

ORGANİK ÇÖZÜCÜLER

Prof. Dr. Benay Can Eke

ORGANİK ÇÖZÜCÜLER

- Organik çözücüler günlük yaşantımızda evlerde, endüstride, birçok işyerinde yaygın olarak kullanılan sıvı maddeleridir.

Nerelerde kullanılırlar

- 1) Çözücü (kauçuk, plastik maddeler, lak, vernik, boya gibi maddelerin eritilmesinde/ inceltilmesinde),
- 2) Ekstraksiyon Maddesi
- 3) Yapıştırıcı olarak
- 4) Antifiriz maddesi (otomobillerde),
- 5) Temizleyici
- 6) Kimyasal yapılarına bağlı olarak özel kullanma yerleri

Fonksiyonel Gruplarına Göre Organik Çözücülerin Sınıflandırılmaları

- ***Doymuş hidrokarbonlar:*** Metan, etan, propan, bütan
- ***Doymamış hidrokarbonlar:*** Etilen
- ***Siklik (halkalı) hidrokarbonlar:*** Sikloheksan
- ***Aromatik hidrokarbonlar:*** Benzen , toluen
- ***Klorlu hidrokarbonlar:*** Kloroform, Karbontetraklorür, trikloroetilen, perkloroetilen
- ***Alkoller:*** Etil alkol, metil alkol
- ***Aldehit ve ketonlar :*** formaldehit
- ***Asitler***
- ***Esterler***
- ***Aminler***

- Düşük molekül ağırlıklı
- Yanıcı-patlayıcı
- Düşük kaynama noktasına sahip
- Oda sıcaklığında buhar basıncı yüksek
- Uçucu
- Yağ / suda çözünürlük (dimetilsulfoksit- glikol eterleri)

Maruz kalmada önemli yollar

- İnhalasyon
 - Cilt
 - GI

- Etkileri hangi koşullardan etkilenir?
- Doz
- Maruz kalma süresi
- Bireysel faktörler

Merkezi Sinir Sistemi üzerine etkileri 1 :

- Başağrısı
- Bařdönmesi
- Yorgunluk
- Bilinç kaybı
- Ölüm

Merkezi Sinir Sistemi üzerine etkileri 2

- Uzun süreli maruziyette ;

Davranışsal değişiklikler:

- Duyu organlarında (görme, işitme)
- Hafıza (koordinasyon bozuklukları, konfüzyon)
- Duygusal (sinirlilik, huzursuzluk, depresyon)

Cilt üzerine etkileri;

- Allerji
- Dermatit

Solunum Sistemi üzerine etkileri;

- İritasyon

Diğer etkileri;

- Karaciğer toksisitesi (karbon tetraklorür, kloroform)
- Böbrek toksisitesi (glikol eterleri)
- Kalp (trikloroetan, CS₂)
- Madde bağımlılığı (glue snuffing- zamk koklama)
- Teratojenik

Kanser

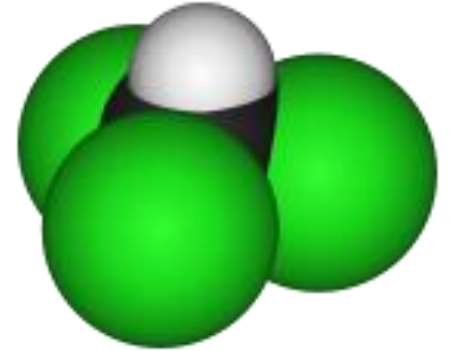
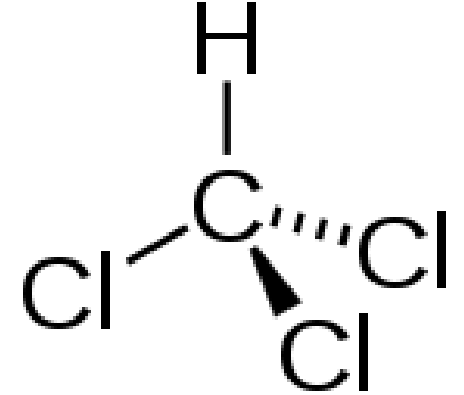
- Benzen- Grup 1
- Diklorometan – Grup 2B

