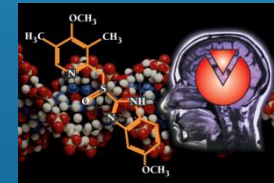
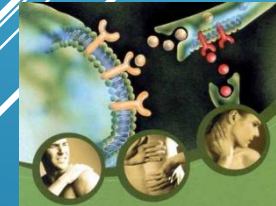


FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI





FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Farmakon (ilaç) + logos (bilim) =Farmakoloji

Tanım: Hastalıkların **önlenmesi**, **tanı** ve **tedavisinde** kullanılan ilaç ve diğer maddelerden bahseder. Bu maddelerin kaynakları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, hazırlanmaları, sağaltımda kullanılan miktar ve şekilleri, vücuda giriş yolları ve farmakokinetikleri ile etkileri başlıca ilgi alanını oluşturur.

Bilimsel olarak ilaç „herhangi bir canlının vücudunda etki oluşturabilen, ona dışarıdan giren ve vücudun görevleri için gerekli olmayan tüm kimyasal maddelerdir”.

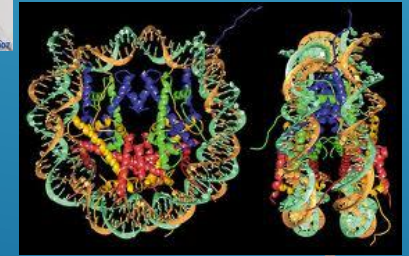
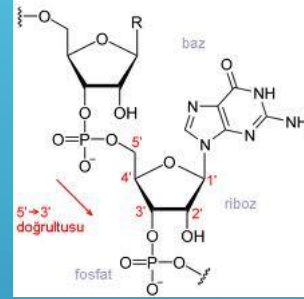
İlaç ile biyolojik sistemlerin etkileşmesinin incelenmesi;

- I. *in vitro* (hücre, subselüler yapılar, biyoaktif moleküller, doku ve organlar)
- II. *in vivo* (deney hayvanı , insan)
- III. *in silico* (bilgisayar modelleri üzerinde)

FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Farmakolojinin ilgi alanında;

- İlaçların kaynakları
- Fiziksel ve kimyasal özellikleri
- Hazırlama ve tertip edilmeleri
- Sağaltımda kullanılan miktar ve şekilleri
- Vücuda giriş yolları ve farmakokinetikleri
- İlaçların etkileri
- Yeni ilaçların geliştirilmesi ve sağaltımda kullanılması ve
- Farmakolojik Farmakolojide Gelişir.





FARMAKOLOJİYE GİRİŞ



İyi bir hekim;

- İlacın vücuttaki etkilerini
- Kullanım yerlerini-**ENDİKASYON**
- Kullanılmaması gereken durumları-**KONTRENDİKASYON**
- Uygulayacağı ilaç miktarını- **DOZ**
- Uygulama aralığını-**DOZ ARALIĞI**
- İlacın farmakokinetiğini-**ADME**
- Ve tüm bunlar için iyi bir **anatomi, fizyoloji ve biyokimya** bilgisine sahip olmalıdır.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

FARMAKOLOJİNİN DALLARI (MULTİDİSİPLİNER)

- **Tıp müfredatı (Materia Medika):** İlaçların kaynakları, fiziksel ve kimyasal özelliklerinden bahseder.
- **Farmakognozi (Drog bilgisi):** Drog adı verilen ilaç hammadeleri ile ilgilenen alt bilim dalıdır. Botanik ve eczacılıkla yakından ilgilidir.
- **Farmakodinami (DeneySEL farmakoloji):** İlaçların sağlam hayvanlardaki etki şekilleri, etkileri ve farmakokinetikleri ile ilgilenir.
- **Farmakoterapi:** DeneySEL farmakolojiden elde edilen bilgilere göre ilaçların hasta hayvan ve insanda kullanılması ve etkileri ile uğraşır.
- **Klinik farmakoloji:** Yeni ilaçların bulunması ve geliştirilmesinde deney hayvanlarında yeterli ölçüde denenmiş maddelerin normal ve hasta hayvan ve insanlarda denenmesi ve değerlendirilmesi ile uğraşır.
- **Galenik farmasi:** Sağaltımda kullanılan ilaç şekilleri, hazırlanması ve standardizasyonu ile uğraşır.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

FARMAKOLOJİNİN DALLARI (MULTİDİSİPLİNER)

- **Farmasötik kimya:** İlaçların üretim, sentez ve kimyasal analizleri ile ilgilenir.
- **Reçete bilgisi (Farmakografi):** İlaçların reçeteye yazılması ile ilgili bilgiler verir.
- **Doz bilgisi (Posoloji):** Hastalara uygulanacak ilaç miktarları, uygulama yolları ve doz aralıklarından bahseder.
- **Kemoterapi:** Bakteri, mantar, virüs ve iç ve dış parazitlerden ileri gelen hastalıkların sağaltımı, önlenmesi ve kontrolünde kullanılan ilaç ve diğer maddelerden bahseder. Tümoral hastalıkların sağaltımı ve önlenmesi amacı ile kullanılan ilaçları da kucaklar.



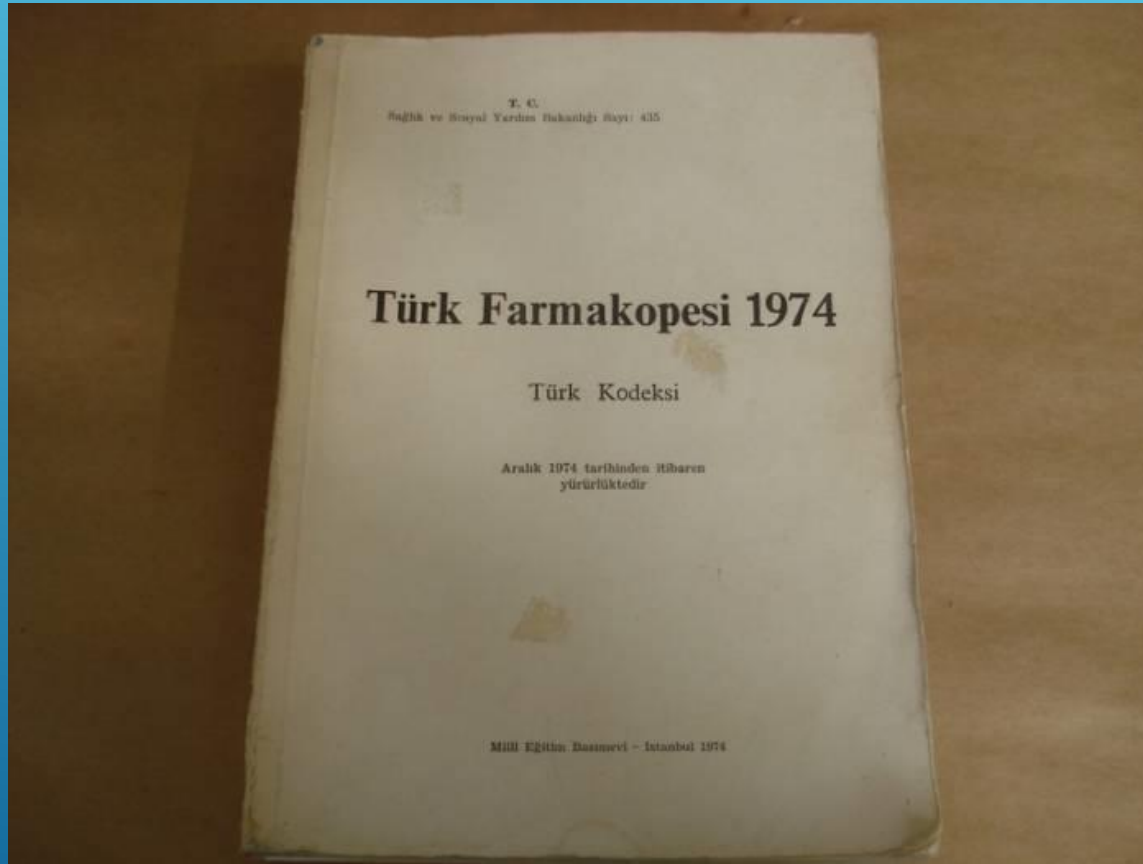
FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

FARMAKOLOJİNİN DALLARI (MULTİDİSİPLİNER)

- **Moleküler farmakoloji:** İlaçların la biyolojik sistemler moleküler düzeyde etki ve davranışlarını ele alan farmakoloji arasındaki ilişkiyi moleküler düzeyde inceler.
- **Nörofarmakoloji**
- **Psikofarmakoloji**
- **Fizyolojik farmakoloji**
- **Radyofarmakoloji**

FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Kodeks (Farmakope, Resmi İlaç Kitabı)





FARMAKOLOJİYE GİRİŞ



Kodeks (Farmakope, Resmi İlaç Kitabı)

