



TOKSİKODİNAMİ

Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ

Zehirli maddeler vücuttaki etkilerini

- Bazıları (*yakıcı asit ve alkaliler, etilenoksit, metaller, karbonmonoksit, nikotin, gibi*) **doğrudan,**
- Bazıları (*hekzan, karbontetraklörür, aflatoksinler, metilalkol, etilenglikol, siyanogenetik glikozitler gibi*) da **metabolitleri aracılığında** oluştururlar.

Geniş anlamda etkileri 2 şekilde olur

□ 1. Fiziksel etki

Bazıları (yağda iyi çözünenler), hücrelerin yaşamsal öneme sahip kısımlarında birikerek enzim sistemlerine özel olmayan bir etkiye neden olurlar.

Örnek: *Hidrokarbonlar, klorlu bileşikler, alkoller, eterler, ketonlar gibi hipnotik etkili ve anestezikler dahil bir çok bileşik*

inhibitör etkilerini bu yolla gösterir.

2. Kimyasal Etki

Çoğu zehir, hücrenin önemli öğeleriyle kimyasal yönde etkileşmeye girer.

En duyarlı enzimler, *hücre oksidasyonu (katalaz gibi) ve oksidatif fosforilasyonla (ATP sentezi-piruvat kinaz gibi)* ilgili olanlardır.

Enzimler etkin kısımlara sahiptir ve zehirler bu etkin kısımları işgal ederek enzimlerin normal substratla birleşmelerini engeller.

Sonuç

- Hücre ölümü ve kritik bir organın tahribi
- Normal fizyolojik işlevlerde biyokimyasal dengenin bozulması
- Bu etkiler akut toksisite veya kronik toksisite şeklinde ortaya çıkar.

Canlı için önem taşıyan yapılar

- Bir **enzim** veya **enzimin** bir parçası,
- Enzimlerin aracılık ettiği tepkimelere katılan **metabolitler**,
- **Reseptörler**
- Çeşitli maddelerin geçişine aracılık eden **taşıyıcı proteinleri**,
- **İyon kanalları**,
- **DNA, nükleik asitler veya diğer proteinler**

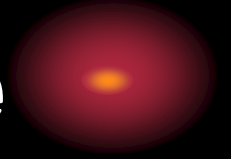
| Etki Şekli | Aracılık eden mekanizmalar |
|--------------------------------|--|
| Zehir-reseptör etkileşmesi | Nöromediyatör madde reseptörleri: Atropin, striknin, kürar, karbakol gibi |
| | Hormon reseptörleri: Zearalenon, östrojenik maddeler gibi |
| | Enzimler: Floroasetat, OF bileşikler, siyanür gibi |
| | Taşıt proteinler: Nitrit, karbonmonoksit, klorat gibi |
| Antimetabolitler | Kumarin türevleri, floroasetat |
| Hücre zarı görevinin bozulması | İyon akımı: Tetrodotoksin, saksitoksin, yerel anestezikler, organik klorlu ve piretroit insektisitler gibi |
| | Zar akışkanlığı: Organik çözücüler, uçucu genel anestezikler gibi |

OF bileşikler: Organik Fosforlu Bileşikler

| | |
|-------------------------------------|--|
| Enerji metabolizması | Oksidatif fosforilasyon kenetinin kırılması: Nitrofenoller, klorofenoller, mikotoksinler gibi |
| | Oksijen taşınmasının bozulması: Karbonmonoksit, hidrojen sülfür, nitritler gibi |
| | Sitrik asit döngüsü: Floroasetat gibi |
| | Glikojen metabolizmasının bozulması: Mikotoksinler gibi |
| Hücrede önemli moleküllere bağlanma | Enzim görevlerinin bozulması |
| | Lipit peroksidasyon: OF bileşikler, Okratoksin, parakuat gibi |
| | GSH tükenmesi |
| | Nükleik asitlerin görevinin bozulması |

| | |
|----------------------|---|
| Kelasyon | Çeşitli metallerin hücrelerde önemli proteinleri bağlaması gibi |
| Protein sentezi | Başta mikotoksinler olmak üzere çeşitli maddeler |
| Özel hücrelere etki | Tiroit bezinin etkilenmesi, bazı reseptörlerin tahribi gibi |
| Doğrudan doku hasarı | Yakıcı asit ve alkaliler gibi |
| Genetik hasar | Kanser oluşumu, mutajenik ve teratojenik etki gibi |