Biyolojik İzleme

- İdrar
- Kan
- Soluk havası
- İş yeri ortamı havası

KLOROFORM

Kimyasal adı	triklorometan
Diğer adları	kloroform
Kimyasal formül	CHCl_3
Molekül ağırlığı	119.38 g/mol
Görünüm	renksiz sıvı
Yoğunluk	1.48 g/cm ³ , sıvı
Çözünürlük	0.8 g/100 mL (20 °C)
Ergime noktası	-63.5 °C
Kaynama noktası	61 °C



Kloroformun pratikte kullanılması **James Young Simpson** tarafından 9 Kasım 1847 tarihinde **doğum için** bir hastasında kullanmasıyla başlamıştır.

- Karaciğer toksisitesi nedeniyle 1900 yıllarda bu amaçla kullanımı terkedilmiş.
- Günümüzde; endüstriyel amaçlı kullanımı yaygın

Maruz Kalma, Dağılım

İnhalasyon

Deri

Oral

Absorbe olduktan sonra hızla kloroform yağlı dokularda , beyin, karaciğer, böbreklerde dağılır.

Yağ dokusu > beyin > karaciğer > böbrek > kan

KLOROFORMUN TOKSİK ETKİSİ

Kloroformun toksik etki gösterdiği başlıca organlar **merkezi sinir sistemi, karaciğer** ve **böbreklerdir.**

Bunun dışında **solunum, kardiovasküler** ve **gastrointestinal** sistemlerde de toksik etkisi gözlenmiştir.

METABOLİZMASI

Kloroform başlıca **karaciğerde** metabolizma olur ancak **böbrek** gibi diğer dokularda da metabolizma gerçekleşir.

METABOLİZMASI

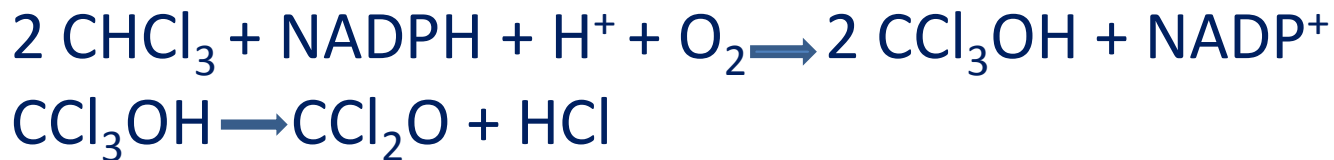
Düşük kloroform konsantrasyonlarında, metabolizma öncelikle CYP2E1 üzerinden yürür. Bu enzim seviyesi farklı kimyasallarla (Örn:alkol) indüklenmektedir.

Yüksek kloroform konsantrasyonlarında, metabolizma ayrıca CYP2B1/2 üzerinden de yürür.

METABOLİZMASI

Oksidasyon reaksiyonu

Oksijen varlığında ana ürün **triklorometanol**un dihidroklorinasyonu ile hızlı ve sabit bir şekilde oluşan **fosgen** gazıdır.



Redüksiyon reaksiyonu

Oksijen yokluğunda ana metabolit **diklorometil serbest radikalidir**.

Atılım

Kloroformun atılımı öncelikle akciğer yolu ile olur. Alınan kloroformun %90'ı akciğerler ile CO₂ şeklinde atılır. %0.01'lik kısmı ise idrar ile atılır.

Kloroforma devamlı tekrarlanan temaslar sonucunda, insanda yapılan postmortem doku örnekleri sonucunda kloroforma çok az seviyede rastlanmıştır. Çünkü atılımı ve metabolizması hızlıdır.

KLOROFORM/ KANSER ilişkisi

Kloroformun insanlarda potansiyel kanserojen olarak değerlendirilmesi için insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla ilgili **yeterli veri yoktur.**

Grup 2B (muhtemel karsinojen)

Hayvanlarda, kloroforma çeşitli maruz kalma yolları ile çeşitli türlerde **karaciğer** ve **böbrek** **tümörlerinin insidansında artış görülmüştür.**

Tedavi aşaması

semptomatik ve *destekleyici tedavi*
zehiri uzaklaştırma
spesifik tedavi yöntemleri

