

TOXICOLOGY



TOKSİKOLOJİYE GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

PROF. DR. AYHAN FİLAZİ

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

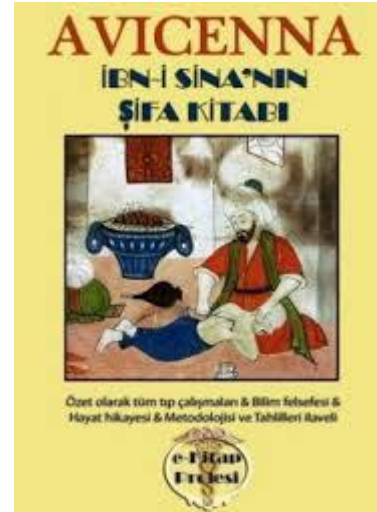
- ▶ Hayvanları etkileyen zehirleri bilmeli,
- ▶ Hayvansal gıdalarda kalıntı bırakan maddelerin onları tüketen insanlarda zararlı olup olmayacağını öğrenmeli,
- ▶ İnsanlara doğrudan kullanılacak maddelerin (ilaç, kimyasal, ışın gibi) güvenliğinin belirlenmesiyle (hayvan deneylerinin sonuçlarının değerlendirmesiyle)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

Tarihi gelişim

- Zehir kavramınının 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.

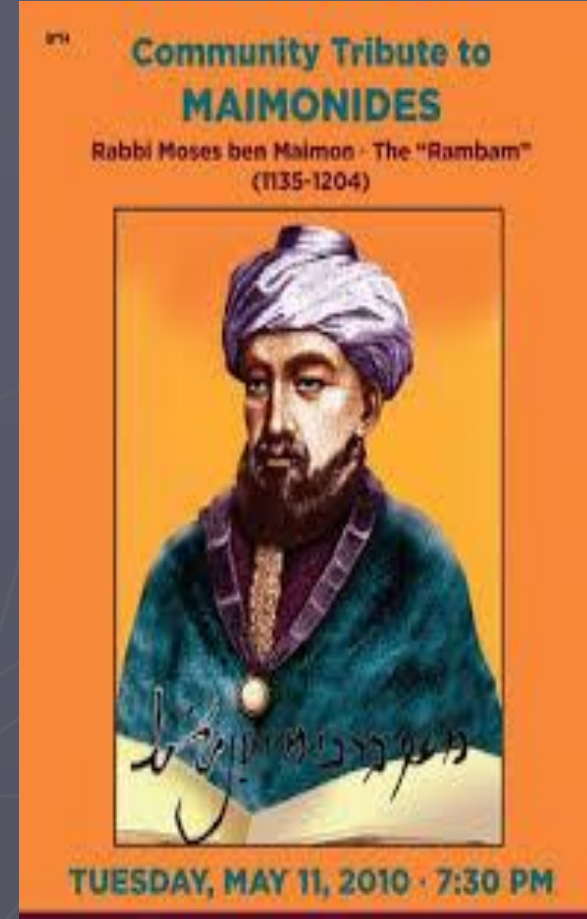
Tarihi gelişim

- 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 trioksitinin özelliklerini açıklamıştır.



Tarihi gelişim

- Bir doktor ve yazar olan Moses ben Maimon (veya Maimonides, M.S.1135-1204) "Zehirler ve Antidotlari" (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.
- ▶ «Zehir» veya "toksik madde" kavramında kimyasal bir yapının gerekliliğini belirtmiştir.
- ▶ 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 değişmelerle 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 tıp ile ilgili kitabı "Legons de medecine Legale" ile kimya ve adli tıp 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 ortaya çıkmıştır.
- ▶ Carl Voegtlin ve arkadaşları tarafından (1923) dimerkaprol (BAL)'un organik arsenik bileşiklerine yönelik etkisi ve nihayet Rudolf Peters ve arkadaşları tarafından (1945) BAL'ın 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 Doğuğu

- ▶ 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 Doğuğu

- ▶ 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 hücresel ve moleküler mekanizmaların belirlenmesine yönelik sorumluluklarını artırmaya başlamışlardır.

