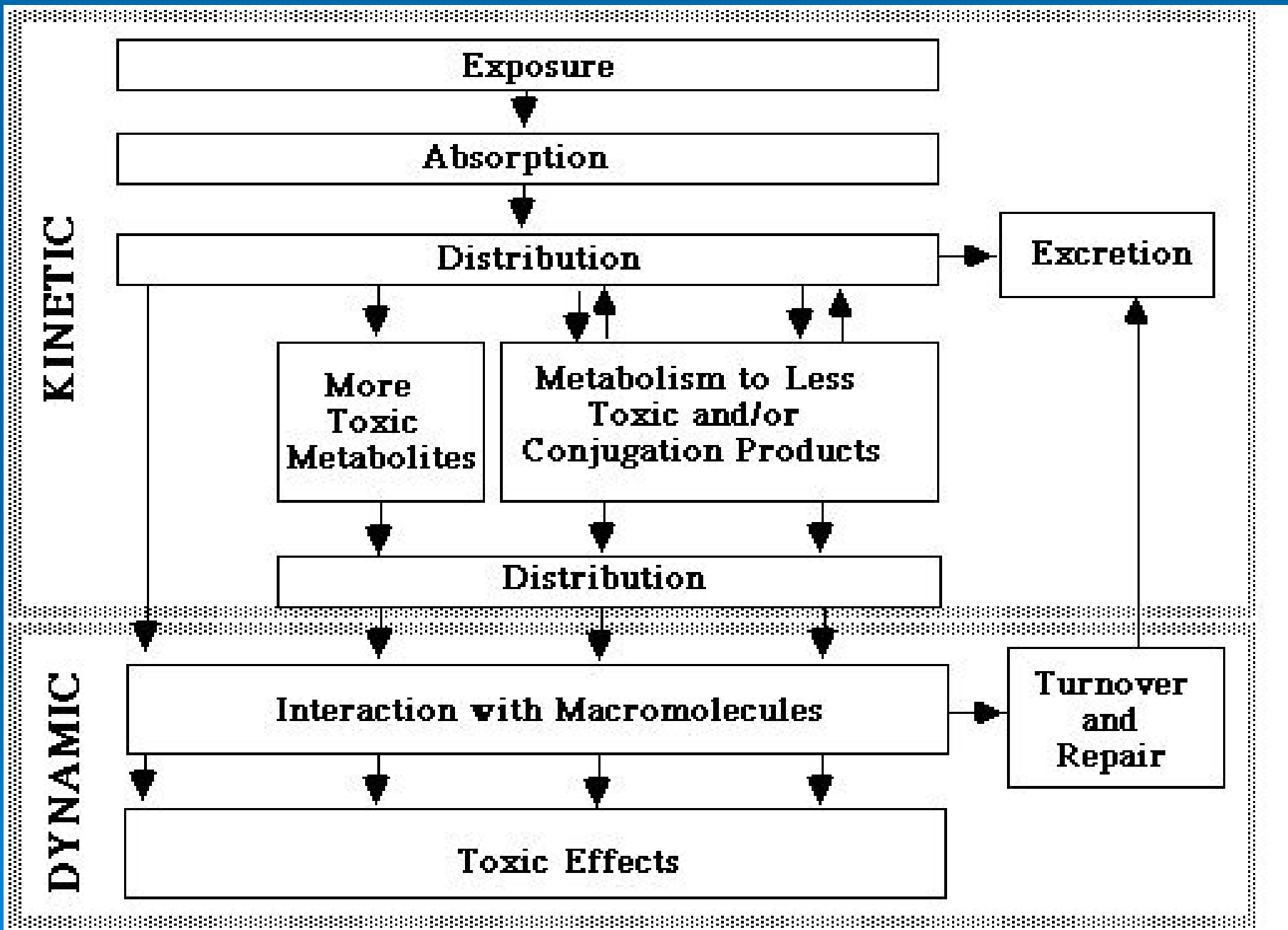


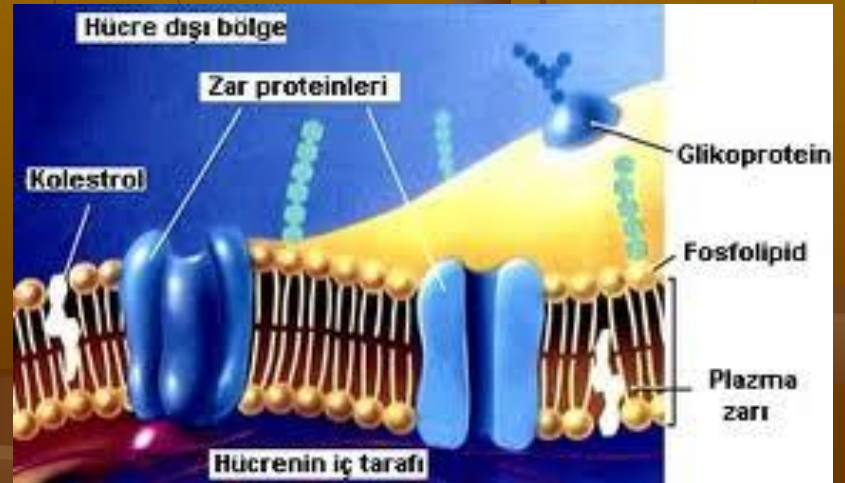

TOKSİKOKİNETİK

PROF. DR. AYHAN FİLAZİ



Emilme

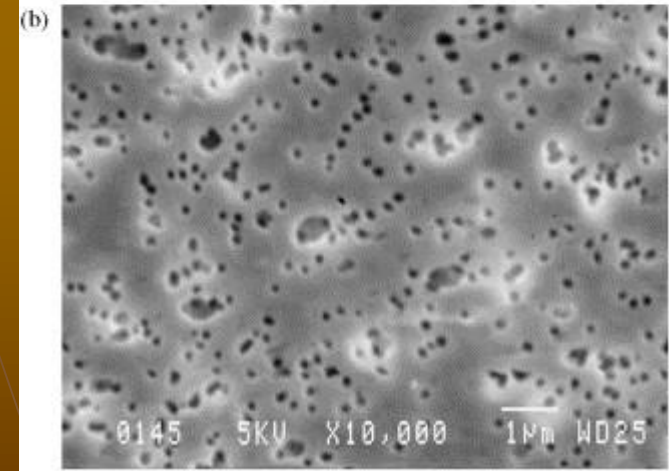
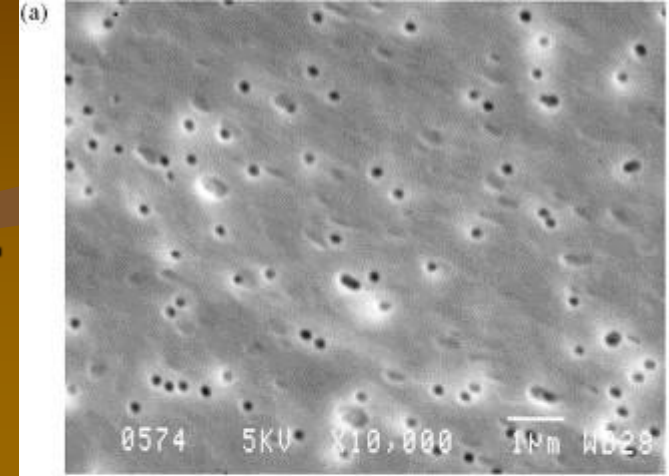
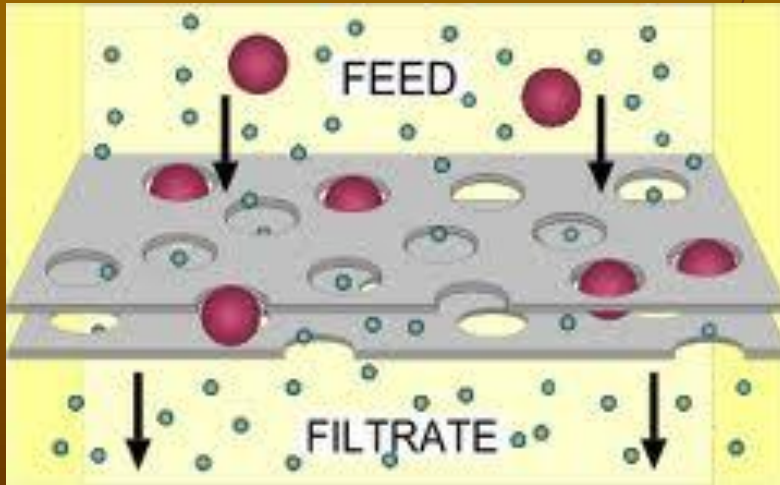
- Zehirlerin uygulandıkları yerden biyolojik zarları geçip sistemik dolaşıma girmeleri **emilme** olarak tanımlanır.
- Etki noktası veya yerlerine fosfolipit yapısındaki biyolojik zarları geçerek ulaşırlar.



