

TOXICOLOGY

TOKSİKOLOJİYE GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

PROF. DR. ALİ BİLGİLİ



Toksikoloji nedir?

- ▶ Toksikoloji zehir bilgisi-bilimi (toxicon ve logos)
- ▶ Toksikoloji geniş anlamda "zehirleri ve canlıdaki etkilerini inceleyen bir bilim dalı" olarak tanımlanabilir.
- ▶ *Gerçekte 2 şey vardır; bilim ve kanaat. Birincisi bilgiyi ikincisi cehaleti doğurur (Hipokrat, M.Ö. 460-377)*



Toksikoloji nedir?

- ▶ Daha ayrıntılı ve doğru bir ifadeyle toksikoloji zehirlerin;
 - Kaynakları,
 - Toksikokinetiği (emilme, vücutta dağılma, metabolizma, vücuttan atılma),
 - Canlıdaki (*insan, hayvan, bitki gibi*) fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkileri ile
 - Zehirlenmelerin tanısı,
 - Sağaltımı ve
 - Korunmasından bahseden bir bilim dalıdır.



Toksikoloji

- ▶ Çok yönlü bir bilimdir; kimya, farmakoloji, patoloji, psikoloji, klinik, botanik ve daha birçok alanla ilişkilidir.
- ▶ Ancak son ilgisi canlı organizmalara olduğundan biyolojik bir bilimdir.



Toksikolojinin önemi

- Endüstriyel gelişmelerin doğurduğu çevre ve gıda kirlenmeleri,
- Özellikle pestisitler olmak üzere, çok sayıda ilaç ve kimyasal maddenin tarım alanları, gıda maddeleri ve canlılarla iç içe bulunan yerlerde kullanılmaları,
- Bu maddelerin insan ve hayvan sağlığı ile ekolojik dengeyi bozmaları toksikolojiyi gittikçe daha önemli bir alan haline getirmiştir.

Toksikolojinin önemi

- Günümüzde kimyasallar veya zararlı ışınlarla temasın sonucunda oluşan bireysel ölümler veya fiziksel hasarların sonuçları ile büyüme, üreme, yemden yararlanma etkinliği, kanser ve genel olarak davranış üzerine olan potansiyel etkileri toksikoloji sayesinde daha iyi bilinmektedir.

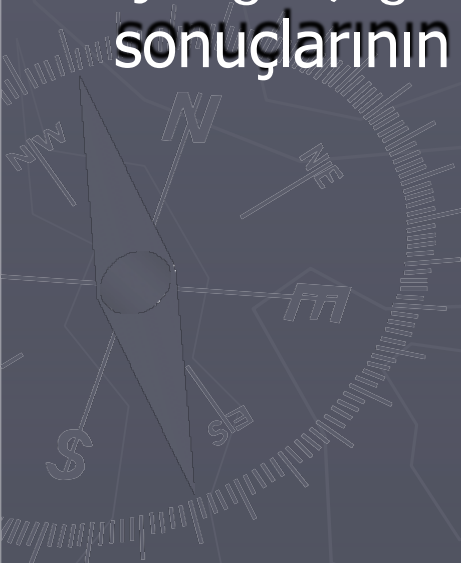
Toksikologların görevi

- ▶ Toksikologlar, zehirlenme olayları ve zehirlenmelerin sağaltımı yanında, zehirlenmelerden nasıl korunulacağını öncelikle araştırmak zorundadırlar.
- ▶ «Korunma tedaviden üstündür»

Veteriner Hekim ve Toksikoloji

Bir veteriner hekim

- ▶ Hayvanları etkileyen zehirleri bilmeli,
- ▶ Hayvansal gıdalarda kalıntı bırakan maddelerin onları tüketen insanlarda zararlı olup olmayacağını öğrenmeli,
- ▶ İnsanlara doğrudan kullanılacak maddelerin (ilaç, kimyasal, ışın gibi) güvenliğinin belirlenmesiyle (hayvan deneylerinin sonuçlarının değerlendirilmesiyle) ilgilenmelidir.