Veteriner Toksikolojinin Doğuğu

- ▶ II. Dünya savaşında haşere m¼cadelesi için kullanılan 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 t¼rden maddelerin kullanımı toksikoloji eğitimi alan veteriner hekimlere gereksinimi artırmış ve amaç dışı 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.

Toksikolojinin alt-dalları

- **Klinik toksikoloji:** İlaç ve zehirlerin insan ve hayvanlardaki zararlı etkileri, tanı ve sağaltımından bahseder.
- **Analitik toksikoloji:** Zehirli maddelerin biyolojik ortamlardan ayrılması, nitel ve nicel yönden analizleri için gerekli yöntemlerden bahseder.



Toksikolojinin alt-dalları

- ▶ **Forensik toksikoloji:** Zehirlenmeye sebep olan maddeleri adli tıp yönünden inceler; sebep-sonuç ilişkisi bakımından zehirler ve zehirlenmeleri hukuki açıdan değerlendirir.
- ▶ **Mekanik Toksikoloji;** toksik maddelerin etkilerini nasıl yaptıklarıyla ilgili gözlemleri yapar. Zehirlenmenin başlangıcından sonuna kadar bunun altında yatan moleküler nedenleri araştırır.

Toksikolojinin alt-dalları

- **Çevre toksikolojisi:** Su, toprak veya atmosferi kontamine eden kimyasallarla ilgilenir. Ayrıca göl, akarsu, nehir ve okyanus gibi su kaynaklarına giren toksik maddeler de kapsama alanındadır. Bu alt disiplin bitki, hayvan veya insanların farklı toksik maddelere nasıl maruz kalacaklarının sorusuna da adres olarak verilebilir.

Toksikolojinin alt-dalları

- **İlaç toksikolojisi:** Sağaltımda kullanılan ilaçların, özellikle doz aşımı olmak üzere, kullanılmaları sırasında karşılaşılan veya karşılaşılması muhtemel olan etkileriyle ilgilenir.
- **Gıda toksikolojisi:** Gıda maddelerinde doğal veya kirletici halde bulunan maddelerin tüketiciler yönünden değerlendirilmesiyle ilgilenir.
- **İmmunotoksikoloji**
- **Psikotoksikoloji**

Zehir (zehirli madde veya toksik madde nedir?)

- Zehir, vücutta şekillenebilen veya vücuda ağız, solunum, deri veya enjeksiyonla girdiğinde veya temas ettiğinde, normal fizyolojik olayları etkileyen veya olumsuz sağlık etkilerine neden olabilen herhangi bir maddedir.
- Biyolojik kaynaklardan (hayvan-bitki) gelen zehirlere toksin (veya biyotoksin) adı verilir.
- Sadece hayvanlardan gelen zehirlere ise venom adı verilir.

Zehirlenme (toksikozis veya intoksikasyon) nedir?

- Bir zehirin etkisi ile vücudun tamamı veya bir kısmında faaliyetlerin bozulması ve zehirin vücuttan atılması sonucu bozulan görevlerin normale dönmesi veya dönüşümsüz bozukluklar ya da ölümlle sonuçlanan olaydır.

Toksik belirti nedir?

- Vücutta bir zehirin varlığını gösteren herhangi bir his veya belirtiyi anlatmak için kullanılır.

Seçici toksisite nedir?

- Bir kimyasalın canlının bir tarafına zararlı etki yapmaksızın öteki tarafına hasar verebilmesidir.

Bireysel duyarlılık nedir?

Bireyler arasında zararlı maddeye yanıtın tipindeki farklılığı tanımlar. Her birey tektir (çünkü genomları oluşturan 3 milyar baz çiftinin yaklaşık %0.1'i farklıdır) ve bundan dolayı maruziyete yanıtta oldukça farklılık olabilir.

