur.
- Bunlar arasında deney hayvanlarında kuvvetli kanserojen etkileri gözlenmiş olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) havada serbest veya katran (zifir) taneciklerine adsorbe olmuş şekilde bulunurlar ve inhalasyon yolu ile insan sağlığı için zararlıdırlar.

Deri Yolu ile Absorbsiyon (Perkutan yol)

- İnsan ve hayvanların ksenobiyotiklere maruz kalma yollarından birisi olan deri, çok katlı bir dokudur. Yetişkin bir erkek derisi ortalama 2 m² ye yaklaşan bir yüzeye sahip olup, vücudun en büyük organıdır. Vücut ağırlığının %20'sini oluşturur.
- Deri, birçok iyon ve sulu çözeltiler için geçirgen olmayan bir membrandır. Ancak birçok gaz, sıvı ve katı haldeki kimyasal maddeler az veya çok deriden absorbe olabilirler ve sistemik toksik etkilerini gösterebilirler.

- Son yüzyılda endüstriyel, tarımsal ve evde pek çok kimyasal maddenin kullanımı çevreyi kirletmekte ve dolaylı olarak insan sağlığını tehdit etmektedir.
- Potansiyel olarak bazı aktivitelerde, tüm cilt yüzeyi çeşitli kimyasallara maruz kalabilir (örneğin banyo yapma, yüzme gibi).
- Bazen de cilt kimyasallara kısmen maruz kalabilir (ev temizliği, endüstriyel veya tarımsal işlemler, gemicilik gibi).
- Deri toksik maddelere çok duyarlıdır. Bu yüzden ksenobiyotiklerin deriden geçişini önceden tespit edebilmek önemlidir.

- Toksik bir maddenin cilt yolu ile absorpsiyonu ya epiderm hücreleri, ter bezleri, yağ bezlerinden birini geçmesi veya kıl folikülleri içine girmesi sonucu oluşur.
- Cildin absorpsiyon yeteneğini azaltan tabakası stratum korneum'dur. Sıyrık, yanık ve yara sonucu bu tabaka ve epidermis kalkmış ise ciltten absorpsiyon artar.
- Cildin geçirgenliği şu sıraya göre azalır : skrotum > kulak arkası (mastoid bölge) > koltuk altı > saçlı deri > göğüs > ön kol > bacak
- Çevresel maruziyetin çok olduğu durumlarda baş, boyun ve koltuk altından absorpsiyon fazla olmaktadır.
- Deri yolu ile absorpsiyon çoğunlukla basit difüzyonla gerçekleşir.

- Paration gibi birçok organik fosfat yapısındaki insektisitler
 - sinir gazları (sarin, tabun, lewisit)
 - fenol ve türevleri,
 - striknin, nikotin gibi alkaloidler,
 - CCl_4 gibi çözücüler
 - radyoaktif izotoplar,
 - siyanür iyonları
- deri yolu ile absorbe olurlar.

- Deri yalnızca bir absorpsiyon yolu değildir. Özellikle yavaş absorbe olan maddelerin biyotransformasyona uğradığı ilk yerdir. Deride biyoaktivasyon cilt kanseri oluşumunda önemlidir.

Gastrointestinal Yolla Absorbsiyon

- Birçok çevre kirleticileri besin zinciri ile bu yoldan absorbe olurlar.
- Peroral yol, ilaç uygulaması için en sık kullanılan yoldur. Bu nedenle oral olarak uygulanan ilaçların toksisitesinde mide ve barsak yolu ile absorpsiyon önem taşımaktadır.
- Diğer taraftan çocuklarda görülen zehirlenmelerde, gastrointestinal yol yine önemlidir.
- Alveollere ulaşamayan airborne zehirler de sindirim sistemine geçebilirler.

- Bağırsaktan absorpsiyon, gastrointestinal sistemde en etkin yol olmakla beraber, özellikle toksik maddenin uzun süre midede kalması durumunda mideden de absorpsiyon olur.
- Gastrointestinal yolun pH'sı bölgelere göre büyük değişiklikler gösterir. Mide pH'sı 1-3 arasında iken bağırsak pH'sı 6'dır. Bu durum zayıf organik asit ve bazların absorpsiyonuna büyük etki gösterir.
- Alkol, nitrogliserin ve bazı steroid yapısındaki kimyasal maddeler yeteri derecede ağızda bekletildiklerinde ağız mukozasından absorbe olabilirler.

