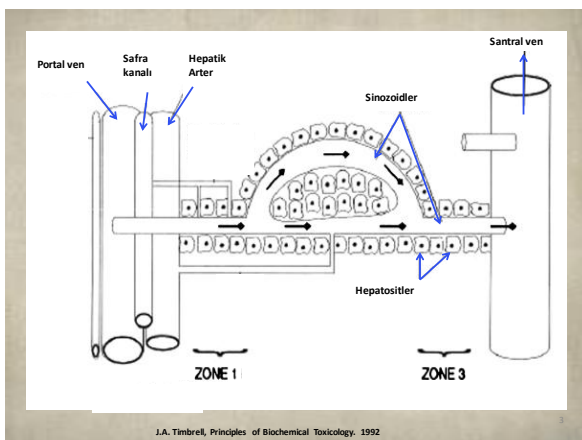


Farmasötik Toksikoloji 2015 – 2016

Hedef Organ Toksisitesi

Prof.Dr. Gül ÖZHAN

Karaciğer üzerine toksik etki (Hepatotoksisite)



Karaciğerin kimyasalların toksik etkilerine açık olma sebebi;

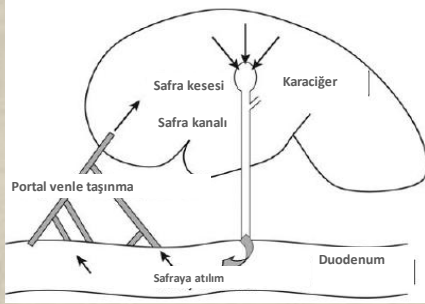
Sürekli portal vendeki akışa maruziyet

Kimyasal maddelerin sistemik dolaşım öncesi karşılaştıkları ilk organ (Biyotransformasyon (Biyoaktivasyon-Detoksifikasyon) reaksiyonları)

Kimyasal bir havuz (ksenobiotikler, reaktif metabolitler ...)

Enterohepatik siklus

(Reversibl) (irreversibl)
Karaciğer yağlanması..... Karaciğer kanseri

Enterohepatik siklus !

Principles of Biochemical Toxicology, Ed. Timbrell J, 4th ed. Taylor and Francis; 2009.

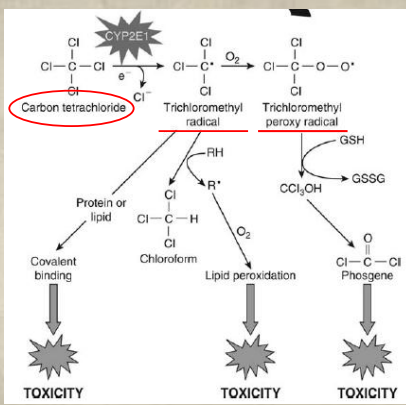
Yağlanma (Steatosiz)

Birçok kimyasal tarafından yan etki olarak sıklıkla meydana gelir, spesifik değildir.

Karaciğerin, ağırlığının %5'inden fazla yağ içermesi durumudur.

Reversibldir.

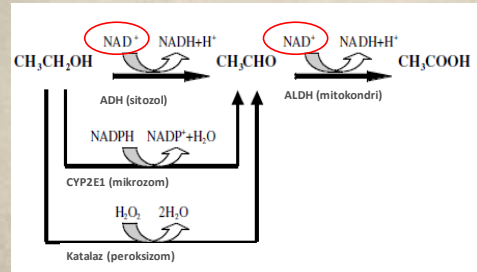
Örn; kloroform, karbon tetraklorür, vinil klorür, alkol (akut veya kronik), valproik asit, fosfor, tetrasiklin, asetaminofen



Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor & Francis, 1996.

Alkol

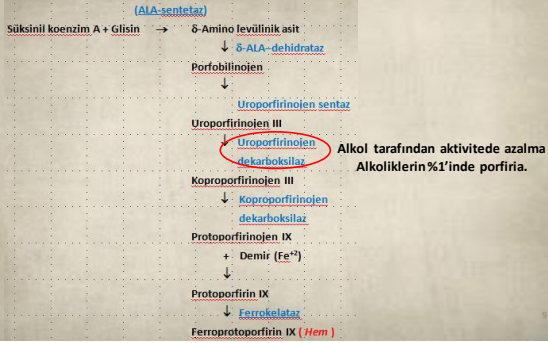
NAD⁺ tüketimi sonucu karaciğer yağlanması



Porfiria

Porfirin sentezi ve parçalanmasında bozukluk.

Hem sentezi - porfirin birikimi



Belirtiler;

Nörolojik belirtiler (karın ağrısı, periferik nöropati, mental bozukluklar)

Deride fotohassasiyet (pembe yara, kara yara)

Barbitüratlar, alkol, sülfonamidler, kontraseptifler, benzodiazepinler, izoniazid, aşırı demir tüketimi, kurşun, heksaklorobenzen vs.

Safra kanalı hasarı (Kolestaz)

Sebepler;

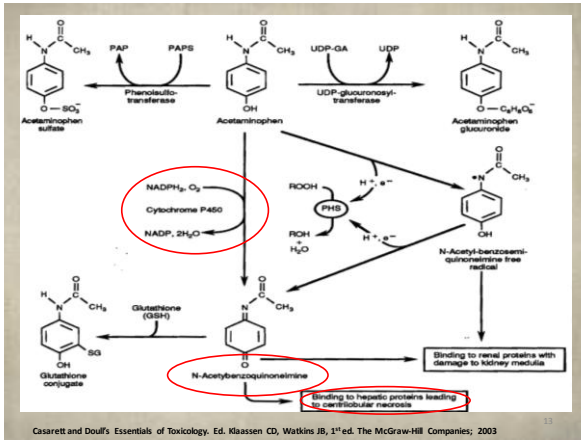
- Safra akımının baskılanması, durdurulması, safra yolunun iltihabı, blokajı sonucu safra asitleri ve bilirubinin birikmesi.
- Hepatosit ya da safra kanalının membran geçirgenliğinin değişmesi.

Örn; klorpromazin, fenotiyazin, testosteron, oral kontraseptifler

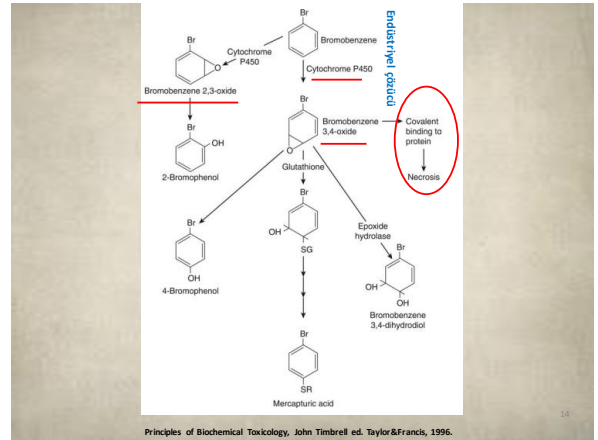
Nekroz

Şiddetli hücre ölümü (sitotoksitesite) sonucu görülür. Genelde akut etkidir.