Emilme şekilleri

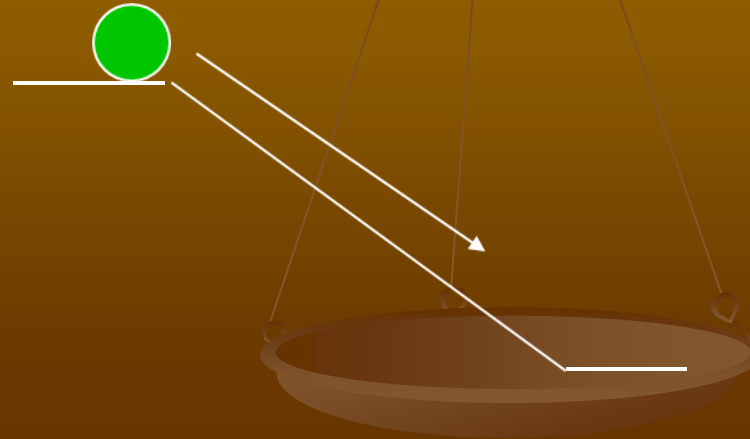
■ 1. Filtrasyon (süzülme):

Küçük moleküllü maddeler, hücre zarındaki porlardan süzülerek geçebilir. Bu olay zardaki porların yoğunluğuna bağlıdır. (Etanol ve üre gibi)



Emilme şekilleri

- 2. Basit difüzyon: En çok gerçekleşen olaydır.
- Çok yoğun ortamdan az yoğun ortama bir geçiş olur.
- Enerji gerektirmez.
- Molekül yağda çözünmelidir
- Molekül iyonize olmamalıdır.



Emilme şekilleri

■ 3. Aktif taşıma

- Zarda özel bir taşıyıcı gerekir.
- Taşınmanın gerçekleşmesi için metabolik enerji gerekir
- Doyurulabilir bir işlemdir.
- Tek yöne doğru olur
- Taşınma metabolik zehirlerle engellenebilir



Çizgili kas hücrelerinin canlılığını sürdürebilmesi için Ca (kalsiyum) yoğunluğu doku sıvısından 30 kat fazla olmalıdır. Bu eşitsizlik sadece aktif taşıma ile sağlanmaktadır.

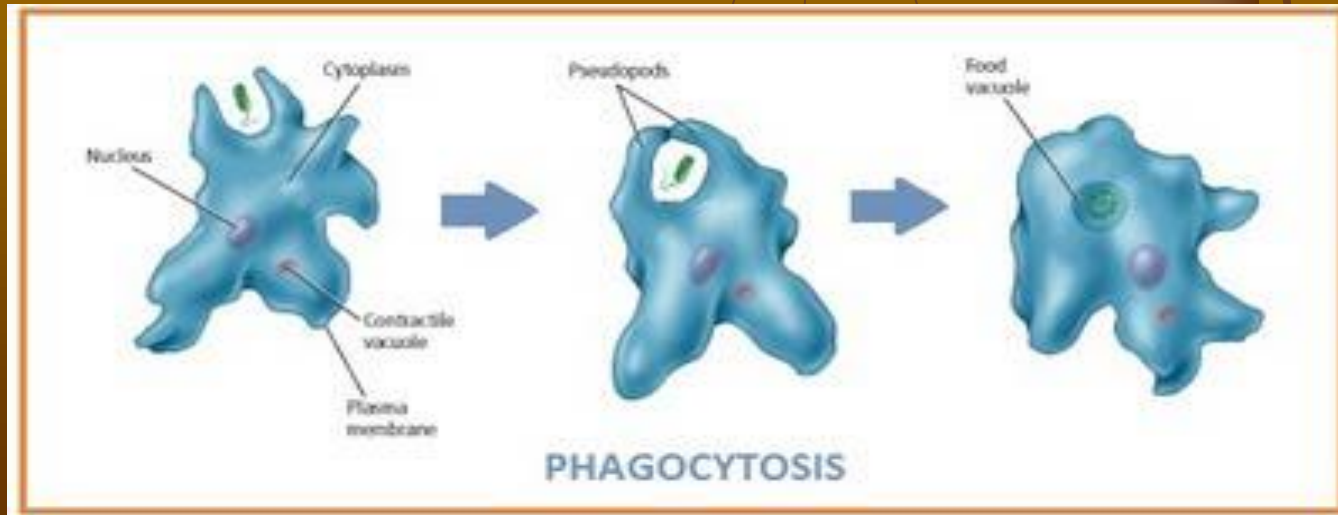
Emilme şekilleri

- 4. Kolaylaştırılmış difüzyon
 - Zarda özel bir taşıyıcı gerekir.
 - Konsantrasyonun yüksek olduğu tarafa olur
 - Doyurulabilir
 - Metabolik enerji gerekmez.
 - İki yönlü çalışabilir

Endojen maddelerle ve doğal besin maddeleri (veya bunlara benzeyen yabancı maddeler)- Örnek: glikozun hücre içine girmesi kolaylaştırılmış difüzyonla olur, ama mide mukozasından geçişi veya proksimal böbrek tubül hücrelerinden atılması aktif transportla olur.

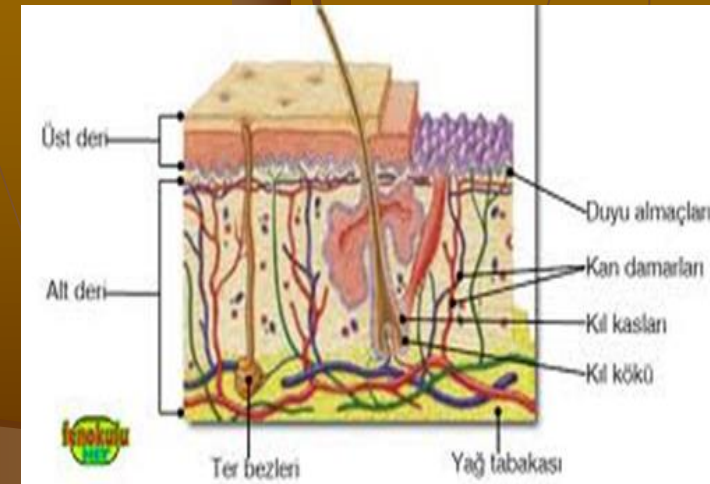
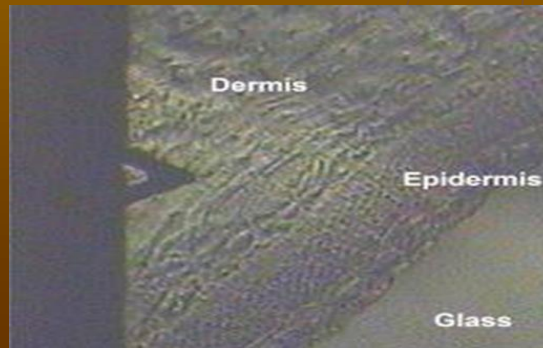
Emilme şekilleri

- 5. Fagositoz/pinositoz: Küçük kütleli moleküllerin (sıvı veya katı) hücreler tarafından yutulması anlamına gelir. Atılma ise ekzositozla açıklanır. Örnek: Uranyum dioksit ve asbest gibi çözünmeyen maddelerin akciğerlerle emilmesi



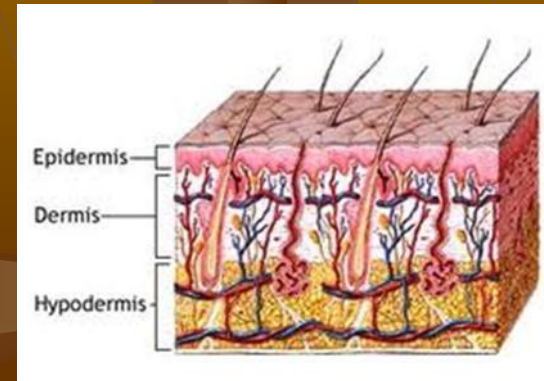
Deriden emilme

- Kimyasal maddelerin deriden emilmesi için taşınması gereken özellikler;
 1. Kimyasal madde deriye uygulandığında taşıt maddede çözünmüş olmalıdır.
 2. Epidermisin kalın keratin tabakasına penetre olabilmelidir.
 3. Epidermisin alt hücrelerinden kan damarlarına yayılabilmelidir.



