

Eczacılık Fakóltesi

Farmasötik Toksikoloji Akıl Notları

Prof. Dr. Belma Koçer Gümüşel



- Farmasötik Toksikoloji Temel Kaynakları **Özetlendi.**
- Akılda Kalmayı **Kolaylaştıran İçerik.**
- Öğrenmeyi Kolaylaştıran **Görseller.**
- Uyarıcı Dikkat Kutuları ve **Nokta Bilgiler.**
- Kolay Öğrenme ve **Tekrara Uygun Format.**



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ

Eczacılık Fakóltesi **Farmasötik Toksikoloji** **Akıl Notları**

Referans Kaynaklar Sizin İçin Özetlendi !

Editör

Prof. Dr. Belma Koçer Gümüşel

İstanbul Okan Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ECZACILIK FAKÜLTESİ

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ AKIL NOTLARI

Copyright © 2025

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir.
Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez;
fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-625-6065-30-7

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. A.Ş.

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

Telefon: 0312 802 00 53-54

Sertifika No: 49599

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ÖNSÖZ

Değerli Okuyucular,

Farmasötik Toksikoloji Akıl Notları kitabı, eczacılık fakültesi öğrencileri, toksikoloji alanında lisansüstü eğitim alan öğrenciler, bilgilerini güncellemek isteyen eczacı ve hekimler ile toksikoloji alanı ile ilgilenen sağlık profesyonelleri için hazırlanmış bir eserdir. Bu kitapta, toksikolojinin temel kavramları, toksik etkinin sınıflanması ve toksisiteye etki eden faktörler, toksisite mekanizmaları, toksikokinetik, toksisite testleri, risk değerlendirmesi, kimyasal karsinogenez, genetik toksikoloji, gelişimsel toksikoloji, immünotoksikoloji, genetik polimorfizm ve toksikolojik sonuçları, akut zehirlenme tedavisinin temel ilkeleri ve antidotal yaklaşım konuları kapsamlı ve güncel bir şekilde ele alınmıştır. Farmasötik toksikoloji alanının kıymetli hocaları tarafından kaleme alınan kitabımızda toksikolojideki 'Akıl Notları'nın vurgulandığı 12 bölüm bulunmaktadır.

Farmasötik Toksikoloji Akıl Notları'nın hazırlanmasındaki temel amaçlarımız:

- Toksikolojinin temel konularını en güncel bilgilerle ve anlaşılır bir dille sunmak
- Yaşamın her alanında maruz kaldığımız ilaçlar dahil kimyasal maddeler, fiziksel ve biyolojik etkenlerin istenmeyen etkilerini daha iyi tanımlamak ve güvenli kullanımlarına katkı sunmak
- Eczacılık Fakültesi ve toksikoloji alanında lisansüstü eğitimlerine devam eden öğrencilerin toksikoloji bilgilerini pekiştirmelerine yardımcı olmak
- Toksikoloji alanı ile ilgilenen eczacı, hekim ve diğer sağlık profesyonelleri için güncel bilgiler sunmak

Bu kitabın hazırlanması için davetleri ve katkıları için Güneş Tıp Kitabevleri'nden Sayın Murat Yılmaz'a, baştan sona tüm süreçte yardımlarını esirgemeyen Sayın Dilek Doğanay'a, dizgi sürecindeki emekleri için Sayın Ümit Saçı'ya teşekkürü borç bilirim.

Farmasötik Toksikoloji alanında bu derecede kapsamlı bir kitabın oluşturulmasında davetimi kırmayarak değerli zamanlarını ayıran ve büyük emek harcayarak bilgilerini paylaşan kıymetli yazarlara şükranlarımı sunarım.

Cumhuriyetimizin 100. yılında hazırladığımız bu kitabın toksikoloji bilimine, toksikoloji alanında kendini geliştirmek ve yol almak isteyen gençlere yol gösterici olmasını dilerim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Belma Koçer Gümüşel
Editör

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Özge Köse Ascarino

Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Merve GÜDÜL Bacanlı

Gülhane Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nurşen Başaran

Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ülkü Ündeğer Bucurgat

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ayçe Çeliker

Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevtap Aydın Dilsiz

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Esra Emerce

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burcu Ünlü Endirlik

Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Onur Erdem

Gülhane Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Belma Koçer Gümüsel

İstanbul Okan Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Muhammed Hamitoğlu

Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hande Sipahi

Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ela Kadioğlu

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ecem Fatma Karaman

Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Özden

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gül Özhan

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Aylin Balcı Özyurt

Bahçeşehir Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şaziye Sezin Yücelik

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aylin Üstündağ

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Deniz Özkan Vardar

Lokman Hekim Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

Dr. Öğr. Üyesi Ünzile Yaman

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gizem Yıldıztekin

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Önsöz	iii
Yazarlar	v
Bölüm 1: TOKSİKOLOJİDE TEMEL KAVRAMLAR	1
<i>Özge Köse Ascarino, Belma Koçer Gümüşel</i>	
Bölüm 2: TOKSİK ETKİNİN SINIFLANDIRILMASI VE TOKSİSİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER	23
<i>Ünzile Yaman, Ülkü Ündeğer Bucurgat</i>	
Bölüm 3: TOKSİSİTE MEKANİZMALARI	37
<i>Aylin Üstündağ, Burcu Ünlü Endirlik</i>	
Bölüm 4: TOKSİKOKİNETİK	51
<i>Sibel Özden, Ecem Fatma Karaman, Muhammed Hamitoğlu, Hande Sipahi</i>	
Bölüm 5: TOKSİKOLOJİK RİSK DEĞERLENDİRMESİ	75
<i>Esra Emerce, Ela Kadioğlu</i>	
Bölüm 6: TOKSİSİTE TESTLERİ	83
<i>Aylin Balcı Özyurt, Şaziye Sezin Yücelik</i>	
Bölüm 7: KİMYASAL KARSİNOJENEZ	99
<i>Gizem Yıldıztekin, Sevtap Aydın Dilsiz</i>	
Bölüm 8: GENETİK TOKSİKOLOJİ	109
<i>Özge Köse Ascarino, Deniz Özkan Vardar</i>	
Bölüm 9: GELİŞİMSEL TOKSİSİTE	139
<i>Aylin Balcı Özyurt, Belma Koçer Gümüşel</i>	
Bölüm 10: İMMÜNOTOKSİKOLOJİ	155
<i>Merve Güdül Bacanlı, Nurşen Başaran</i>	
Bölüm 11: GENETİK POLİMORFİZM VE TOKSİKOLOJİK SONUÇLARI	161
<i>Gizem Yıldıztekin, Gül Özhan</i>	
Bölüm 12: AKUT ZEHİRLENME TEDAVİSİNİN TEMEL İLKELERİ VE ANTİDOTAL YAKLAŞIM	175
<i>Ayçe Çeliker, Onur Erdem</i>	

Temel niteliğine ve oluşma mekanizmalarına göre

Yalın toksik etkiler: Doza bağımlı, öngörülebilir
Eğer temas edilen madde ilaçsa, bu ilacın terapötik etkisine benzer bir şekilde ve bazen aynı mekanizmalarla doğrudan doğruya ortaya çıkan yan etki

Özel toksik etkiler:

Genotoksik (mutajenik), karsinojenik, teratojenik etkiler

Alerjik reaksiyonlar:

İlaç dahil ksenobiyotiklere **immün yanıt**a bağlı olarak oluşan yanıtlar

Dayanıklılık reaksiyonları:

Kişide var olan bir hastalık nedeniyle ilacın belirli etkilerine karşı normal kimselerden daha duyarlı olması halinde ilacın düşük ve diğer kişilerde etkisiz olan dozu ile oluşan reaksiyonlar

İdiyosenkrazi:

Nedenleri açıklanamayan ilaç istenmeyen etkileri

Genetik farklılığa bağlı reaksiyonlar:

Genetik yapıdaki değişiklikler nedeniyle belirli proteinlerin ve buna bağlı bazı enzimlerin yapısının bozulması ile bazı kişilerde metabolizma hastalıklarının ortaya çıkması

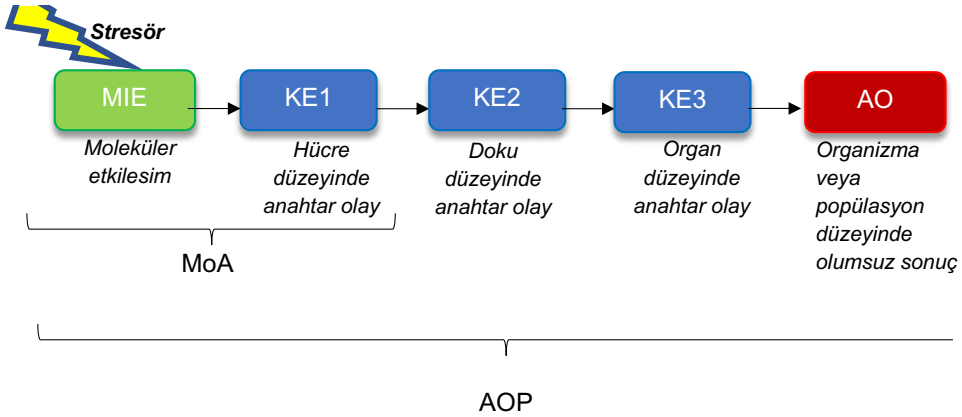
İlaçların farmakokinetiğinde, ilaca verilen cevapta farklılıklar