ZEHİRLENMELERİN NEDENLERİ, TANISI ve SAĞALTIMI



Zehirlenmelerin Nedenleri

- Doğal olarak bulunan veya
- İnsan ya da endüstriyel faaliyetler ile ortaya çıkan (antropojenik) zehirli maddelere

kasıtlı veya istenmeyen bir şekilde maruz kalmak.



Doğal olarak karşılaşılan zehirli maddelerin başlıcaları;

- * Yapısında zehirli madde bulunduran bitkiler,
- * Metaller,
- * Zehirli hayvanlar, böcekler

İnsan faaliyetleriyle (andropojenik) şekillenen zehirlenmeler;

- * Tarım zararlılarına karşı hazırlanan haşere mücadele ürünlerinin (insektisitler, fungusitler, yabancı ot ilaçları gibi) aşırı, hatalı ve kontrolsüz kullanılmaları,
- * Endüstriyel kirlenme,
- * Bozuk veya bulaşık yemlerin yedirilmesi,
- * İlaç vb maddeler

Tanı

- Olayın soruşturulması (Anamnez),
- Klinik belirtiler,
- Otopsi bulguları,
- Histopatolojik inceleme,
- Laboratuvar analizlerinden (kimyasal ve biyolojik) yararlanır.



Olayla ilgili soruşturma (Anamnez)

- ▶ Hayvanın barınağı (ahır, ağıl, kümes gibi),
- ▶ Gezindiği yer,
- ▶ Verilen yem veya su,
- ▶ Uygulanan ilaç,
- ▶ Çevrenin incelenmesi,
- ▶ Hayvan sahibi ya da bakıcısının bilgisine baş vurularak, tanıya yardımcı olacak bilgiler elde edilmeye çalışılır.

Sorular

- ▶ Hasta en son ne zaman normaldi?
- ▶ Başta görülüp şimdi görülmeyen belirti varmı?
- ▶ Hastalık birden mi ortaya çıktı yoksa yavaş yavaş mı gelişti?
- ▶ Çevrede (varsa) başka etkilenen hayvan varmı?
- ▶ Hastalık gelişmeden önce hayvan nerede duruyordu?

Sorular

- ▶ Hayvan daha çok içerde mi yoksa dışarıda mı duruyor?
- ▶ Hayvan nerelere gidebiliyor?
- ▶ Yem değişikliği yapıldı mı?
- ▶ Herhangi bir ilaçla temas etti mi?
- ▶ Rodentisit (Fare zehiri) kullanıldı mı?
- ▶ çevrede zehirli mantar var mı?
- ▶ çevrede zirai mücadele ürünü kullanıldı mı?

Klinik belirtiler

Hekimin doğrudan muayenesine ve hayvanın ölmesi durumunda hayvan sahibinden alınacak bilgilere dayanır (*Hayvan sahibinden alınan bilgi her zaman şüphelidir*)

- Enfeksiyon belirtileriyle karışabilir,
- Aynı maddeyle oluşan zehirlenmede her belirti her zaman görülmeyebilir,
- Her hayvanın zehire yanıtı değişken olabilir.

Bu nedenle klinik belirtilerin kıymeti zehirlenmelerde azdır
(Bazı tipik zehirlenme olayları dışında)

Klinik belirtiler

- **Anemi:** Bakır, kurşun, kadmiyum, molibden, talyum, aflatoksinler gibi.
- **Kan işeme:** Bakır, kurşun, klorat, tanen, kumarin gibi.