Deriden emilme

- Deri, birçok maddeyle temasa gelirse de, son derece az geçirgendir. Çünkü;
 - Ölü hücrelerin dış katmanda olması,
 - Zayıf kanlanma ve
 - Epidermisin keratin tabakası
- Ancak hasarlı ve yangılı deriden birçok madde kolayca emilir.



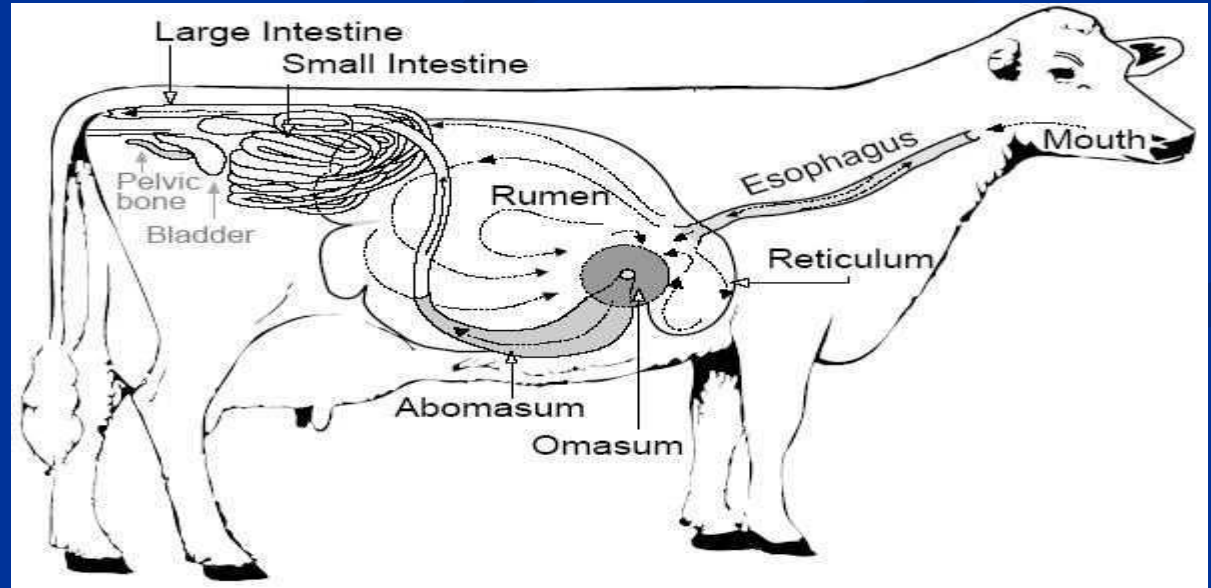
Deriden emilme

- Yağda iyi çözünen maddeler, yağlı çözelti veya emülsiyonların emilmesi kolaydır.
- Polar (*üzerinde negatif ve pozitif yük taşıyan*) ve küçük molekül ağırlıklı maddeler de deriden emilerek zehirlenmeye sebep olabilir.

Nikotin, dieldrin, karbontetraklörür, paratiyon, klorprifos, permetrin ve bazı sinir zehirleri (sarin, tabun vb) sağlam deriden kolayca emilip zehirlenme yapabilirler.

Sindirim kanalından emilme

- Zehirli maddelerin emilip dolaşıma geçmelerinde en önemli yoldur.
- Tüm kısımlarından emilim olursa da, en çok gerçekleştiği yer ince bağırsaklardır. (İnce bağırsak uzunluğu ergin sığırdada 40, ergin koyunda 24-25 m'dir)
- Gevişenlerde rumen ve retikulum, etçillerde mide, gevişenler dışındaki otçullarda kalın bağırsaklardan da emilme olur.



Sindirim kanalından emilme bakımından maddenin

- Molekül büyüklüğü, şekli ve konsantrasyonu,
- Birlikte verildiğinde diğer maddelerle veya yem ya da gıdayla etkileşmesi,
- Formülasyonu ve farmasötik şekli,
- Hayvan türleri arasında sindirim sisteminin şekil ve görev yönünden farklılığı,

Sindirim kanalından emilme bakımından maddenin

- Mide-bağırsak hareketleri, boşalma süresi ve salgıları,
- Sindirim kanalı içeriğinin sıvısı ve osmolaritesi,
- Sindirim kanalındaki mikrobiyal faaliyet,
- Mide-bağırsak mukozasındaki epitel hücrelerin bütünlüğü,
- İçeriğin geçiş süresi gibi etmenler önemlidir.

Sindirim kanalından emilme

- Maddenin zayıf asidik veya bazik olduğu durumda iyonize olmamış halde bulunmasını kolaylaştıran durum veya yerler emilmesini de önemli ölçüde hızlandırır.
- Zayıf asidik bileşikler mideden (pH 1-2), bazik olanlar ise bağırsaklardan (pH 7-8) daha kolay emilir.



Sindirim kanalından geçiş

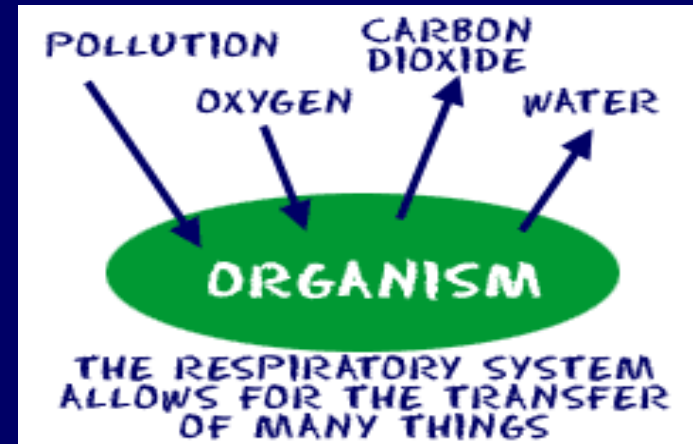
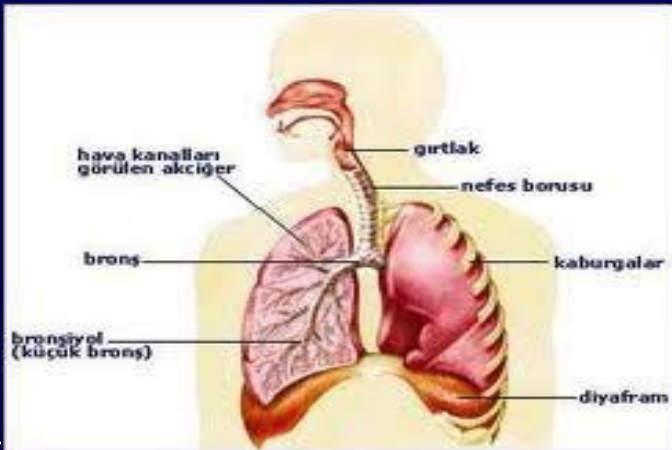
- ◆ Zehirlerin önemli bir kısmı sindirim kanalını pasif taşıyınma, çok azı etkin taşımayla geçer.
- ◆ Kadmiyum ve krom %1-1.5, manganez %4, kurşun %10, civa %2 emilir.
- ◆ Birkaç yüz ve hatta bin Å çapındaki katı maddeler de (polistiren, lateks gibi) sindirim kanalından pinositoz ile emilirler.