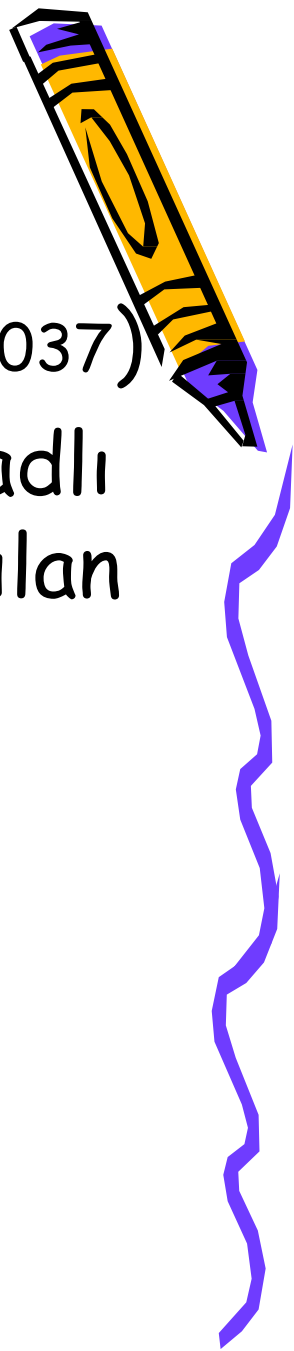


Tarihi gelişim

- Zehir kavramının geçmişi insanlık tarihi kadar eskidir.
- Ebers Papirusu'nda (MÖ 1552) hint yağı, baldıran, akonitin, belladon, afyon, kurşun, antimon, bakır gibi zehirli maddelere ilişkin kayıtlar vardır.
- Hipokrat (MÖ 460-377) birçok zehiri tanıtmış; kurşun ocaklarında çalışan işçilerde zehirlenmeler meydana geldiğini bildirmiş ve kurşun zehirlenmesinin meslek hastalıklarıyla ilişkisini ortaya koyarak **endüstriyel toksikolojinin** temelini atmıştır.

Tarihi gelişim

- Tıp bilgini İbni Sina (Avicenna-MS 980-1037)
" El Kanun Fit Tıbb" (tıbbın kanunu) adlı eserinde ilaç ve zehirlere karşı kullanılan antidotları tanımlamış ve arsenik trioksitin özelliklerini açıklamıştır.



Tarihi gelişim

- Bir doktor ve yazar olan Moses ben Maimon (veya Maimonides, M.S.1135-1204) "Zehirler ve Antidotları" (Poisons and Their Antidots, 1198) isimli eserinde «*böcek ve hayvan sokmalarına karşı, yaralı yerin üstten bandaja alınması, toksinlere karşı emilmeyi azaltmak için süt, tereyağı, krema gibi yağlı maddeler*» önerilmiştir.

Tarihi gelişim

- ▶ Rönesans devri bilginlerinden Paracelsus'un (M.S. 1493-1541), birçok görüşü bugünkü toksikolojide halen geçerlidir.
- ▶ "Bütün maddeler zehirdir, zehir olmayan hiçbir madde yoktur. Zehirle ilacı birbirinden ayıran onun dozudur" şeklindeki görüşü ile ilk kez biyolojik etkide doz-yanıt ilişkisinin önemini vurgulamıştır.
- ▶ Kimyasal maddenin "terapötik" ve "toksik" özelliklerinin ayrılması gerektiğini ortaya koymuştur.

Tarihi gelişim

- ▶ XIX. yüzyıldan önce, zehirlerin organlarda tanımlanması için uygulanan hiçbir bilimsel yöntem yoktu. Ancak XVIII. yüzyıl sonlarında ve XIX. yüzyıl başlarında kimya, fizyoloji, patoloji ve klinik tıpta gelişmeler başlamıştır.
- ▶ Diğer taraftan kriminal zehirlenmeler yanında, endüstriyel zehirlenmeler de dikkati çekmiştir.
- ▶ Gerek zehirlenmelerde ve gerekse endüstriyel maruz kalmalarda, organlarda oluşan değişimlerle toksik maddeler arasında ilişki kurulması ve zehirlerin kimyasal yöntemlerle kesin tanımlanması bu bilimlerdeki gelişme ile beraber başlamıştır.

Tarihi gelişim

- ▶ İspanyol asıllı bilim insanı Orfila (MS 1787-1853) çağdaş toksikolojinin kurucusu kabul edilir.
- ▶ Zehirlerin kimyasal özellikleri ve biyolojik etkileri arasında ilk ilişki kuran kişidir. (Köpeklerde çalışmıştır).
- ▶ Toksikolojiye katkısı ise zehirlerin sindirim kanalından emildikten sonra birçok organda toplandığını ortaya çıkarmasıdır. Bu zamana kadar zehirler yalnızca mide içeriğinde aranıyordu.

