

Toksisiteye Etki Eden Faktörler

Toksik etki (toksisite)

Tüm ksenobiyotiklerin biyolojik sistemlerde oluşturdukları zararlı etki.

Kimyasal Madde ile İlgili Faktörler

- Bir kimyasal maddenin metabolizmasında yer alan enzimlerin aktif bölgesine ulaşan konsantrasyonu, biyotransformasyon hızını ve yolunu etkileyen en önemli faktördür. Bu konsantrasyon ise maruz kalınan maddenin lipofilliğine, proteine bağlanma özelliğine, doz ve uygulama şekline (maruz kalma yoluna) bağlıdır.

- Toksik maddelerin biyotransformasyon yolları ve hızı çeşitli faktörlerden etkilenir. Böylece o maddenin metabolizmasında oluşan değişiklik, toksisitesinde de "değişikliğe" neden olur.

Bu faktörler:

- kimyasal madde ile ilgili faktörler,
- türler arası farklılıklar,
- fizyolojik faktörler,
- kimyasal ve
- çevresel faktörler

olmak üzere incelenebilir.

Genetik faktörler

- **Tür içi farklar**

Gerek insanlar ve gerekse aynı türden hayvanların hepsi, kimyasal maddenin belirli bir dozuna karşı aynı cevabı vermezler. Böylece toksik bir madde, aynı türün bireyleri arasında farklı toksisite gösterir. Bunun nedeni doğuştan genetik olarak bazı bireylerin (ırk, soy) normal kişilere göre enzim sistemlerinin farklı aktivite göstermesiyle ilgilidir.

Türler arası farklar

- Metabolizma türler arasında farklılıklar gösterir.

- Türlerle göre kimyasal maddenin metabolizma yolunun farklılığı da toksisiteyi etkilemektedir.
- Enzim düzeylerindeki farklılık, türler arasında metabolizmada kantitatif (nicel) farklılığa neden olurken; enzim çeşitliliğindeki değişiklik de metabolizmada kalitatif (nitel) farklılığı ortaya çıkarmaktadır.
- Her ikisinin toplu sonucu o maddenin türlerle göre farklı toksisitede olmasına yol açmaktadır.

- Faz I ve faz II reaksiyonları türlere göre önemli değişiklikler gösterir.
- Türlerere göre biyotransformasyondaki nitel farklılık, bazı türlerde enzim eksikliği ve genetik nedenlerle olmaktadır.
- Nicel farklılık ise enzim miktarında farklılık, farklı sitokrom P-450 izozimlerinin bulunması ve genetik nedenle açıklanmaktadır.

- Türlerle göre biyotransformasyon farklılığı nedeni ile ortaya çıkan toksisite değişikliğine örnekler çoğaltılabilir.
- N-asetilaminofloren bu konuda ilginç bir maddedir. Bu maddenin hidroksilasyonunda N-hidroksilasyon ve aromatik hidroksilasyon olmak üzere başlıca iki yol vardır. Bunlardan N-hidroksil metaboliti karsinojen, diğeri ise değildir ve türlerle göre farklı metabolitler oluşur.
- Karsinojen metaboliti (N-hidroksil) fare, tavşan ve köpekte oluştuğu halde; kobaylarda oluşmaz.
- Biyotransformasyondaki bu nitel farklılık, bu iki metabolitin farklı iki sitokrom P-450 izozimi tarafından katalizlenmesi ile açıklanmaktadır.

- Biyotransformasyonun türlere göre farklılığı "selektif toksisite"nin ortaya çıkmasını sağlamıştır.
- Böylece hastalık, pest ve parazitlerin kontrolünde kullanılan selektif (seçici) olarak toksik, fakat diğer türlere (özellikle insanlara) daha az toksik etkili maddeler (örn: antibiyotikler, antiparaziter ilaçlar, pestisitler) geliştirilmiştir.
- Biyotransformasyonun tüm biyolojik sistemlerdeki türlere göre farklılığı çevre toksikolojisi açısından önemlidir.