Toksisite Potansiyeline Göre Sınıflandırma

Toksisite Derecesi/ Sınıfı	LD50 oral, sıçan (mg/kg)
Toksik değil	> 15000
Az Toksik	5001- 15000
Orta Derecede Toksik	501- 5000
Çok Toksik	51- 500
Şiddetli Toksik	5-50
Süper Toksik	< 5

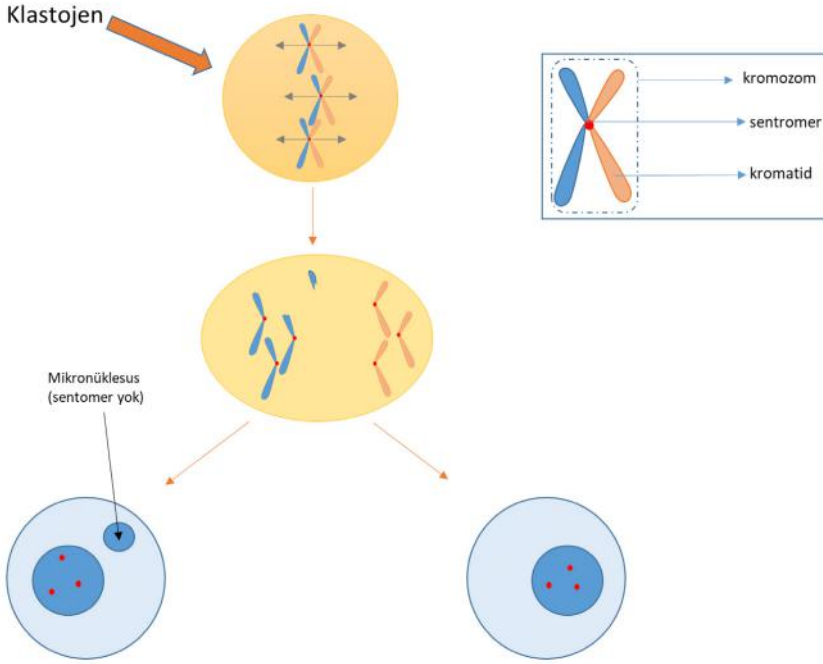
İstenmeyen Sonuç Yolakları (AOP-Adverse Outcome Pathways)

- İstenmeyen Sonuç Yolakları (AOP'ler), toksik bir kimyasal maddeye veya stres etkenine maruz kalmanın ardından başlayan ve bir organizma veya popülasyonda olumsuz sonuçlara yol açan olaylar dizisinin yapılandırılmış ve mekanik bir anlayışını sağlamak için toksikoloji ve çevresel risk değerlendirmesinde kullanılan kavramsal bir çerçevedir.
- AOP'ler, toksik maddelerin biyolojik sistemlerle moleküler düzeydeki etkileşimleri ile nihai sağlık veya ekolojik etkiler arasındaki boşluğu doldurmaya yardımcı olur.
- AOP modellemesi *in silico* (kantitatif yapı aktivite ilişkileri), *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen verileri kullanır ve toksikolojik süreçleri tanımlamak için etki mekanizmasını (MoA) kendi bünyesinde bütünleştirir.
- AOP'ler aşağıdakilerden oluşur:
 - Moleküler Başlatıcı Olaylar (Molecular initiating event-MIE)
 - Anahtar Olaylar ve İlişkileri (Key events-KE)
 - İstenmeyen Sonuçlar (AO)
- Bu çerçeve, biyolojik bir sistemdeki bozulmayı tanımlayan bir stres etkeninin ilk etkileşimi/etkileşimleri ile başlayan bir olaylar dizisini (yani moleküler başlatıcı olay, MIE) ve ardından bağımlı bir ara anahtar olaylar (KE'ler) serisini sunar. Bu seri genellikle istenmeyen bir sonuçla biter (AO). Bu seri moleküler, hücresel ve organ seviyelerinde ve hatta popülasyon seviyesine kadar sıralı biyolojik olayları tasvir etmek ve ilişkilendirmek için pratik bir araç sağlar.



Şekil 4 • Doz kavramlarının grafikte gösterilmesi.

- Toksik yanıtların Etki Mekanizması ve İstenmeyen Sonuç Yolakları açısından değerlendirilmesi, altta yatan mekanizmaların ve toksikolojik etkilerin daha geniş bağlamının kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlar.
- MoA analizi, bir toksik maddenin biyolojik hedeflerle etkileşime girdiği spesifik moleküler ve hücresel süreçleri araştırarak, toksisitenin kesin mekanizmalarına ilişkin ayrıntılı bilgiler sunar. Karmaşık biyokimyasal ve fizyolojik süreçleri içerebilir.



- Klastojen etki, bir kimyasal veya etmenin kromozomlarda meydana getirdiği ve mikroskopik olarak gözlemlenebilen yapısal hasarlardır.

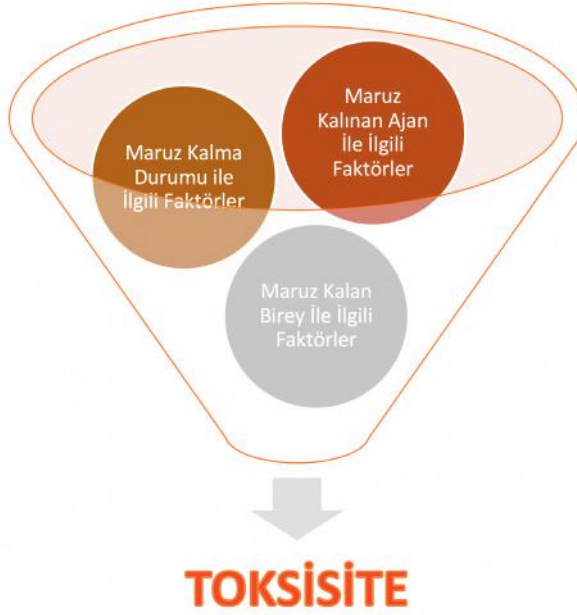
ii. Karsinojenik Etki

- Kanser somatik hücrelerin yeterince farklılaşmaksızın, hızlı, kontrolsüz ve görece otonomik olarak büyümesi ve tümörleşmesidir.

Benign Tümörler
• İyi tanımlanabilir • Çoğunlukla kapsüllü • Yavaş büyüyen • Non invasif • Anaplazi az • Metaplazi yok

Malign Tümörler
• İyi tanımlanamaz • Kapsülsüz • Hızlı büyüyen • İnvazif • Anaplazi var • Metaplazi var

- İlk kez temas ettiği organizmada kanser sıklığını arttıran ya da kansere yol açan maddelere karsinojen denir.



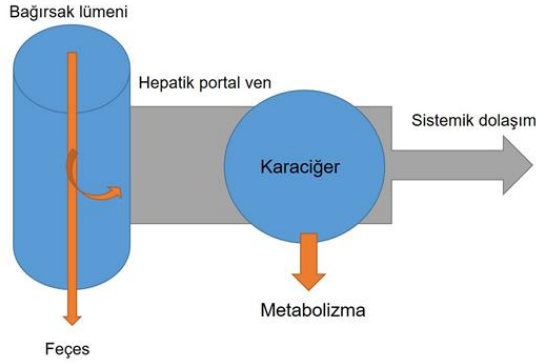
1. Maruz Kalma Durumu ile İlgili Faktörler

- Toksisitenin oluşmasında etkili en temel faktör maruziyetin gerçekleşmesidir.
- Maruziyet yok ise, toksisiteden bahsedilemez; aynı zamanda maruz kalınan ajanın absorbe edilerek hedef yöresine de ulaşması beklenir, meydana gelen **etki şiddeti**, organizmada **etki yerine ulaşan madde miktarına** bağlıdır.
- Maruziyet değerlendirilirken;
 - Maruziyet **DOZ**u,
 - **Temas yolları**,
 - Maruz kalma **süresi**,
 - Maruziyetin **tekrar** edip etmediği,
 - Maruziyet **zamanı**,

mutlaka dikkate alınmalıdır.

- Toksikolojinin, “ilaç ile zehiri ayıran şey dozdur” temel prensibi gereği en önemli parametre dozdur.
- Ancak aynı dozda maruziyet her zaman toksisite belirtilerinin aynı olacağı anlamına gelmez.
- İlgili etkenin absorbe olup olmaması ve hangi yolla vücuda girdiği hem toksisite meydana gelip gelmeyeceğini, hem de oluşan toksisitenin şeklini etkileyecektir.

- İlk geçiş etkisi yüksek olan kimyasalların absorpsiyonu daha düşük gibi görünür çünkü absorpsiyon hızları ile atılım hızları doğru orantılıdır.



