

GENEL TOKSİKOLOJİ DERS NOTU

I.DÖNEM TAMAMI

(2011-2012)

ÖZGÜN FOTOKOPİ

TEL : (0216) 450 13 58

Genel ToksikolojiNot-1

Toksikoloji = Ksenobiyotiklerin biyolojik sistemle etkileşimleri sonucu ortaya çıkan advers etkileri ve zararlı sonuçları inceleyen bilim dalıdır. (Zehir bilimi)

- * Toksikoloji kimyasalların insan sağlığı üzerindeki etkilerini, zararlılık limitlerini belirler.
- * Toksikolojinin temel yasası doz kavramıdır.
- * Her madde doza bağımlı olarak toksik etki gösterir.
- * Paracelsus; biyolojik etkiye doz-cevap ilişkisinin önemini vurgulamıştır.
- * İlk kanserojen madde olarak benzen ve benzenotrasen olarak tanımlanmıştır.
- Vinil klorür → k.c. tümörleri
- Benzen → lösemi
- Aflatoxin → ke. tümörü

Ksenobiyotik = Organizmaya yabancı olan maddeler.

- * İlaç aktif maddesi
- * İlaç yardımcı maddesi
- * Kosmetik
- * Gıda katkı maddesi
- * Pestisit, insektisit
- * Endüstriyel kimyasallar.
- * Diğerleri

Toksikolojinin çalışma alanları

* Toksikoloji multidisipliner bir bilim dalı olup;

- Farmakoloji
- Biyoloji
- Kimya
- Fizyoloji
- Halk sağlığı
- Biyokimya
- Adli tıp
- Patoloji
- İmmünoloji
- Fizik
- İstatistik
- Ekoloji

bilim dallarıyla yakından ilgilidir.

Toksikolojinin Farklı Dalları

1- Klinik Toksikoloji = İnsan zehirlenmelerinin tanı ve tedavisi ile uğraşır.

2- Çevre Toksikolojisi = İnsanın, çevresini kirlüten kimyasal maddelere maruz kalmasıyla oluşan toksikolojik olayları araştırarak bilimdir. Ekolojinin bir dalı olarak düşünülebilir.

3- Mesleki Toksikoloji = Endüstri toksikolojisi = Meslekleri ve uğraşları nedeniyle insanların toksik maddelere maruz kalmasını konu alır.

4- Adli (forensic) Toksikoloji = Zehirlenmenin hukuksal açıdan değerlendirilmesinde neden-etki ilişkisini saptanması

5- Analitik Toksikoloji = Toksikantların biyolojik materyal, izolasyonları, tanımları, nitel ve nicel analizleri için gerekli yöntemleri araştırır.

②

6-Besin-Beslenme Toksikolojisi= Diyetteki toksikantları konu alır.

7-Düzenleyici (Regulator) Toksikoloji= Risk analizleri yaparak, güvenli kullanımı sağlayan yasa, tüzük, yönetmelik oluşturmak.

8-Biyokimyasal Toksikoloji= Toksikantların ADME düzeyinde incelenmesi.

9-Genetik Toksikoloji= Kimyasalların DNA üzerindeki etkilerini inceler.

* Toksikolojinin inceleme alanı çok yönlüdür. Bu alanlar;

- Kimyasal maddelerin kaynakları, fiziksel, kimyasal, biyolojik özellikleri
- Kimyasalların canlı organizmada uğradığı değişim hücresel, biyokimyasal ve moleküler düzeyde toksisite mekanizmaları, toksik dozları
- Zararlılık limitlerinin belirlenmesi
- Zehirlenmeler ve tedavileri
- Çevre ve biyolojik ortamlardan izolasyonu
- Nitel ve nicel analizleri
- Kimyasalların güvenli kullanımı için risk analizleri ve standartizasyonlarının yapılması
- Preklinik toksisite araştırmaları
- Zehirlenme sonrası ilaç güvenliğinin (farmakovijilans) izlenmesi ve klinik ilaç araştırma sonrasında görülebilecek ilaç advers etkisi
- İlaç kullanımında dikkat edilecek temel hususlar
- İlaç-ilaç veya ilaç-besin etkileşimleri

..... v.b.

Doz= Vücuda giren kimyasalın miktarıdır. mg/kg

* Doz ve toksisite birbiriyle yakından ilgilidir.

* Toksisite;

- 1- Kimyasalın çevredeki konsantrasyonuna
- 2- Kimyasal maddenin özelliğine
- 3- Maruziyet sıklığına
- 4- Maruziyet süresine
- 5- Maruziyet yollarına

} bağlıdır.

Maruz Kalma

Akut Toksisite= Toksik doza bir veya birden fazla 24 saat gibi kısa süre içinde maruziyette çıkar. Geçirilmiş akut toksisite ise sonradan ortaya çıkabilir. öe

Subakut Toksisite= Kısa sürede (1 ay veya daha az) sık aralıklarla tekrarlanan dozlar da ortaya çıkabilir. öe Parımda pestisit uygulanması

(3)

Subkronik Toksikite= 1-3ay tekrarlanan dozlarda

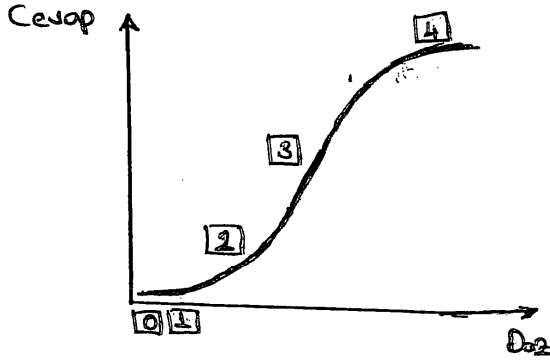
Kronik Toksikite= Uzun süre (>3ay) tekrarlanan dozlarda

Ör

Benzen tek dozda → MSS depresyonu
tekrarlanan dozda → Lösemi

NOT= Her kimyasal alınan miktarına göre zararlı etki gösterir.