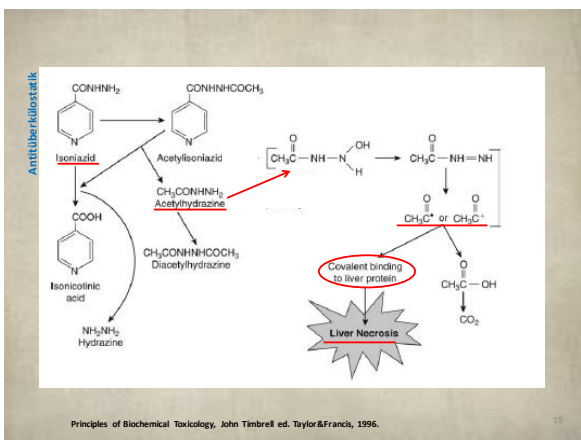
Örn; aflatoksin, asetaminofen, amanitin, antineoplastikler, alkol, tetrasiklin, izoniazid, valproik asid, karbamazepin



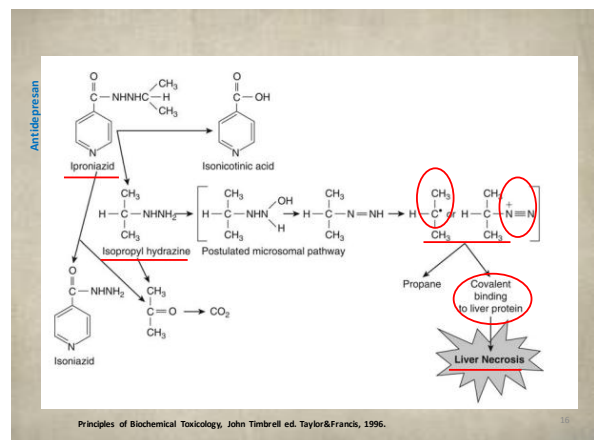
Casarett and Doull's Essentials of Toxicology. Ed. Klassen CD, Watkins JB, 1st ed. The McGraw-Hill Companies; 2003



Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor & Francis, 1996.



Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor & Francis, 1996.



Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor & Francis, 1996.

Hepatit

Karaciğer inflamasyonu.

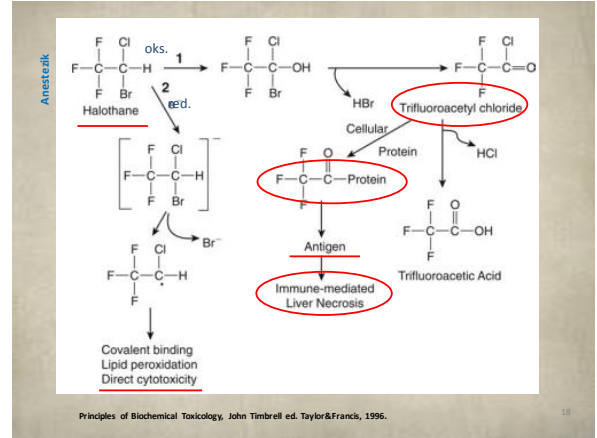
En sık görülen sebepler; virüsler ve alkol.

İlaç kaynaklı hepatotoksisitede sıklıkla görülen sebeplerden. İsoniazid, trisiklik antidepresanlar, metildopa, ibuprofen, indometazin, ketokonazol vs

Biyotransformasyon sonucu haptan özellik kazanan kimyasallar !

halotan → trifluoroasetil klorür

17



18

Siroz

Normal karaciğer dokusunun (hepatositlerin) yerini fibroz dokunun alması, kan akımının kısıtlanması.

Karaciğer kanser riskinde artış.

Örn; virüs, kronik alkol tüketimi

19

Alkolün karaciğer üzerine etkileri:

Karaciğer yağlanması (%90);
hepatositlerde trigliserit birikimi, reversibl etki.

Alkolik hepatit:
hepatosit dejenerasyonu ve nekroz.
kusma, bulantı, karın ağrısı, sarılık ile birlikte gözlenebilir.

Alkolik siroz:
kollajenin karaciğer boyunca yayılması ile karakterize.

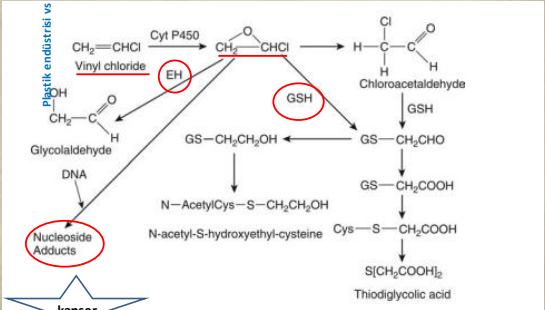
Karaciğer kanseri:
tüketilen alkol miktarı ve süresi, kanser gelişme riski ile ilişkili.

20

Kanser

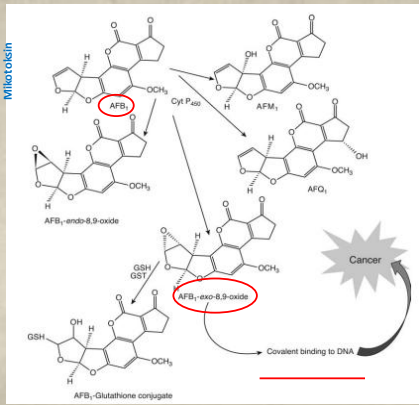
Vinil klorür, aflatoksin, poliklorlu bifeniller, arsenik, östrojenler vb

21



Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor&Francis, 1996.

22

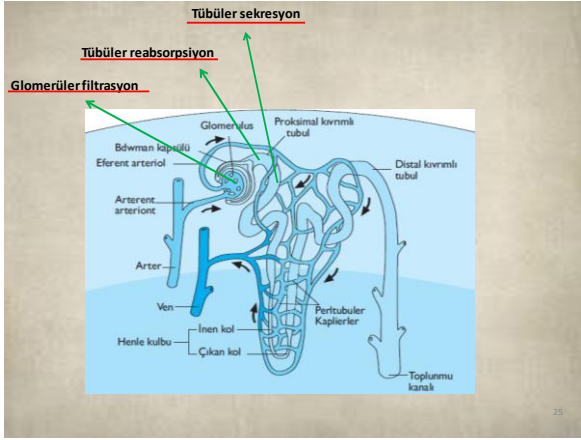


Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor&Francis, 1996.