Şekil 4 • İlk geçiş etkisi.

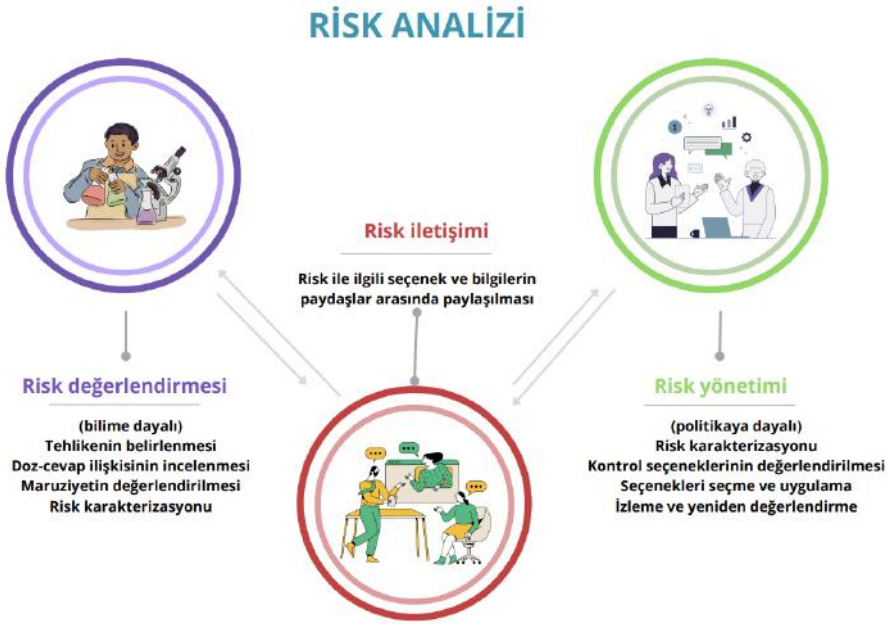
Akciğerlerden Absorpsiyon

- Endüstriyel gazlar (karbon monoksit), çözücü buharları (metilen klorür), aerosol veya partiküllerin (asbest) absorpsiyonu çoğunlukla akciğerlerden olmaktadır.
- Akciğerlerin geniş bir yüzey alanına sahip olması, kan akışının fazla olması ve alveollerdeki hava ile kan akışı arasındaki bariyerin iki hücre membranı kadar kalın olması gibi nedenlerden dolayı akciğerlerden absorpsiyon hızlı ve etkilidir.
- Akciğerler yoluyla absorpsiyonu etkileyen üç temel faktör vardır:
 - Kan akışı,
 - Partikül büyüklüğü,
 - Maddenin fizikokimyasal özellikleri.
- Kanda çözünürlüğü (suda çözünürlüğü) düşük olan bileşikler için absorpsiyon, esas olarak kan akış hızına bağlıdır. Kanda yüksek çözünürlüğe sahip bileşiklerin absorpsiyonu ise, solunum hızına bağlıdır.
- Kan akışının hızlı olması, ksenobiyotiklerin absorpsiyon bölgesinden sürekli olarak uzaklaştırılmasına neden olur ve bu nedenle, her zaman bir konsantrasyon gradyanı vardır.



- Aerosol gibi ksenobiyotiklerin birikme yeri büyük ölçüde partiküllerin büyüklüğüne bağlıdır. Genel olarak partikül ne kadar küçük olursa, solunum sisteminde o kadar derine ulaşır.
 - 5 µm veya daha büyük partiküller genellikle nazofaringeal bölgede birikir ve burun silme, üfleme veya hapırma yoluyla uzaklaştırılır.
 - Yaklaşık 2,5 µm büyüklüğündeki partiküller esas olarak akciğerlerin trakeobronşiyal bölgelerinde birikmekte ve solunum yolunun siliyer kısımlarındaki mukus tabakasının geriye doğru hareketi ile buradan temizlenir.
 - 1 µm ve daha küçük partiküller akciğerlerin alveol keselerine nüfuz eder.
 - Nanopartiküller, özellikle yaklaşık 10 ila 20 nm boyutunda olanlar, alveoler bölgede birikme olasılığı en yüksek olanlardır. Alveoler makrofajlar tarafından temizlendikten sonra kana geçebilir veya lenfatikler yoluyla temizlenebilir.

- Genellikle “**güvenli**” kelimesi, bir aktivite ile ilgili ise hiçbir riskin olmayışı; kimyasal maruziyeti ile ilgili ise hiçbir advers etkinin gözlenmeyişi ile ilişkilendirilir. Ancak gerçek hayatta, toksik bileşiğe bireysel duyarlılıklar söz konusu olduğundan her zaman bir risk vardır. Bu nedenle düzenleyici kuruluşların, hiçbir bireyin advers cevap oluşturmayacağını garanti edildiği, güvenli bir seviyeyi tespit etmeleri mümkün değildir. Ancak, advers cevap riskinin son derece düşük olduğu koşullar ve konsantrasyonlar belirlenerek **güvenli kabul edilebilecek** maruz kalım düzeyi tanımlanabilir.
- Kabul edilebilir maruziyet seviyesinin belirlenmesinde iki aşama vardır:
 - 1) Risk Değerlendirmesi
 - 2) Risk Yönetimi
- Bu iki aşama sonucunda elde edilen bilgiler, toksik bileşiklere maruziyet sonucunda gözlenen riskin tanımlanmasını ve en iyi şekilde yönetilmesini sağlar (Şekil 1).



Şekil 1 • Risk analizinin bileşenleri.

RİSK DEĞERLENDİRMESİ

- Risk değerlendirme bir kimyasal ile ilgili tüm toksisite profilinin ortaya çıkarılıp bu kimyasala maruziyet durumunda riskin belirlenmesi sürecini içerir.
- Burada unutulmaması gereken, tehlike sabitken riskin koşullara göre değişken olacaktır.



■ Risk değerlendirme süreci temel olarak 4 ana basamakta yürütülür:

- Tehlikenin Belirlenmesi
- Doz-cevap İlişkisinin Belirlenmesi
- Maruziyetin Değerlendirilmesi
- Riskin Karakterizasyonu

- Yapı-aktivite ilişkileri (SAR) ve mevcut toksikoloji literatürünün incelenmesi ile ileriki aşamalara rehberlik edecek ön bilgiler edinilmesi
- Ön değerlendirme ve araştırmalar sonrasında laboratuvar hayvanlarında akut ve tekrarlayan doz toksisitesi çalışmalarının yapılması
- Düzenleyici kuruluşlar toksisite testlerinde hayvan deneylerini azaltmak amacıyla onun yerine geçebilecek yeni yaklaşımlara ağırlık vermeye çalışmaktadır.
 - Yüksek verimli (high-throughput) *in vitro* analizler
 - Genomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve biyoenformatikteki gelişmelere bağlı olarak kimyasalların hedef organ hasarı, mutajenez, karsinogenez, üreme ve gelişimsel toksisite gibi ileri düzeyli hasarlara neden olmadan biyokimyasal ve moleküler düzeyde toksisite potansiyellerinin belirlenmesi
- Bu hedefler sayesinde geliştirilecek yeni yöntemler piyasada bulunan ve hızla kullanıma giren binlerce kimyasal madde için hızlı ve verimli genel bir toksisite değerlendirmesi yapılmasını kolaylaştıracaktır. Alternatif Yöntemlerin Doğrulanmasına İlişkin Kurumlararası Koordinasyon Komitesi (ICCVAM) 2000 yılında hayvan kullanımının yerini alan, azaltan ve hassaslaştıran alternatif test metodolojileri geliştiren ve validasyonunu yapan bir kuruluş olarak çalışmaya başlamıştır.
- *In vitro* tarama testlerinin validasyonu, güvenlik testleri için gereken hayvan sayısını azaltabilir ve uygulanabildiği yerlerde bazı geleneksel yaklaşımların tamamen yerini alabilir ancak bazı toksisite çalışmaları için *in vivo* çalışmalar hayati bir rol oynamaya devam edecektir.