Bir bireyde maruziyet etkisiz olabilirken ikinci bireyde ciddi hastalığa ve üçüncüde kanser veya zehirlenme belirtilerinin gelişmesine neden olabilir.

Duyarlı alt popülasyon nedir?

- Zararlı maddelere maruziyet nedeniyle hastalık riski altında olan ortalama sağlıklı bir bireyden daha çok diğer bireyleri etkilediğini açıklayan bir terimdir.
- Bu bireyler genellikle çok genç, kronik hastalıklı veya çok yaşlı bireylerdir. Aynı zamanda gebe ve doğurma yaşındaki dişileri de içine alır. Bulaşanın tipine bağlı olarak öteki faktörler (yaş, ağırlık, yaşam stili, cinsiyet gibi) popülasyonu tanımlamak için kullanılabilir.

Zehirlilik (Toksosite) nedir?

Bir maddenin zehirliliğini veya zehirlenmeye neden olabilen derecesini tanımlar. Bazen yanlış olarak zehirlenme yerine de kullanılır.

Zehirlilik değişik faktörlere bağlıdır: doz, maruziyetin süresi ve yolu, kimyasal maddenin kendi yapısı ve şekli ile bireysel faktörler.

Zehirli maddelerin sınıflandırılması

Kaynaklarına göre

- 1. Bitkisel zehirler:** Alkaloitler, glikozitler, tanenler, saponinler, solaninler vb.
- 2. Metalik zehirler:** Hg, Pb gibi çeşitli metaller ve bileşikleri.
- 3. Hayvansal zehirler:** Yılan, akrep, örümcek zehirleri vb.
- 4. Sentetik zehirler:** Pestisitler, ilaçlar, plastik maddeler, radyoizotoplar vb.

Zehirli maddelerin sınıflandırılması

- Bazı zehirler hem doğal hem de yapay yollarla üretilebilirler. Örneğin poliaromatik hidrokarbonlar (PAH), organik maddelerin yanmasıyla hem doğal yollarla hem de antropojenik etkinliklerle (enerji üretmek için kömürün yakılması, sigara içme gibi) üretilebilirler.
- Genellikle bu şekildeki zehirli maddeler doğal olarak üretilmelerine rağmen biyolojik sistemler tarafından üretilmediklerinden sentetik olarak kabul edilirler.
- Günümüzde bitki, hayvan veya mikroorganizmalar tarafından üretilen biyotoksinler veya venomlar daha çok doğal kaynaklı zehirler olarak ifade edilirler.

Zehirli maddelerin sınıflandırılması

Fiziksel özelliklerine göre

- **Gazlar:** Hidrojen sülfür, amonyak, siyanhidrik asit vb.
- **Buharlar:** Karbonsülfür, benzen buharı vb.
- **Aerosoller:** Pestisit aerosolu vb.
- **Katı tanecikler:** Kirli havada duman veya sis içinde asılı halde bulunan tozlar vb.
- **Patlayıcı, parlayıcı, çözücüler ve katkı maddeleri gibi.**

Zehirli maddelerin sınıflandırılması

Etkilerine göre

► MSS'ni uyarıcı ve çirpimlere sebep olanlar:

- Beyni uyarıcılar: Kafein, kokain, atropin, nikotin, yerel anestezipler vb
- Medullayı uyarıcılar: Pentilentetrazol, nikitamid, pikrotoksin, veratrin, lobelin, klorlu hidrokarbon insektisitler vb.
- Omuriliği uyarıcılar: Striknin, pikrotoksin, nikotin, tetanoz toksini vb.

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

MSS'ni baskı altına alanlar: Alkoller, anestezikler, uyku ilaçları, ağrı kesiciler, merkezi etkili kas gevşeticiler.

Kas zehirleri: Baryum tuzları, histamin, ergot alkaloidleri, nitritler, kokain, papaverin, digital, kloroform, potasyum tuzları vb.