Solunum yoluyla emilme

- Yoğun damarlaşma ve kan debisinin yüksek olması sebebiyle, solunum yolları mukozası geniş bir emme alanı oluşturur.
 - Gaz (karbonmonoksit, kükürtdioksit, amonyak gibi),
 - Buhar (benzen, karbontetraklorür vb sıvı uçucu maddeler),
 - Aerosol (silika vb) halindeki sıvı ve katı tanecikler solunum yollarından hızlı ve kolay şekilde emilebilirler.
 - Küçük moleküller alveol zarında 5-10 Å çapındaki deliklerden veya yağda kolay çözünenler pasif difüzyonla emilirler.

Solunum yoluyla giriş

- Solunum havası ile alınan parçacıkların;
 - %25'i geri çıkarılır,
 - %50'si üst solunum yollarında tutulur,
 - %25 kadarı alt solunum yollarına ulaşır.



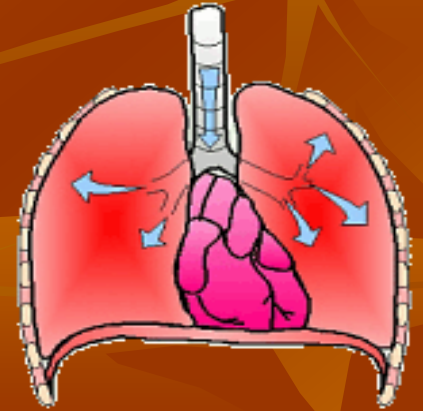
Solunum yoluyla giriş

Aerosollerde bulunan tanecik çapı emilme ve solunum yollarının çeşitli kısımlarında tutulma bakımından önemlidir.

- $\geq 5 \mu\text{m}$ tanecikler genellikle **naso-farengeal bölgede**,
- $2-5 \mu\text{m}$ çapındaki tanecikler **trakea-bronşiyolar bölgede** tutulur.
- Sadece $\leq 1 \mu\text{m}$ olan tanecikler **alveoler kısma** geçebilirler ve pinositozla emilir.

Solunum yoluyla giriş

- Asbest lifleri bu şekilde girerek akciğer dokusunda yıllarca kalır; fibroz ve tümoral oluşumlara sebep olur.
- Kurşun parçaları ($0.25 \mu\text{m}$) gibi küçük boyutlu maddeler emilerek dolaşıma girerler.

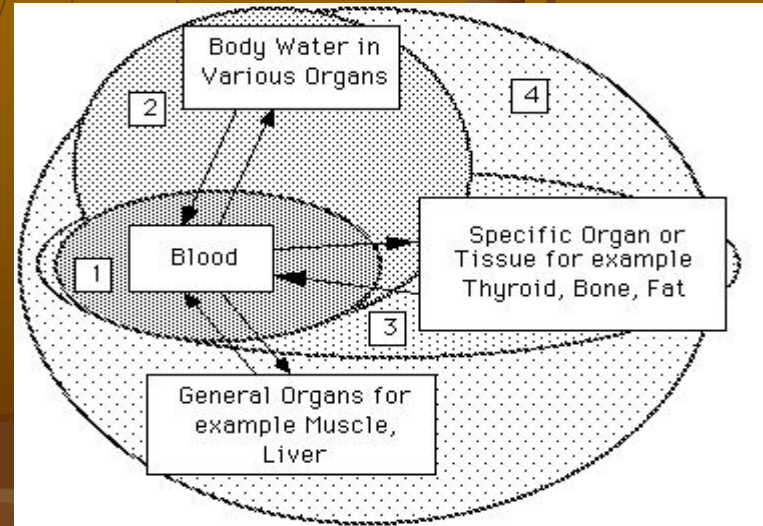


Parenteral yollarla emilme:

- Damar içi yol, zehirin emilme basamağının atlanarak doğrudan kan dolaşımına verilmesidir.
- Periton içi yol, zengin peritoneal ve mezenterik kan dolaşımı ve periton boşluğunun yüzey alanının geniş olması nedeniyle hızlı emilime yol açar. Ama madde başlıca portal dolaşımla emilir ve önce karaciğerden geçmek zorundadır.
- Deri altı ve kas içi verilen zehirler genellikle daha yavaş emilirler ama doğrudan sistemik dolaşıma katılırlar.
- Süspansiyon şeklinde hazırlanan kimyasal maddeler çözelti şeklinde hazırlananlardan daha yavaş emilirler.

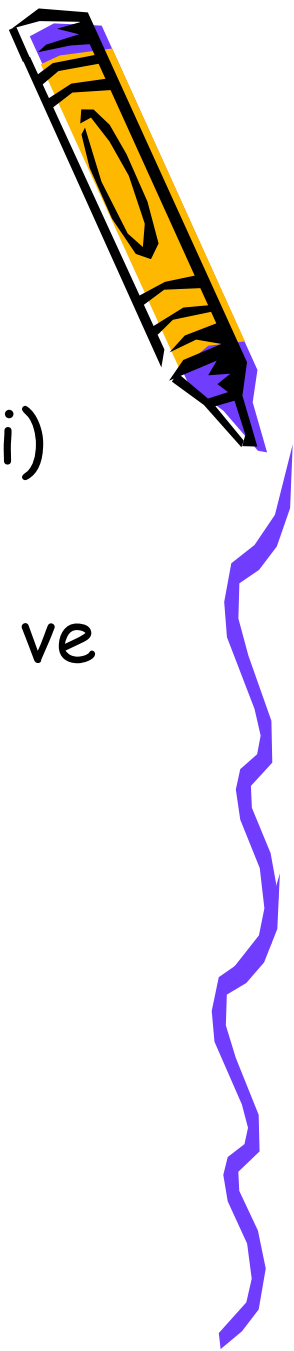
Dağılma ve Birikme

- Zehirler ağızdan ve Pİ verildiklerinde emilmeyi takiben karaciğere uğradıktan ve diğer yollarla verilenler de dolaşıma girdikten sonra vücutta dağılırlar.
- Dağılım, oldukça hızlı gerçekleşmekle birlikte, maddelerin biyolojik zarları geçebilme özelliği ve çeşitli yapılara olan ilgisine göre önemli derecede değişebilir.



Dağılma

- Bazı maddeler (dekstran, suramin gibi) sadece plazmada,
- Bazıları (siyanür, bromür gibi) plazma ve hücreler arası sıvıda,
- Bazıları da (alkol, üre gibi) tüm vücut kesimlerinde dağılırlar.



Dağılma ve Birikme

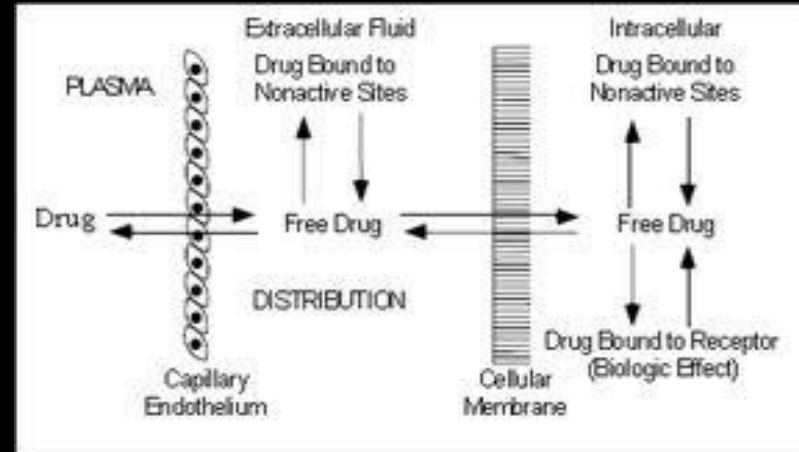
- Dağılma ve bazı doku veya organlarda birikme, BT ve atılmada olduğu gibi, bir maddenin zehirliliğini önemli şekilde etkileyebilir.