Selektif Toksikite

Genel olarak selektif toksisite, hücrelerin kimyasal maddelere karşı farklı cevap vermesidir. Kimyasal bir maddenin toksisitesi, türler arasında olduğu gibi aynı türün hücreleri arasında da değişiklik gösterebilir (biyolojik varyasyon). İşte selektif toksisite, bir kimyasal maddenin belirli konsantrasyonda seçici olarak belirli bir hücre doku veya türe spesifik olarak toksik etkimesine denir.

- Kimyasal madde, birbiriyle temas halinde olan biyolojik sistemlerin birine zarar verirken, diğeri için zararlı olmayabilir.
- Kimyasal maddelerin seçici toksik etkilerinden, tarımda "pestisit"lerin kullanılmasında, farmakolojide ise mikroorganizmalar ve parazitlere karşı kullanılan ilaçlar ile kemoterapötik ilaçların geliştirilmesinde yararlanılmaktadır.

Fizyolojik Faktörler

- Aynı türde metabolizmayı etkileyen başlıca fizyolojik faktörler yaş, cinsiyet, genetik nedenler, diyet ve patolojik durumlardır.

Yaş

- Birçok enzimin aktivitesi yeni doğmuş bebekte çok düşüktür. Genel olarak memeli yavruları birçok ilaç ve kimyasal maddelere karşı daha duyarlıdır. Ancak bu enzimlerin aktiviteleri kısa zamanda artarak yetişkin düzeylerine erişir.
- Doğumdan sonraki ilk günlerde sitokrom P-450 ye bağımlı monooksijenaz sisteminin (CYP enzimleri) bir kısmının hiç olmadığı veya çok düşük miktarda bulunduğu gösterilmiştir.

Cinsiyet

- Değişik hayvan türlerinde, erkek ve dişiler arasında toksisite farkı bilinmektedir. Bu farklılıkta, cinsiyete bağlı olarak biyoyararlılık, proteine bağlanma, dağılım hacmi, farmakokinetik parametreler rol oynadığı gibi, biyotransformasyon kapasitesinin de etkili olduğu gösterilmiştir.
- Örneğin erkek sıçanlarda sitokrom P-450 enzim sistemi aktivitesinin dişilere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle ara metabolit daha aktif olduğu zaman toksisite erkeklerde daha yüksektir.
- Erkek sıçanların karbontetraklorür ve halotanın neden olduğu karaciğer hasarına daha duyarlı olmaları, bu maddelerin aktif metabolitlere dönüşüm hızının dişilere göre daha hızlı olması ile açıklanmaktadır.
- Diğer taraftan parationun dişi sıçanlarda, erkeklere göre iki kez daha toksik olması, paraokson aktif metabolitinin dişilerde daha hızlı oluşmasına bağlanmaktadır.

Hormonlar

- Cinsiyet hormonları dışındaki diğer hormonların da eksikliği veya fazlalığı biyotransformasyon hızını etkiler.
- Tiroksin verilmiş sıçanlarda, mikrozomal NADPH - oksidaz ve NADPH -sitokrom redüktaz aktivitesinin arttığı görülmüştür.
- Tiroid hormonu ayrıca karaciğer monoamin oksidaz aktivitesini artırırken aynı enzimlerin böbrekteki aktivitelerini azaltır.
- Tiroidektomize edilmiş erkek farelerde hegzobarbitale cevap artar.

Hamilelik

- Katekol o-metil transferaz, monoamin oksidaz ve glukuronozil transferaz gibi birçok enzimin aktivitesi gebelik döneminde azalır.
- Glukuronozil transferaz enzimi inhibitörleri olan progesteron ve pregnandiol miktarının artması, ksenobiyotiklerin glukuronid konjugasyon kapasitesini düşürür. Aynı nedenle anne sütü ile beslenen bebeklerde de glukuronid konjugasyonu azalır.
- Bazı türlerde hamilelik sırasında, sitokrom P-450 düzeylerinin düştüğü, ve bu enzimlerle metabolize olan bazı ksenobiyotiklerin biyotransformasyon hızlarının azaldığı gösterilmiştir.