Klinik belirtiler

- **Kanın kahve renk alması:** Asetaminofen (parasetamol), asetanilit, benzokain, anilin türevleri, çinko, hidrojen sülfür, kloratlar, lidokain, metilen mavisi, nitrat-nitrit, sülfidler gibi.
- **Kanın kırmızı-pembe renk alması:** Siyanür, karbonmonoksit gibi.
- Ataksi ve konvulziyonlar ise pek çok durumda görülebilir.

Patolojik bulgular

- Otopside hiç bir lezyonun bulunmaması bile, birçok zehiri ihtimal dışı bırakması bakımından, bazen lezyonun bulunması kadar önemli olabilir. Örneğin ilaç zehirlenmesinde ölüm hemen şekillenmişse otopside dikkat çekici bir lezyon bulunmamaktadır (Örn.Barbitüratlar)
- Küçük hayvanlarda karşılaşılan **sarılık** karaciğer hasarına işaret eder; bu durumla fosfor zehirlenmesinde her zaman karşılaşılır.

Patolojik bulgular

- ◆ Siyanür ve karbonmonoksitle zehirlenmelerde mukozalar pembe-kırmızı, klorat ve nitrat-nitritle zehirlenmelerde kahve rengindedir.
- ◆ Dudak ve ağız çevresinde lezyon varsa, korozif maddeden şüphelenilir
- ◆ Yemek borusu ve mide mukozasında yanma lezyonları (koagülasyon nekrozları) varsa asidik maddeler; mukozalarda yumuşa ve soyulma varsa alkali maddeler şüphelidir

Laboratuvar analizleri

- Klinik belirtiler, anamnez ve ölüm ya da mecburi kesim sonucu yapılan otopsi muayenesiyle tanıya gidilemediği durumlarda veya konunun **hukuki bir yönünün (adli boyut)** olduğu hallerde laboratuvar analizlerine başvurulur.

Sağaltım

Zehirin;

- Emilmesinin veya daha fazla emilmesinin önlenmesi,
- Emilip dolaşıma geçen (varsa) özel etkili-sistemik antidotlarla etkisizleştirilmesi,
- Emilenin vücuttan atılmasının hızlandırılması ve
- Destekleyici sağaltıma başvurulabilir.



Sağaltım

Amaç; hiç zaman kaybedilmeksizin fizyolojik görevlerin yeterli bir şekilde sağlanmasıdır.

- Kolay soluk alıp vermenin sağlanması,
- Yapay solunum,
- Kalbe masaj yapılabilecek uygulamaların başlıcalarıdır.

Emilmenin veya tahrişin önlenmesi

- Yem ve suyla oluşmuşsa; hayvana verilen yem veya su değiştirilir,
- Hava yoluyla oluşmuşsa; hayvanın bulunduğu ortamdan uzaklaştırılır,

Bazen temiz havaya çıkarılma bile yeterli olabilmektedir.

Deriye bulaşma ile zehirlenme söz konusu ise;

- Zehirli maddeyle temas eden yerler bol suyla 15 dk süreyle yıkanır;
- Emilmeyi artırabilmesi sebebiyle, genellikle sabunlu veya deterjanlı suların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Ama, OF bileşikler ve asitlerle olan zehirlenmelerde veya yanıklarda sabunlu su iyi bir antidottur.

Herhangi bir maddenin göze bulaşması veya kaçması durumunda;

- Göz hemen ılık su veya fizyolojik tuzlu suyla 15-20 dk süreyle yıkanır; yıkama için alkali veya asit çözeltiler kullanılmaz. (Hayvanın kaşınmasının önüne geçilmelidir.)



Ağızdan alınarak oluşan zehirlenmelerde,

- Zamanında yetişilmesi kaydıyla (2-3 saat), kusabilen hayvanlar kusturulur (kedi, köpek ve gelincik). Çikolata ve çiğnenebilir maddelerle zehirlenmeler midede bezoar (*sindirim kanalında liflerin birleşmesiyle oluşan sert kitle, taş*) oluşturacağından 3 saatten sonra da kusturulabilir.
- Alkali, asit, petrol ürünleri ve korroziflerle zehirlenmelerde kusturma yapılmamalıdır.
- Kemirgenler (rodentler) kusamaz.
- Tavşanların mide duvarı incedir. Yırtılabilir.
- Kanatlı, at ve sığırlarda kusturma güvenli değildir.