* Biyolojik etkiyi (cevabı) belirleyen dozdur.



0-1 → NOAEL

2-3 → Linear

4 → maximum cevap

NOAEL= Advers etki görülmeyen doz seviyesi

ADI= Günlük alınmasına izin verilen miktar

LOAEL= Etki gözlenen en düşük doz seviyesi

* NOAEL değeri deney hayvanlarından elde edilen bir değer olduğundan insanda kullanılmaz bu değer emniyet faktörü (SF) olan 100'e bölünerek ADI değerine ulaşılır.

* Deney hayvanlarında hiçbir etki göstermeyen dozun yarıda biri insanda güvenli doz olarak kabul edilir.

$$ADI = \frac{NOAEL}{100}$$

ADI = mg/kg/gün

NOEL = mg/kg/gün

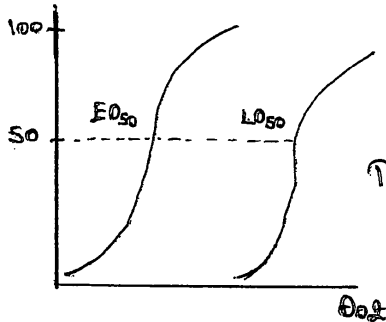
ADI = Besin katkı maddesi, pestisit yada veteriner ilaç kalıntısının yasam süresi boyunca tüketildiğinde önemli bir sağlık riskine neden olmayan miktarı

LD₀₁ = Besin katkı maddesi, pestisit yada veteriner ilaç kalıntısının günlük tüketildiğinde önemli bir sağlık riskine neden olmayan miktarı

Ör Yapay tatlandırıcı aspartamin NOEL değeri 4000 mg/kg (oral sıvan)

ADI değeri 40 mg/kg (oral insan)

% Yanıt



$$Pi = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

$$MOS = \frac{LD_{01}}{ED_{99}}$$

ED₅₀ = Deneklerin %50'sinde yararlı etki oluşturan doz

LD₅₀ = Deneklerin %50'inde ölüme yol açan doz.

Pi = Terapötik indeks

(4)

* Son derece toksik	$< 5 \text{ mg/kg}$	MAK= Maruziyeti zararsız olabilecek en yüksek konsantrasyon
Şiddetli toksik	$5-50 \text{ mg/kg}$	TLV= Tolere edilebilecek limit değeri
Çok toksik	$50-500 \text{ mg/kg}$	STEL= Kısa süre maruziyet limiti
Orta derecede toksik	$0,5-5 \text{ g/kg}$	TLV-TWA= 40 saat/haftada mücade edilen maruziyet
Az toksik	$5-15 \text{ g/kg}$	TLV-STEL= 15 dk'lık maruziyet günde en fazla 4 kez maruz kalma
Oldukça zararsız	$> 15 \text{ g/kg}$	

Toksikolojik risk değerlendirilmesi; mevcut toksisite verilerinden hareketle bir maddenin öngörülen şekil ve miktarda kullanımıyla insan ve çevrede ortaya çıkabilecek olası zararın belirlenmesidir.

Çevrede bulunan bir kimyasalın yarattığı sağlık riskinin ortaya konması, bu konudaki yasal düzenlemelere temel oluşturur.

- Tehlikenin belirlenmesi
- Maruziyetin belirlenmesi
- Dose-yanıt ilişkisinin ortaya konması
- Risk karakterizasyonu

* ADME= Absorbsiyon, Distribüsyon, Metabolizma, Eliminasyon

* ADME'nin başlaması için öncelikle xenobiyotiklerin kan dolaşımına geçmesi gerekir.

* Organizmanın savunma sistemleri;

- 1- Membran bariyerleri → Pasif ve kolaylaştırılmış difüzyon
- Aktif transport
- 2- Biyotransformasyon enzimleri
- 3- Antioxidanlar
- 4- Eliminasyon mekanizmaları

* Biyotransformasyon sonucu biyoaktif veya reaktif metabolitler oluşabilir.

* Biyotransformasyonda görev yapan organlar;

- 1- Karaciğer (yüksek)
- 2- Akciğer
- 3- Böbrek
- 4- İntestinal kanal (Orta)
- 5- Diğer (Düşük)

* Biyotransformasyon yolları

- 1- Faz I → toxic maddelerin sudaki çözünürlüğünün artırılması
- 2- Faz II → konjugasyon

⑤

* Ksenobiyotiğe karşı farklı cevapların oluşma nedenleri;

- Genetik
- Cinsiyet
- Yaş
- Gebelik
- Beslenme
- Hastalık durumu
- Ekstrisyon mekanizmaları
- Biyotransformasyon enzimleri
- Kan beyn bariyeri
- Çevresel faktörler

* Zararlı etki %70 önlenebilir.

* İlaça cevap verme yada toksik etki gösterme metabolizma farklılığından kaynaklanır.