- İlaçlara ilişkin bilgilerde birlik sağlamak amacıyla hazırlanmış **resmi ilaç kitaplarıdır.**
- Ulusal olduğu kadar uluslar arası nitelikte kodeksler de hazırlanabilir.
- İlk kodeks 1498'de Floransa'da hekim ve eczacılar tarafından hazırlanmıştır.
- 1844** yılında *Osmanlı Askeri Farmakopesi* adıyla **Bernard** isimli bir hekim tarafından hazırlandı. Daha sonra 1866, 1930, 1940 ve 1954 değişik ilavelerle yeniden güncellenen Türk kodeksi en son olarak **1974** yılında 967 sayfalık şekliyle yürürlüğe girmiştir.
- Türkiye'de **21.10.2004** tarih ve 25620 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan 2004/6451 sayılı "Türk Kodeksi Hakkında Karar"la **Avrupa Farmakopesi** kabul edilmiştir.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Kodeks (Farmakope, Resmi İlaç Kitabı)

- Kodeks ve Farmakope Kitaplarında;
 - İlaçların ve ilaç şekillerine giren yardımcı maddelerin özellikleri
 - Tanınma tepkimeleri
 - Miktar tayinleri
 - Saflık kontrolleri
 - Formülasyonları ve
 - Saklanma şartlarından bahsedilir.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Veteriner Hekimin Sorumlulukları

- Hayvanlar üzerinde ilaç uygulama yetkisi olan **Veteriner Hekimin iki türlü sorumluluğu** vardır:
 - Hayvanı **etkili bir şekilde tedavi etmek**
 - Bunu yaparken **besin değeri olan hayvanlarda gıda güvenliği ve halk sağlığını göz ardı etmemek**
- **Bilinçli ilaç kullanımında** hekim öncelikle
 - Teşhisini doğru yapmak
 - Doğru ilacı seçmek
 - Doğru zamanda kullanılması' nı bilmek zorundadır.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Veteriner Hekimin Sorumlulukları

- Farmakolojik yönden inert olmadıkça güvenli bir madde yoktur. Bu nedenle hekim **hastanın sağlığı açısından yarar/zarar durumunu** değerlendirmelidir.
- Tedavide **hastaları ayırmalı**, (mümkünse) **bireysel tedavi** uygulamalıdır.
- **Uygulayıcı kişi ilacın prospektüsüne** uygun hareket etmelidir (Şayet ilacı veteriner hekim kullanmayacaksa).
- **Gereksiz ilaç kullanımından kaçınmalıdır.**
(doğal dengeyi bozacak - dirençli suşlar).
- **Kullanım süresi dolmuş ilaçları kullanmamalı** ve kullanılmasına izin vermemelidir.
- **İnsan müstahzarını dikkatle kullanmalıdır.**
- Veteriner Hekim kullandığı **ilaçların kayıtlarını tutmalı** ve en az **2 yıl süre** ile saklamalıdır.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

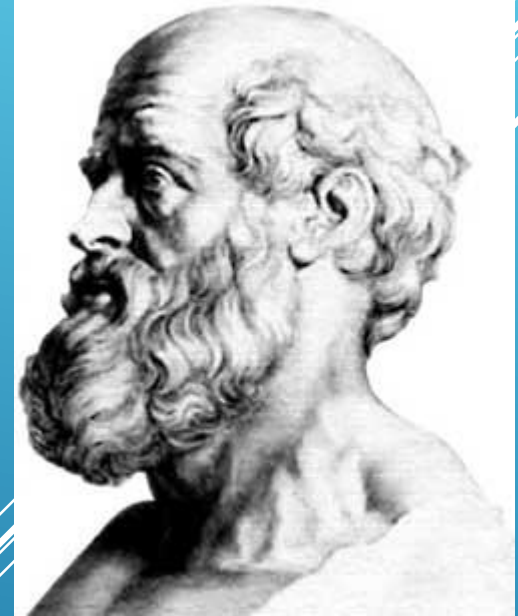
Veteriner Hekimin Sorumlulukları

- Besin değeri taşıyan hayvanlarda ilaç kullanırken **formülasyon uygulama yolu, doz, doz aralığı, doz sayısını** göz önünde bulundurmalı ve **kalıntıya yol açabilecek hataları** yapmamalıdır.
- İlaçlar **etiketlerinde belirtildiği gibi saklanmalıdır.**
- Sağaltımdan **arta kalan ilaçlar** sonraki bir vakanın sağaltımında kullanılmamalı ve uygun bir şekilde **bertaraf** ettirilmelidir.
- **Bazı durumlarda** uygulanan **ilacın** hastalıktan **daha ciddi bir soruna neden olabileceği** göz önünde bulundurulmalıdır.

FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Tarihçe

- İlk tıbbi sağıltım MÖ 1500 yıllarında **Ebers Papirüslerinde** uygulamalarına rastlanmaktadır ve **hint yağı**, **afyon** gibi maddelerden bahseder.
- **Hipokrat** (MÖ 460-377)
Eski Yunanistan'da hekimliği ilmi temellere dayandırması nedeni ile **tibbin babası** ünvanını almıştır.



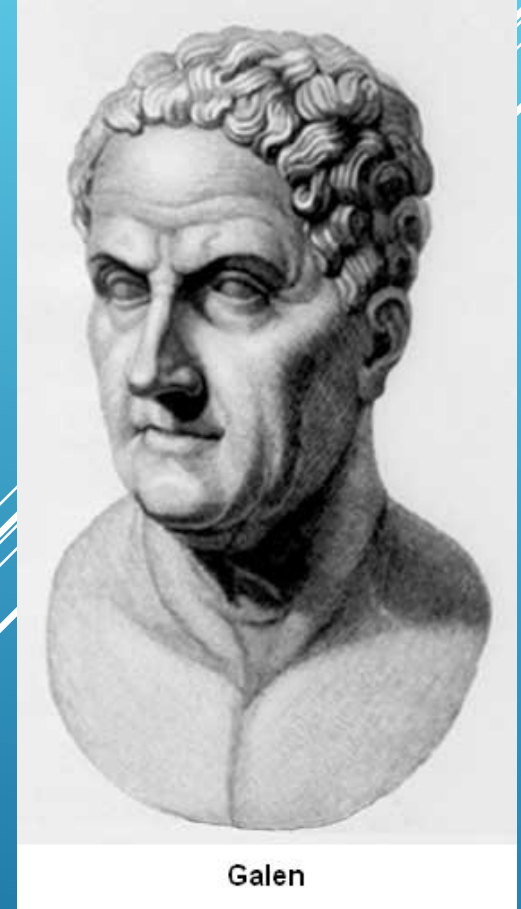
Hipokrat'ın hekimlere yüklediği etik yükümlülük
„**primum non nocere - öncelikle zarar verme**“
deyişi ile özetlenebilir.

FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Tarihçe

FIKİR; Claudius Galen

- Hipokrat sonrası bir reçeteye birden çok ilaç yazılması gündeme gelmiştir. Bu **Galen** (Claudius Galen) (**MS 131-201**) tarafından **çoğul farmasik sistem** için geliştirilmiştir.
- Galen tarafından hazırlanan reçeteler **14. yy'da** Avrupa'ya hakim olmuştur. **30-60** arası değişen **bitki ekstresini** içeren **galenik preparat** hazırlanmıştır.
- Galenik farmasi=Farmasotik teknoloji

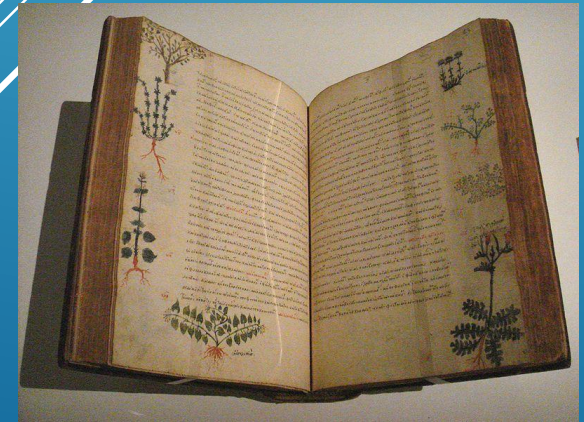
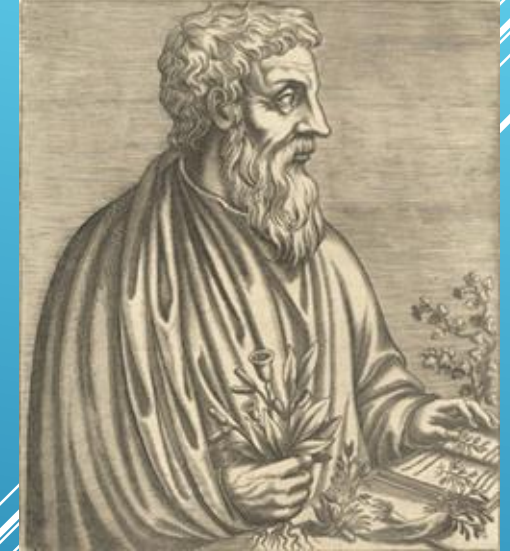