Dağılımı etkileyen faktörler

- Molekül büyüklüğü.
- Kan ve doku proteinlerine ilgi ve bağlanma biçimi.
- Vücutta uğranılan değişiklik.
- Plazma ve çeşitli vücut kesimleri arasındaki pH farkları (plazma 7.4, BOS 7.3, süt 6.5-6.8, böbrek tubül sıvısı 5-8, normal doku-organlar 7-7.4, yangılı doku-organlar 6-7),
- Vücutta bulunan çeşitli doğal engeller.
- Doku veya organlardaki kan akımı ve perfüzyon hızı.
- Atılma yolları.

Kanda dağılma

Dolaşımına giren zehirli madde moleküllerinin bir kısmı serbest halde bulunur, önemli bir kısmı plazma proteinlerine genellikle gevşekçe bağlanarak taşınır.



Plazma proteinleri

Zehirli maddelerin bağlandığı ve taşındığı başlıca plazma proteinleri.

- Albümin,
- α 1-asit glikoprotein,
- Transferrin,
- Seruloplazmin
- α - ve β -lipoproteinler,
- Plazma gama-globulin

Albümin

- Plazma proteinlerinin yaklaşık yarısını oluşturur (MA 67.000).
- Albümin moleküllerinde bulunan az sayıdaki bağlanma noktasına (insan ve sığırlarda aspartik asitin N-ucuna) farklı yapıda birçok **zayıf asidik madde** bağlanabilir.



α 1-asit glikoprotein

- Genellikle bazik maddeleri bağlayan bir proteindir.
- Yanık, cerrahi girişimler, romatizma, kanser, yaralanma ve bulaşıcı hastalıklar sırasında proteinin ve bağlanan maddelerin oranı yükselir.



Diğer proteinler

- α - ve β -lipoproteinler; vitaminler, kolesterol, DDT, steroid hormonlar gibi yağda kolay çözünen maddelerin taşınmasında önemlidir.
- **Transferin** demirin,
- **Seruloplazmin** bakırın taşınmasında görevlidir.
- Plazma gama globülinleri ise immünolojik reaksiyonlarda özel olarak görev yapan antikorlardır.

Doku kesimlerine dağılıma

- Kalp glikozitleri, plazmaya göre kalp kasında 15-30, çizgili kaslarda 10-15 kez daha fazla miktarda bulunur.
- Dioksin, PCB'ler, PBB'ler organik klorlu insektisitler yağ dokuda,
- Karbonmonoksit alyuvarlarda hemoglobine,
- Siyanür *stokrom oksidazda* Fe^{+3} 'e,
- Kadmiyum karaciğer ve böbrekte metallothioneine (%30 sistein içeren 6.500.000 molekül ağırlığında protein) bağlanır.

Dağılıma

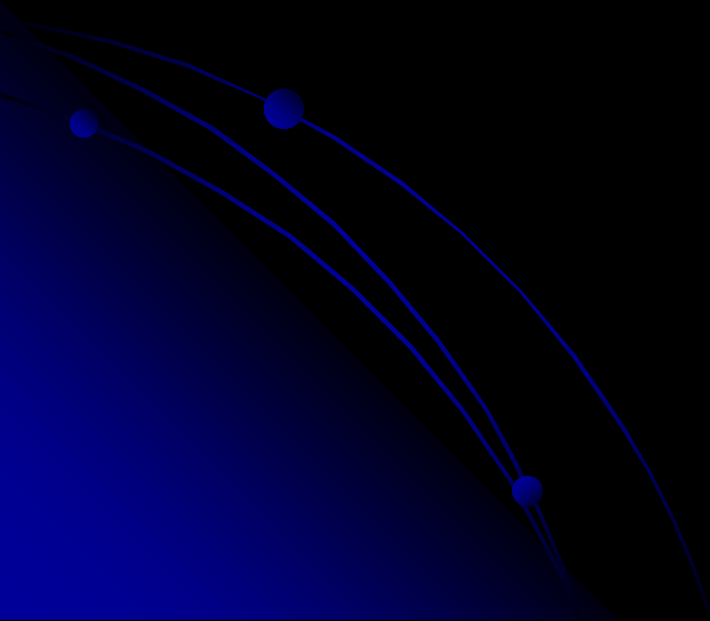
Yağda iyi çözünen maddelerin (fenitoin, organik klorlu bileşikler, dioksinler gibi),

- Dağılım hacimleri çok büyüktür.
- Tüm vücut kesimlerine girerler,
- Yağ dokuda özellikle birikirler;
- Dağılım hacmi büyük olan maddelerin yarı-ömürleri ve dolayısıyla etki süreleri de uzundur.

Dağılıma

Dağılım hacmi küçük maddeler (karbenisilin, aminoglikozidler, tbokurarin gibi)

- Plazma ve hücre dışı sıvılarda (HDS) iyi dağılırlar; hücrelere ve beyine zor girerler.
- Yarı ömürleri kısadır.



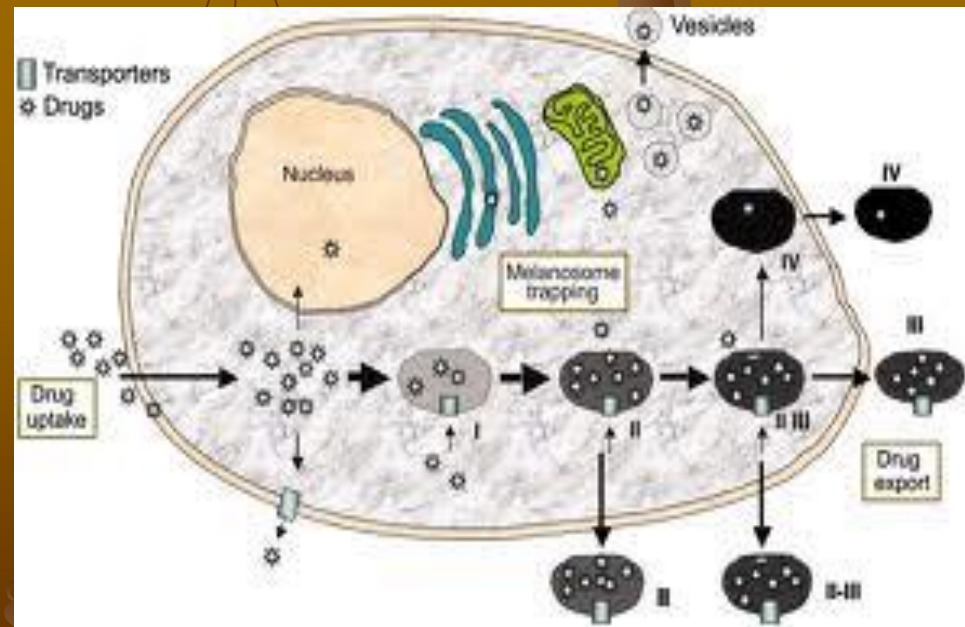
İyon tuzağı

- Vücuda giren herhangi bir madde, iyonlaşmasına elverişli olan kesimde daha yüksek yoğunlukta toplanır.
- pH dağılım hipotezine göre gerçekleşen durum **iyon tuzağı** olarak bilinir.
- Bazik maddeler pH'nın düşük, asidik olanlar yüksek olduğu tarafta toplanır.



Depolanma (Birikme)

- Başta maddenin fiziko-kimyasal özellikleri olmak üzere, birçok faktör bazı maddelerin bazı doku ve organ kesimlerinde diğerlerine göre daha yüksek yoğunluklarda bulunmalarına sebep olur.