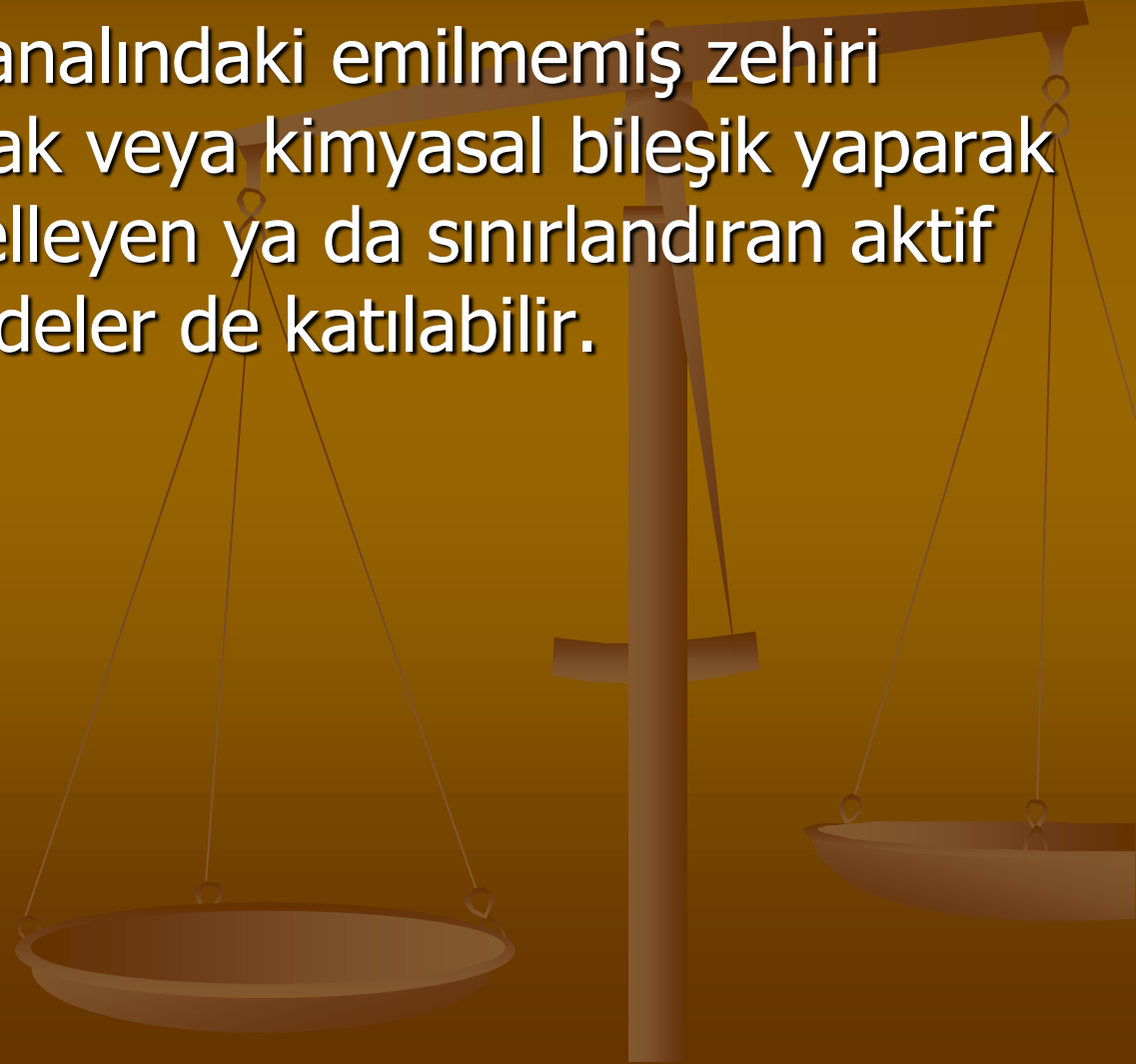
Ağızdan alınarak oluşan zehirlenmelerde,