GENEL TOKSİSİTE TESTLERİ

Akut Toksisite Testi

- Akut toksisite testleri hedef organları tanımlar ve bir maddenin genel toksisitesine ilişkin genel bir bakış sağlar.
- Kemirgenlerde (sıçan ve fare) gerçekleştirilir ve tek bir maruziyetten sonraki 14 gün içinde bir kimyasalın letal dozunu (LD; örn. LD50) belirlemeyi amaçlar. Elde edilen veriler, uzun vadeli (subkronik, kronik) çalışmaları tasarlanırken doz seçiminde yol gösterici olur.
- Akut toksisite testleri tasarımı yapılırken dikkat alınması gereken bir dizi değişken vardır.
 - Akut toksisite testleri yapılırken, bir kontrol grubu ve dört ila beş tedavi grubu olmalıdır.
 - Her bir grup üç ila beş hayvan içermelidir.
 - İki türün (sıçan ve fare) her iki cinsiyetine de sıklıkla bu test protokolü uygulanır.
 - Uygulama yolu, insanlarda maruz kalınması beklenen veya amaçlanan maruziyet yolu ile aynı olmalıdır.
 - Dozları ve dozlamayı belirlemek için farklı yaklaşımlar önerilmektedir. Bu yön-

- Oküler hasarın değerlendirilmesine yönelik farklı *in vitro* yöntemler testler de bulunmaktadır. Bunlar arasında, *In Vitro* Akut Göz İrritasyon Testi (Seruminsititüt tavşan korneası, SIRC, OECD test no. 491), Yeniden Yapılandırılmış İnsan Kornea Benzeri Epitelyum Testi (RhCE, OECD test no 492), Vitrigel-Göz İrritasyon Testi (OECD test no 494), İzole Tavuk Gözü Korozyon ve İrritasyon Testi (OECD test no 438) gibi testler yer almaktadır.
- Deri İrritasyon ve Korozyon Testleri
 - *İn vivo* testlerin başında albino tavşan ya da kobayların kullanıldığı EPA Akut Dermal Toksisite testi gelmektedir (OPPTS 870.1200). Test kimyasalını içeren yamaların cildin traş edilmiş bir bölümüne uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Kontrol olarak aynı hayvanın traşlanmamış ancak madde uygulanmamış başka bir bölümü kullanılır. Cilt, 14 günlük bir süre boyunca eritem/yara izi ve ödem ve bu bulguların geri dönüşlülüğü açısından değerlendirilir. Benzer şekilde OECD'ye ait albino tavşanların kullanıldığı bir test metodu ile de *in vivo* dermal tahriş ve korozyon değerlendirmeleri yapılmaktadır (OECD Test No. 404).
 - OECD tarafından onaylanmış ve bu değerlendirmelerin yapılabileceği çeşitli *in vitro* test protokolleri de bulunmaktadır. (OECD Test No. 431, OECD Test No. 439).

DİĞER TOKSİSİTE TESTLERİ

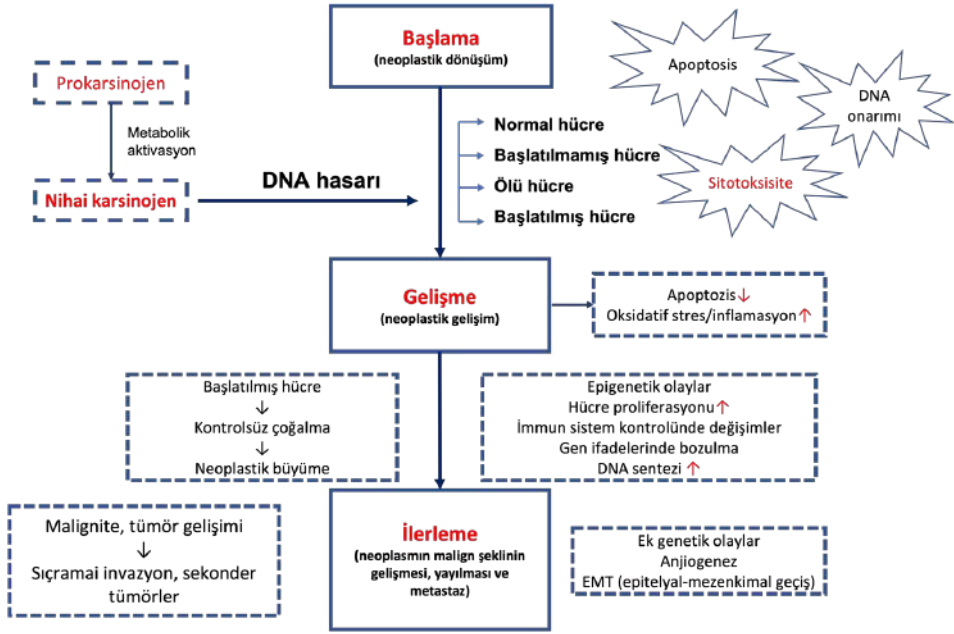
- Yukarıda açıklanan testlerin çoğu, çeşitli düzenleyici kurumlar tarafından zorunlu tutulduğu için “standart” bir toksisite testi protokolüne dahil edilmektedir.
- Solunum gibi farklı maruziyet yollarına özel bazı farklı testler toksisite değerlendirme prosedürlerine dahil edilebilir. Bu tür çalışmalar genellikle test edilecek kimyasalın gaz, buhar veya aerosol olmasına bağlı olarak özel dispersiyon ve analitik metodolojiler gerektirir.
- İnhalasyon yolu ile maruziyetin değerlendirildiği toksisite testleri için maruziyet süresi akut, subkronik veya kronik olabilir, ancak genellikle akut çalışmalar daha yaygındır.

3R PRENSİBİ VE ALTERNATİF TOKSİSİTE TEST YÖNTEMLERİ

- 3R prensibinin amacı, hayvan deneylerinden kaçınmak (**R**eplacement-yerine koyma), deneylerdeki hayvan sayısını (**R**eduction-azaltma) ve onların acılarını (**R**efinement-arındırma) azaltmaktır. Özetle deneylerde kullanılan hayvanların belli bir çerçevede kullanılmalarını ve hayvan refahını sağlamaktır. Daha sonra dördüncü “R”, olarak “Responsibility” yani sorumluluk tanımlanmıştır.

Azaltma (Reduction)

- Araştırma sorusunu cevaplamak için yeterli veri elde etmek için daha az hayvanın kullanılmasına veya hayvan başına elde edilen bilginin maksimuma çıkarılmasına ve böylece hayvan refahından ödün vermeden daha sonra ilave hayvanların kullanı-



Şekil 1 • Karsinogenez.

Karsinogenezin Aşamaları

1. Başlama: Neoplastik Dönüşüm Aşaması

- Hücrelerin bir kanserojenik etkene maruz kalması ile başlayan genotoksik bir süreçtir. Bu aşamada ana hedef DNA molekülüdür. Nihai kanserojenin DNA'ya kovalan bağlanması söz konusudur. Başlatılmış hücre yani “neoplastik dönüşüme uğramış” hücre oluşur.
- Nihai kanserojenin DNA'nın kritik bölgeleri ile kovalan bağ yapması 4 olasılıkla sonuçlanır:
 - Başlatılmış hücrede DNA onarım mekanizmaları yeterli ise hücre bölünmeden önce DNA hasarı onarılır ve **normal hücre oluşur**.
 - Bazı durumlarda kovalan bağlar tümör başlatmak için önemli olmayan bölgelerde ve hücre popülasyonu **başlatılmamış hücre olarak kalır**.
 - Kanserojenler sitotoksik olabilir. Hücreler başlama fazına girer, ancak kanserojenle çok yoğun etkileşimleri sonucu **hücreler ölür**.
 - DNA onarımı yetersizse ve onarım olmadan hücre bölünürse DNA hasarı kalıcı (fiksasyon) olabilir. DNA'sında kalıcı değişiklik (mutasyon) olan **başlatılmış oğul hücreler oluşur**.

2. Gelişme: Neoplastik Gelişim Aşaması

- Gelişme fazında, başlatılmış, ancak henüz tam olarak tanımlanamayan hücrelerin bölünmesi uyarılır. Klinik ve patolojik olarak saptanabilir **neoplazmalar oluşur**.
- Neoplastik dönüşüme uğramış hücrelerde neoplastik gelişimin görülebilmesi için hücre proliferasyonunu tetikleyen bir uyarana gerek vardır. Bu etkiyi sağlayan mad-

lünmesini veya DNA onarım süreçlerini kontrol eden kritik genlerde meydana gelirse, kontrolsüz hücre büyümesine ve potansiyel olarak kansere yol açabilir.

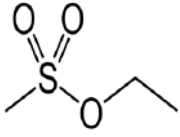
- Yüksek dozda iyonlaştırıcı radyasyonun ciddi ve potansiyel olarak ölümcül DNA hasarına yol açma olasılığı daha yüksektir; düşük dozlar ise yine hasara neden olabilir ancak hücrenin DNA onarım mekanizmaları tarafından onarılma olasılıkları daha yüksektir.



- İyonlaştırıcı radyasyonun neden olduğu **DNA hasarının boyutu ve türü, radyasyonun türü, dozu, maruz kalma süresi ve ilgili biyolojik sistem gibi faktörlere bağlıdır.**

Kimyasal Maddeler

- Birçok farklı kimyasal türü DNA hasarına neden olabilir. Bu kimyasal maddelere genellikle genotoksik ajanlar veya genotoksinler denir çünkü DNA da dahil olmak üzere genetik materyale zarar verme potansiyeline sahiptirler.
- Aşağıdakiler DNA hasarına neden olduğu bilinen kimyasalların yaygın kategorileridir:



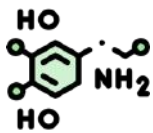
Alkilleyici Ajanlar

Bu kimyasallar, DNA bazlarına alkil grupları (metil veya etil grupları) ekleyerek DNA eklentilerine ve baz modifikasyonlarına yol açar. Örnekler arasında etil metan sülfonat (EMS) ve metil metansülfonat (MMS) yer alır.