Tarihi gelişim

- ▶ Orfila 1814'te, "Traite de toxicologic" isimli 2 ciltten oluşan eserinde toksik maddelerin teşhisleri için geliştirdiği yöntemleri yazmıştır.
- ▶ Daha sonra yazdığı adli tip ile ilgili kitabı "Legons de medecine Legale" ile kimya ve adli tip olayları arasındaki ilişkiye dikkati çekmiştir.
- ▶ Ölümle sonuçlanan bir zehirlenme olayında kimyasal analizin yasal bir delil olarak gerektiğini belirtmiş ve zehirlerin aranması için birçok yöntem geliştirmiştir. (böylece analitik toksikoloji ile adli toksikolojinin temelleri atılmıştır)

Tarihi gelişim

- ▶ Orfila ile birlikte birçok zehirin tanımlanması için kullanılan analitik yöntemler geliştirilmeye başlandı. Kalitatif testlerden;
 - Arsenik için Marsch deneyi (1834),
 - Arsenik ve Civa için Reinsch deneyi (1841),
 - Zehirlerin sistemik analizleri için Fresenius ve von Babo teknikleri (1844),
 - Alkaloitlerin organik maddeden ekstraksiyonu ve ayrılmaları için Stas-Otto yöntemleri (1850- 1851),
 - Fosforun fosforesans özelliğine dayanarak tanımlanması (Mitscherlich, 1855) gibi

Tarihi gelişim

- ▶ XX. yüzyılda toksikoloji hızlı bir gelişme göstermiştir. Birçok toksik ve terapötik maddenin etki mekanizmaları araştırılırken diğer taraftan "antidot" kavramı ve tedavisi geliştirilmiştir.
- ▶ Carl Voegtlin ve arkadaşları tarafından (1923) dimerkaprol (BAL)'un organik arsenik bileşiklerine yönelik etkisi ve nihayet Rudolf Peters ve arkadaşları tarafından (1945) BAL'in arsenikli savaş gazlarına karşı antidot olarak geliştirilmesi örnek verilebilir.

Tarihi gelişim

- ▶ Özellikle I. Dünya Savaşını takip eden yıllardan sonra toksikolojinin alanını genişleten bilimsel olaylara tanık oluyoruz.
- ▶ Organik halojenli bileşiklerin 1920'li yıllardan sonra insektisit olarak kullanılmaları,
- ▶ 1930'lu yıllarda farmasötik endüstrideki büyük atılım,
- ▶ 1940-1946 arasında organik fosfat esterlerinin savaş gazı ve insektisit olarak üretimleri, radyoaktif elementlerin kullanımı toksikolojik araştırmaları hızlandırmıştır.

Tarihi gelişim

- ▶ Akut ve kronik toksisite, nörotoksisite, selektif toksisite, radyasyonun biyolojik etkileri gibi toksik etki mekanizmalarının araştırmaları başlamıştır.
- ▶ 1940'li yıllardan itibaren toksik maddelerin etkilerinin moleküler düzeyde araştırılması ve kimyasal karsinogenezisin mekanizmalarının aydınlatılmasında büyük gelişmeler kaydedilmiştir.

Tarihi gelişim

- ▶ 1960 yılından itibaren enstrümantal analizin toksikolojiye girmesi ile doku ve diğer biyolojik materyalde "milyarda bir kısım" (ppb: parts per billion) düzeyde maddenin analizi mümkün olmuştur.
- ▶ Zamanımızda bu analiz duyarlılığı "katrilyonda bir kısım" düzeyine kadar inebilmektedir.

Tarihi gelişim

- Yirminci yüzyılın son çeyreğinde toksikoloji vazgeçilmez temel bilim dallarından birisi olmuştur.
 - Bütün dünyanın karşı karşıya bulunduğu önemli çevre ve sosyal sorunların çözümünde,
 - Ekolojik araştırmalarda,
 - Yeni kimyasal ürünler ve ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi çalışmalarında,
 - Nükleer denemeler, savaş teknolojisi ve endüstriyel etkinliklerin geliştirilmesinde,
 - Gıda kontrolü, adli tıp ve koruyucu sağlık hizmetleri gibi alanlarda.