Kusamayan hayvanlarda veya zehirin alınmasının üzerinden 3 saatten fazla geçmişse;

- Mide yıkanmasına,
- Yüzeyde tutucu-sarıcı-koruyucu (Sindirim kanalında etkili kimyasal antidotlar (çöktürücüler gibi),
- Sürgüt maddelerin verilmesine başvurulur.

Mide yıkaması

- Bu amaçla en çok su kullanılır;
- Suya sindirim kanalındaki emilmemiş zehiri yüzeyinde tutarak veya kimyasal bileşik yaparak emilmesini engelleyen ya da sınırlandıran aktif kömür gibi maddeler de katılabilir.



Çöktürücü maddeler

- Alkaloitleri çöktürmek için %0.01-0.1'lik **potasyum permanganat** veya %2.5-6'lık **tannik asit** çözeltileri, **demli çay** veya iyot çözeltisi (lugol çözeltisi veya iyot tentürü) kullanılabilir.
- Siyanürü çöktürmek için **sodyum tiyosülfat** ve **potasyum permanganat** karışımı.
- Okzalik asit için **kalsiyum tuzları**.
- İyot için **nişasta**.
- Beyaz veya sarı fosfor için **bakır sülfat**.
- Arsenik için **demir-3-hidroksit ve magnezi sütü** (magnezyum hidroksit) karışımı.
- Asitler için **kireç suyu, magnezyum oksit** veya **magnezi sütü** ve üniversal antidot;
- Alkaliler için **meyve öz suları, asetik asit, sirke** ve \leq %3 mineral asitler.

Yumuşatıcı-sarıcı-koruyucu maddeler

- Yumurta akı
- Süt-yoğurt
- Kaolin
- Pektin
- Bitkisel yağlar (zeytin yağı, pamuk tohumu yağı gibi)
- Selüloz türevleri (karboksimetilselüloz, metilselüloz)
- Şekerler (pekmez, bal, glikoz, laktoz, nişasta, malt, un, keten tohumu müsilajı).

Sürgütler

- Sodyum sülfat, Magnezyum sülfat gibi tuzlu sürgütler.
- Hint yağı, zeytin yağı, sıvı parafin gibi yağlı sürgütler.
- Organik fosforlu, klorlu ve karbamatlar gibi yağda kolay çözünen pestisitlerden ileri gelen zehirlenmelerde sadece **tuzlu sürgütler**; tanen gibi suda çözünen maddelerle olan zehirlenmelerde de **yağlı sürgütler** kullanılmalıdır.
- Sürgüt maddelerin verilmesinden önce veya sürgütlerle beraber yüzeyde tutucu maddelerin de verilmesi yapılan sağaltımın başarısını artırır.