23

Böbrek üzerine toksik etki (Nefrotoksisite)

24



Böbreklerin kimyasalların toksik etkilerine açık olma sebebi;

Yüksek kan akımı

Kimyasalları konsantre etme mekanizması

Biyotransformasyon (Proksimal tübül)

Dış faktörlere hassasiyet

Böbrek hasarları;

Nekroz

Vazokonstriksiyon

Glomerüler elementlere direkt etki

Tübüler fonksiyonlara direkt etki

Proksimal tübül hasarı

Distal tübül fonksiyon hasarı

Renal medulla hasarı

Oksidatif hasar

Kristalüri

Alerjik reaksiyonlar

kloroform

NSAID, radyokontrast ajanlar

Cd

Pb, gentamisin

sisplatin, metaller

aldosteron

siklosporin, radyokontrast ajanlar

aminoglikozit antibiyotik, siklosporin

okzalit, sülfonamid, etilen glikol

penisilin, sefalosporin

Önemli Nefrotoksinler;

Ağır Metaller

Halojenli hidrokarbonlar

Mikotoksinler

Diğerleri

Cd, Cr, Au, Pb, organik Hg

bromobenzen, CCl₄, CHCl₃, CH₂Cl₂,

trikloroetilen, hidrokinon

okratoksin A

kokain, kinin, yılan zehiri

Böbrek hücre kanser riski olan maddeler;

Aflatoksin B1, asbest, dietilnitrozamin, dimetilnitrozamin, sigara

Doza bağlı nefrotoksik ilaçlar;

Aminoglikozit antibiyotikler

β -laktam grubu antibiyotikler

Antiviral ajanlar

Tetrasiklinler

Penisilinler

Immunsupresörler (siklosporin A)

Kemoterapötikler (sisplatin, metotreksat, doksorubisin)

Analjezikler (asetaminofen, asetilsalisilik asit, fenasetin)

Radyokontrast ajanlar

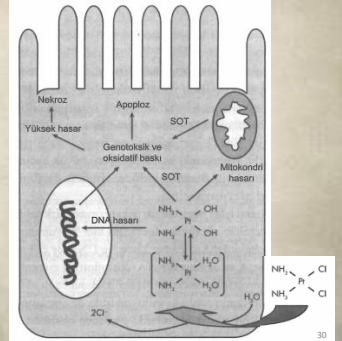
Sisplatin

Güven aralığı oldukça dar.

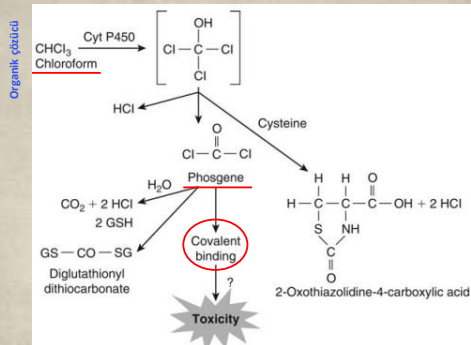
Nörotoksik, ototoksik, nefrotoksik etkiler doz kısıtlamasına sebep.

Proksimal tübüller ana hedef.

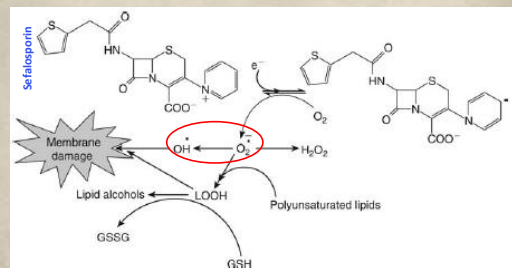
Böbrek işlevinde %10-30 kayıp.



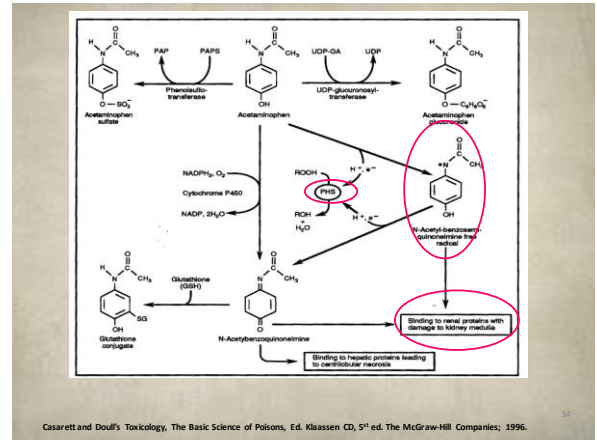
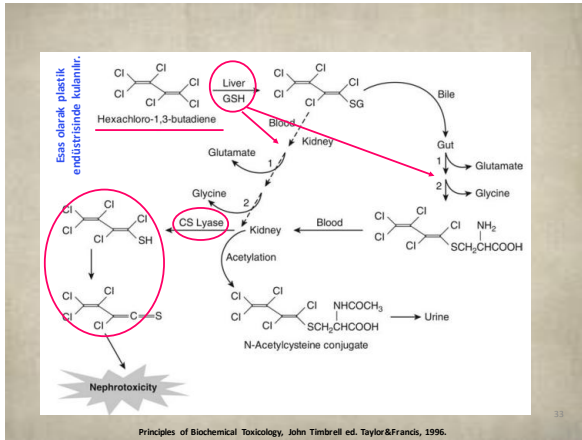
30



Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor & Francis, 1996.



Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor & Francis, 1996.



Solunum yolu üzerine toksik etki

Akciğerlerin kimyasalların toksik etkilerine açık olma sebebi;

- Gazlar, çözücü buharları, aerosoller veya katı partiküller.
- Özellikle endüstride veya diğer çalışma ortamlarında maruziyet.
- Çok hızlı ve etkili cevap.
 - yüzey alanı geniş (50 - 100 m²)
 - kan akımının fazla
 - alveollerdeki hava ile kan dolaşımı arasındaki engel çok ince (1.5 µm)
 - büyük konsantrasyon farkı

- İritasyon

Bronkokonstriksiyon, bronşit, larenjit, ödem, kronik öksürük
NH₃, Cl, bor, vanadyum ve Ni bileşikleri, HF, ksilen

- Nekroz

Hücre permeabilitesinin artması, hücre harabiyeti, ödem
ozon, NO₂, fosgen, CdO, Ni, paraquat

- Kanser

asbest, As, Cr, Ni bileşikleri, sigara dumanı, egzoz gazları, PAH

- Amfizem

Akciğerlerde esneklik kaybı, kan-gaz dengesinde bozulma, nefes darlığı
CdO, ozon, fosgen, perkloroetilen