Oksitleyici Ajanlar

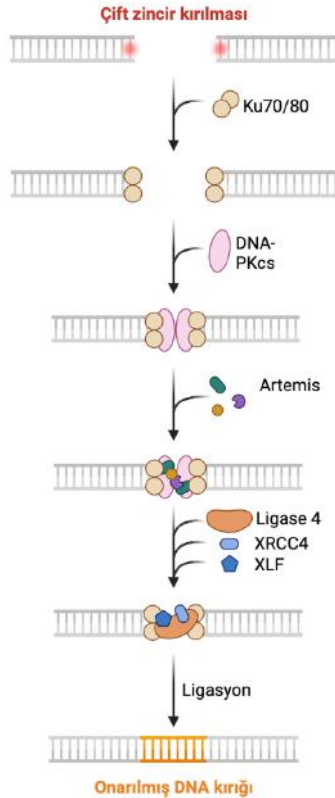
Reaktif oksijen türleri (ROS) ve hidrojen peroksit ve bazı çevresel kirlenmeler gibi oksidatif stresi indükleyen kimyasallar, DNA bazlarını oksitleyerek DNA hasarına neden olabilir.



Deaminasyon Ajanları

- Bu kimyasallar amino gruplarını DNA bazlarından uzaklaştırarak modifiye bazlara yol açar. Örneğin adenin deaminasyonu hipoksantin oluşumuyla sonuçlanır.

- **DNA Sonu İşlemesi:** NHEJ'de kırılan DNA uçları kimyasal olarak değiştirilerek hasarlı veya sarkan DNA'nın çıkarılması sağlanır. Bu işlem, DNA uçlarını ligasyona hazırlamak için nükleazların ve polimerazların etkisini içerebilir. Ku70 ve Ku80 kompleksi DNA-bağımlı protein kinaz (DNA-PKcs) ile birleşir. Bu multiprotein kompleksi DNA uçlarını stabilize eder ve hizaya sokar. Her bir çift zincir kırık uçlarında konumlandırılmış iki DNA-PKcs arasındaki etkileşim, DNA-PKcs otofosforilasyonuna neden olan protein kinaz etkinliğini aktif hale getirir.
- **Ligasyon:** DNA uçları daha sonra doğrudan DNA ligaz IV-XRCC4 kompleksi ile bağlanır. Bu eylem, DNA çift sarmalının sürekliliğini yeniden sağlar. Bununla birlikte, NHEJ doğası gereği hataya açıktır ve onarım bölgesinde mutasyonlara yol açabilecek küçük eklemeler veya silmeler (indeller) meydana gelebilir.
- **Artemis Aktivasyonu:** Bazı durumlarda, bir endonükleaz olan Artemis, sarkan DNA uçlarını kesmek için aktive edilebilir ve bu da onları ligasyon için daha uyumlu hale getirir. Sonra XRCC4/ligaz 4 kompleksi tarafından ligasyon yapılarak NHEJ onarımının son adımı gerçekleştirilmektedir.
- **Ligaz Aracılı Uç Birleştirme:** Ligaz Aracılı Uç Birleştirme (LMEJ) olarak bilinen bir NHEJ çeşidi, Ku proteinlerinin işlevsel olmadığı durumlarda rol oynayabilir. LMEJ, daha hassas uç birleştirmeyi kolaylaştırmak için DSB bölgesinde veya yakınında bulunan mikrohomojoloji bölgelerini kullanır ve bu da daha az indel sağlar.



Şekil 10 • Homolog Olmayan Uç Birleşme (NHEJ) temel basamakları.

Tablo 1. Shepard'ın Teratojenite Kriterleri

1. Prenatal gelişimin kritik evrelerinde etkene maruz kalmanın kanıtlanmış olması
2. İki veya daha fazla yüksek kaliteli epidemiyolojik çalışmada tutarlı bulgular (karıştırıcı faktörlerin kontrolü, yeterli sayıda vaka, pozitif ve negatif önyargıların dışlanması, mümkünse prospektif çalışmalar)
3. Klinik vakaların dikkatli bir şekilde belirlenmesi
4. Nadir görülen kusurla ilişkili nadir çevresel maruziyet (en az üç veya daha fazla vaka)
5. Deney hayvanlarında teratojenite
6. Biyolojik açıdan anlamlı ilişki
7. Teratojenin değişmemiş durumda etki gösterdiğine ilişkin kanıt

Kriter 1-4 esas kabul edilir. Kriter 5-7 yardımcıdır, esas değildir.

- Bunun dışında insan teratojenlerinin farkedilmesinde başlıca iki yöntem bulunmaktadır;
 1. **Vaka raporu yaklaşımı:** kızamıkçık hastalığı, talidomid ve dietilstilbestrol kullanımı sonrası ortaya çıkan vakalar
 2. **Epidemiyolojik yaklaşım:** Annenin sigara içmesinden kaynaklanan orofasiyal yarıklar, valproikten kaynaklanan nöral tüp defektleri gibi daha yaygın sonuçlar



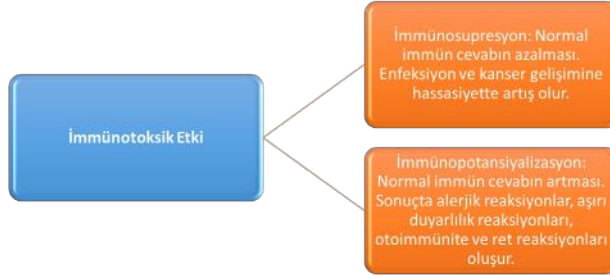
- Kendileri değil vücutta oluşan metabolitlerinden biri ya da birkaçı teratojenik etkiden sorumlu olan maddelere **ön-teratojen** adı verilir. Genellikle anne vücudunda oluşur, bazen fötüs dokusundaki enzimler aracılığıyla fötusta da oluşabilirler. Örneğin, Talidomid.

- Gelişimsel toksisiteye neden olan bazı etmenlere Tablo 2'de örnekler verilmiştir.

Tablo 2. Gelişimsel Toksisiteye Neden Olan Etmenlere Örnekler

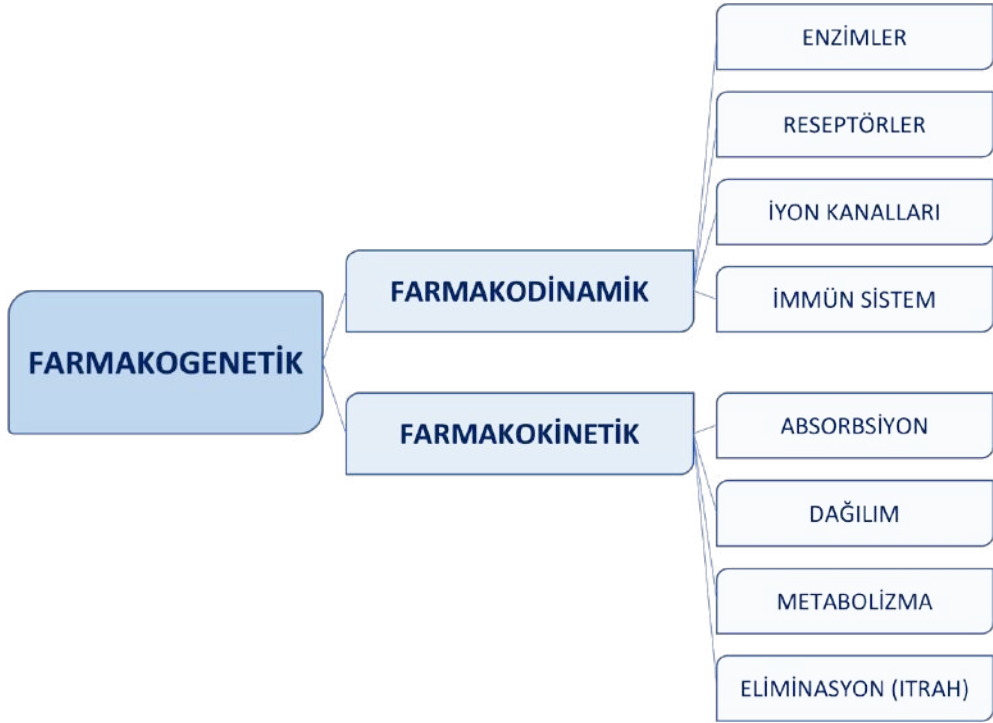
- Radyasyon
- Enfeksiyonlar (Rubella virüsü, sifiliz, Herpes Simpleks Virüs I ve II, toksoplazmozis vb)
- Anne ile ilişkili travma ve metabolik bozukluklar (alkolizm, diyabet, kretinizm, folik asit eksikliği, fenilketonüri vb)
- İlaç ve kimyasal maddeler
 - Aminoglikozitler
 - Androjenik hormonlar
 - Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
 - Anjiyotensin reseptör antagonistleri
 - Antikonvülsanlar
 - Antikoagülanlar
 - Antineoplastik ajanlar
 - Dietilstilbesterol
 - Etanol
 - Etilen oksit
 - Folat antagonistleri
 - Karbon monoksit
 - Kokain
 - Kurşun
 - Metimazol
 - Organik cıva
 - Penisilamin
 - Poliklorobifeniller
 - Retinoidler
 - Talidomit
 - Tetrasiklinler
 - Tütün dumanı
 - Vitamin A (yüksek dozlarda)

- İmmünotoksikoloji, ksenobiyotiklerin immün sistem ile etkileşimlerinden kaynaklanan istenmeyen etkileri inceleyen toksikoloji alt dalıdır. İmmün sistemde iki farklı immünotoksik yanıt oluşumundan söz edilebilir (Şekil 3).