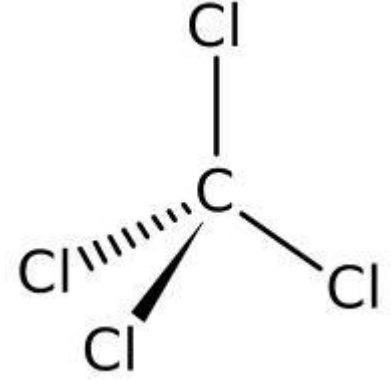
- Semptomatik ve destekleyici tedavi
- Kloroform buharından uzaklaştırma
- Hava yolunun açık tutulması
- O₂ desteđi verme

- Solunum,boşaltım,böbrek fonksiyonlarını destekleme
- Sıvı-elektrolit, asit-baz dengesi
- Mental durum
- Damar yolu açılması ve kan örneği alınması
- Klinik tanı(kanda kloroform tayini)

- Zehiri uzaklaştırma
- absorpsiyonunun geciktirilmesi
- organizmadan uzaklaştırılması
- nötralize edilmesi
- antidot kullanılması

KARBONTETRAKLORÜR

Kimyasal adı	Tetraklorometan
Diğer adları	karbontetraklorür
Kimyasal formül	CCl_4
Molekül ağırlığı	153.82 g/mol
Görünüm	renksiz sıvı
Yoğunluk	1.58 g/cm ³ , sıvı
Çözünürlük	0.8 g/100 mL (20 °C)
Ergime noktası	-22.6 °C
Kaynama noktası	77 °C



KARBONTETRAKLORÜR

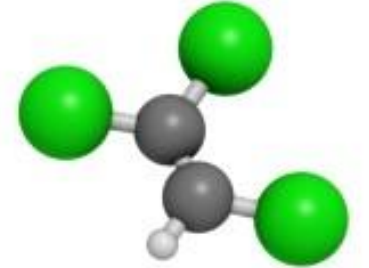
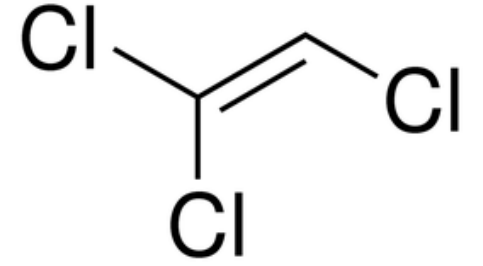
- Temizleyici ve yağ uzaklaştırıcı
- Yangın söndürücü
- Pestisit
- Antihelmintik
- Soğutucularda " freon propellant" kullanılmaktaydı.
- Günümüzde bu amaçlarla kullanımı kısıtlanmıştır.

- Yüksek lipid çözünürlüğü nedeniyle yağlı dokularda birikir(adipoz doku, karaciğer gibi) .
- Absorbe olan karbontetraklorürün büyük kısmı değişmeden akciğerlerle atılır.
- Geri kalan kısmı ise CYP 2E1 ile metabolize olarak biyoaktivasyona uğrayarak triklorometil radikalinin oluşumuna neden olur.
- Bu radikal; oksijenle reaksiyonu sonucu meydana gelen peroksil radikali de lipid peroksidasyonu başlatır.

- Toksisitesi
- Tedavisi
- Yapısal olarak kloroforma benzer.

TRİKLOROETİLEN

Kimyasal adı	Trikloroetilen
Diğer adları	Trilen, tri
Kimyasal formül	C_2HCl_3
Molekül ağırlığı	131.39 g/mol
Görünüm	renksiz sıvı
Yoğunluk	1.47 g/cm ³ , sıvı
Çözünürlük	0.1 g/100 mL (20 °C)
Ergime noktası	-73°C
Kaynama noktası	87 °C



İnhalasyon

Deri

Oral

Absorbe olduktan sonra hızla dokularda dağılır.

- **TCE** oksidatif metabolizma yolağı ile başlıca trikloroetanol, **trikloroasetik asit** ve trikloroetanol-glukuronid konjugatlarına dönüşür.
- TCE idrarla metabolitleri halinde ve akciğerle de değişmeden vücuttan atılır.