37

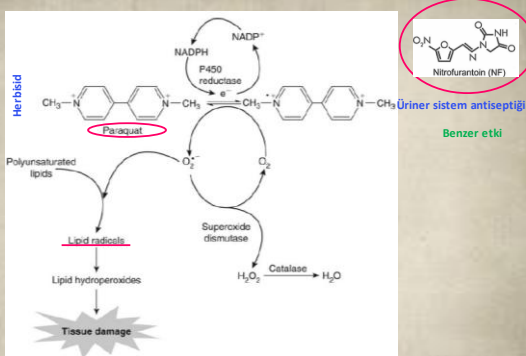
- Fibrozis (Pnömonyoz, Tozlu akciğer hastalığı)

Fibroblast çoğalması, kollajen sentezinde artma, kollajen yıkımında azalma sonucu alveollerde kollajen fibrotik yapılarda artış
silika, asbest, kömür tozu, Be, Fe oksitler, Mn, talk, metal karbür, Al₂O₃
silikozis, asbestozis, antrakozis, berilosiz, siderosilikozis

- Alerjik reaksiyonlar

Bronkokonstriksiyon, kronik pulmoner ödem
polenler, mantar sporları, pamuk tozu, poliüretan üretiminde tolüen
2,4-diizosiyanat

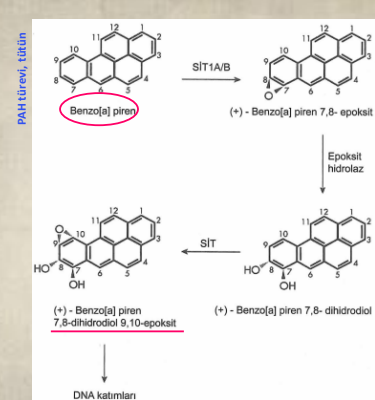
38



(Kanama, ödem, gecikmiş ölümcül fibroz)

Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor&Francis, 1996.

39



Pharmaceutical Toxicology, Ed. Mulder GJ, Dencker L, Pharmaceutical press, 2006.

40

Sinir sistemi üzerine toksik etki (Nörotoksisite)

41

Kan beyin bariyeri

- ✓ Kapillerler sıkı endotel tabaka ile çevrilidirler (astrozit tabaka)
- ✓ Kapiller endotel hücreler birbirine sıkıca bağlıdır, porlar bulunmaz (tight junction)
- ✓ Pinositoz ve fagositoz azdır
- ✓ Endotel hücrelerin bazal membranları ve kapiller içi negatif yüklüdür (anyonik yapılar kolay geçemez)
- ✓ Metabolik bariyer vardır (CYP450, proteazi nükleaz vs)
- ✓ Taşıyıcı proteinler bulunur (p-glikoprotein vs)

- ❖Yüksek oranda enerji, oksijen ve glikoza ihtiyaç.
- ❖Genetik farklılık.



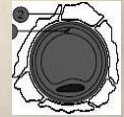
Karaciğer hücreleri ve eritrositler



Mide, böbrek



Kalp ve iskelet kasları



Beyin ve omurilik

42

- Bir nörondan diğerine iletimi sağlayan molekül **nörotransmitter**dir.
- Nöronlar uyarıyı taşıdıkları yöne bağlı olarak **akson** ve **dendrit** olmak üzere ikiye ayrılırlar;
dendrit uyarıyı hücre gövdesine doğru,
akson ise uyarıyı hücre gövdesinden alıp uzağa taşır.
- Sinir lifini çevreleyen kılıf **miyelindir**.

43

Nörotoksik madde,

ya **sinir hücrelerine** zarar verir

nöronda hasar (nöropati)

CN, CO, metanol, Al, Pb, metil-Hg

aksonda hasar (aksonopati)

alkol, tri-krezilfosfat, As, kolşisin, taksol, akrilamid, heksan, pretroidler

miyelinde hasar (demiyelelinazyon: miyelinoopati)

heksaklorofen, isoniazid, trietil-Sn, Pb, toluen

ya da **nörotransmisyon** üzerine etki eder

reseptör blokajı

organofosfat

kanal blokajı

tetrodotoksin

44

Nörotransmisyon üzerine etkili maddeler;

İmpulsu bloke edenler

botulinum toksini, tetradotoksin

Depolarizanlar

DDT, piretroidler

Stimulanlar

stryknin

Depresanlar

halotan, alkol, barbitüratlar

Reseptör agonist ve antagonistleri

nikotin, organofosfatlar, karbamat, fizostigmin

Nöromusküler kavşağı bloke edenler

kürar, süksinil kolin

45

DDT (Dikloro Difenil Trikloretan)

1874 - Sentez

1948 - Nobel ödülü

1960 - Karsinojen etki

1985 - Türkiye'de yasaklandı.

Kronik zehirlenmelerde; iritan etki, adale zayıflığı, titremeler, konvülsiyonlar, karaciğer harabiyeti.

Akut zehirlenmelerde; dil, dudak ve yüz uyuşukluğu, uyarılara aşırı duyarlılık, huzursuzluk, denge bozukluğu, titremeler, konvülsiyonlar, midriyazis. Gözlere doğrudan temas ettiğinde geçici körlük.

46

Tetrodotoksin

Balon, kirpi, okyanus pervane balığı vs'de bulunur.

Balıkların yumurtaları ve karaciğerinde yoğunlaşmıştır, az miktarda barsak ve derisinde bulunur.

Sinir aksonları boyunca sodyum kanallarını bloke eder, paralize sebep olur.

Toksinin çok az miktarı dahi 10-45 dakika içinde dudak ve dilde batıcı his, deride uyuşukluğa ve adale zayıflığına neden olur. Yaygın felç ve konvülsiyondan sonra, zehirlenmelerin %60'ı ölüme sonuçlanır.

Japonya çiğ balık tüketimi!

47

Botulinum toksini

Clostridium botulinum tarafından salgılanır.

Nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını önler.

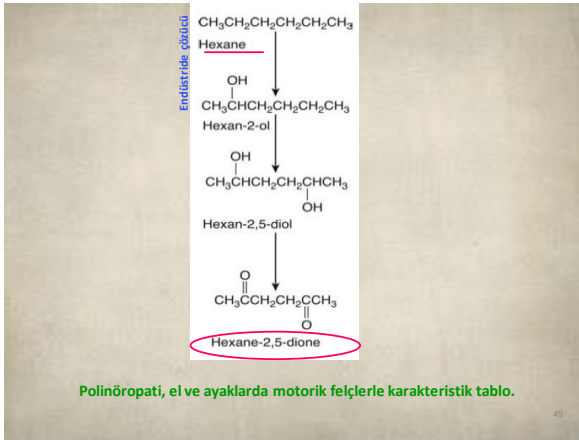
Ancak 100 °C'de 10 dk, 80 °C'de 30 dk'da etkisini kaybeder.

Konserve gibi anaerob koşullarda ürer !