- Sindirim yolu tek katlı silindirik epitel hücreleriyle kaplı olup, çoğunlukla mukoza ile korunmuştur. Dolaşım sistemi bağırsağı çok yakından sardığı için bağırsak epitelinden geçen toksik maddeler kolayca kapilerlere geçerler, mide ve bağırsaktan venöz kana geçen madde, hepatik portal vene ve oradan da detoksifikasyon için karaciğere ulaşır.

Dağılım, Depolanma ve Translokasyon

- Kimyasal bir madde absorbe olduktan sonra vücut içinde dağılıma uğrar. Bu dağılım oldukça hızlı olmakla beraber, kimyasal maddenin hücre membranlarından geçme yeteneği, vücut komponentlerine olan ilgisine (affinitesi) bağlı olarak değişir.
- Vücut içinde dağılım sırasında özelliklerine göre vücudun belirli yerlerinde birikirler (kümülyasyon). Bu birikme toksik maddenin bölgede spesifik bir şekilde bağlanması veya yağdaki çözünürlüğü sonucu olabilir.

- Toksik madde birikim yerinde inaktif olup biyolojik etki göstermiyorsa, bu birikim yeri depolanma yeri demektir.
- Toksik etkinin görülmesi için toksik maddenin depo yerinden serbest hale geçerek etki yerine ulaşması gerekir.
- Örneğin kurşun kemik dokusunda, kemik yapısı içinde yer alarak inaktif şekilde depolanır. Toksik etkisini ancak serbest kurşun iyonu halinde kana geçerek gösterir.

Yağ dokusunda birikme

- Lipidde çözünen maddeler doğal olarak bu özellikleri nedeni ile yağ dokusunda birikirler. Klorlu hidrokarbon yapısındaki insektisitler (DDT), klorobifeniller başlıca yağlı dokularda toplanırlar. Etkilerini ise kanda gösterirler. Şişman kişilerde daha yüksek konsantrasyonda biriken bu maddelerin, ani zayıflama durumunda kana geçmeleri ile şiddetli toksik etki ortaya çıkabilir.

Kemikte birikme

- Birçok toksik madde, örneğin florürler, kurşun, stronsiyum, radyum, tetrasiklinler kemik dokusunda birikirler.
- Bazı maddeler için (kurşun ve tetrasiklinler) kemik sadece bir depo görevi yapmaktadır. Florür, kurşun ve stronsiyum iyonları kemik yapısını oluşturan hidroksil (OH^-) ve kalsiyum iyonları (Ca^+) ile yer değiştirme mekanizması ile kemikte birikmektedirler.
- Kurşun bağlanmış olarak kemikte inaktiftir.
- Florür toksik etkisini kemik dokusunda gösterir. Radyoaktif stronsiyum ve radyum alfa-radyasyonu nedeni ile kemikte osteosarkomlara neden olurlar.

Diğer dokularda birikme

- Toksik maddeler özelliklerine göre daha spesifik dokularda birikebilir.
- Örneğin bipyridilyum yapısında bir herbisit olan parakuat, akut zehirlenmelerde başlıca akciğerde toplanarak toksik etkisini bu organda gösterir.
- Arsenik sülfidril gruplarına ilgi gösterir, bu nedenle keratince zengin dokularda (tırnak, saç, kıl),
- iyot ve iyodürler tiroid bezinde birikirler.
- Karbonmonoksit özellikle kandaki hemoglobinin ile kompleks oluşturarak kanda birikir ve toksik etkisini bu şekilde gösterir.

Atılım

(İtrah, Eliminasyon)

- Absorbsiyon ve dağılıma uğrayan zehirler, metabolizmaları sonucu çeşitli yollardan organizmayı terk ederler.
- Böbrek en önemli atılım yoludur. Birçok toksik madde biyotransformasyonla polar metabolitler haline dönüşerek idrarla atılırlar. Örneğin benzen, fenol metabolitinin konjugatı halinde DDT ise polar metaboliti olan DDA (diklorodifenil asetik asit) şeklinde atılır.

- Böbrek dışında bazı toksik maddeler safra yolları ile de atılırlar.
- Akciğerler, gaz ve buharlar için (etil alkol, asetaldehit, CO gibi) önemli bir atılım yoludur.
- Tükürük, ter, göz yaşları ve süt de ksenobiyotiklerin ikinci derecede fakat bazı toksik maddeler için önemli (örneğin amfetaminlerin tükürük bezi ile, kanserojen aflatoksin metabolitlerinin sütle atılmaları) atılım yollarıdır.