- Akut etkiler (İnhalasyon, oral)
heyecan, baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı
ve kusma koordinasyon bozukluğu ve uyuşukluk.
Koma, kardiyak aritmiler ve ölüm

Oral yolla maruziyette aynı zamanda dispepsi,
gastrit ve ishal

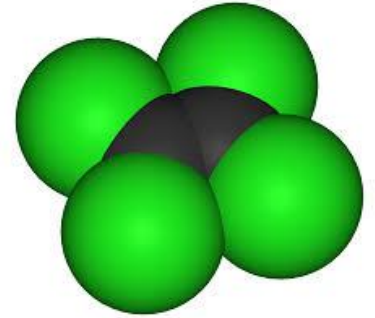
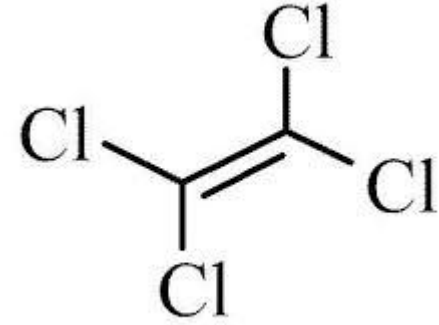
Dermal yolla maruziyette ; eritem ile birlikte
tahrişe neden olur.

- Uzun maruziyetlerde ; ciddi irritasyonlar

- ***Kronik maruziyet;***
- Nörolojik, karaciğer ve böbrek hasarları
- Kronik dermal maruziyet; dermatite neden olur.
- Grup 2A(büyük olasılıkla karsinojen)

TETRAKLOROETİLEN

Kimyasal adı	Tetrakloroetilen
Diğer adları	Perkloroetilen
Kimyasal formül	C_2Cl_4
Molekül ağırlığı	165.83 g/mol
Görünüm	renksiz sıvı
Yoğunluk	1.63 g/cm ³ , sıvı
Çözünürlük	150 mg/L (25 °C)
Ergime noktası	-19°C
Kaynama noktası	121 °C



- Kuru temizlemede, tekstil endüstrisinde, metal parçaların yağlarından arındırmada, boya ve leke çıkarmada ve kimyasal maddelerin sentezinde kullanılan klorlu hidrokarbon bileşimidir.

TCE ve PER kimyasal yapı açısından oldukları gibi toksikokinetik açıdan da benzerdir.

- Günümüzde kuru temizleme endüstrisinde yaygın olarak kullanılan tetrakloroetilen ve kullanımı daha sınırlı olan trikloroetilenin toksik etkileri, yeni ve daha sağlıklı, çevreye zarar vermeyen çözücülerin/tekniklerin geliştirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA) bu amaçla kuru temizlemeye alternatif olarak “*yaş temizleme*” yöntemini sunmaktadır . Yaş temizleme su ve deterjan kullanılarak , yeni teknoloji ile geliştirilen makinelerde yapılan ozon tabakasına hasar veren gazların oluşmadığı, yöntemler tercih edilmektedir. Kullanılan deterjanlar biyoçözünürdür ve atık sular arıtıldıktan sonra çevreye verilebilmekte, dolayısıyla insan ve çevreye olumsuz etkisi çok daha az olmaktadır.

KARBONDİSÜLFÜR

Kimyasal adı	Karbondisülfür
Diğer adları	
Kimyasal formül	CS ₂
Molekül ağırlığı	76.14 g/mol
Görünüm	renksiz sıvı
Yoğunluk	1.63 g/cm ³ , sıvı
Çözünürlük	0.22g /100 ml (22 C)
Ergime noktası	-111.6°C
Kaynama noktası	46.3 °C

- Karbondisülfür en çok viskos ipeği ve selofan imalatında kullanılır. Ayrıca, karbon tetraklorürün, ditiyokarbonatların, tiyosiyanatların ve ürenin imalatında, ziraatte depolanmış tahılların toprağının dezenfekte edilmesinde ve toprakta yuvalanmış hayvanların ödürülmesinde kullanılır. Ticari karbondisülfürün kokusu safsızlıktan ileri gelmekte olup, çürük [lahana](#) veya [yumurta](#) kokusuna benzer.