12-36 saat sonra belirtiler ortaya çıkar.

Belirtiler; bulantı, kusma, ağrılı ve kramplı mide ve barsak rahatsızlığı, çift görme, dil ve boyun kaslarında felç ve son olarak solunum felci.

48



Akrilamid

Sigara, endüstriyel kullanım, termal işlem görmüş besinler.

IARC 2A (insanlar için olası karsinojen)

Karsinojenik, mutajenik, nörotoksik, üreme ve gelişim üzerine toksik etki.

Akrilamid ve metaboliti glisidamid – aktif

Kas koordinasyon bozukluğu, duyu kaybı, terleme, kas zayıflığı, uyku hali değişimi, halüsinasyon, hafıza kaybı.

Sinir sistemini uyarıcılar

Glutamik asit, MSG: Çin rest. sendromu. Yanma hissi ile yüz, boyun ve göğüste aşırı hassasiyet.

Muskimol: GABA agonisti. Amanita muscaria türü mantar. Hiperaktivite, halüsinasyon, delirium, ardından sersemlik, baş dönmesi, uyuşukluk.

Striknin: İnhibitör etkili glisin reseptör antagonisti. Huzursuzluk, titreme, solunum hızlanması, şiddetli kasılmalar, uyarılara aşırı hassasiyet, kalp atım sayısında artış, siyanoz, bilinç kaybı.

Nikotin: Nikotinik reseptörlere etki. Damarlarda daralma, kan basıncı, kalp atış hızında, soluk alıp vermede artış, kusma, sonrasında kalp atışı ve kan basıncında düşme, koma, solunum felci ile ölüm. Kronik maruziyet; kardiovasküler, akciğer hast., kanser, düşük kilolu, anomalili doğumlar.

Kokain ve amfetamin: Katekolamin (dopamin, noradrenalin, serotonin vb) alımında blokaj. Enerjiye artış, öfori, titremeler, nöropsikiyatrik bozukluklar, halüsinasyon, paranoya, korku, unutkanlık, düşük ve plasental hemorajiler.

Kafein: Adenozin reseptöründe blokaj. Stimulasyon.

LSD (Liserjik asit dietilamid): Serotonin reseptör stimülanı. Halüsinasyon.

Nörotoksik ilaçlara örnekler;

İsoniazid, süksinil kolin, kemoterapötikler (doksorubisin, sisplatin, vinkristin, taksol, etoposid), kolşisin, metronidazol, lityum, fenitoin, simetidin, amitriptilin

Kan üzerine toksik etki (Hematotoksosite)

53

Eritrositler üzerine etki

✓ Üretiminde azalma (Anemi)

Alkol, kloramfenikol, isoniazid, Zn, Pb, Au, Bi, Hg, kolşisin, alkol, neomisin, omeprazol, fenitoin, primidon, karbamazepin, fenobarbital, indometazin, paration, tolbutamid, simetidin, benzen, tetrasiklin, diklofenak

✓ Hemoglobine etki

Methemoglobinemi, CO-hemoglobin, pH, temperatur

✓ Direkt hasar

Oksidatif hasar, hemolitik anemi, immun reaksiyon

54

Lökositler üzerine etki

Immun ilişkili nötropeni

Aminopirin
Ampisilin
Fenitoin
Fenotiyazinler
Tolbutamid
Lidokain
Au
Klozapin

İdiyopatik nötropeni

isoniazid
Rifampisin
Etambutol
Flurazepam

Agranulositoz

Klorpromazin
Fenilbutazon
Au tuzları

Lösemi

Etoposid
Siklofosfamid
Doksorubisin
Bleomisin

55

Plateletler üzerine etki

✓ Trombositopeni

Penisilin, Au, heparin, asetaminofen, diazepam

✓ Platelet agregasyonu üzerine etki

NSAI, β -laktam içeren antibiyotikler, kardiyovasküler (öz. beta-blokörler), psikotropik, anestezi, antihistaminik, bazı kemoterapötik ilaçlar

✓ Pıhtılaşma üzerine etki

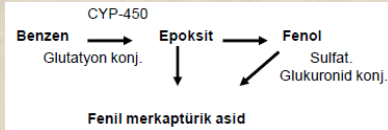
Streptomisin, penisilin, gentamisin, siklosporin, ampisilin, heparin, kloramfenikol, metildopa, prokainamid, fenitoin, valproik asit, tetrasiklin, pestisitler, varfarin

56

Benzen

Ham petrol ve benzinde, endüstriyel kullanım, orman yangınları, volkanik aktiviteler, çöplerin yakılması, eksos, sigara dumanı, tamirhane ve benzeri iş yerlerinde temizleyici olarak

Solunum yolu ile alınır. Deriden de kolay emilir.



Kronik etkiler;

- ✓ baş dönmesi, baş ağrısı
- ✓ kemik iliği hasarı sonucu sırasıyla **lökopeni**, **trombositopeni**, **eritropeni**, hemoglobin azalması sonucu **aplastik anemi**
- ✓ ağız (diş ve damak), burun, bağırsak, genital organ ve deride kanamalar
- ✓ temas kesildikten sonra da aplastik anemi devam eder
- ✓ ileri safhada **lösemi**

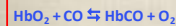
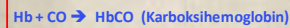
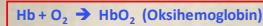
CO zehirlenmesi – CO-Hb (Karboksihemoglobin) oluşumu

- ✓ renksiz, kokusuz gaz, farkedilmeden solunabilir
- ✓ kömür ve karbon bileşiklerinin tam olmayan yanması sonucu oluşur.
- ✓ Fabrika gazları, egzoz gazları, kötü baca sistemleri, yangınlar, kapalı garajlar, hava dolaşımının olmadığı yerler...

Riskli gruplar; çocuklar ve yaşlılar, trafik polisleri, itfaiye ve kapalı garaj çalışanları, çelik endüstrisi çalışanları, boya temizleyicileri, kalorifer kazan dairesi çalışanları, otomobil tamircileri, iskemik kalp, kronik akciğer ve anemi hastaları, hamileler, fetus

Hb'nin iki değerlikli demirine O_2 ile yarışmalı olarak bağlanır, CO-Hb kompleksi oluşturur. Eritrositlerin dokulara O_2 taşıma işlemi durur.

Hipoksi sonucu ölüm görülür.



CO'nin Hb'e ilgisi O_2 'den ~240 kere fazla.

Fetüste oran daha yüksek.

Aynı zamanda;

- ✓ sitokrom oksidaz enzimini baskılayarak hipoksiyi artırır.
- ✓ CO'in miyoglobine olan ilgisi, O₂ 'den 17 kat fazladır. Dolayısıyla kalp ve iskelet kas fonksiyonlarında bozukluk görülür.
- ✓ Nitrik oksit oluşumunu dolayısıyla serbest radikal oluşumunu hızlandırır.