Şekil 3 • İmmünotoksik etkiler.

- İmmün sistemin asıl görevi organizmayı yabancı bileşiklere karşı korumaktır ancak bazı durumlarda vücut kendinden olan bileşenlere karşı da immün yanıt oluşturabilir ki bu durum otoimmün reaksiyon olarak tanımlanır. Otoimmün hastalıklar, doku ya da organa özgül olabilir (örneğin; halotanın oluşturduğu otoimmün hepatit gibi) ya da pek çok organ ve dokuyu içerecek şekilde sistemik olarak görülebilir. Başlıca otoimmün hastalıklar; miyastenia gravis, multipl skleroz ve romatoid artrit olarak sayılabilir. Bazı ilaç ve kimyasal maddeler de otoimmün hastalıklara yol açabilir. Örnek olarak, prokainamid ile oluşan sistemik lupus eritematoz, trikloroetilen ve vinilklorüre mesleki maruziyetle oluşan skleroderma verilebilir.
- Burada bazı tanımları bilmek de önemlidir:
 - **Antijen:** vücuda yabancı olan, genellikle protein (>10 kDa) veya polisakkarit yapısında (>100 kDa), molekül ağırlığı belirli bir sınırın üzerindeki makromoleküllerdir.
 - **Hapten:** Kendileri antijenik özellik göstermeyen ancak, proteinlerle kovalent bağlandıktan sonra bu özelliği gösteren maddelerdir.
 - **Alerjik/antijenik determinant:** Belirli bir ilacın yaptığı alerjik reaksiyonda rol oynayan esas maddedir. Antijenik determinant kimyasal maddenin ya da ilacın kendisi veya vücutta oluşan metaboliti olabilir. Alerjik reaksiyonda ilacın birden fazla metaboliti sorumlu ise, alerjik belirtilerin çoğundan sıklıkla sorumlu olan determinanta **majör determinant**, diğerlerine **minör determinant** denir.
 - **Epitop (Determinant bölge):** Antijenik etkinlikten sorumlu molekülün bulunduğu kısımdır.
- Antijen-antikor birleşmesi ve/veya antijen-T lenfosit etkileşmesinden doğan reaksiyon olarak tanımlanan alerjik yanıt oluşumunda iki dönemden söz edilebilir: kişinin duyarlı kılınması (primer dönem) ve duyarlı kılınan kişinin antijene tekrar temasa geçmesi (sekonder dönem).
- Alerjik yanıtların diğer istenmeyen ilaç reaksiyonlarından farkları vardır:
 - Alerjik reaksiyon, kişinin ilaçla ilk temasında ortaya çıkmaz. Kişinin daha önceden kimyasal maddeye duyarlanmasını takiben gerçekleşir.



Şekil 2 • Farmakogenetiğin temel bileşenleri.

Farmakokinetik Açıdan Genetik Polimorfizmin Önemi

- İlaç metabolize eden enzimler tarafından sergilenen polimorfizmler iyi bilinen olgulardır. Farmakogenetik çalışmalar esas olarak ilaç metabolizmasından sorumlu enzimlerin karakterizasyonu ve enzim aktivitesindeki değişkenlik kaynaklarının tanımlanmasına odaklanır.
- İlaç metabolize eden enzimlerin sentez hızı ve/veya niteliğinin değişimi:
 - Enzimi sentez ettiren gen yoksa veya inaktif ise bu enzim üzerinden ilaç metabolize edilemez (zayıf metabolizör).
 - Eğer enzim kısmen sentez ediliyorsa metabolizma hızı azalır (yavaş metabolizör).
 - Nadiren de olsa enzim sentezi artabilir ve ilaç çok hızlı metabolize edilebilir (hızlı metabolizör, ultra hızlı metabolizör).
- Genetik polimorfizmler, enzimlerin aktivitelerindeki değişiklikler veya ilaç metabolizmasını etkileyen faktörlerle ilişkilidir. Bu da ilaçların etkinliğini, güvenliğini ve yan etki profillerini etkileyebilir/değiştirebilir.
- Bir ilacın farmakokinetiği, ilacın vücutta nasıl absorbe olduğu, dağıldığı, metabolize edildiği ve eliminasyon süreçlerini içerir. Genetik polimorfizmler, bu süreçlerin hızını ve etkinliğini değiştirebilir.
- Genetik polimorfizm varlığı ilaçların dozajlarının belirlenmesi, tedaviye yanıtın tahmin edilmesi ve advers etkilerin yönetilmesi açısından önemlidir.

- Birçok beta-blokör (metoprolol, atenolol, timolol vb.) CYP2D6 tarafından metabolize edilmektedir. Metoprololün farmakokinetiği CYP2D6 polimorfizm için etkisi iyi bilinen bir örnektir. Yavaş metabolize edici ve çok hızlı metabolize edici bireylerde, ilacın plazma konsantrasyonları ve kalp ritmi farklılık göstermektedir. Yan etkilerin ise yavaş metabolize edici bireylerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.
- Klopidoğrel, trombosit agregasyonunu inhibe eden sitokrom enzimleri ve özellikle CYP2C19 tarafından aktif metabolitlerine dönüştürülen bir ön ilaçtır. CYP2C19*17 varyantına (hızlı metabolizör) sahip bireylerde akut miyokart infarktüsü sonrası koruyucu etkisi daha yüksektir.

Psikiyatrik Bozukluklar

- Psikiyatrik bozukluklar, karmaşık etiyolojik faktörlerin sonucu olarak ortaya çıkan hastalıklardır. Genetik polimorfizmler, psikiyatrik bozuklukların nedenleri hakkında da bilgi sağlayabilir. Örneğin, bir polimorfizm, kişinin nörotransmitter metabolizması veya beyin aktivitesi gibi psikiyatrik bozukluklarla ilişkili biyolojik işlevlerdeki değişiklikleri etkileyebilir. Bu şekilde, polimorfizmler psikiyatrik bozuklukların altında yatan biyolojik mekanizmaları anlamada da önemli bir rol oynar.
- Birçok trisiklik antidepresan (TSA) ve selektif serotonin geri alım inhibitörü CYP2D6 enzimi tarafından metabolize edilir.



- Amitriptilin, klomipramin, imipramin, doksepin ve trimipramin gibi ilaçların klerensi yavaş metabolize edici CYP2D6 fenotipine sahip bireylerde önemli şekilde azalmaktadır. Yavaş metabolize edicilerde ise ilaca bağlı yan etkilerin meydana gelme olasılığı artmaktadır. Tedavi çok hızlı metabolize edicilerde yetersiz kalmaktadır. Her iki fenotipte de doz ayarlamasına gidilmesi gerekmektedir.

Ağrı/İnflamatuvar Hastalıklar

- İnflamatuvar hastalıklar, immün sistemin aşırı yanıtının sonucunda oluşan ve vücutta kronik inflamasyona neden olan hastalıklardır. Bu hastalıkların patogenezinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. İnflamatuvar hastalıklarda genetik polimorfizmin belirlenmesi, hastalığın gelişimine, seyrine ve tedavi yanıtına önemli bir katkıda bulunabilir.
- Genetik polimorfizmin, inflamasyonun mekanizmaları üzerindeki etkisini anlamak için gen ifadesyon analizleri, genomik dizileme, genotipleme ve diğer moleküler teknikler kullanılmaktadır.

ancak diazepam veya midazolam gibi bazı bileşiklerin damar içine hızlı enjeksiyonu ile solunum durabilir. **Etanol, barbituratlar, opiyatlar gibi merkezi sinir sistemi (MSS) baskılayan diğer madde veya ilaçlarla birlikte alımları zehirlenme olasılığını artırır.** Tek başına alındıklarında ölüm olasılığı düşük olmakla birlikte bazı yeni ve kısa etkili bileşiklerle ölüm bildirilmiştir. **Bu grupla zehirlenme geliştiğinde temel etki, yaşamsal bulgular normal iken MSS etkilerinin baskılanmasıdır.** Uyuşukluk, ataksi, konuşma bozukluğu, unutma, solunumun durması, koma şeklinde gelişen belirtiler 30-120 dakika içinde gözlenir. Göz bebekleri küçülebilir; özellikle başka maddelerle birlikte alımlarında vücut sıcaklığı düşebilir, refleksler azalabilir. Çocuklarda en yaygın belirtiler **ataksidir.**