Galen

„Ampiristler her şeyin deney yoluyla bulunacağını söylerler. Buna karşın biz bir kısmının deneyim bir kısmının da teori yoluyla bulunacağını iddia ederiz“

Tarihçe

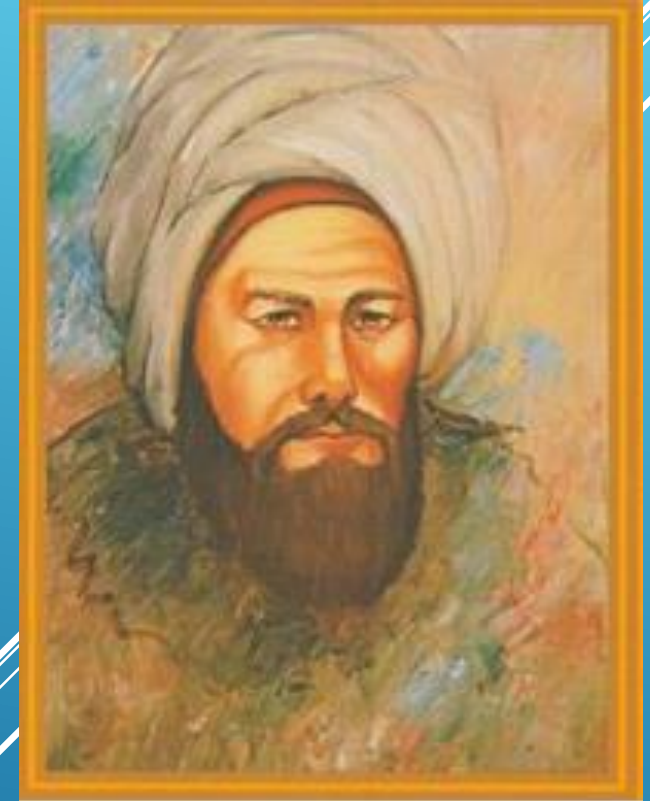
- Anadolu'da yaşamış bir hekim olan **Pedanius Dioscorides** *De Materia Medica* (bitkiler kitabı) isimli kitabı (MS 77-78) yazmıştır.
- 600 kadar bitkinin yetişme yerlerini, biçimsel özelliklerini ve tıbbi kullanımlarını tanımlamış



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Tarihçe

- Bir Arap olan **Ziyaeddin İbn Baytar** 13. yy'da **Baytarname** adlı eserinde **1800 bitkisel**, **130 hayvansal** ilaç hammaddesi (drog)'ni tanımlamıştır.



Ziyaeddin İbn Baytar

Tarihçe

- Rönesans'ın başlarında **Paraselsus** (1493-1541) kimyayı tıp alanına uygulayarak ilaçların ayrılması, tanınması ve sentezinde önemli bir adım atmıştır.

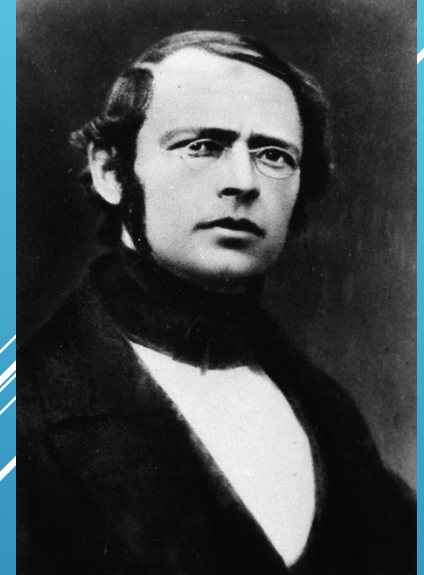


Paracelsus

„Tüm maddeler zehirdir, ilacı zehirden ayıran dozudur.“

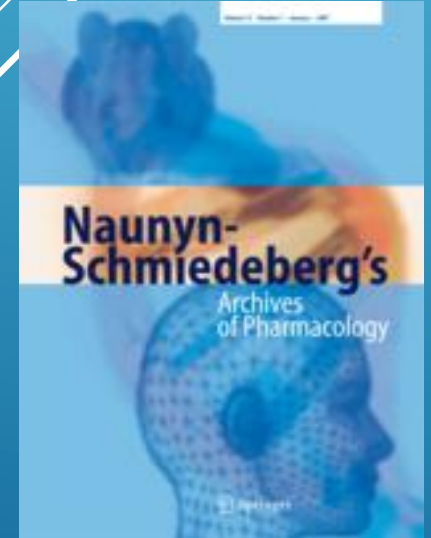
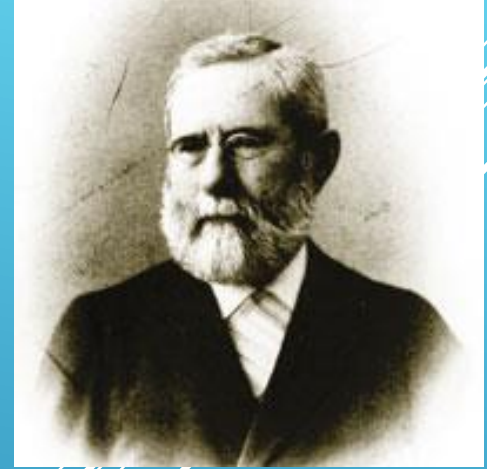
Tarihçe

- **KURUCU; Rudolf Bucheim**
- İlk Farmakoloji enstitüsünü 1847'de Norpat Üniversitesinde (Estonya) kurarak farmakolojinin bağımsız bir disiplin olarak tanımlamıştır.



Tarihçe

- **TANINMA; Oswald Schmiedeberg**
- (1838-1921)
- Yapı-aktivite ilişkisi,
İlaç reseptörü,
Selektif toksisite gibi çalışmalarda
bulunmuştur.
- Reseptör teorisini ilk kez ortaya
koymuştur.
- Bernhard Naunyn ile farmakoloji dergisi
çıkarmıştır.

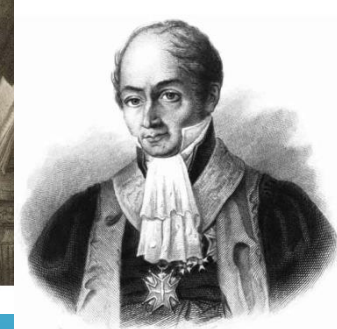


Tarihçe

- 1783'te **William Withering** digital yaprağını sağıltımda kullanmıştır.
- 1807'de **Serturmer** afyondan morfini ayırmıştır.
- 1828'de **Wöhler** üreyi sentezlemiştir.
- 1853'te İngiliz **Wood** enjektör iğnesini bulmuştur.
- 1910'da **Paul Erlich** frengiye karşı salvarsan'ı bulmuştur.
- 1929'da **A.Fleming** penisilini bulmuştur.
- 1935'te **Domagk** Sülfonamidleri keşfetmiştir.
- 1940-1960 arasında **çok sayıda ilaç** sentezlenerek sağıaltıma sokulmuştur.



William Withering



Friedrich Serturmer



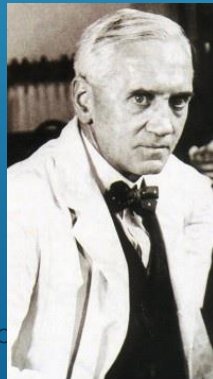
Fredrich Wöhler



Alexander Wood



Paul Erlich



Alexander Fleming



Gerhard Domagk



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ



İLAC

WHO (World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü)'nun Tanımları

- 1966'da; alıcının faydasına olmak üzere fizyolojik sistem veya patolojik olayları değiştirmek ya da incelemek amacıyla kullanılan veya uygulama amacıyla hazırlanan herhangi bir madde
- 1969'da; canlı vücuduna alındığında onun bir veya birden fazla görevini değiştirebilen herhangi bir madde olarak tanımlanmıştır.
- (WHO Anayasası 22 Temmuz 1946 tarihinde 61 ülkenin temsilcisi tarafından imzalanmıştır)

İLAÇ

Etiyotrop (radikal) ilaçlar ve etiyotrop etki(radikal etki):

- İlaçlar hastada sebebi ortadan kaldırarak tam bir iyileşme sağlayabilirler; bu şekilde etkiyen maddelere etiyotrop ilaçlar ve etkiye de etiyotrop etki adı verilir. (Antibakteriyel ilaçlar)

Semptomatik (palyatif) etki veya semptomatik (palyatif) sağaltım:

- Bazen ilaçlar hastada bazı belirtileri hafifletir veya ortadan kaldırırlar ama sebebe yönelik sağaltım sağlayamazlar; bu tür etkiye de semptomatik(Palyatif) etki veya semptomatik (palyatif) sağaltım adı verilir.