61

Akut % COHb Belirtiler

(kanda)

10-20	Baş ağrısı, göz kararması, efor varsa solunum güçlüğü, çarpıntı
20-30	Baş dönmesi, halsizlik, bilincin bulanması, şakaklarda sıkışma
30-40	Şiddetli baş ağrısı, bilinç kaybı, yüzeysel solunum, kırmızı-pembe deri
40-60	Koma hali, düzensiz solunum, vücut ısısının düşmesi
60-70	Dolaşım-solunum zayıflığı, 10 dk-1s içerisinde ölüm
> 70	1-2 dk içerisinde ölüm

62

Kronik zehirlenme belirtileri; Şiddetli baş ağrısı, halsizlik, sersemlik hissi, uyuşma, göz kararması, unutkanlık, kişisel değişiklikler, denge bozukluğu, huzursuzluk, cinsel işlev bozukluğu.

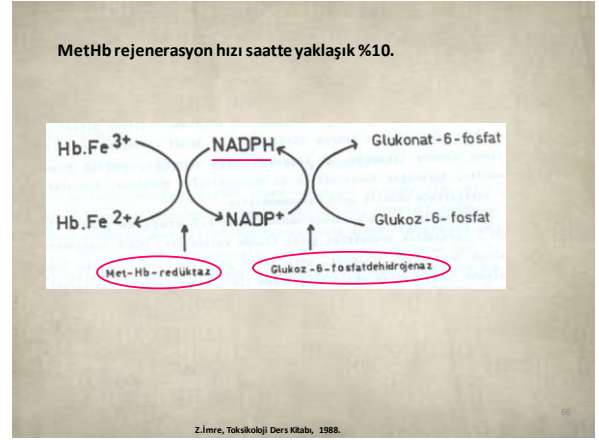
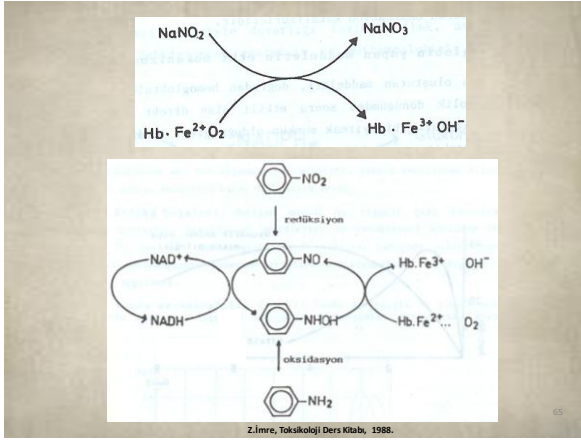
Hipoksinin geç dönem sonuçları; kas dokusunda hasar, akciğer ödemi, çoklu organ yetmezliği, idrar ve dışkı kaçırma, yer ve zamana uyum bozukluğu, duyu durum bozukluğu. Parkinson benzeri belirtiler 2 gün ile 1-2 ay içerisinde görülebilir.

63

Methemoglobinemi (MetHb oluşumu)

- ✓ Hb'nin oksidasyon ürünüdür.
- ✓ Dokulara yeterli O₂ taşınmaz.
- ✓ Klorat, perklorat, azot oksit, nitrit, nitrat, aromatik amino ve nitro bileşikler, sülfonamidler, redoks boyaları (metilen mavisi vs)
- Riskli gruplar;** Yeni doğan ve prematüreler, G6PD eksikliği, sindirim bozuklukları, alkolikler

64



Belirtiler;

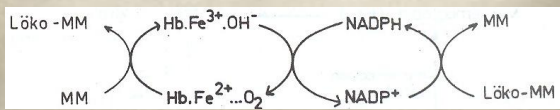
%10-15 siyanoz (soluk deri, dudak ve parmak uçlarında morarma, siyanoz)

%20-40 baş ağrısı, halsizlik, solunum kısıtlılığı, çarpıntı, bulanık bilinç

%60-80 iç boğulma ile ölüm

Tedavi; Metilen mavisi, toluidin mavisi gibi redoks boyaları kullanılır.

%25-40 MetHb seviyelerindeki zehirlenmelerde etkilidir.



Hidrosiyanik asit, siyanür ve diğer siyan bileşikler

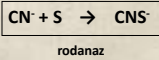
Renksiz, acı bademi andıran batıcı kokulu, gaz.

Kolay difüze olur, her yere nüfuz eder.

- ✓ Metal sertleştirici olarak
- ✓ Fotoğrafçılıkta
- ✓ Bitkilerde doğal olarak (amigdalın)
- ✓ Boya maddesi olarak
- ✓ Gaz kullanan işyerlerinde
- ✓ Kok fırınlarında
- ✓ Gübre üretiminde
- ✓ Dericilikte
- ✓ Altın işletmesinde, altınla kaplamada

Toksik etki;

- Hücre solunum zincirindeki **sitokrom oksidaz** enziminde Fe+3 ile reaksiyona girer, enzimi ve dolayısıyla solunumu bloke eder.
- CN-Fe kompleksi reversibldir.
- **Rodanaz enzimi** yardımıyla "kükürt" ile bağlanarak çok daha az toksik olan **rodanüre** (tiyosiyanat) dönüşür.



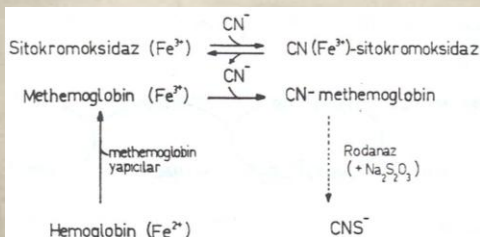
- **Rodanaz** enzimi Fe'e bağlı CN'ü tekrar **serbest hale** geçirir.
- Bu reaksiyonu hızlandırmak için **tiyosülfat** verilir.
- Saatte yaklaşık ~1 mg/kg vücut ağırlığı siyanür detoksifiye edilebilir.

- **Akut zehirlenmelerde;** solunum yetmezliği, baş ağrısı, halsizlik, mental konfüzyon, siyanoz, arter kanda renklenme, konvülsiyon, sık idrara çıkma, nabızda önce yavaşlama, sonra hızlanma, pupillerde büyüme, bilinç kaybı, kusma, kusmukta siyanür kokusu, yüksek dozlarda ani kollaps.

- **Kronik zehirlenmelerde;** guatr, baş ağrısı, çarpıntı, mide-barsak bozukluğu, kulakta uğultu, görme bozukluğu, psikoz ve bazen ciltte kırmızı kabarcıklar.