- Tanıda fenobarbital ve etanol düzeylerinin ölçümü yardımcı olabilir.
- **Tedavi:** Solunum ve dolaşımın değerlendirilip desteklenmesi ön koşuldur. Havayolu güvenliği sağlandıktan sonra, arındırma amacıyla alımdan sonraki **30-60 dakika içinde aktif kömür uygulanabilir. Mide yıkaması genellikle önerilmez.**
- Aşırı doz alımlarda çoğu kez sadece destekleyici bakım yeterli olabilir de, **tek başına benzodiazepin alımlarında ve seçici olgularda damar yoluyla flumazenil uygulanabilir.** Flumazenil benzodiazepinlere bağlı MSS etkilerini geriye çevirir.
- **Zorlu diürez, hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve tekrarlayan aktif kömür benzodiazepin zehirlenmesinde etkisizdir.**

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlarla Zehirlenme

- **Genel bilgi:** Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAEİ) grubundaki bileşikler, yapıcı farklı olmakla birlikte tedavi edici ve istenmeyen etkileri bakımından benzerdirler. Kullanım alanları hafif-orta derecede ağrı, ateş, romatolojik hastalıklar ve bağ dokusu hastalıklarının tedavisidir. Enjeksiyonla uygulanan ürünleri yeni doğanda migren gibi hastalıklarda, akut ağrı tedavisinde, göz ürünleri göz cerrahisiyle ilgili durumlarda ve diklofenak içeren bazı ürünleri de eklem ağrısında deriye uygulanacak ürünler şeklinde kullanılmaktadır.
- **Etki mekanizmaları:** Grup olarak siklooksijenaz (COX) olarak bilinen enzimleri inhibe ederek ağrı, yangı (inflamasyon) ve ateşi azaltırlar. COX enzimi varlığında prostaglandin, tromboksan ve prostasiklin üretilir. COX'un iki izoenzimi bulunmaktadır: **COX1 mide, böbrekler ve damarlarda bulunan prostaglandin üretimiyle ilgilidir, COX2 ise yangı (inflamasyon) mekanizmasında rol oynayan prostaglandinin üretimiyle ilgilidir.**
- NSAEİ, karaciğerde geniş ölçüde metabolize edilip böbrekler aracılığıyla atılırlar.
- **Toksik Doz:** **Tedavi edici dozun 5-10 katı alımda zehirlenme belirtileri gelişebilir.**
- **Zehirlenme tablosu:** Hem akut doz aşımında hem de kronik temasta ciddi zehirlenmelere yol açabilirler ancak ölüm enderdir.
- Çabuk salım ürünlerine bağlı zehirlenmelerde genellikle ilk 4 saat içinde belirtiler ortaya çıkarsa da uzun salım ürünlerinde bu süre uzar. Belirtiler genellikle özgün değildir ancak, hemen hemen tüm sistemler etkilenmektedir. **Bulantı kusma, uyu-**

Nappe, 2023). Daha ciddi olgularda bilinç değişir, ateş, kalple ilgili olmayan akciğer ödemi gözlenir. Akut tabloda metabolik ve solunumsal asidoz gelişir. Pıhtılaşma mekanizmasının bozulması ile ciltte küçük kanamalar (peteşi) görülmesi tanı bakımından önemlidir.

- **Tablo genellikle 3 aşamada ortaya çıkar, ancak bazen aşamalar üst üste gelebilir.**
- Kronik zehirlenmenin tanısını koymak zordur; iyi bir öykü, klinik ve laboratuvar bulguları gerekir.
- Çocuklar yetişkinlerden daha duyarlı olup merkezi sinir sistemi bulguları, metabolik asidoz ve akciğer ödemi gelişmesi riski bu grupta daha yüksektir.
- **Cilde temasa bağlı ciddi zehirlenme genellikle, salisilat içeren ürünlerin kronik ve yanlış (sıcakla birlikte veya üstü kapatılarak ya da bütünlüğü bozulmuş cilde) uygulanmasıyla ortaya çıkabilir** ve ender de olsa ölümle sonlanabilir.
- **Tedavi:** Hastanın solunumu ve dolaşımı sağlanmalı, bilinç durumu değerlendirilmeli, gerekirse oksijen uygulanmalıdır. **Serum pH'sı 7,50-7,59 arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Anlık ve dizinsel olarak serum salisilat düzeyinin ölçümü, tedavi ve zehirlenmenin seyrinde yol gösterici olabilir. Alımdan 12-24 saat sonrasında serum salisilat düzeyinin >100mg/dL bulunması ciddi bir zehirlenme olduğunu gösterir** ve beyin ile akciğerlerde ödem ile ilişkilendirilir. Kronik zehirlenmede serum düzeyi klinik bulgularla orantılı değildir. Tanıda karışıklığı önlemek için serumda parasetamol düzeylerine bakılması da önerilmektedir.



- **Hasta kusturulmamalıdır!** Akut olgularda (yüksek dozda alınmışsa ve/veya belirti ve bulgu gelişmişse) arındırma amacıyla, **alımdan sonraki 1 saat içinde mide yıkama ve aktif kömür uygulaması yapılabilir.** 30-60g gibi yüksek miktarda alımlarda, (diyaliz kadar etkin olmamakla birlikte) **tekrarlayan dozda aktif kömür verilebilir, tüm bağırsak yıkaması yapılabilir.** Ayrıca, sıvı desteği, sodyum bikarbonat ile serum ve idrarın alkalileştirilmesi ve kan şekerinin izlemi önemlidir. Koma, nöbet, asidoz, hipoglisemi, akciğer ödemi ve ateş için destekleyici tedavi uygulanabilir.

- **Hasta uygunsa hemodiyaliz, hemoperfüzyon veya hemodiyafiltrasyon uygulanabilir.**
- **Antidotu bulunmamaktadır.**
- Zamanında ve yeterli bir tedavi sağlanamazsa olguların %1-2'si ölümle sonuçlanabilir.

Trisiklik Antidepresan İlaçlarla Zehirlenme

- **Genel bilgi:** Trisiklik antidepresan ilaçlar (TSİ'ler) genellikle depresyon, nöropatik ağrı, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, kaygı ve kronik ağrıda; ayrıca migren ataklarının önlenmesi, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve gece idrar kaçırma da kullanılır. İlave olarak sigara bırakma tedavisinde yardımcı etken olarak kullanılan bazı grup ilaçları da bulunmaktadır.

amacıyla da tiyosülfat gibi kükürt donörleri kullanılır. Amil nitritin ampul formları solunum yoluyla, sodyum nitrit %3 konsantrasyonda intravenöz (IV) yolla kullanılır. Tiyosülfat çözeltisi ise %50'lik derişimde (25 mL) IV yolla uygulanır.

- Dikobalt EDTA da sistemik antidot olarak siyanürü kobaltsiyanür olarak bağlayarak eliminasyonunu sağlayabilir. %1,5'luk (300mg/20mL) ampul formunda kullanılır.
- Diğer bir sistemik antidot olan hidroksikobalamin yapısındaki hidroksi grubunun siyanür ile yer değıştirmesi ile toksik olmayan siyanokobalamin oluşmasını sağlar ve böylece siyanürün eliminasyonunu attırır. Siyanür zehirlenmelerine hızlı müdahaleye yönelik farklı üreticiler tarafından üretilmiş, antidot kombinasyonunu içeren kit formunda ürünler de bulunmaktadır.



- Siyanür toksisitesiyle ilgili şüphede ağızdan ağıza resusitasyondan kaçınılmalıdır.

HAYVANSAL TOKSİNLER

Akrep Toksini Zehirlenmesi

- **Genel Bilgi:** Akrepler dünya genelinde birçok kıtada yaygın olarak bulunan eklembacaklı sınıfından bir hayvandır. Akrepler uzun ve esnek olan kuyruklarını potansiyel tehditlerden kendilerini korumak amaçlı kullanabilirler. Bu durum bazı kişilerin farkında olmadan akreplerle temasına bağlı sokulmasına dolayısıyla toksik etkilerin gelişmesine ve bununla ilişkili acı hissine neden olabilir. Dünyada yaklaşık 1750 akrep türü bulunmasına rağmen sadece 25 tanesinin insanlar için ölümcül olduğu belirtilmektedir. Çoğu durumda akrep sokması sadece acıya ve ağrıya neden olur, sağlıklı bir yetişkin için nispeten zararsızdır. Ancak belirli bölgelerdeki tehlikeli türler için potansiyel toksik etkilerinden kaynaklı tıbbi müdahale gerekebilir. Söz konusu akrep türleri lokal deri reaksiyonlarından ayrı olarak hemoliz, kanama ve nöromüsküler disfonksiyon gibi sistemik belirtilere neden olabilir. Ülkemizdeki en tehlikeli akrep türleri arasında *Mesobuthus eupeus* (Doğu sarı akrebi), *Mesobuthus gibbosus* (Anadolu sarı akrebi), *Leiurus abdullahbayrami* (Sarı akrep) ve *Androctonus crassicauda* (Kara akrep) yer alır.
- **Etki Mekanizması:** Akrep sokması sonrası toksinin vücut içine dağılımı 30 dakika içinde başlarken, toksinin vücut dışına atılımı ise 4,3-13,4 saat içinde gerçekleşmektedir. Akrep toksini uyarılabilir hücre membranının Na^+ , K^+ , Cl^- ve Ca^{+2} kanallarını etkilemesi yanında proteolitik enzimler, proteaz inhibitörleri, amin oksidazlar ve biyolojik aminler içeren zengin bir nörotoksik nitelikli peptit kaynağıdır. Ayrıca sokma sonrası katekolamin, bradikinin, prostaglandin, interlökin-1 (IL1), interlökin-6 (IL6), nitrik oksit (NO), α -1 antitripsin, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) salınımında artış söz konusudur ve bu durum solunum problemleriyle ilişkilidir.

kolşisin sadece bağırsak veya kemik iliğinin hızla bölünen hücrelerine değil, aynı zamanda tüm vücut hücreleri için toksik etki potansiyeline sahiptir.