Farmakoloji 1- Farmakolojiye Giriş

-başım ağrıyor-analjezik



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ



İLAÇ

• İlaç etkisinin temel özellikleri:

1. Seçici etki (Selective Drug Delivery): İlaç, ilgili hücre, doku veya organdaki belirli biyolojik olayları etkilerken diğer sistem veya kısımlara etki yapmayabilir.

2. Geçici etki (revesibl): İlaç uygulamasının durdurulmasını takiben etkisinin belli bir süre sonunda kendiliğinden kaybolmasını ifade eder.

3. Etkisi doza bağımlı olmalı: Doz artıkça ilacın etkisinde artmalıdır.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

İLAC

- İlaçların Kaynakları

1. Sentez yolu
2. Doğal kaynaklar

a. Bitkisel :Bitkilerin özsuyu,yaprak tohum kabuklarından elde edilir.

Alkaloidler, Glikozidler, Yağlar, Tanenler, Saponinler, Reçineler, Balsamlar, Zamlar

b. Hayvansal :Hormonlar, enzimler

İnsülin,domuz veya sığır pankreasından.

c. Mikrobiyel :Antibiyotikler-Mantar ve bakteriler

Penisilin G (Penicillicum notatum)

d. Madensel Metal ve metalloidlerin tuzları (Fe, Cu, iyot



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

İLAC

- **Alkaloidler**

Bitkilerde yaygın olarak bulunan ve asitlerle tuzlar şekillendirebilen azotlu bazlardır. Alkol ve organik çözücülerde iyi çözünürler, suda çözünmezler (atropin, kinin, morfin, rezerpin...)

- **Glikozidler**

Bunlar hidroksil veya sülfidril grubu ihtiva eden maddelerin şekerlerle oluşturdukları maddelerdir. (kalp glikozidleri, ada soğanı glikozidleri, siyanogenetik glikozidler...)

İLAC

ilaçların Adları:

1-Genel (jenerik) ad: Ülke ve uluslar arası sağlık çalışanları arasında iletişimi ve birlikteliği sağlamak amacı ile daha çok jenerik ad kullanılır.

International Non-Proprietary Name (INN)

2-Müstahzar (ticari, marka) ad: Üretici firma tarafından ilacı ihtiva eden ürüne verilen isimdir. Bir ilaç çok sayıda ticari adla satışa sunulmaktadır.

Proprietary Name

3-Kimyasal ad: Uluslar arası kimya birliği tarafından verilen addır. Sağlık sektöründe genellikle kullanılmaz.



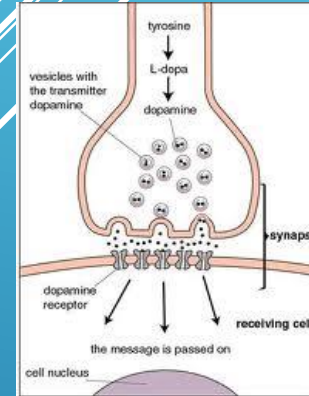
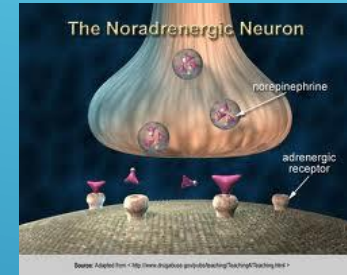
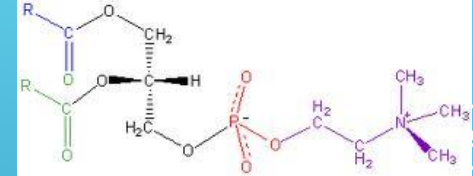
(RS)-2-(6-Chlor-9H-carbazol-2-yl)propansäure

İLAC

ilaçların sınıflandırılması:

1. Kaynaklarına göre (az önceki gibi)
2. Kimyasal yapılarına göre (asitler, alkaliler, eterler, esterler gibi)
3. Etki şekillerine göre (Kolinergik, adrenerjik, dopaminergik, gibi)
4. Etki yerlerine göre (Kalp ilaçları, sindirim ilaçları, solunum ilaçları sinir sistemi ilaçları gibi)

5. Oluşturdukları etki çeşidine göre (spazm çözücüler, kas gevşeticiler, ağrı kesiciler, balgam söktürücüler, iştah artırıcılar)



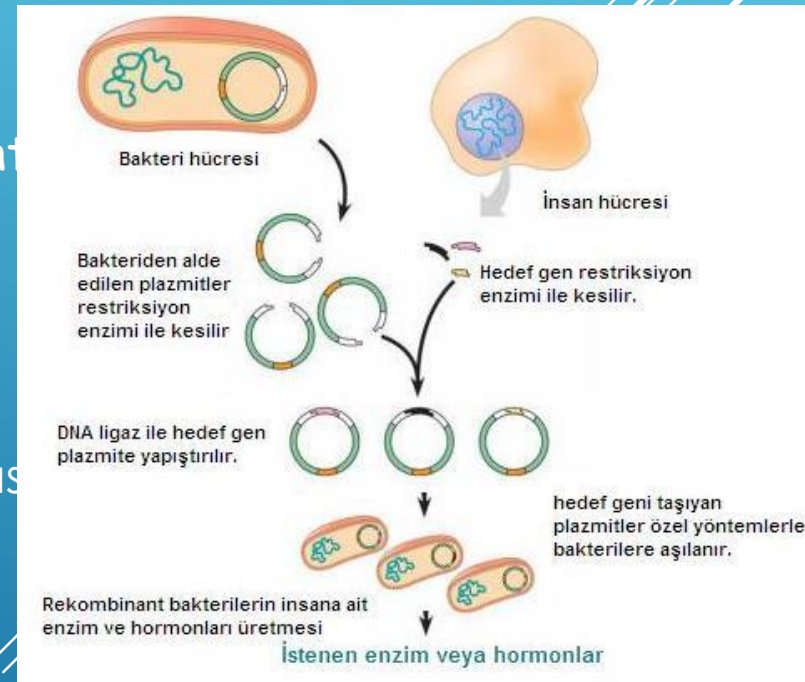
6. KODEKŞE GÖRE:

- a. **Resmi ilaçlar (Offisiyel ilaçlar):** Hazırlanışı kodekste gösterilen ve hazır halde eczanelerde bulunan veya hekimin reçetesine göre eczacı tarafından ama yine kodekse göre hazırlaması gereken ilaçlardır.
- ▶ b. **Majistral ilaçlar:** Hekimin reçetesi üzerine eczacının fen ve tekniğe uygun biçimde hazırladığı ilaçlardır.
- c. **Müstahzarlar (Spesiyaliteler, Ticari olarak hazır ilaçlar):** İlaç firmalarınınca hazırlanıp kullanıma sunulan ilaçlar.

İL AÇ

• Rekombinant DNA Teknolojisi:

- Belirli bir maddesi ribozomlarında sentez eden hücrelerden, bu sentezi mRNA aracılığı ile kontrol eden geni çıkarmak,
- taşıyıcı özellikte bir **vektöre** bağlamak
- rekombinant DNA elde etmek
- bunu uygun bir konak hücreye sokulması (**transformasyon**, transdüksiyon veya konjugasyon ile)
- rDNA'nın konak hücrede çoğaltılması (gen çoğaltımı) ve hücre bölünmesi,
- yavru hücrelerde yeni **genin ifadesi** ve **ürünün** elde edilmesi.
- **İnsülin, büyüme hormonu, immunojenler...**



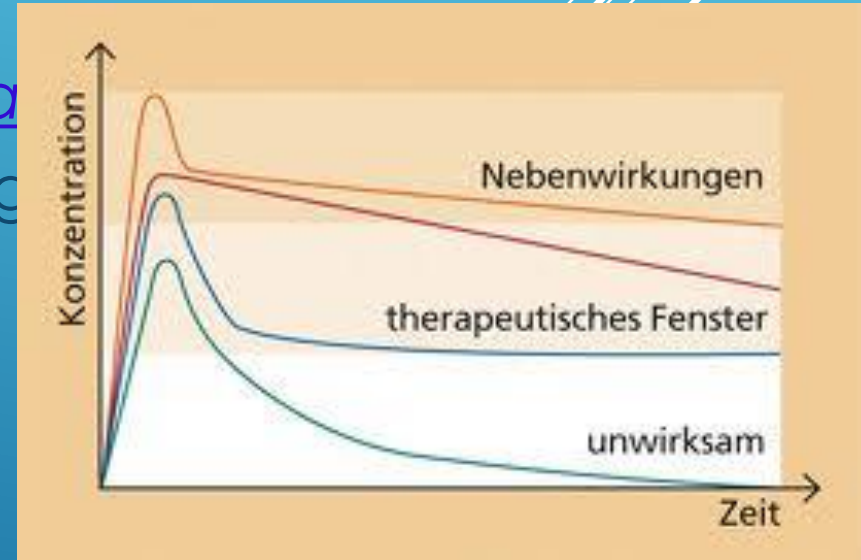
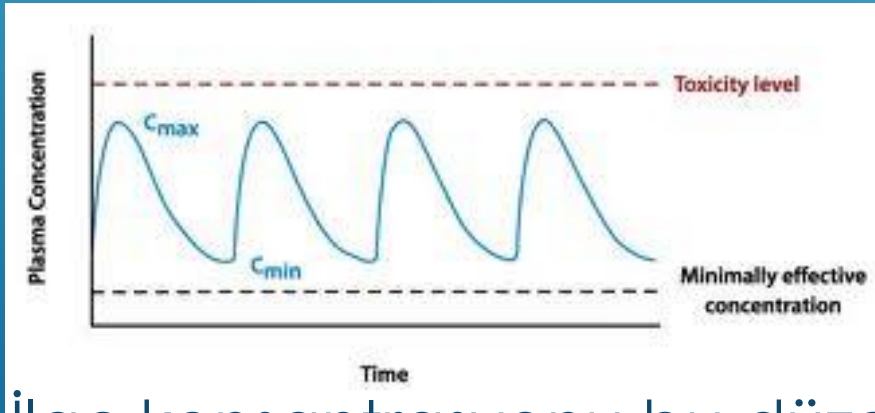
İlaçların Dozları