Tedavi;

- siyanürün ani etkisini ortadan kaldırmak için **methemoglobin yapıcılar** (sodyum nitrit, amil nitrit, 4-dimetilaminofenol (DMAP)), sonrasında ise siyanürün tiyosiyanat halinde uzaklaştırılması için **sodyum tiyosülfat** verilir.



Z. İmre, Toksikoloji Ders Kitabı, 1988.

H₂S (Kükürtlü hidrojen, Hidrojen sülfür) zehirlenmesi:

- Yağ, petrol rafinerilerinde, doğal gaz içinde, kükürt ve sülfür içeren ocaklarda, maden filizlerinin kavrulduğu fırınlarda, dericilikte, boya yapımında, ipek ve kauçuk endüstrisinde yan ürün olarak.
- Doğada kükürt ve sülfür içeren organik maddelerin bozunması sonucu açık kanalizasyonlar nedeniyle hava kirliliği oluşturur.
- Etki HCN'e benzer. **Sitokrom oksidaz inhibisyonu**, ayrıca **iritan etki**.

NO_x (Azot oksitler) zehirlenmeleri:

NO (Azot monoksit, nitrik oksit): Renksiz, gaz, hemen azot dioksite oksitlenir.

NO₂ (Azot dioksit): Ağır, kırmızı, kalıcı kokulu, gaz.

- Endüstri nitrik asit, nitrat yapımı, boya ve patlayıcı üretimi, nitrosellüloz boya, lâk ve kumaş formülasyonları, gübre yapımı, fotoğrafçılık, kaynak, metal temizleme işlemleri, silolarda silo gazı olarak, egsoz, yangınlar, sigara dumanı, havalandırılmamış gaz sobaları, katalitik ısıtıcılar, sülfürik asit eldesi.
- 1929 : İngiltere - klinik yangını, röntgen filmlerinin yanması, NO, CO ve HCN'den dolayı 129 kişinin ölümü.

73

- Toksik etki çok çabuk görülür.
- Farkına varılmadan letal dozu inhale edebilir.
- **Trakea, bronşlar ve pulmoner doku mukozalarında iritasyon, pulmoner ödem, pnömoni, boğulma ile ölüm görülür.**
- **Methemoglobinemiye neden olabilir.** NO₂ miktarı yüksek havanın inhalasyonu ile çocuklarda akut bronşitle birlikte yüksek düzeyde methemoglobinemi.
- Kronik zehirlenmede; baş ağrısı, anoreksi, konstipasyon, ağız ve farenks mukozasında ülserasyon görülür.

74

Hemoliz

Eritrosit membranının zarar görmesi sonucu hemoglobinin açığa çıkması.

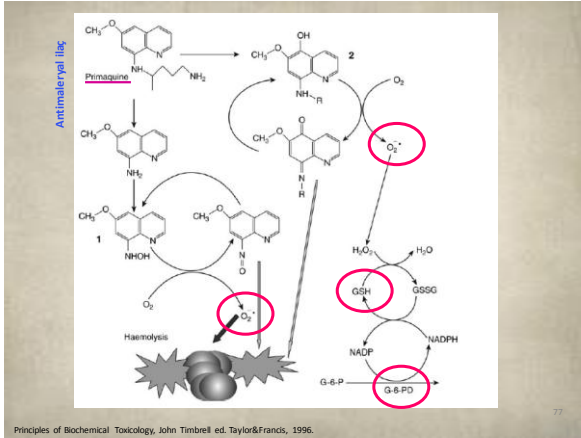
- Yüzey aktif maddeler
- Bazı fenol ve organik asitler
- Pb
- Oksidatif hasara sebep kimyasallar

75

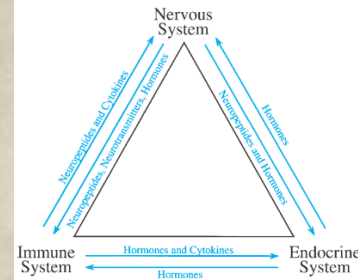
Oksidatif hasar ilişkili hemolize sebep kimyasallar

Asetanilid	Fenilhidrazin
Naftalen	Nitrobenzen
Fenasetin	Fenol
Aminosalisilik asit	Metilen mavisi
Dapson	Fenazopiridin
Nalidiksik asit	Sülfanilamid
Kloratlar	Sülfasalazin

76



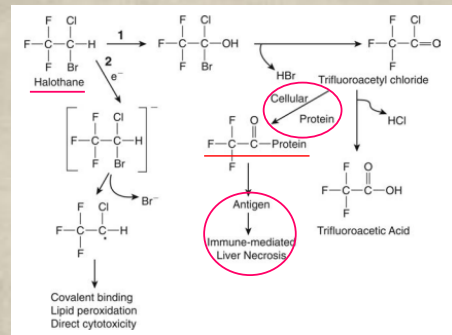
İmmün sistem üzerine toksik etki (İmmünotoksosite)

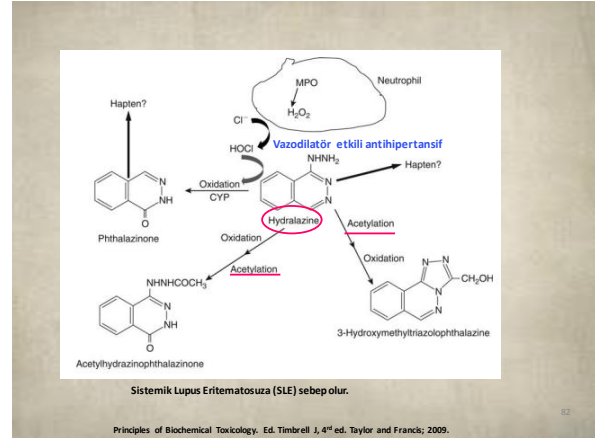
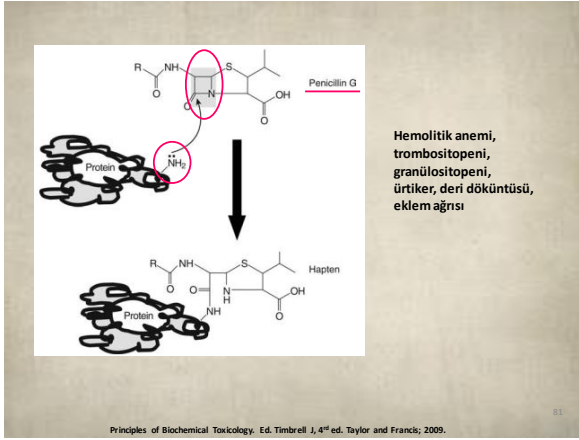


İmmün sistem üzerine kimyasalların sebep olduğu toksik etkiler;

- **İmmüsupresifler:** PAH, PCB, östrojenler, androjenler, asbest, nitrozaminler, glukokortikoidler, bağımlılık yapıcılar, pestisidler, metaller, mikotoksinler, tütün dumanı, formaldehit
- **İmmünstimülanlar:** Pestisidler, ilaçlar, enzimler, formaldehid, metaller
- **Otoimmün hastalıklar ile ilişkili olanlar:** Vinil klorür, civa, silika, halotan, prokainamid, metildopa

İmmün toksik ilaçlar: siklofosamid, 6-merkaptopurin, metotreksat, diazepam, doksorubisin, 5-florourasil, penisilin ...