- **Zehirlenme Tablosu:** Kolşisin zehirlenmesi saatler içinde karın kramplarına ve ishale neden olur. Zehirlenmelerde klinik belirtiler temel anlamda üç aşamadan oluşur. Maruziyetin ardından 12 saat içinde başlayan karın krampları, kusma ve ishal ilk aşamayı karakterize eder. Sonraki aşama 2-7 gün içinde başlar ve oldukça tehlikeli bir dönemdir. Bu aşamada akut kalp, solunum, böbrek ve karaciğer yetmezliği, rabdomyoliz ve kemik iliği baskılanması gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar söz konusudur. Bir hafta sonra eğer hasta ikinci aşamayı atlarsa bunu alopesi ve nöropati ile karakterize üçüncü bir aşama izler.
- **Tedavi:** Zehirlenmelerde kolşisine özgü antikor mevcut olmadığında tedavi yalnızca destekleyici nitelikte gerçekleşir. Tedavide destekleyici bakım, antibiyotik tedavisi ve granülosite yönelik büyüme faktörü kullanımı söz konusudur.
- Kolşisin, emilimi oldukça hızlı ve güçlü bir maddedir. Dolayısıyla aktif karbon kullanımında etkinlik, zehirlenmenin ne zaman olduğuyla yakın ilişkilidir. Aktif karbonun oral alımdan kısa bir süre sonra kullanımı faydalı olabilir, ancak tersi durumda gastrointestinal (Gİ) başlangıç semptomları açısından faydaları sınırlanır, bazı durumlarda ise belirtiler daha da kötüleşebilir.
- Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon gibi yöntemler kolşisin için yetersizdir ve ilacı etkili bir şekilde ortadan kaldırmayı sağlamaz. Bu gibi yöntemler böbrek yetmezliği olan hastalarda destekleyici bir önlem olarak kullanılmadığı sürece önerilmez.
- Kolşisin zehirlenmesinde agresif destekleyici bakım kritik öneme sahiptir. Erken sıvı resüsitasyonu ve elektrolit anormalliklerinin düzenlenmesi gerekir. Kardiyak disritmiler, miyokard enfarktüsü, nöbetler, enfeksiyonlar, koagülopati, rabdomyoliz, böbrek yetmezliği ve hipotansiyon varlığında gerekli tedavi sağlanmalıdır. Kolşisin ile ciddi düzeyde zehirlenen hastada sıklıkla ventilatör desteği ve kan ürünü transfüzyonuna ihtiyaç duyulur. Kemik iliği baskılanması gelişen hastalarda nötroopenik önlemler alınmalıdır. Kolşisine bağlı lökopeninin tedavisinde granülosite yönelik büyüme faktörü de kullanılabilir.

Atropa Belladonna Zehirlenmesi

- **Genel Bilgi:** *Solanaceae* (Patlıcangiller) familyasından olan *Atropa belladonna* (Güzelyavrat otu) ülkemizde Karadeniz Bölgesi'nde, Toroslarda, Kırklareli, Bolu, Balıkesir, Adana ve Hatay gibi illerimizde yabancı olarak yetişmektedir. Bitkinin kökleri, yaprakları ve meyveleri modern tıp yanında eczacılık endüstrisi için önemli tedavi edici alkaloidleri içerir. Hiyosiyamin, skopolamin ve daha fazla olmak üzere atropin "belladon alkaloidleri" olarak adlandırılır. Bu alkaloidler tedavi edici etkileri yanında zehirlenmelerde antikolinergik toksisiteden de sorumludur. *Atropa belladonna* zehirlenmesi, yalnızca halüsinojenik etki nedeniyle kullanımdan kaynaklanmayabileceği gibi kazara yutulması veya intihar girişimi amacıyla kullanılmasıyla da ortaya çıkabilir. Ayrıca astım ve bronşit hastalıklarında bitkinin bazı kısımları kullanılabilir, dolayısıyla kontrolsüz tüketime bağlı antikolinergik sendrom oluşa-

- Ng PCY, Long BJ, Davis WT, Sessions DJ, Koyfman A. Toxic alcohol diagnosis and management: an emergency medicine review. *Internal and Emergency Medicine*. 2018. 13:375-383.
- O'Malley G.F. Iron Poisoning-MSD Manual - Professional Version. <https://www.msdmanuals.com/professional/injuries-poisoning/poisoning>, Erişim tarihi: 6 Şubat. 2024
- Oelhaf RC; Del Pozo E; Azadfar M: Opioid Toxicity-
- Ömercikoğlu S: Antikonvülzan ilaç zehirlenmeleri: Z. Kekeç (Ed). Acil Tıp Pratiğinde Klinik toksikoloji. İstanbul. EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık. 2020, Sf.455-72.
- Özkarakaş H & Gönüllü M: Non-Steroidal Antiinflatuar Zehirlenmeleri-Akıl Notları. H. Ulusoy (Ed.). Zehirlenmeler Akıl Notları. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri. 2019. P:291-95
- Prasarnpun S, Walsh J, Harris JB. β -Bungarotoxin-induced depletion of synaptic vesicles at the mammalian neuromuscular junction. *Neuropharmacology*. 2004. 47; 304-314.
- Razinger G, Kozelj G, Gorjup V, Grenc D, Brvar M. Accidental poisoning with autumn crocus (*Colchicum autumnale*): a case series. *Clinical Toxicology*. 2021. 59(6):493-499.
- Robb E.L & Baker M.B: Organophosphate Toxicity. Statpearls'de. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470430/> Erişim tarihi: 1. Ekim. 2023
- Rodrigo C, Gnanathasan A. Management of scorpion envenoming: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Systematic Reviews*. 2017. Vol 6: 74.
- Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, Glandwin MT. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. 195; 596-606.
- Rowley F.M: Anticonvulsants, Newer. K. R. Olson (Ed.) Poisoning and Drug Overdose (Ed.). Seventh edition. New York, McGraw Hill. 2018. Sf: 102-104.
- Royer A, Sharman T. Copper Toxicity-Statpearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557456/>, 30 Ocak 2024
- Runde, TJ; Nappe, TM. Salicylates Toxicity-Statpearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499879/> Erişim tarihi: 24 Kasım 2023
- Saad J &, Mathew D: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Toxicity-Statpearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526006/> Erişim tarihi: 24 Ekim 2023
- Sheffler ZM, Patel P, Abdijadid S: Antidepressants-Statpearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/> Erişim tarihi: 26 Aralık 2023
- Silberman J & Taylor A: Carbamate Toxicity. Statpearls'de. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482183/> Erişim tarihi: 9. Ekim. 2023
- Smollin C. Anticonvulsant Overdose. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3109§ionid=261294528>, Erişim tarihi 24 Ekim 2023
- Smollin C. Lead Poisoning –Current Medical Diagnosis And Treatment 2024-Access Medicine. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=280097783&bookid=3343&Resultclick=2#1202222105>, 25 Ocak 2024
- Soares S, Rosado T, Barroso M, Nuno Vieira D, Gallardo E. Organophosphorus pesticide determination in biological specimens: Bioanalytical and toxicological aspects. *International Journal of Legal Medicine* (2019) 133:1763–1784
- Springer C & Nappe M.N. Anticonvulsants Toxicity-Statpearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537206/> Erişim tarihi: 24 Ekim 2023
- Statpearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431077/>, Erişim tarihi: Erişim tarihi:17 Kasım 2023
- Statpearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/> Erişim tarihi:17 Kasım 2023
- Suddock JT; Kent KJ; Cain MD: Barbiturate Toxicity-Statpearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499875/> Erişim tarihi:6 Kasım 2023
- Şardaş S & Beceren A. Metal Zehirlenmeleri-Kurşun. Ulusoy H (Editör). Zehirlenmeler-Akıl Notları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2019. P. 661-63
- Şardaş S, Beceren A. Metal Zehirlenmeleri-Bakır. Ulusoy H (Editör). Zehirlenmeler-Akıl Notları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2019. P. 659-60.
- The Royal Children's Hospital- Melbourne. Iron poisoning. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Iron_Poisoning/, Erişim tarihi: 6 Şubat. 2024

Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Toksikoloji Akıl Notları

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ



ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...

0505 734 13 13