- Sağaltım için gerekli olan ilaç miktarına doz adı verilir. Herhangi bir ilacın etki oluşturabilmesi için;

etki yerine varması,

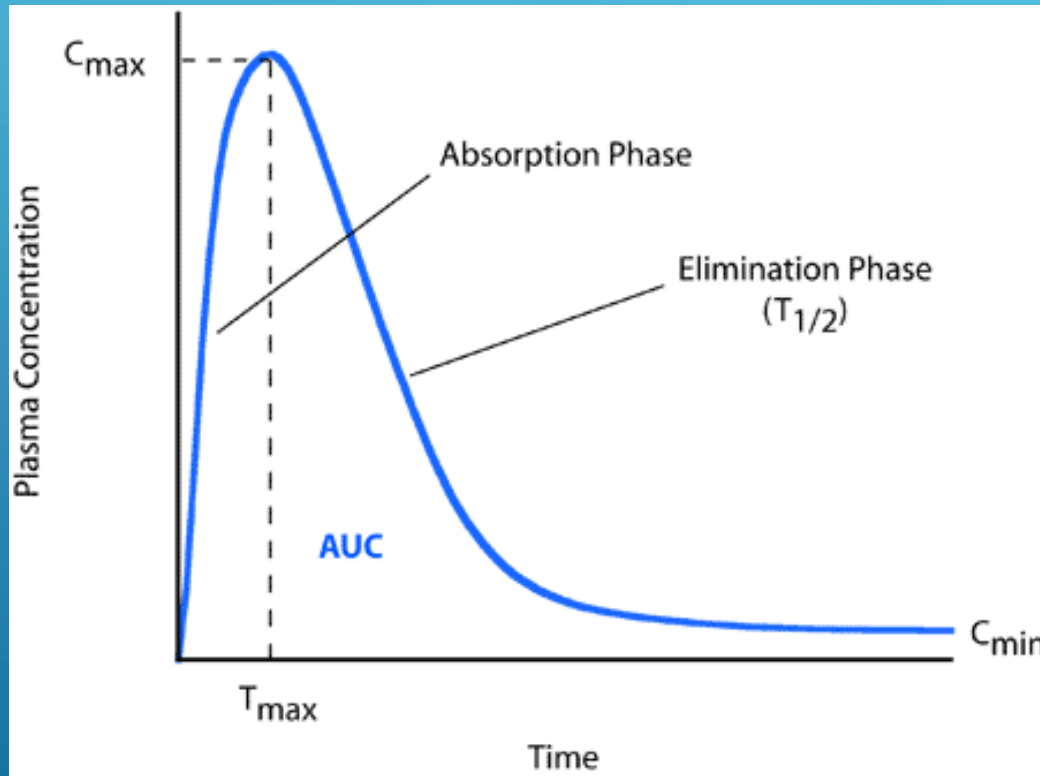
orada belli bir konsantrasyona ulaşması,

bu düzeyde belli bir süre kalması gerekir.



- ilaç konsantrasyonu bu düzeyin altına indiğinde etkisi sona erer. İşte kullanılan ilaç miktarına göre doz 4'e ayrılır.

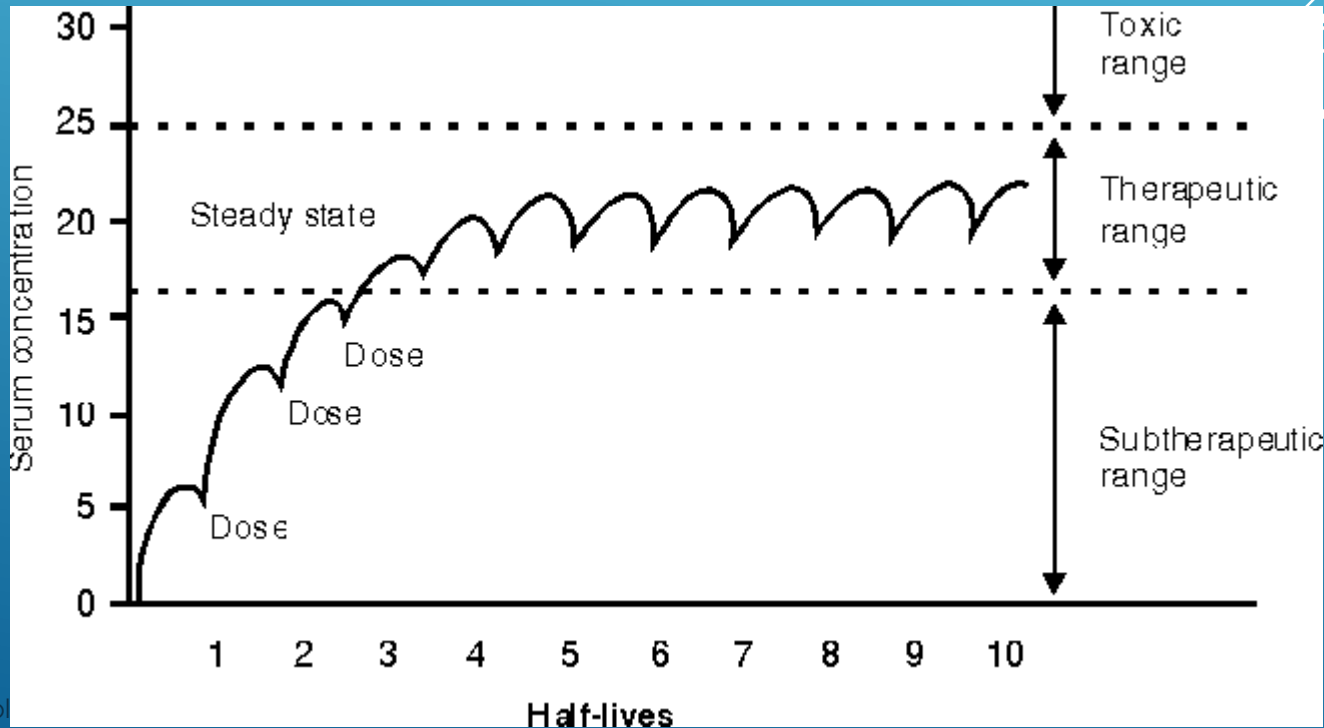
İlaçların Dozları



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

İlaçların Dozları

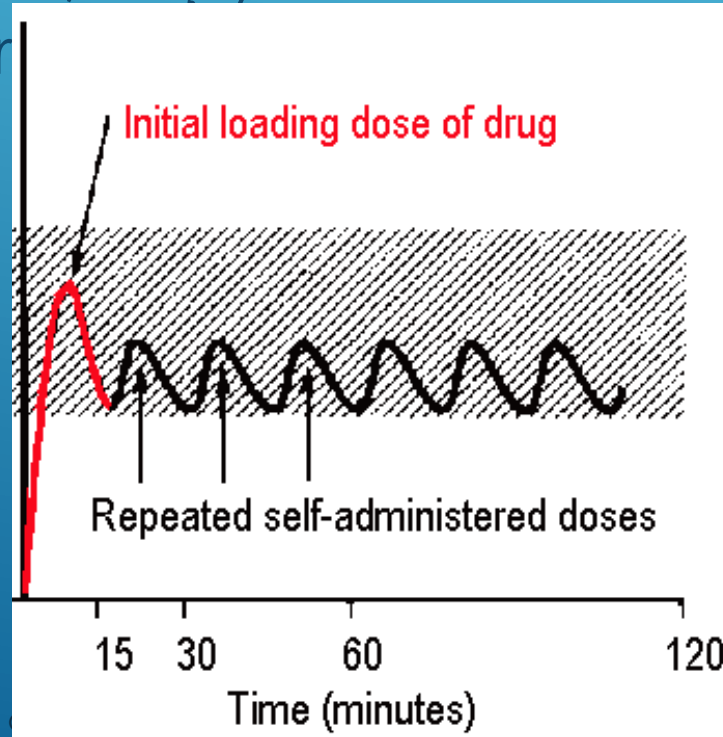
- İlaçlar yinelenen dozlarda verildiklerinde, ilk dozda etkin plazma konsantrasyonuna erişmez. **Terapötik etki, belirli dozlarda belirli aralıklarda yinelenerek (altı saatte bir, günde üç kez gibi) verildikten bir süre sonra ortaya çıkar.**