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- ▶ **Nöro-musküler sisteme etkili olanlar (Felçler):**
Bazı zehirler hızlı, bazıları yavaş bir şekilde bu etkilere neden olur.
 - Zakkum, düğünçiçeği bitkisi, atkestanesi, kurşun (kanatlılarda) hızla etkiyerek 1-2 gün içinde ölüm
 - Baldıran ve organik fosforlu insektisitler ise koma
 - Tatula hem koordinasyonda bozukluklara hem de sindirim kanalında bozukluğa yol açar.
 - 2,4-Diklorofenoksiasetik asit, organik kalay bileşikleri, Botulismus, eğrelti otu (atlarda), amarant, yerel anestezikler, kürar, sempatik ve parasempatik sinir sistemine etkiyen tüm maddeler.

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- ▶ Sindirim kanalında etkili olan zehirler: Meşe (tanen), akut bakır, *Esherichia coli*, *Salmonella*, organik fosforlu ve karbamat türevi insektisitler, parakuat, talyum, eğrelti otu, varfarin gibi. (kanlı ishal, hematüri, enteritis).
- ▶ Kanlı ishal, hemolitik kriz ve aşırı salivasyon görüldüğünde 1-2 gün içinde ölüm görülebilir.

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- **Protoplasma zehirleri:** Asitler, alkaliler, amonyak, kükürt oksitleri, iyot, fosfor, krezol, arsenik, çinko fosfür, kloroform, karbontetraklorür, alkol, civa, kantarid, terementi esansı vb.
- **Karaciğer zehirleri:** Aflatoksinler, halojenli hidrokarbonlar, pirrolizidin alkaloidleri, metaller, tannik asit, akut selenyum, krotalarya, karbon tetraklorür, fenotiyazinler, gossipol gibi.

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- **Solunum zehirleri:** Asbest, amonyak, azotoksitleri, hidrojen Sülfür, karbonmonoksit, nitrit, ozon, silika, siyanür gibi.
- **Göz zehirleri:** Kuvvetli asit ve alkaliler, metilalkol, amonyak gibi.

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- **Kemik, diş, tırnak ve kıllarda bozulmalara neden olan zehirler:**
 - Ergot zehirlenmesinde kuyruk, kulak ve meme uçlarında kabuklanma,
 - Flor zehirlenmesinde kemik ve diş lezyonları,
 - Selenyum (kronik), bakla, bakır yetmezliği, kronik talyum, kurşun nitrat ve klorlu naftalen zehirlenmelerinde kıl örtüsünde bozukluklar görülebilir.

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- Böbrek zehirleri
- Hematüri: Eğrelti otu, meşe, sinameki, inorganik civa ve kadmiyum gibi.
- Hemoglobinüri: Turpgiller (hardal) ailesinden bitkiler, kronik bakır
- Okzalat oluşumu: Amarant (böbreği saran ödemle birlikte) ve etilen glikol gibi.
- Böbreği saran (perirenal) ödem: Amarant, tanen, it üzümü gibi
- Böbreklerde dejeneratif değişiklikler: Kronik organik civa bileşikleri, kronik talyum, sülfonamidler ve benzerleri

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- Abortlara ve/veya anomalilere neden olanlar:
Fusarium türü mantarların metabolitleri, zehirli bakla, lupin alkaloidleri, ergot, 2,4,5-Triklorfenoksiasetik asit herbisiti, nitratlar, kronik selenyum, veratrum, meşe, yalancı geven (*Fabaceae* ailesinden, swainsonin alkaloidi içeren bitki), tatula, baldıran, kurşun ve civa.