Poliklorlu hidrokarbonlar (PCH) ve poliklorlu bifeniller (PCB)

TCDD (2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin)

Organofosfatlar

**Önemli çevre zehiridirler.
İmmüsupresif, karsinojen, endokrin sistemi bozucu etki.**

Endokrin sistem üzerine toksik etki

Endokrin bozucular (Endocrine Disrupting Chemicals, EDC)

- hormon üretimini, salınımını, taşınmasını, depolanmasını etkileyebilir,
- hormon reseptörlerine etki edebilir,
- hormonları taklit veya bloke edebilir.

EDC'lerin en önemli etkileri, reproduktif ve cinsiyet gelişimi üzerinedir.

EDC maauziyet kaynakları ;

- Yiyecekler
- Farmasötikler
- Mesleki maauziyetler
- Hava
- İçme suları

EDC etkili oldukları canlılar;

- Memeliler
- Kuşlar
- Sürüngenler
- Balıklar
- Kabuklu deniz hayvanları

85

Başlıca EDC mekanizmaları;

Hormon reseptör agonisti : dietilstilbesterol (östrojen reseptörü)

Hormon reseptör antagonisti: tamoksifen (östrojen reseptörü),
vinklozolin (androjen reseptörü)

Hormon sentezini, taşınması, salınması, depolanmasını etkileyen:
amino-glutatimid (CYP11A1 inh), ketokonazol (CYP17A1 inh)

Hormon metabolizmasını değiştiren: TCDD (östradiolde artış)

Reseptör seviyesine etkililer: TCDD, PCB

86

Başlıca EDC'ler

Herbisidler 2,4-D, amitrol, atrazin

Fungisidler benomil, maneb

Insektisidler karbaril, DDT, piretroidler

Endüstriyel kimyasallar dioksin, furan, ftalat, PCB, bisfenol A

Ağır metaller Cd, Pb, Hg

Doğal bileşikler fitoöstrojen etkili bitkiler ve zearalenon gibi mikotoksinler

İlaçlar doğum kontrol hapları, hormona cevap veren kanserlerin tedavisinde kullanılan ilaçlar

87

Deri üzerine toksik etki

88

Kontakt dermatit

Mesleki maruzietlerde görülen deri hastalıklarının %25'i.

İritan dermatit; İmmun cevap yok. İlk temasta oluşur. Kaşıntı, hiperemi, ödem, ülserasyon.

Örn; kuvvetli asit ve alkaliler, çözücüler, deterjanlar, H_2O_2 , NH_3 , fenol.

Alerjik dermatit; İmmun cevap. Kimyasalla ilk temasta etki olmaz. İritan dermatite benzer belirtiler, kaşıntı şiddetli.

Örn; antibiyotikler, antihistaminikler, lokal anestetikler, antiseptikler, boyalar, bitkiler, metaller, formaldehit ...

89

Hiper- ve hipo-pigmentasyon

Deri pigmentlerinde defekt (melanin üretiminde, depolanmasında artış veya kayıp).

Hg, Pb, antrasen, katran → hiper-pigmentasyon

merkaptamin → hipo-pigmentasyon

Klor akne

Dioksinler (TCDD !)

Deri kanseri

As, PAH (zift, kurum, katran vs)

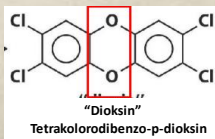
90

Dioksinler

Klor içeren organik kimyasalların ve plastik maddelerin üretimi esnasında ortaya çıkan, istenmeyen yan ürünler.

Önemli çevre zehiridirler, dayanıklıdır.

En toksik olanı TCDD (2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin)



91

1963-73 : Vietnam savaşı – Agent orange (2,4-D ve 2,4,5-T karışımı)

1968 : Yusho kazası – Japonya, pirinç yağı kontaminasyonu

1976 : İtalya Seveso'da fabrika kazası

1979 : Yu-Cheng kazası – Tayland, pirinç yağı kontaminasyonu

1999 : Belçika – Hayvan yemlerinin kontaminasyonu

2004 : Yuşçenko - Ukrayna



92

Yüksek dozlarda; Klorakne, karaciğer hasarı, immunsupresör etki, endokrin sistemi bozucu etki, doğum defektleri, kanser.

Düşük dozlarda; motor hareketlerde, hafızada bozukluklar, immunsupresör etki, endokrin sistemi bozucu etki.

TCDD – IARC 1.grup karsinojen

Hedef organ: karaciğer, akciğer, tiroid, deri ve yumuşak dokular

93

Fotohassasiyet

İlk veya **daha sonraki** maruziyette kimyasal maddenin cildin ışığa duyarlılığını arttırması.

Fototoksik ve **Fotoallerjik** reaksiyonlar.

94

Fototoksiste:

Şiddetli güneş yanığına (akut dermatit) benzer.

İki mekanizma söz konusu;

- 1) UV ışığı absorbe eden madde uyarılır. Uyarılmış hali **direkt sitotoksik serbest radikaller oluşturarak** ya da **enerjisini oksijene transfer ederek** fotokimyasal reaksiyonu başlatır ve biyomoleküllerdeki kromofor fonksiyonel gruplarla (DNA, melanin, triptofan) etkileşir. Ölüme kadar giden hasarlar oluşturabilir.

klorpromazin, tetrasiklin

- 2) Psöralen - DNA etkileşmesine benzer mekanizması ile. Topikal veya sistemik absorpsiyon sonrası, DNA'nın primidini ile psöralen (furokumarin türevi) kovalant bağ oluşturarak DNA sentezi ve onarımını inhibe eder.

psöralen

Psöriasis (sedef hast.)- deri hücrelerindeki aşırı çoğalmanın tedavisinde UV ışıkla beraber 8-metoksi psöralen kullanımı.

95

Fototoksik diğer kimyasallar :

PAH (antrasen, akridin, fenantren)

Sülfonamidler

NSAID

Boyalar (akridin oranj, eosin)

Aminobenzoik asit türevleri

Fotoalerji:

Tıp IV alerji reaksiyonlarıdır. Kimyasalın ışığa maruziyeti takiben haptan hale dönüşmesi sonucu fotoallerjik reaksiyon göstermesi.

Örn; salisilatlar, sülfanilamid, tiyoüre, topikal antibiyotikler

96