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

İlaçların Dozları

Yükleme Dozu: Bazı ilaçların plazma plato düzeyine ulaşma süreleri fazla uzun olabilir veya bazen hastanın klinik durumu derhal plato düzeyine ulaşmayı gerektirir. Bu durumda, ilaç yükleme dozunda verilir ve idame dozu verilir. (kalp glikozid)leri vb)



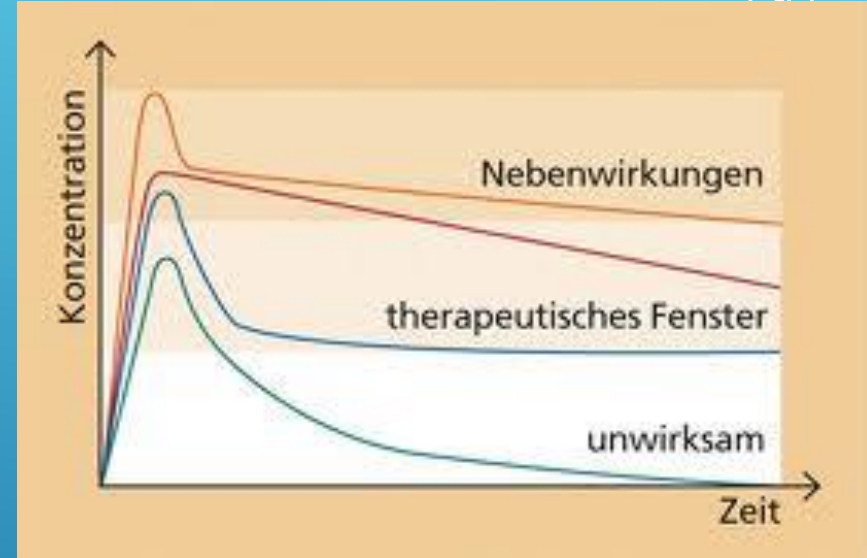
İlaçların Dozları

- **1. Etkisiz doz:** Uygulandığı zaman herhangi bir sağaltıcı etki oluşturmeyen ilaç miktarıdır.
- **2. Etkili doz (ED) (terapötik doz, efektif doz, sağaltıcı doz):** İstenen etkiyi oluşturan ilaç miktarıdır. *En küçük, orta ve en yüksek sağaltım dozu* olarak üçe ayrılır. En yüksek sağaltım dozu da ikiye ayrılır;
 - a. Bir defalık en yüksek sağaltım dozu:* Hastaya bir defada verilebilecek ve hekimin uyarısı olmaksızın eczacının ikinci kez veremeyeceği ilaç miktarıdır.
 - b. Bir günlük en yüksek sağaltım dozu:* Bir günde verilebilen ama hekimin uyarısı olmaksızın eczacının ikinci gün veremeyeceği ilaç miktarıdır.

İlaçların Dozları

3. Zehirli doz: Verilmesini takiben belli bir süre içinde zehirlenme oluşturabilen ilaç miktarı.

4. Letal doz (LD_{50}): Kullanıldığı zaman canlı grubunun yüzde 50'sini öldürecek tek dozluk miktardır. Toksikolojik yönden en çok LD_{50} (Lethal Dosis 50%, $ÖD_{50}$ =Öldürücü Doz)'den yararlanılır.



Dozun Tayini

- İlaçların dozları başlıca kullanım yolları, hayvanın türü, yaşı, vücut yüzey alanı ve ilacın biyotransformasyonu dikkate alınarak belirlenir.
- Dozlar genellikle birim canlı ağırlık esasına göre belirtilir, yani mg/kg, g/kg
- Birim baş hayvan dikkate alındığında bazı hayvanlarda kastedilen toplam canlı ağırlık şöyledir;
 - Yetişkin at ve sığır ; 500 kg
 - Domuz; 150 kg
 - Koyun, keçi, buzağı ve tay; 50 kg
 - Köpek; 10 kg
 - Kedi; 5 kg



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ



Dozun Tayini

Kullanım Yoluna göre doz tayini

İlaçların vücuda uygulama yoluna göre dozun tayininde **ağızdan** verilen ilaç miktarı **bir birim** olarak dikkate alınır. Buna göre;

S.C. 1/10

I.V 1/25-50'si miktarlarda uygulanır.

Türe göre doz tayini

İlaç kullanılan hayvanın türüne göre dozun belirlenmesinde

at **bir birim** olarak dikkate alınır; bunun

Sığırdada 1.5 katı

Koyun, keçi, buzağı, tayda 1/5

köpekte 1/10

Kedi ve tavşanda 1/20

Kanatlılarda 1/25 ve 50'si kullanılır.

Yaşa göre doz tayini



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Dozun Tayini

- Yaşa göre doz tayini

Erginlerde kullanılan ilaç miktarı 1 birim olarak alınır.

Buna göre;

orta yaşlılarda $1/2$ 'si

gençlerde $1/4$ 'ü

çok gençlerde $1/8$ 'i

süttekilerde $1/16$ 'sı miktarlarda kullanılır.

- Atılma organlarının yetmezliğinde doz tayini

İlaçlar vücudu başlıca böbrek ve safrayla terk eder.

Bunlardan özellikle böbrek yetmezliğinde ilaç dozu ve dozajının yeniden düzenlenmesi gerekir. Bugün en çok baş vurulan yöntem glomerüler süzülme hızının

ölçülmesidir; bu amaçla da daha ziyade kreatinin klirensinden (% 0.7-1.4 mg) yararlanılır.



Bir maddenin insan ve hayvanlara ağızdan verilen 15 g/kg'ı onlarda herhangi bir etki yapmıyorsa farmakolojik bakımdan zehirsiz kabul edilir.

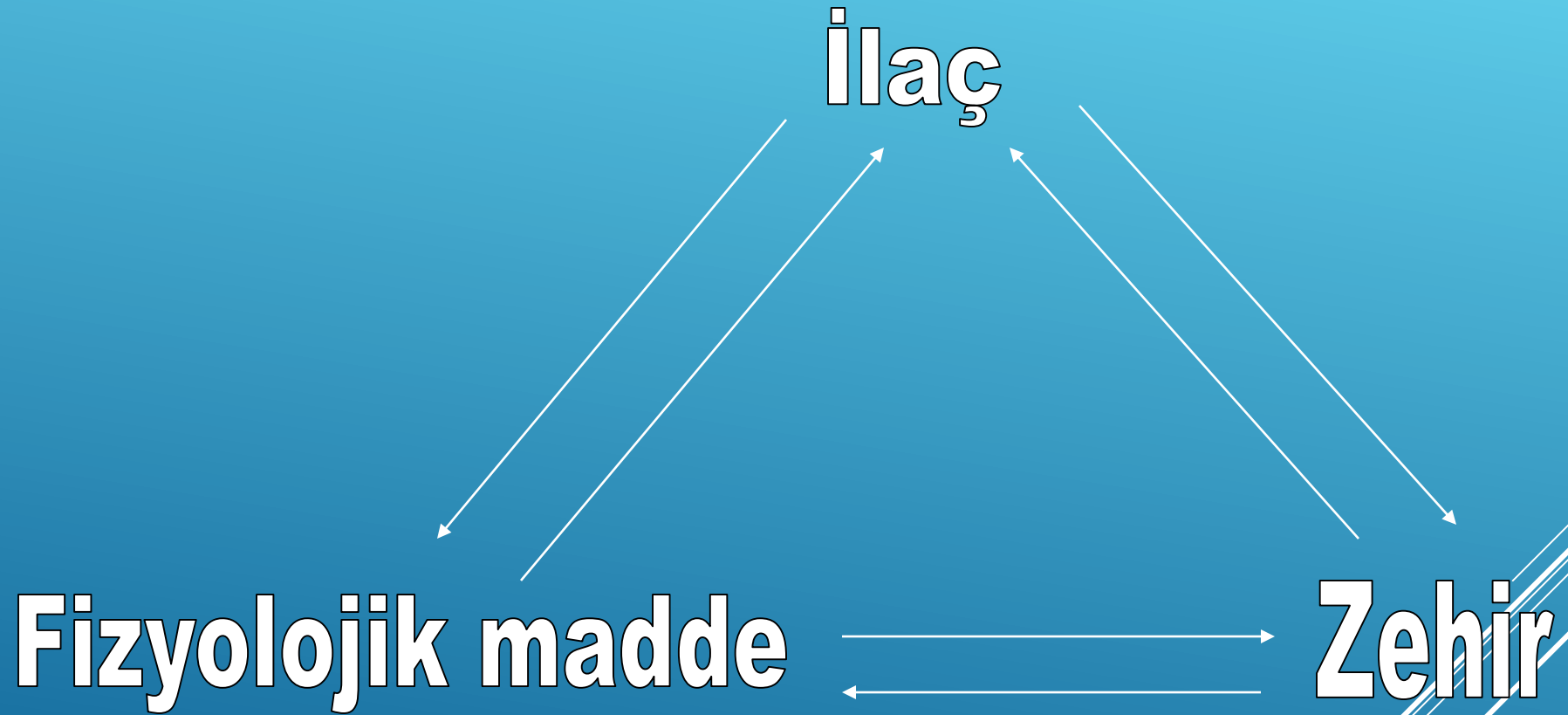
5-15 g/kg ise az

0.5-5 g/kg ise orta

50-500 mg/kg ise şiddetli

5-50 mg/kg ise çok şiddetli zehirli kabul edilir.