- Havada 30-60 ppm CS₂'e sık aralarla maruz kalma sonucu kişide baş ağrısı, baş dönmesi ve histerik davranışlar görülür.
- Bu belirtilere ilaveten mental bozukluk ve konfüzyon ise
- 330 ppm CS₂'e birkaç saat inhalasyon sonucu ortaya çıkar.
-
- Genel olarak 500 ppm üstündeki karbon sülfürün inhalasyonu sistemik toksik etkiye neden olur. 2000-4000 ppm CS₂ buharlarına birkaç saat maruz kalma ise manipsişik neşelenme, koma ve arkadan ölümle sonuçlanır.

- Karbon sülfür sıvı olarak gastrointestinal yol, mukozalardan ve deriden absorbe olabilir. Cilt ile temasta kuvvetli iritatan etki gösterir.
- Temas yerinde önce yanma hissi duyulur, ardından his kaybı olur.
- Kabarcıklar ve derin yanıklar oluşur. Cilde yakın sinir lifleri dejenerasyona uğrayabilir.

- Uzun zaman yüksek konsantrasyonda CS2'e maruz kalma organik beyin hasarı, perifer sinir sistemi bozukluğu, nörodavranış bozukluğu ve; görme ve işitme duyularının etkilenmesine neden olur. Ayrıca kardiyovasküler sistem de etkilenir.
- Uzun yıllar TLV düzeyi üzerinde CS2'e kronik maruz kalma ensefalopatiye neden olur. Buna bağlı olarak baş ağrısı, uyku bozukluğu, genel yorgunluk, duygusal değişiklikler gözlenir.
- CS2, merkezi sinir sistemi üzerine etkisi dışında, daha hafif derecede
- periferel nöropatiye de neden olur. Başlıca belirtiler bacaklarda
- kas ağrısı ve kramplar, parestezi ve ekstremitelerde kas zafiyeti şeklindedir.
- Karbon sülfürün diğer bir nörotoksik etki yeri gözdür.

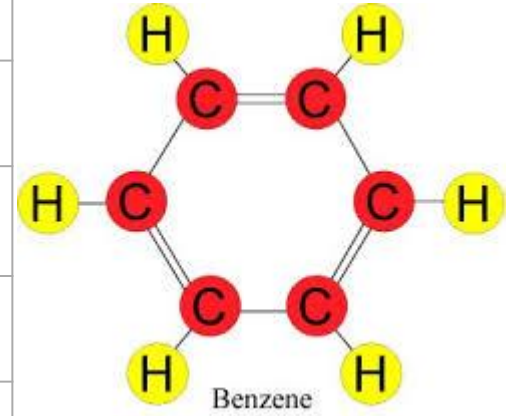
- **Karbon sülfüre maruziyetin biyolojik izlenmesi:**
- **a) Kanda CS₂ tayini:** Ancak bu yöntemin, maruziyet derecesini göstermede güvenilir bir izleme tekniği olmadığı gösterilmiştir.
- **b) İdrarda iyot-azid testi:** İdrarda, karbon sülfürün azid-iyot reaksiyonunu kataliz etmesine ve iyodun renginin kaybolma hızının ölçülmesine dayanır. Ancak bu testin duyarlık sınırın yüksek olduğu için, TLV(TWA) üstünde (50 mg/m³=15ppm) maruziyeti göstermek için uygulanabilir.
- **c) Spesifik metabolitlerinin tayini:** CS₂'ün metabolitlerinden 2-tiyotiyazolidin-4-karboksilik asidin idrarda tayininin biyolojik izlemede kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak bu metabolitin yarılanma süresi kısa olduğu için, idrar örneğinin hemen iş bitiminde alınması gerektiği önerilmektedir.
- **d) Antabus yöntemi:** CS₂'e çok duyarlı kişiler için Antabus yöntemi önerilmektedir. Bu amaçla CS₂'e karşı duyarlılığı i araştırılacak kişiye 0.5 g disülfiram (Antabus) oral yolla verilir. 4-5 saat sonra dietilditiyokarbamat (DDK) tayini yapılır, idrarla atılan DDK miktarı ile CS₂'e hassasiyet arasında ters bir orantı vardır. Genelde oral yolla 0.5 g Antabus verildikten sonra, idrarla 150 mg/g kreatinin üstünde DDK atılımı olan kişiler CS₂ üretimi yapılan işyerlerine alınır.