Tablo: Dekontaminasyon için yaygın olarak kullanılan maddeler

| İlaç | Kullanım amacı | Dozaj |
|------------------------------|-----------------------|---|
| %3 Hidrojen peroksit | Kusturma | Köpek : Ağızdan 1-5 ml/kg, 10 dk içinde kusma olmazsa tekrarlanır (toplam 50 ml'yi geçmemelidir). Geçerse gastrit oluşur. (Kedilerde önerilmez) |
| Apomorfin | Kusturma | Köpek: 0.03 mg/kg IV veya 0.04 mg/kg IM. 6 dk içinde kusma olmazsa tekrarlanır. Yine olmazsa hidrojen peroksit uygulanır. Kedilerde kullanılmaz. |
| Ksilazin | Kusturma | Kedi: 0.44 mg/kg Kİ (5 dk içinde kusma oluşur). Köpeklerde kalp bloku ve hipotansiyon nedeniyle önerilmez. |
| Aktif kömür | Adsorpsiyon | Bütün hayvanlarda: Suyla karıştırılarak (1 g aktif kömür 5 ml su) ağızdan 1-4 g/kg, gerekirse 4-6 saatte bir tekrarlanabilir. |
| Sodyum veya magnezyum sülfat | Sürgüt | Köpek: Aktif kömür bulamacıyla 5-25 g miktarında karıştırılıp verilir Kedi: Aktif kömür bulamacıyla 2-5 g miktarında karıştırılıp yalnız bir kez verilir. |
| Sorbitol | Sürgüt | Aktif kömür formülasyonlarında bulunur. Eğer tek başına verilecekse %70'lik sorbitol ağızdan 1-2 ml/kg miktarında verilir. (memeli, kanatlı ve reptillerde) |
| Polietilen glikol | Bağırsak lavajı | Hayvanlardaki dozu bilinmiyor. Ancak çocuklarda saatte 20-40 ml/kg miktarında rektal akıntı temizlenene kadar verilir. (En iyisi su veya sabunlu su kullanmak) (Kanatlılarda bağırsak lavajı önerilmez) |
| Sodyum bikarbonat | İdrar alkalileştirici | Her 3-4 saatte bir 1-2 mEq/kg verilir; amaç idrar pH'sını 7 veya daha yukarıya çekmektir. |
| Amonyum klorür | İdrar asitleştirici | Köpek: Ağızdan 100 mg/kg günde 2 kez. Kedi: Ağızdan 20 mg/kg günde 2 kez. |

Özel antidotlar (Sistemik antidotlar)

Sistemik etkili antidotlar etkilerini:

- ◆ Zehirli maddeyle birleşip etkisiz hale getirerek (arsenikle zehirlenme için dimerkaprol, kurşunla zehirlenme için Ca,Na₂-EDTA kullanılması gibi),
- ◆ Zehirli maddenin zehirsiz metabolite çevrilmesini hızlandırarak (siyanürün tiyosiyanata çevrilmesi gibi),
- ◆ Hayati öneme sahip yerler veya reseptörler için zehirle yarışmaya girerek (pıhtılaşmayı engelleyen maddelerle zehirlenmelerde vitamin K₁ kullanılması gibi),
- ◆ Zehirin etkisine aracılık edecek reseptörleri kapatarak (Ake'in etkinliğini engelleyen maddelere karşı atropin kullanılması gibi) vb etki şekilleriyle gösterirler.

| Zehirli madde | Antidot |
|--|---|
| Amitraz | <i>Atipamezol (Köpek dozu: 50-200 µg/kg KI) Yohimbin (Köpek dozu: 0.1 mg/kg KI veya DI)</i> |
| Organik fosforlu | <u>Atropin</u> (mg/kg dozu: Kedi, köpek 0.2-2; sığır 0.5; <i>at 0.22- toplamı 65 mg'ı geçmemeli; ¼'ü DI geri kalanı DA veya KI</i>) + <u>Pralidoksim klorür</u> (Kedi, köpek 20 mg/kg, günde 2-3 kez, ilk doz KI veya yavaş DI, sonrakiler KI veya DA; Sığır %20'lik çözeltisi 25–50 mg/kg, yavaş DI ve günde max. 100 mg/kg; At 20-35 mg/kg yavaş DI ve 4-6 saat sonra tekrarlanabilir) |
| Karbamat insektisit | Sadece atropin verilir. Pralidoksim verilmez |
| Serotonin artışına neden olan ilaçlar [venlafaksin (Effexor®), paroxetine HCl (Paxil®) ve fluoxetine HCl (Prozac®), ile gıda takviyesi için satılan 5-hidroksitriptofan gibi] | Siproheptadin Köpek: 1.1 mg/kg iyileşene kadar her 8 saatte bir (oral) |
| Kalp glikozitleri | Digoksin Fab fragmenti (Digibind) Her 4 ml flakon, 0.5 mg digoksin tutar. Doz (flakon sayısı)= Serum digoksin kons (ng/mL) × Vücut ağır(kg)/100 |