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- Işığa duyarlılık (fotosensitizasyon) yapanlar: Fenolik fungusitler (temas doku nekrozu), insektisit formülasyonlarında kullanılan taşıt maddeler, mavi-yeşil su yosunları (1-2 gün içinde ölüm), fenotiyazinler, yonca (alfalfa), *Hypericum perforatum* gibi

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- **Yüksek ateşe neden olanlar:** Hint yağı ve oleander hızlı etkiyen zehirlerdir ve 1-2 gün içinde ölüme neden olurlar. Öte yandan ipek otu (*Asclepias* türleri), eğrelti otu, atkestanesi gibi bitkilerin yavaş etkili olduğu bilinmektedir

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

► Kan ve kan yapıcı organ zehirleri:

- Hemoglobini oksijen taşımayan türevlere dönüştürerek anoksiye neden olan zehirler (karbon monoksit, nitrat-nitritler ve kloratlar),
- Doku solunumuyla ilgili enzimleri engelleyenler (siyanürler),
- Hemoliz yapanlar (saponinler),
- Kan yapıcı organlara etkiyenler (radyoetkin maddeler, kloramfenikol).

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

- ▶ **Hemorajik sendroma neden olanlar:**
Eğrelti otu (yüksek ateşle birlikte) ve yüksek ateşe neden olmayan kokulu yonca, varfarin, pindon, radyasyon, mikotoksinler, krotalaria türleri (Fabaceae)

Etkilerine göre zehirlerin sınıflandırılması

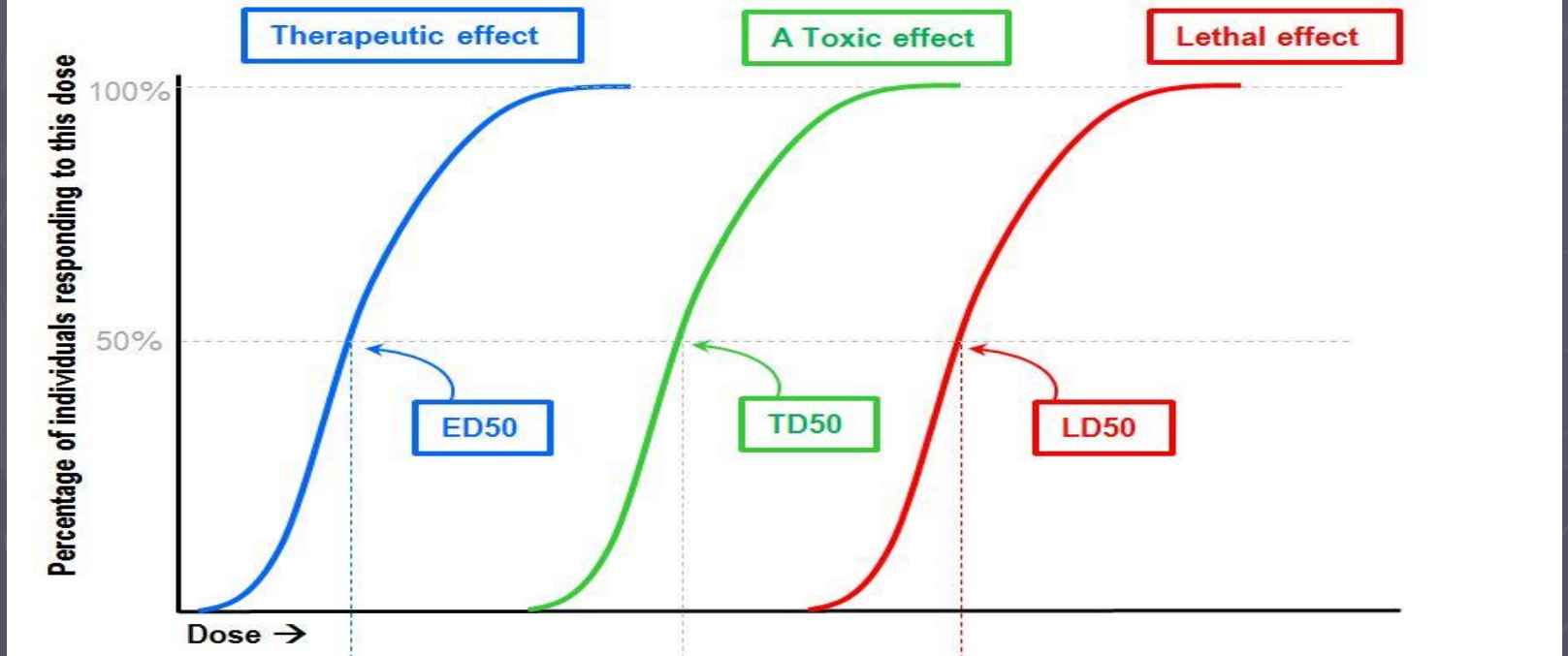
- **Korozif (yakıcı) zehirler:** Gerek yerel, gerekse vücuttan atılırken doku ve organlarda irkiltici, yakıcı etki yapan gazlar, alkaliler, derişik asitler ve ağır madenlerin tuzları.