Depolanma (Birikme)

- Varfarin, salisilatlar, digitoksin ve fenilbutazon plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır.
- Organik klorlu insektisitler, PCB'ler, PBB'ler, dioksinler, tiyopental, dibenamin yağ dokusunda,
- Tetrasiklinler, kurşun, flor ve stronsiyum kemik dokusunda,

Depolanma (Birikme)

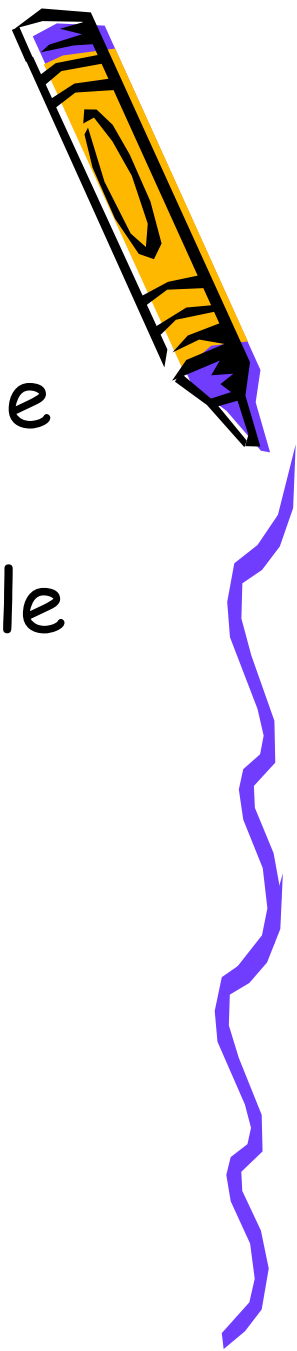
- Arsenik, altın, gümüş, civa ve grizeofulvin deri, tırnaklar, kıl gibi keratinli yapılarda,
- Kalp glikozitleri kalp kası ve çizgili kaslarda,
- Demir ve diğer metaller retikulo endotelyal sistemde daha yüksek düzeylerde birikirler.

Vücutta Uğranılan Değişiklikler (Biyotransformasyon)

- Yağda kolay çözünenler vücutta önemli ölçüde değişikliğe uğrarken, kısmen ester bileşiklerin hidrolizi dışında, suda kolay çözünenler pek değişikliğe uğramazlar.
- Değişiklikler vücutta, başlıca karaciğerde olmak üzere, enzimler aracılığında gerçekleştirilir; değişikliklere **biyotransformasyon (BT)** adı verilir.

Biyotransformasyon

- BT sonucu zehirli maddeler genellikle etkisiz veya zayıf etkili, suda kolay çözünen ve vücuttan hızla atılan şekle sokulur (biyo-etkinsizleşme, biyoinaktivasyon, detoksifikasyon)



Biyotransformasyon

- Zehirler vücutta bazen kendilerinden daha etkin metabolitlere veya ara yapılara çevrilirler (*biyoetkinleşme*).

Örg kodeinden şekillenen morfin, nitroprussiyattan oluşan siyanür ve tiyosiyanat ana bileşiklerden daha etkindirler.

Biyoeetkinleşme sonucu zehirli metabolitler de şekillenir; kloroformdan fosgen, metilalkolden formik asit ve formaldehid şekillenmesi

BT'a giren enzimler

◆ BT'a katılan enzimler

- Karaciğer (en fazla)
- Akciğer,
- Böbrek,
- Sindirim kanalı ve burun mukozası,
- Göz, beyin, deri, adrenal bezler, pankreas, dalak, kalp, testisler, plazma, alyuvarlar, lenfositler, trombositler, yumurtalıklar, plasenta vb yerlerde bulunurlar.

BT yolları

İlaç, zehir ve diğer maddelerin BT yolları genellikle dört grupta toplanır. Bunlar;

- Yükseltgenme (oksidasyon),
- İndirgenme (redüksiyon),
- Kopma (hidroliz) ve
- Birleşme (sentez, konjugasyon) tepkimeleri