- **n-HEKZAN ve 2- HEKZANON**
- Endüstride kullanılan başlıca 6 karbonlu (heksakarbon) çözücülere n-hekzan, 2-hekzanon (metil n-bütil keton) ve siklohekzan örnek verilebilir. Bu organik çözücüler genelde endüstride "az zararlılar" arasındadır.
- Ancak aşırı maruziyette periferik nöropatiye neden olmaları nedeni ile son yıllarda dikkati çekmektedirler

- **n-hekzan ve 2-hekzanonun biyolojik izlenmeleri:**
- İdrarda başlıca metabolitleri olan 2,5-hekzandiol ve 2,5-hekzandion tayini yapılır.
- Ayrıca hekzana maruziyette, expirasyon havasında ve kanda da n-hekzan seviyesi ölçülür.

BENZEN

Kimyasal adı	Benzen
Diğer adları	Benzol
Kimyasal formül	C ₆ H ₆
Molekül ağırlığı	78.11 g/mol
Görünüm	renksiz sıvı
Yoğunluk	0.87 g/cm ³ , sıvı
Çözünürlük	1.79 g/L (15 °C)
Ergime noktası	5.5 °C
Kaynama noktası	80.1 °C



BENZEN

- Benzen, petrol ve kömür katranının yan ürünüdür.
- Benzen endüstride çözücü ve yapıştırıcı olarak,
- Sıvı ve katı yağların ekstraksiyonunda,
- Metal aletlerin yağlanması ve temizlenmesinde,
- Çeşitli kimya ve ilaç endüstrisinde, matbaacılıkta
- Geçmişte ucuz olduğu için kuru temizlemede (kaçak olarak) kullanılmakta idi.
- Akaryakıtta oktan sayısını arttırmak için (%20 oranında)
- Birçok aromatik bileşiklerin (anilin, boyalar, ilaçlar) çıkış maddesi olarak endüstride önemli bir yeri vardır

BENZEN

- **İnhalasyon** Deri Gi
- Absorbe olan benzen, başlıca yağlı dokularda, eritrositlerde, kalp ve iskelet kasında birikir.

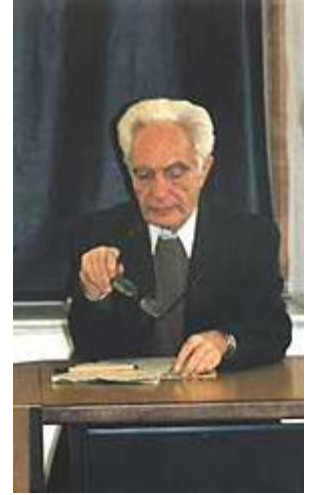
Akut maruziyet

Uyku hali ,baş dönmesi, deliryum, bilinç kaybı, solunum durması ve ölüm.

Kronik maruziyet

Kan tablosu üzerine önemli etkiler: anemi ve lösemi.

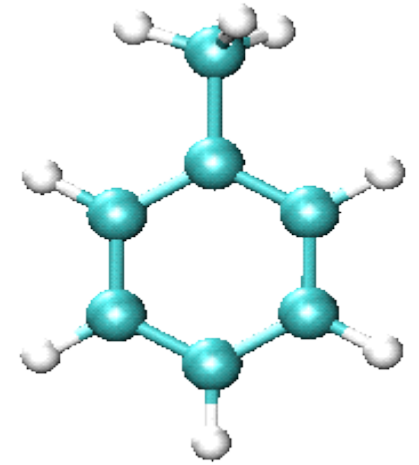
- **Muzaffer Aksoy, 1915-2001**
- 1952'de [hematolojide](#) uzmanlık için ABD'ye giderek [Boston](#)'da 'Blood' dergisinin kurucusu ve başyazarı William Dameshek'in klinik ve laboratuvarında kan alanında çalışmalar yaptı. 'Anti-fetal serum üretimi' üzerine yaptığı çalışmalar sonucunda yazdığı makalesi, 1955'te İsviçre'de bir bilim dergisinde yayımlandığında uluslararası tıp topluluğunda büyük yankı yarattı. Aksoy'un ayakkabıcılar üzerindeki istatistikî çalışmaları sonucunda [benzen](#)'in [lösemiye](#) yol açtığı gerçeği ortaya çıktı.
- Uluslararası alanda 150'den fazla makalesi olan Aksoy adına İstanbul Tabip Odası tarafından "Meslek Hastalıkları ve İşçi Sağlığı Ödülü" adlı bir ödül oluşturulmuştur. Kendi adına yazılmış, "*Bilime Adanmış Bir Ömür: Muzaffer Aksoy*" adlı bir kitap bulunmaktadır.