Zehirlerin sınıflandırılması

- ▶ Zehirlerin vücutta etkiledikleri yerlere göre yapılan bu sınıflandırma her zaman başarılı olmayabilir.
- ▶ Aynı madde vücudun farklı bir organını da farklı bir şekilde etkileyebilir. Çünkü zehirliliği etkileyen faktörler oldukça farklıdır ve bir madde tür, ırk, yaş, çevre ve birçok faktörden dolayı etkisini farklı şekillerde gösterebilir.

TOKSİSİTENİN ÖLÇÜTÜ

- ▶ Bir maddenin zehirliliği, etki yerine ulaşan miktarıyla orantılıdır. Bundan dolayı zehirlilik ölçüsü olarak çeşitli doz kavramları vardır.
- ▶ Bir maddenin ölüme yol açmaksızın zehirlenme belirtileri oluşturan miktarına toksik doz adı verilir.
- ▶ Bir kez verilince ölüme neden olan miktar ise akut letal doz (LD; öldürücü doz=ÖD)



TOKSİSİTENİN ÖLÇÜTÜ

- ▶ LD, deney hayvanlarını öldüren en küçük öldürücü doz (Minimal Letal Doz, MLD) ve deneye alınan hayvanların %50'sini öldüren ortalama öldürücü doz (Median Letal Doz, LD₅₀) olarak ayrılır.
- ▶ Ayrıca hayvanlarda %100 öldürücü olan Fatal Doz (LD₁₀₀) da vardır. Bunlardan toksisitenin ifade edilmesinde en uygun ölçüt LD₅₀ veya median letal dozdur.

TOKSİSİTENİN ÖLÇÜTÜ

- ▶ Kimyasal maddelerin hava veya sudaki öldürücü doz değerleri ise letal konsantrasyon (LC_{50}) ile ifade edilir ve belli zaman döneminde (genellikle hava için 1-4 saat, su için 48 saat) maruz bırakıldığında deney hayvanlarının % 50'sini öldüren dozu ifade eder.

Tablo 1. Hodge ve Sterner Skalasına Göre Toksisitenin Derecelendirilmesi (1956)

Zehirlilik derecesi	Oral LD50 mg/kg (Sıçan, tek doz)	İnhalasyon LC50 ppm (sıçan, 4 saat maruziyet)	Dermal LD50 mg/kg (tavşan, deriye tek uygulama)	Yetişkin bir insanda (70 kg) muhtemel öldürücü doz
Nisbi olarak zararsız	>15.000	>100.000	>22.600	1 L
Pratik olarak zehirli değil	5.000-15.000	10.000-100.000	2.820-22.590	1 L
Az zehirli	500-5.000	1.000-10.000	350-2.810	600 ml
Orta derecede zehirli	50-500	100-1.000	44-340	30 ml
Şiddetli zehirli	1-50	10-100	5-43	4 ml
Son derece zehirli	<1	<10	<5	1 damla veya daha az

Tablo 2. Bazı maddelerin sıçanlarda ağızdan $ÖD_{50}$ miktarları (mg/kg).