Veteriner Toksikolojinin Doğuğu

- ▶ Tarihi yeterince araştırılmamıştır.
- ▶ Aslında insan patolojisi ve adli tıbbın ilerlemesi veteriner hekimlikte de benzer gelişmelerin yaşanmasına neden olmuştur.
- ▶ Hayvancılığın gelişmesiyle beraber insanlar ekonomik değeri olan hayvanların zehirli bitkilerden kaynaklanan ölümleri konusunda endişelenmeye başlamışlardır.
- ▶ Veteriner hekimlerin bu olumsuz mera şartları ve genellikle anlaşılamayan zehirli bitkilerle ilgili geniş çaplı araştırmalar yapması veteriner toksikolojinin de ayrı bir disiplin olarak ele alınmasına neden olmuştur.

Veteriner Toksikolojinin Doğuşu

- ▶ Özellikle 1920'li ve 1930'lu yıllarda evcil hayvan sahiplerini zehirli bitkiler hakkında bilgilendirmek ve bunlardan kaynaklanan ölümleri azaltmak için neler yapılması gerektiğini bildiren çok sayıda yayına rastlanmaktadır.
- ▶ Bu konuyla beraber zehirli bileşiklerin belirlenmesi ve onların etkili bir şekilde nasıl tedavi edilebileceğinin sağlanması ihtiyacı doğmuş ve buna yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir.

Veteriner Toksikolojinin Doğuşu

- ▶ Bu durum endüstri kurumları tarafından hızla fark edilmiş ve böylece laboratuvar hayvanlarına ticari ilaçların uygulanması ve geliştirilmesi için veteriner hekimlik eğitimi alan kişiler aranmaya başlanmıştır.
- ▶ Toksikoloji konusunda eğitim alan veteriner hekimler kimyasal maddelerin biyokimyasal ayırımı, elektron mikroskobu ve hücre sel ve moleküler mekanizmaların belirlenmesine yönelik sorumluluklarını artırmaya başlamışlardır.

Veteriner Toksikolojinin Doğuğu

- ▶ II. Dünya savaşında organik fosforlu insektisitlerin kimyasal savaş gazı olarak kullanımı veteriner hekimlerin deneysel hayvan çalışmalarında ordu kuvvetleri tarafından istihdam edilmesine neden olmuştur. Savaştan sonra da bu durum devam etmiştir.
- ▶ Bu türden maddelerin kullanımı toksikoloji eğitimi alan veteriner hekimlere gereksinimi artırmış ve amaç dişi kullanım gerçekleştiğinde maruz kalan evcil hayvanların hızla veteriner hekim tedavisine ihtiyaç duyulmuştu.

Veteriner Toksikolojinin Doğuşu

- ▶ Zehirli bitkiler ve pestisitleri takiben endüstriyel kirliliklerden kaynaklanan flor zehirlenmesiyle ilgili ayrıntılı çalışmalara başlanmış ve ardından evcil hayvanlardaki özel zehirler ve onların etkileriyle ilgili araştırmalarla devam edilmiştir.
- ▶ 1950'lerin ortalarında toksikoloji, veteriner hekimlikte en popüler alanlardan biri haline gelmiştir.
- ▶ Konuyla ilgili biyokimyasal ve moleküler etkileşmeler tartışılmaya başlanmış ve evcil hayvan zehirlenmeleriyle ilgili sorunların anlaşılmasında diğer disiplinlerin araçlarına da gerek duyulmuştur. Böylece yeni bir dal ortaya çıkmıştır.

Veteriner Toksikolojinin Doğuşu

- ▶ Bir veteriner toksikoloğun iyi yetişmesi için;
 - Fizyoloji ve patoloji yanında ayrıca kimyasalların ayırımı ve kantitatif enstrümental analiz tekniklerini de bilmesi,
 - Klinik olayların değerlendirmesini yapabilmesi için metabolizma ve salgılanma olaylarının nasıl çalıştığını iyi bilmesi
 - Özel bir zehirlenme olayında uygulanacak tedavinin anlaşılabilmesi için farmakolojiyle ve birçok kimyasal maddenin moleküler etkisiyle çok yakından ilgilenmeli,
 - Son olarak sayısız sorunların çözülmesi konusunda akılcı yorumlar ve sonuçlara ulaşabilmek için genellikle zor ve kafa karıştırıcı klinik belirti, lezyonlar ve analitik sonuçları mantıklı ve bilimsel yoldan yorumlayabilmelidir.