FazI Tepkimeler

FazII tepkimeler

İlaç, zehir
vb madde

Yükseltgenne

İndirgenne

Kopma

Metabolit

Birleşne

Birleşne

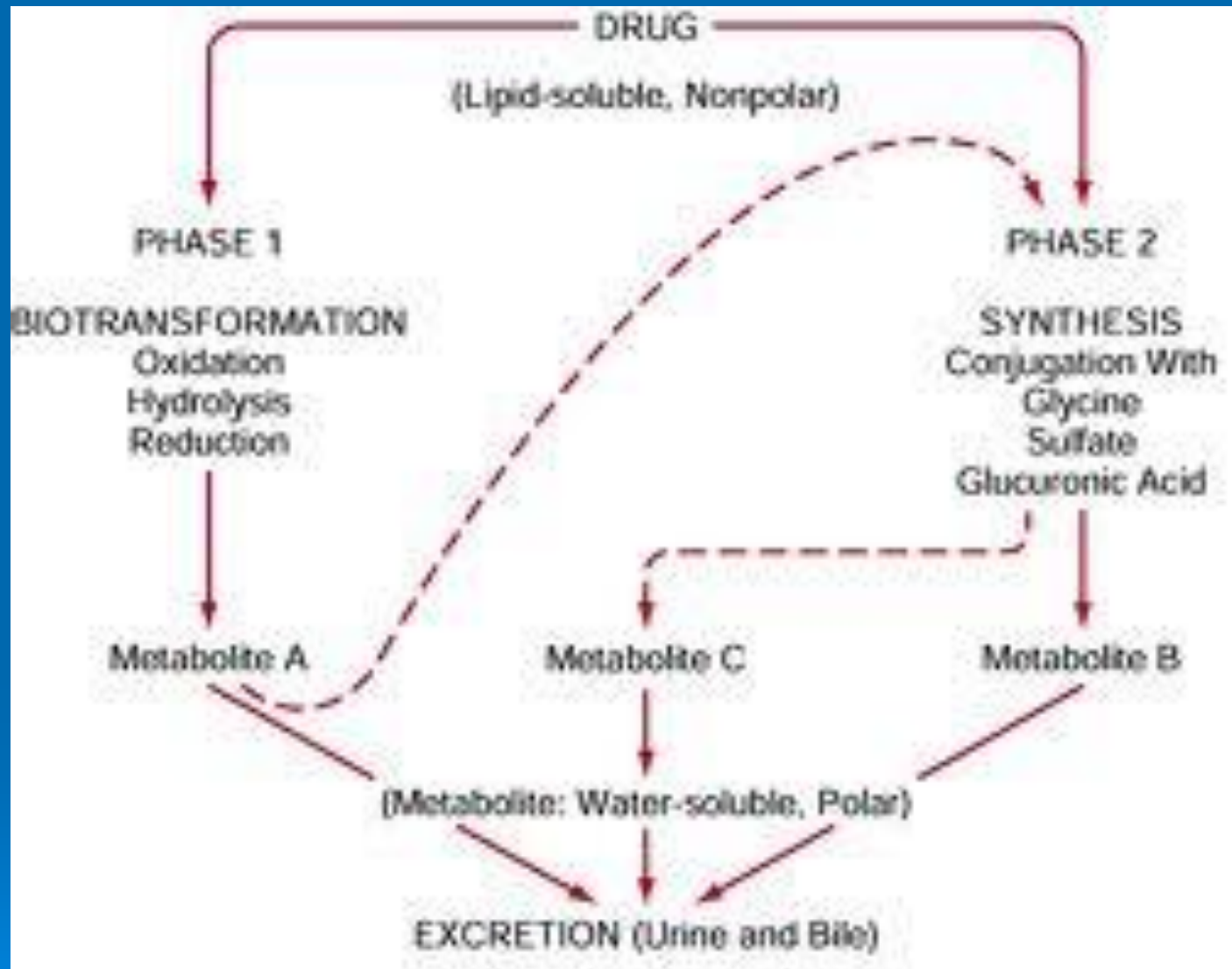
ürünleri

Atılma

Yağda çözünürlükten

Suda çözünürlüğe





Biyotransformasyon

- Türler arasında fark vardır,

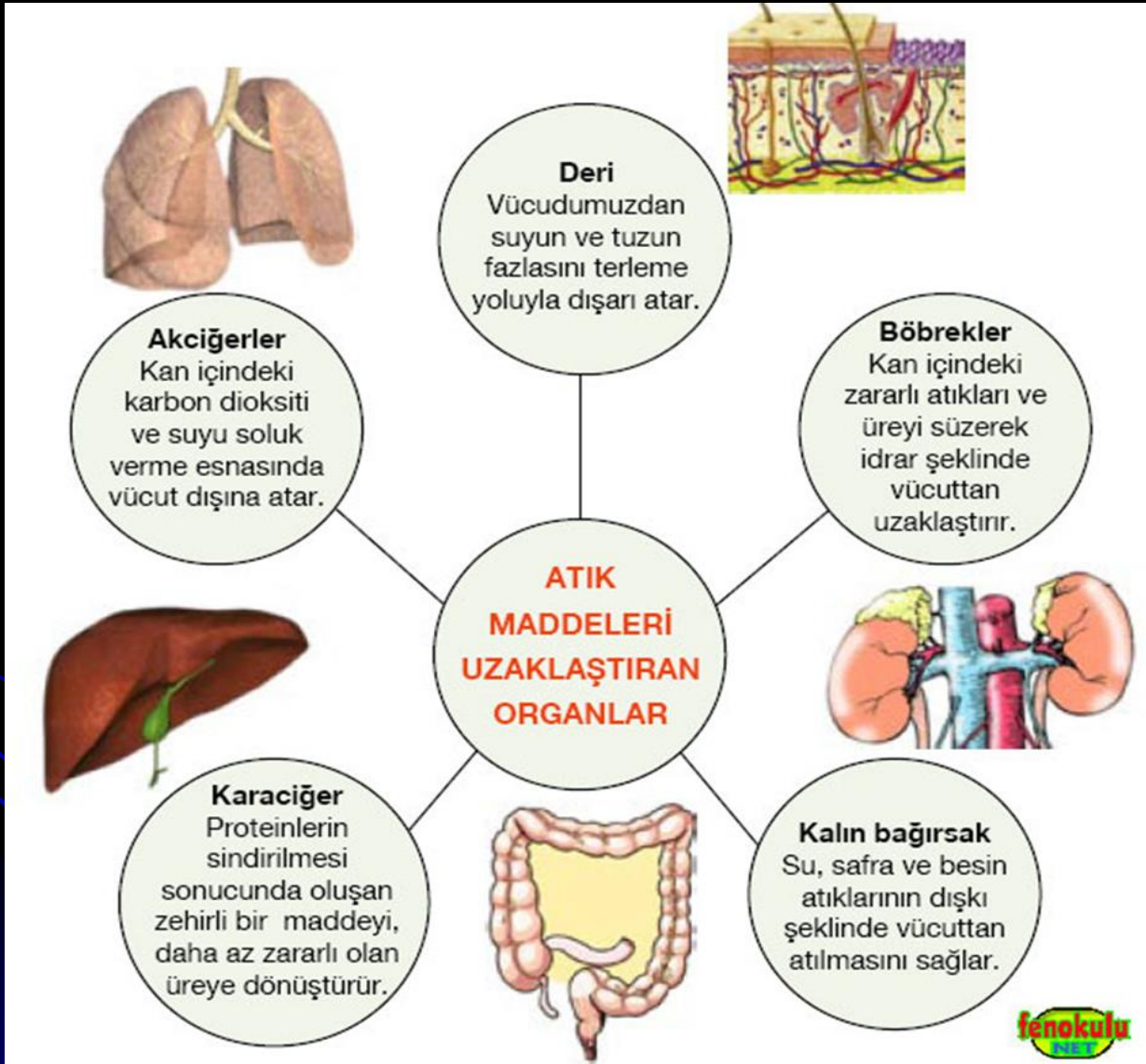
Örnek: kediler (vaşak, misk kedisi ve aslan dahil) glukuronil transferaz enzimi yoktur. Bu yüzden asetaminofen, kodein, propranolol, temazepam, morfin ve fenol gibi bileşikleri konjuge edemezler.

Asetaminofen (Parasetamol) kedilerde glukuronidasyona uğramadığından sitokrom P-450 enzimi bu bileşiği sentrilobuler nekroza yol açan *N-asetilbenzokinonemin*'e metabolize eder. Bu nedenle bir doz asetaminofen alan kediler birkaç gün içinde yaygın karaciğer yetmezliği nedeniyle ölebilirler.

Atılma

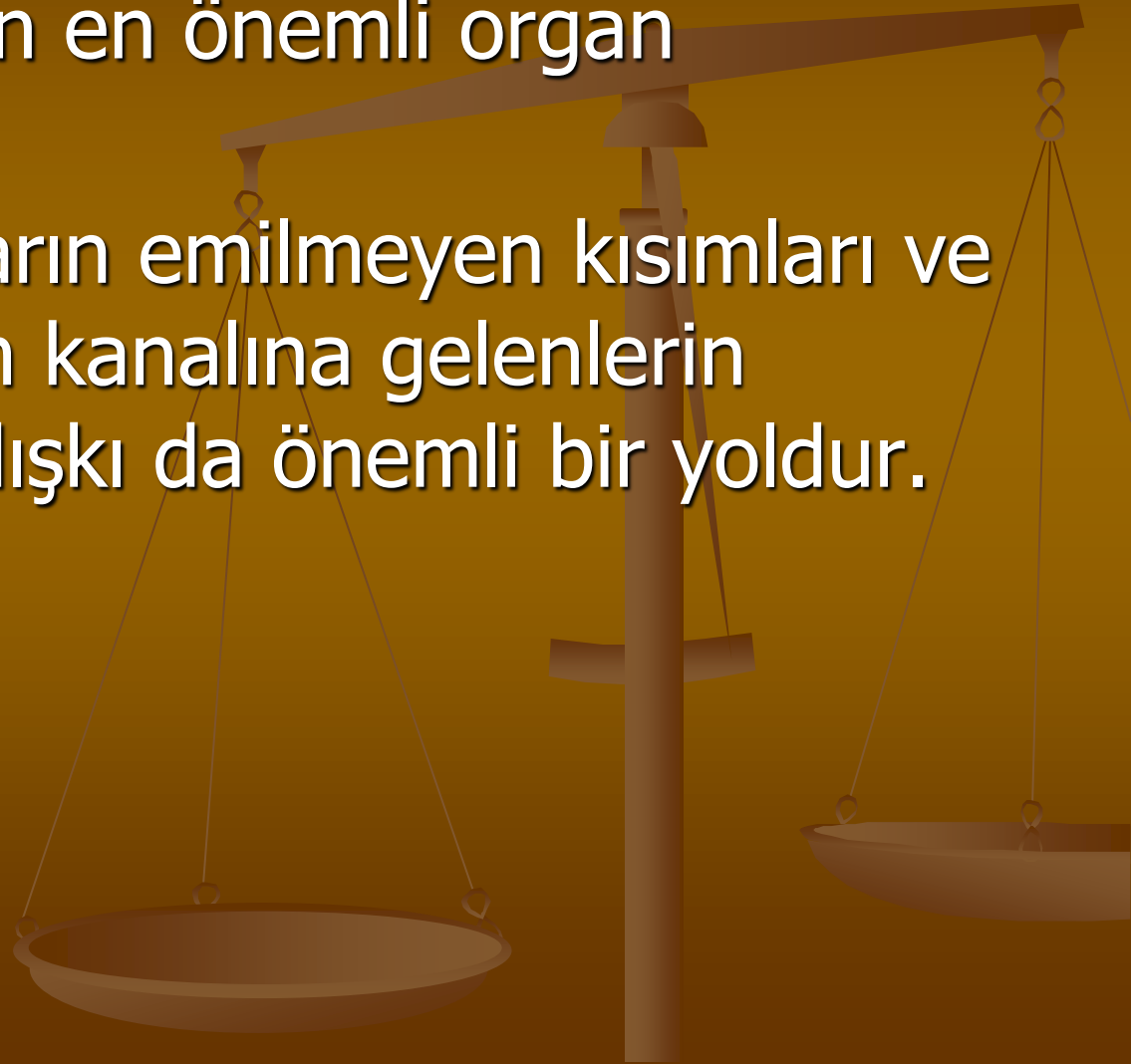
- Kimyasal maddeler ya değişmemiş veya metabolitleri halinde vücudu değişik yollarla terk ederler.
- Hızlı atılma hem istenmeyen etkiyi azaltır hem de etkinin süresini kısaltır. Dolayısıyla, zehirli maddelerin uzaklaştırılması zehirli-zararlı etkilerinin azaltılmasına yardımcı olur.