| Zehirli madde | Antidot |
|----------------------------------|------------------------------|
| Siyanür | Sodyum nitrit |
| Kolekalsiferol (vitamin D3) | Kalsitonin , Pamidronat |
| Etilen glikol | Etanol (%20) veya Fomepizole |
| Antikoagulan rodentisitler | Vitamin K1 (Fitonadion) |
| Nitritler, kloratlar | Metilen mavisi |
| Opiyoitler (Morfin, kodein gibi) | Nalokson |
| Asetaminofen (Parasetamol) | <i>N</i> -Asetilsistein |

| Zehirli madde | Antidot |
|---|--------------------------------|
| Demir | Desferoksamin mesilat |
| Benzodiyazepinler | Flumazenil |
| Yerel anestezikler, verapamil, propranolol, moksidektin (lipofilik ilaçlar) | Damar içi lipid emulsion (%20) |
| Permetrin (kedi), metaldehit, striknin ve tremorjenik mikotoksinler | Metokarbamol |

Vücuttan atılmayı hızlandırmak

- ◆ İdrarın pH'sı değiştirilerek veya zorunlu işetme ile zehirli maddelerin vücuttan atılması hızlandırılabilir; bunun için de önemli olan zehir veya metabolitinin böbreklerden atılıyor olmasıdır.
 - Zorunlu işetme Dİ yolla sıvı uygulanması veya güçlü işeticilerin (furosemid, bumetanid gibi) verilmesiyle başarılabilir.
 - İdrar pH'sının değiştirilmesi de genellikle zorunlu işetme ile birlikte uygulanır.
- ◆ Zayıf bazik ve asidik maddelerin atılması idrarın pH'sına bağımlılık gösterdiğinden, bu durumdan fazlaca etkilenirler.

Vücuttan atılmayı hızlandırmak

- **İdrarın alkalileştirilmesi** ile atılmaları hızlanan zayıf asidik maddeler: Salisilatlar, barbitüratlar, sülfonamidler, tetrasiklinler, fenilbutazon, okratoksinler ve kumarin türevi pıhtılaşmayı engelleyici maddelerdir.
- **İdrarın asitleştirilmesi** ile atılmaları hızlanan zayıf bazik maddeler: Amfetaminler, nöroleptikler, efedrin, opiyoitler, teofilin, kinidin gibi.

İdrarın; Asitleştirilmesi için kullanılan maddeler.

- * **Amonyum klorür** (ağızdan, bölünerek 150-200 mg/kg).
- * **Fizyolojik Tuzlu su** (%0.85 çözelti şeklinde 10 ml/kg).
 - * **Askorbik asit.**
 - * **Metiyonin.**

Alkalileştirilmesi için kullanılan maddeler.

- * **Sodyum bikarbonat** (2-4 mEq/kg dozda 15 dk arayla).
- * **Sodyum laktat** (1/6 molar laktat çözeltisi halinde 15-30 ml/kg; laktatlı ringer çözeltisi halinde 100-120 ml/kg).
- * **Asetazolamid** kullanılır.

İdrar söktürücü olarak
Furosemid (ağızdan ve parenteral olarak 0.5-5
mg/kg),
Mannitol (Dİ yolla 1-2.2 g/kg/saat),
Etakrinik asit,
Klorotiyazitler kullanılabilir.

Belirtilere yönelik destekleyici sağaltım

- ▶ MSS'ni uyaran maddelere karşı yatıştırıcı veya çırpınma önleyicilerin,
- ▶ Özellikle solunum merkezi olmak üzere, MSS'nin baskı altına alınması hallerinde solunum, kalp ve MSS uyarıcılarının,
- ▶ Çok vb durumlarda, Őokun tipine göre, sağaltım uygulamalarının,
- ▶ Anemi vb durumlarda, kemik iliğini uyaranlar da dahil, ilgili maddelerin kullanılması bu türden uygulamaların başlıcalarıdır.