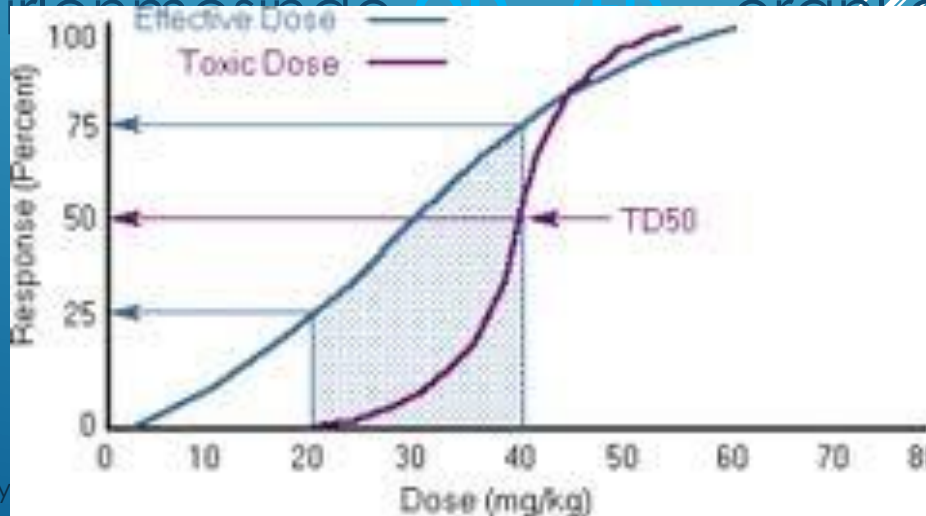
İLAC, FİZYOLOJİK MADDE VE ZEHİR



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Terapötik indeks (Sağaltım indeksi)

- Bir ilacın sağaltım yönünden hasta için güvenliğini gösteren sağaltım indeksi, onun öldürücü miktarı ile sağaltıcı miktarı arasındaki oranı veya genişliği ifade eder. Her ilacın sağaltıcı ve öldürücü etki diye bilinen en az iki doz-yanıt eğrisi vardır. Bu oran ne kadar büyükse ilaç o ölçüde güvenli ve tehlikesizdir. Sağaltım indeksinin belirlenmesinde ED_{50} / TD_{50} oranı dikkate alınır.





FARMAKOLOJİYE GİRİŞ



İlaçların Seçiciliği

- Bir ilaç en belirgin etkisi ile tanınır; ama ilaçların çoğunun esas etkisi yanında diğer bir çok etkisi daha vardır.
Örneğin morfin ağrı kesici bir ilaçtır.
- Ancak;
 - yatıştırıcı, pekle yapıcı, ADH saliverilmesine yol açıcı ve öksürük kesici etkisi de vardır.
- Yalnız gerçek anlamda seçici etkiden kastedilen ilacın tek bir etki oluşturmastır.
Örneğin heparin (antitrombotik).

- İlacın tüm etkilerine tek bir etki mekanizması aracılık ediyorsa, ilacın etkisinin kendisine özgün olduğu söylenir; bu durum ilaç etkisine aracılık eden reseptörlerin dağılımı, tipi ve oranlarının farklı olmasından ileri gelir. Örneğin beta-2 reseptör uyarıcısı salbutamol, alfa reseptör blokörü fenoksibenzamin, H₂ reseptör blokörü ranitidin, aldosteron reseptör blokörü kanrenon gibi
- Genel olarak etki yönünden ilacın çok özgün olması seçiciliğini artırır ve istenmeyen etkilerinin azlığı sağaltım güvenliğinin yükselmesine sebep olur.

İLAÇLARIN ÖZGÜNLÜĞÜ

FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Yeni İlaç Geliştirme

a. Sentez

b. Klinik Öncesi İncelemeler (tarama testleri) (**Faz 0**)

Öngörülen etkinin araştırılması ve aynı zamanda maddenin terapötik indeksi,

farmakokinetik özellikleri ve

toksitesinin araştırılması

- Kültür
- İzole organlar
- Deney hayvanları



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Yeni İlaç Geliştirme

c. Klinik Denemeler (Faz 1,2,3,4)

Faz 1 : 20- 80 sağlıklı gönüllüde yapılır.

Bu fazda ilaç artan dozlarda verilerek insanın dayanabilirliği (**tolerabilitesi**),
ilacı güvenirliliği,
güvenli doz aralığı,
insandaki **farmakokinetiği** ile
plazma düzeyi ve **farmakodinamik** etki arasındaki
ilişkiler (**FK/FD** ilişkisi) saptanır.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Yeni İlaç Geliştirme

Faz 2 : Yaklaşık 200 (kısıtlı sayıda) ilacı hedefi olan hastalığı bulunan **hastada** yapılır.

İlacın optimal dozu,
terapötik doz aralığı,
terapötik etkinin derecesi ve
yan tesir profili saptanır.

Faz 3 : Çok sayıda hastada ve çok merkezde yapılan, genellikle ilacın **terapötik etkisini** plasebo ile **karşılaştırarak** değerlendirmek ve **yarar/risk** oranını saptamak amacıyla yapılır.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Yeni İlaç Geliştirme

d. Ruhsatlandırma

e. Pazarlama Sonrası Denemeler

Faz 4 : Ruhsatlandırılmış ilacın

yüksek doz, yeni endikasyon, yeni yaş grubu (yaşlı, çocuk..), yeni veriliş yolu, yeni yan etkileri gibi amaçları hedefleyen çalışmalardır.

Bir ilacın sentezinden ruhsatlandırılmasına kadar genellikle **6- 10 yıl** süre ve ortalama **500 milyon \$** bir masraf gerekmektedir.

İlaç Eşdeğerlikleri

- **Farmasötik Eşdeğerlilik :**

İki farklı müstahzarın, aynı etkin maddenin veya maddelerin aynı molar miktarını, aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik şekiller (tablet, kapsül, ampül..) içinde içermesidir.

- **Biyoeshdeğerlilik :**

Farmasötik eşdeğer iki müstahzarın, aynı molar dozda verilışinden sonra **biyoyararlanımlarının** * (absorpsiyon hız ve derecesi boyutlarıyla) ve böylece **terapötik etkilerinin** hem etkililik (efikasite) hem de güvenlik bakımından aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmasıdır.



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ



İlaç Eşdeğerlikleri

Biyoyararlanım : i.v. dışı yoldan (i.m. , oral..vs) verilen bir ilacın sistemik dolaşıma geçme hız ve derecesidir. Biyoyararlanım çalışmalarında ilacın **Cmax.**, **tmax.** Ve **AUC (eğri altındaki alan)** parametreleri ölçülür. Bu parametreleri %80-125 aralığında olan iki ilaç biyoeşdeğer kabul edilir.

Biyoyararlanımı etkileyen faktörler :

- ✓İlacın disintegrasyonu (mide içeriğinde parçalanması)
- ✓İlacın dissolüsyonu (mide içeriğinde çözünmesi)
- ✓Beslenme düzeni
- ✓Tablet büyüklüğü

- Farmakolojide, **biyoyararlanım** ilaçların temel farmakokinetik özelliklerinden birisidir ve uygulanan ilaç miktarının sistemik dolaşıma geçen oranını belirtmek üzere kullanılır. Tanım olarak diyebiliriz ki intravenöz olarak verilen bir ilacın biyoyararlanımı % 100 dür. Buna rağmen başka yollardan ilaç verildiğinde (örneğin oral olarak) biyoyararlanımı tam olmayan emilim ve ilk geçiş etkisi nedeniyle düşer.

- Etkin maddenin veya onun terapötik molekül kısmının farmasötik şekilden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda (genellikle serum veya plazmada) var olma hızı ve derecesidir

- ▶ Bir ilacın biyoyararlanımını hesaplamak için hem i.v. hem de diğer yollarla ilacın verilmesinden sonra yapılan ölçümlerle *plazma konsantrasyonu / zaman* grafiği oluşturulmalıdır.
- ▶ Bilimsel olarak biyoyararlanım **F** harfi ile belirtilir.