Atılmayı sağlayan organlar



Atılma

- Atılma yönünden en önemli organ böbreklerdir.
- Ağızdan alınanların emilmeyen kısımları ve safrayla sindirim kanalına gelenlerin çıkarılmasında dışkı da önemli bir yoldur.



Böbreklerden atılmayı etkileyen faktörler

- Hayvanın yaşı,
- Plazmadaki madde derişimi,
- Ortamın pH'sı,
- Maddenin pKa'sı,
- İdrar debisi,
- Plazma proteinlerine bağlanma,
- Glomerüler süzülme hızı,
- Etkin salgılama,
- Geri emilme

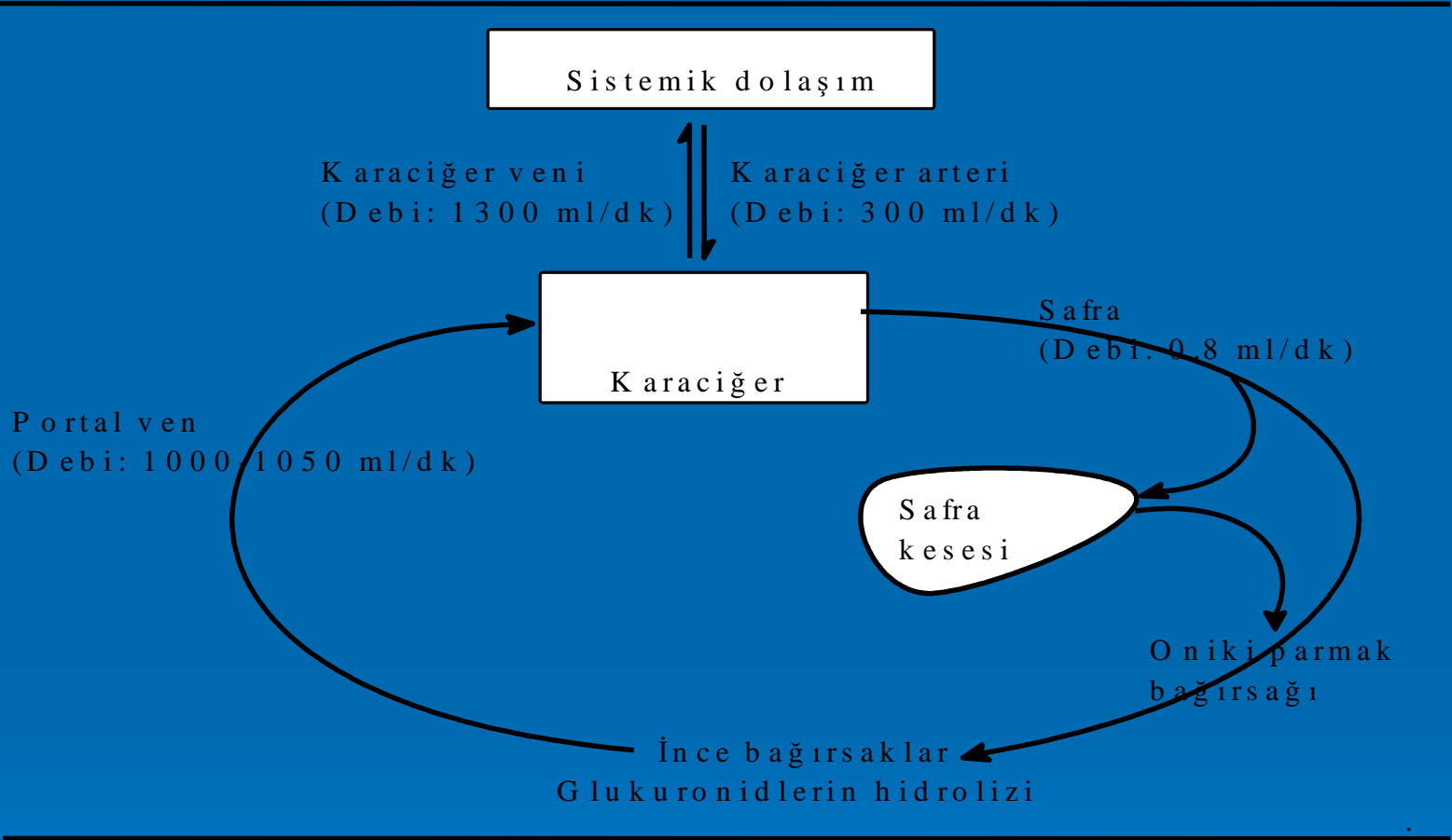
Karaciğerle (safra) atılma

- Zehirli maddelerin özellikle birleşme ürünleri karaciğer hücreleri tarafından safra kanallarına salgılanarak atılırlar; bunlar sonra safra kesesi olan hayvanlarda (at, sıçan ve geyiklerde safra kesesi yoktur) keseye gelir.



Bağırsak-karaciğer dolanımı

- Safrayla bağırsaklara gelen ve etkin veya etkin olmayan metabolitler (birleşme ürünleri) buradaki bazı enzimler (*β -glukuronidaz* gibi) tarafından ayrıştırılıp serbest kalan madde molekülleri kısmen emilerek, karaciğere ve oradan da sistemik dolaşıma geçerler; bu durum **bağırsak-karaciğer dolanımı** diye bilinir



Sistemik dolaşım

Karaciğer veni
(Debi: 1300 ml/dk)

Karaciğer arteri
(Debi: 300 ml/dk)

Karaciğer

Safra
(Debi: 0.8 ml/dk)

Portal ven
(Debi: 1000-1050 ml/dk)

Safra kesesi

Oniki parmak bağırsağı

İnce bağırsaklar
Glukuronidlerin hidrolizi

Bağırsak-karaciğer dolanımı

- Bağırsak-karaciğer dolanımına uğrayan maddelerin etki süreleri uzundur; bu durum,
 - Zehirler veya zehirli metabolitler yönünden düşünüldüğünde zararlı,
 - İlaçlar bakımından düşünüldüğünde faydalı olabilmektedir.

Akciğerlerden atılma

- Özellikle uçucu sıvı ve gazlar akciğerler ile çıkarılırlar.
- Akciğerlerden atılan bileşiklerin başlıcalarını uçucu ve gaz anesteziklerle, karbontetraklörür gibi maddeler oluşturur.

Akciğerlerden atılma

- Fosfor zehirlenmesinde solunum sarımsak kokuludur ve karanlıkta ışıltılıdır (fosforesans).
- Baldıran zehirlenmesinde solunum havası ile idrarda fare kokusu hissedilir.
- Parafin zehirlenmesinde akciğerlerde bulunan lezyonlar akciğerlerden atılma sırasında oluşan irkiltici etki nedeniyle olur.

Meme bezlerinden (sütle) atılma

- Meme bezinden kan perfüzyonunun çok yüksek olması (ineklerde 10 L/dk, insanlarda 300-400 L/gün), 1 L sütün oluşması için meme bezinden yaklaşık 500 L kan geçmesi sebebiyle, meme bezleri maddelerin atılmasında önemli bir yolu oluşturur.



Meme bezlerinden (sütle) atılma

- DDT vb insektisitler, PCB'ler, dioksinler, dibenzofuranlar sütle önemli ölçüde atılırlar.
- Süt plazmaya göre genellikle asidiktir (pH 6.5-6.8); bazik nitelikli maddeler süte yüksek yoğunluklarda geçebilir.

Diğer atılma yolları

- Kimyasal maddeler, ter, tükürük, mide salgısı, kıllar vb yollarla da vücudu terk ederler.
- Tükürük ve mide salgısı özellikle doping maddeleri ve zehirlenmelerin tanısında,
- Kıllar ve deri bilhassa arseniğin atılmasında önemli - kıllar arseniğe kronik maruziyetin değerlendirilmesinde önemli bir materyali oluşturur.