- **Kronik benzen zehirlenmesinde,**
- Hematolojik Bulgular- lökopeni, anemi
- Benzen ve metabolitlerinin tayini : İdrarda fenol tayini önemli bir kriterdir. Genel olarak fenolün idrarda 20 mg/L fazla olması, benzene maruz kalma göstergesi olarak kabul edilir.
- Fenol miktarı 100 mg/L olduğunda 8 saat süreli 30 ppm benzene (MAK değeri üstünde) maruz kalındığını gösterir.
- Ayrıca idrardaki anorganik sülfat/organik sülfat oranı ile inhale edilen benze miktarı arasında ilişki saptanmıştır.
- Normalde bu oran %85'tir.
- 40-75 ppm benzene maruz kalındığında %60;
- 75-100 ppm benzene maruz kalındığında %40;
- 100-200 ppm benzene maruz kalındığında ise %40'ın altına düşer
- Ekspirasyon havasında kanda ve idrarda benzen tayini

TOLUEN

Kimyasal adı	Toluen
Diğer adları	Toluol
Kimyasal formül	C ₆ H ₅ CH ₃
Molekül ağırlığı	92.1 g/mol
Görünüm	renksiz sıvı
Yoğunluk	0.9 g/cm ³ , sıvı
Çözünürlük	Suda çözünmez.
Ergime noktası	-94.5 °C
Kaynama noktası	110.6 °C



TOLUEN

- Endüstride boya, vernik, zambak, cila ve lâklarda çözücü olarak yaygın bir şekilde kullanılır. Ayrıca kimya endüstrisinde de kullanma yeri vardır.
- Benzenden farklı olarak toluen **hematolojik bozukluk yapmaz.**
- Kronik toluen inhalasyonunun (100-1000 ppm toluene 1-5 ay maruz kalma) karaciğer büyümesine, eritrosit ve lenfositlerin büyümesine yol açtığı gösterilmiştir. Ancak kemik iliği üzerinde önemli bir etkisi yoktur.

- **Zamk koklama alışkanlığı (Glue sniffing)**
- öfori , koma
- Etkileri etil alkol alışkanlığına benzer. İçinde toluen bulunan zamk buharlarını içine çekilmesi (inhalasyon) ile hallusinasyonlara, uygun olmayan antisosyal davranışlara neden olduğu gösterilmiştir.
- Uzun süre bu alışkanlığı olan kişilerde şiddetli hepatik etki ve böbrek yetmezliği

- **Metabolizma:**

%68'inin hippurik asit konjugatı şeklinde atıldığı
saptanmıştır.

MOBİLYA İŞÇİLERİNDE TOLUEN VE KSİLEN MARUZİYETİNİN BİYOLOJİK İZLENMESİ

N.Vural, Y.Duydu, R.Kahraman

Ankara Üniv.Ecz.Fak.Toksikoloji A.B.D., 06100 Tandoğan - Ankara

ÖZET

Bu çalışmada vernik ve cila yapan mobilya işçilerinde, tiner maruziyetinin biyolojik indikatörü olarak toluen ve ksilen metabolitleri araştırılmıştır. Bu amaçla, mobilya işçilerinin idrar örneklerinde (n=57) toluen metabolitleri olan hippürik asit (HA) ve o-kresol (o-kr), ksilen metaboliti olan m-metilhippürik asit (m-MHA) düzeyleri gaz kromatografisi yöntemi ile ölçülmüştür. Ayrıca, mesleksel olarak maruz kalmayan kişiler (n=30) kontrol grubu olarak seçilmiştir. Mobilya işçilerinde HA düzeyi 2.90 ± 0.04 g/g kreatinin, o-kr düzeyi 1.53 ± 0.07 mg/g kreatinin ve m-MHA düzeyi ise 1.80 ± 0.04 g/g kreatinin olarak saptanmıştır. Bulgular kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.01$) bulunmuş ve işçilerin 100 ppm civarında toluen ve ksilene maruz kaldığı yorumu getirilmiştir.