Madde	Doz	Madde	Doz
Pamuk tohumu yağı	>15.000	Amotoksinler	0.1
Etilalkol	7.060	Deniz yılanı zehiri	0.01
Tuz	3.000	Risin	0.02
Morfin sülfat	900	Tetrodotoksin	0.02
Pikrotoksin	5	Halkalı engerek	0.08
Striknin sülfat	2	Dioksin (2,3,7,8-TCDD)	0.02
Nikotin	1	Tetanoz toksini	0.0001
Asya kobrası zehiri	0.41	Botulismus toksini	0.00001

Zehirli Maddelerin Etkilerini Değiştiren Faktörler

- Maruz kalma durumu,
- Maddenin özellikleri,
- Canlıya ait faktörler
- Diğer faktörler

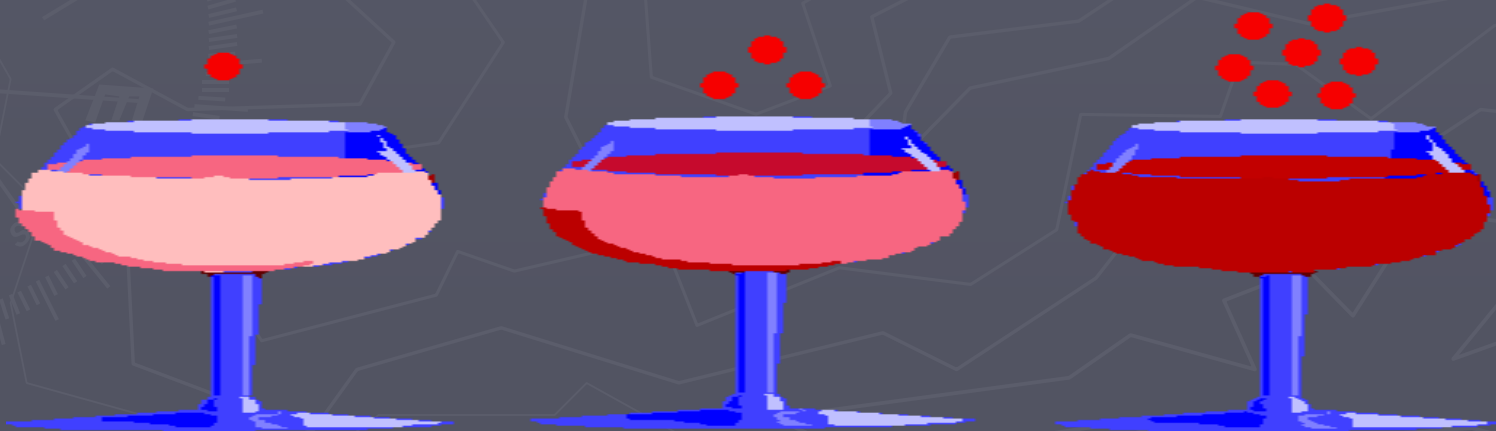
Maruz Kalmayla İlgili Faktörler

- Bir maddenin zehirliği
- 1. Maddenin vücuda giriş yolu (ağız, solunum, deri veya parenteral)
- 2. Tek veya tekrarlanarak maruz kalma
- 3. Alınma zamanına göre değişir

Maddeyle İlgili Faktörler

- ▶ Doz
- ▶ Fiziksel ve kimyasal özellikler
- ▶ Etkinin seçiciliği ve özgünlüğü
- ▶ Vücutta uğranılan değişiklikler,
- ▶ Farmasötik şekil ve taşıt madde

Effects of Amount on Response



Canlıyla İlgili Faktörler

- ▶ Tür
- ▶ Irk
- ▶ Cinsiyet
- ▶ Yaş
- ▶ Genetik yapı
- ▶ Cüsse
- ▶ Fizyo-patolojik durumlar (stres, hastalık, gebelik, laktasyon)

Diğer faktörler

- ▶ Beslenme
- ▶ Çevre ısısı
- ▶ Gerilim (Stres)
- ▶ Işık
- ▶ Enzim etkinliğinde değişmeler