Patolojik durum

- Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda en önemli organ karaciğerdir.
- Genelde karaciğer hastalıklarında biyotransformasyon kapasitesi düşer. Akut hepatitli hastalarda ilaçların oksidasyonu bozularak, plazma yarı ömürleri uzar. Benzeri durum kronik hepatit ve sirozda da gözlenir. Tıkanma sarılığında bazı ilaçların metabolizması, bazı enzimlerin inhibitörü olarak etkileyen safra asitlerinin birikimi nedeni ile yavaşlar.
- Faz II reaksiyonları da karaciğer hastalıklarından etkilenir. Asetilasyon, glukuronid konjugasyonunda azalma; ve çeşitli esteraz aktivitelerinde değişme görülür. Böbrek, polar ve suda çözünen maddelerin önemli atılım organı olarak metabolizmayı etkiler.

- Böbrek fonksiyonlarındaki yetmezlik, kimyasal maddenin atılımını yavaşlatarak, ksenobiyotiğin yanlanma süresini uzatır. Böylece de toksisite artabilir. Renal (böbrek) yetmezliği olan hastalarda birçok ksenobiyotiğin yarılanma süreleri uzar.

Diyet

- Beslenme şekli ksenobiyotiklerin metabolizmasını önemli derecede etkiler.
- Proteince fakir besinler ise, mikrozomal enzim aktivitesinin düşmesine, özellikle glukuronik asitle konjugasyonun azalmasına yol açar. Sitokrom P-450, NADPH oksidaz, NADPH-sitokrom oksidaz enzimlerinin miktarları protein eksikliğinde düşer.
- Ksenobiyotiğin mikrozomal enzimle gerçekleşen asıl biyotransformasyon yolu, toksisitenin artmasına (entoksikasyon, metabolik aktivasyon) neden oluyorsa, protein eksikliği toksisitenin azalmasına da yol açabilir. (CCl₄ ve heptaklarda olduğu gibi). Tersine biyotransformasyon sonucu toksisite azalıyor (detoksikasyon) proteinsiz besin toksisiteyi arttırır (strikninde olduğu gibi).

Metabolizmayı Etkileyen Kimyasal ve Çevresel Faktörler

- Bir maddenin biyotransformasyonu ve toksisitesi diğer ksenobiyotikler tarafından etkilenebilir.
- Günümüzde insanlar ve diğer canlı organizmalar devamlı olarak birçok kimyasal maddeye maruz kalmaktadırlar. Bu maddelerin sayısı 70.000'i geçmiştir. Çevremizde bulunan ve çeşitli nedenlerle maruz kaldığımız bu maddeler, diğer ksenobiyotiklerin metabolizmasında rol alan enzimlerin aktivitesini arttırabilirler (indüklerler) veya azaltabilirler (inhibe ederler). Sonuçta toksisite değişir.

- Önceden enzim aktivitesini değiştiren bir maddeye maruz kalan organizmada, arkadan alınan ikinci maddenin biyotransformasyonuna bağlı olarak değişik durumlar ortaya çıkabilir:
 1. (A) maddesi toksik bir maddeye metabolize oluyor ve diğer bir madde bu biyotransformasyon yolunu inhibe ediyorsa, A maddesinin toksisitesinde, yalnız iken gösterdięi toksisiteye göre azalma görülür.
 2. (A) bileřięinin toksisitesi, bir enzim indükleyicisi mevcudiyetinde ise artar.
 3. (B) bileşiği metabolik olarak inaktive (detoksifiye) oluyorsa bir enzim inhibitörü karşısında toksisitesi artar.
 4. Tersine (B) maddesinin toksisitesi, bu maddeyi inaktive eden enzim indükleyicisinin mevcudiyetinde azalır.