- ▶ Örnek olarak oral yoldan verilen bir ilacın mutlak biyoyararlanımı şu şekilde hesaplanır:
- ▶ Böylece i.v. verilen ilacın biyoyararlanımı 1 iken ($F=1$) diğer yollarla verildiğinde biyoyararlanım birden düşük olur.
- ▶ Relatif biyoyararlanımda ise aynı ilacın değişik bir formülasyonla verilmesi sonucu ortaya çıkan biyoyararlanım farkları ortaya konulur .



FARMAKOLOJİYE GİRİŞ



İlaç Eşdeğerlikleri

Terapötik Eşdeğerlilik : Bir müstahzarın, etkililiği ve güvenliği daha önceden saptanmış başka bir müstahzarla aynı etkin maddeyi içermesi ve aynı etkililik ile güvenliliği klinik olarak göstermesi halidir. Pratik önemi yoktur, saptanması zordur, gösterge olarak genellikle biyoeşdeğerlik esas alınır.

ZEHİRLENME TİPLERİ, ZEHİRLERİN ETKİLERİ VE ZEHİRLER ARASINDAKİ ETKİLEŞMELER

ZEHİRLENME TİPLERİ,
ZEHİRLERİN ETKİLERİ

- ▶ Zehirlenme alınan maddenin **miktarına ve maruziyet süresine** göre çeşitli şekillerde ortaya çıkar. Bunlar;
- ▶ **Perakut zehirlenme:** zehirli maddelerin **yüksek** dozda alınmasını takiben **çok çabuk (birkaç dakika ile 2 saat arasında)** ortaya çıkar ve çoğunlukla **ölümle** sonuçlanır
- ▶ **Akut zehirlenme:** zehirli maddelerin yüksek dozda alınmasını takiben **çabuk (1-14 gün arasında)** ortaya çıkar ve klinik belirtiler **perakuta göre biraz daha zayıftır.**

- ▶ Subakut zehirlenme: bir çok kez maruziyet sonrasında ortaya çıkar ve **2-4 hafta** da meydana gelir.
- ▶ Subkronik zehirlenme: **1-3 ay**
- ▶ Kronik zehirlenme: **uzun bir sürede birçok kez maruziyet** sonrasında ortaya çıkar. **Birikici** özellikteki maddelerin yol açtığı bir zehirlenme tipidir. **3 aydan daha uzundur.** Genellikle **6 ay-2 yıl** sürebilir.

Bu süreler;

- ▶ **Yalın** zehirli zararlı etkiler
- ▶ **Allerjik** tepkimeler
- ▶ **İdiyosinkratik** tepkimelerin klinik olarak ortaya çıkmaları için geçmesi gereken **süreleri** ifade eder.

Zehirli maddelerin etkileri

- ▶ **Yerel ve sistemik** etkiler,
- ▶ **Dönüşümlü ve dönüşümsüz** etkiler,
- ▶ **Hemen ve gecikmiş** etkiler diye de ayrılırlar.

- **Yerel veya sistemik etki:** Bazı maddeler etkilerini temasa geldikleri doku ve organlarda oluştururlar; Örn; yakıcı asit ve alkaliler ile irkiltici maddeler bu şekilde etkirler. Asit-alkali yanıklarında olduğu gibi, esas etkin madde böbreğe ulaşamamakla beraber, böbrek hasarı dikkat çeker; bu da yerel ama dolaylı bir etki olarak kabul edilir. Zehirli maddelerin çoğu, etkilerini sistemik olarak oluştururlar;

- ▶ **Dönüşümlü veya dönüşümsüz etki:** Bazı maddelerin yol açtığı etkiler dönüşümlü ve bazılarının ki ise ölüme kadar gidebilecek ölçüde dönüşümsüzdür.
- ▶ Örg zehir tarafından hayati önem taşıyan yapıların (beyinde solunum ve dolaşım merkezleri gibi) veya görevlerin (oksijenin kullanılması veya taşınması gibi) etkilenmesi dönüşümsüz etkiler olarak kabul edilir;
- ▶ **OF'lu** bileşikler tarafından AkE'in etkinliğinin engellenmesi,
- ▶ karsinojenik ve teratojenik etkiler de bu etki biçiminin örneğidir.

- Karaciğer gibi kendisini yenileme yeteneği yüksek olan yapılardaki hasar, genellikle maruziyetin kesilmesini takiben, kısa süre içinde kendisini yenileyebildiğinden dönüşümlü olarak kabul edilir.

- ▶ **Hemen veya gecikmiş etki:** Zehirli maddeye maruz kalınmasını takiben hızla ortaya çıkan perakut ve akut etkiler hemen;
- ▶ subakut ve kronik etkiler ise gecikmiş etkiler olarak kabul edilirler;

gecikmiş etkilerin en tipik örneklerini

- ▶ kanser oluşumu,
- ▶ OF bileşiklerin sinirlere yönelik etkileri ve
- ▶ kloroformun karaciğere olan etkisi oluşturur.

- ▶ Maddelerin bu tür etkileri genellikle kullanılan **miktarlarına** göre ortaya çıkar ve **kendilerini farmakolojik etkilerinin şiddetlenmiş şekliyle gösterirler;**
- ▶ oluş mekanizmaları, biraz abartılmış biçimde olması dışında, farmakolojik etki şekillerinin hemen hemen aynıdır,

yalın zehirli-zararlı etkileri 4 alt grupta incelenebilirler

1. görevsel (toksikodinamik),

2. biyokimyasal,

3. yapısal ve

4. özel zehirli etkiler

A-YALIN ZEHİRLİ ZARARLI ETKİLER

1-GÖREVSEL ZEHİRLİ ETKİLER

- ▶ Bu etkiler, ilaçların doz fazlalığı veya hayvanın duyarlılığı sonucunda olduğu gibi, beklenen veya öngörülen etkilerinin şiddetlenmiş veya abartılmış biçimde ortaya çıkması durumunda görülenlere benzer; yani, zehirli etki aslında sağaltıcı etkinin bir uzantısıdır.
- ▶ Örg barbitüratlar, solunum merkezi de dahil, önemli beyin merkezlerini **baskı** altına alabilirler.

- ▶ Diğer yandan, herhangi bir ilacın görevsel zehirli etkileri, yerine veya kullanım amacına göre, **istenen** veya **istenmeyen** etkiler olarak kabul edilebilir.
- ▶ Örg **atropinin** premedikasyonda tükürük salgısını azaltıcı etkisi istenen, peptik ülserin sağaltımı sırasında ağız kuruluğu yapıcı etkisi ise istenmeyen etki olarak nitelenir.

- ▶ Zehirli maddelerin plazma ve dokularda enzim etkinliği, elektrolit yoğunluğu, kan şekeri, hormonlar, safra renkli maddeleri, kreatin, kreatinin, keton cisimleri, üre, ürik asit gibi maddelere yönelik etkileridir.

- ▶ Bu maddelerin plazma veya idrardaki düzeylerine bakılarak, bazı doku veya organlardaki hasar ile metabolik

2-BİYOKİMYASAL ZEHİRLİ ETKİLER

- ▶ Örg serumda:

- ▶ • Alanın aminotransferaz (ALT veya serum glutamik pruvik transaminaz, SGPT) etkinliğinde artış, özellikle köpek, kedi ve primatlarda olmak üzere, hayvanlarda karaciğer hasarına;
- ▶ • Şorbitol dehidrojenaz etkinliği artışı, bilhassa atlarda olmak üzere, hayvanlarda yine karaciğer hasarına;
- ▶ • Asparpat amino transferaz (AST veya serum glutamik okzal asetat transaminaz, SGOT) etkinliğindeki artış, özellikle gevişenlerde olmak üzere, hayvanlarda karaciğer ve kalp hücrelerinin hasarına;
- ▶

- ▶ • Arginaz at, sığır, koyun ve keçilerde karaciğer hasarına;
- ▶ • Ornitin karbamil transferaz etkinliği artışı tüm hayvan türlerinde karaciğer hasarına;
- ▶ • Gamma-glutamil _ transferaz, gamma-glutamil transpeptidaz (GGT) ve glutamat dehidrojenaz (GLDH) karaciğer hasarına işaret eder.
- ▶ **Enzimatik etkinlikteki değişiklikler aslında yapısal zehirli etkinin göstergesi olarak dikkate alınırlar**

- ▶ Zehirli maddelerin doku veya hücre düzeyinde yol açtıkları doğrudan hasarla ortaya çıkan zehirli etkilerdir. Maddenin kendisi yada etkin metaboliti(leri) de etken olabilir. Bazı etkin ara metabolitler (epoksitler, süperoksit anyon grupları, aminlerin N-oksitleri, karbonil grupları, triklorometil grubu gibi) hücrelerde çeşitli büyük moleküllere (DNA, RNA, proteinler gibi) sıkıca bağlanarak, bunlarda önce biyokimyasal ve sonuçta organik bozukluklara kadar gidebilen görevsel ve biyokimyasal değişikliklere yol açabilirler.

3-YAPISAL ZEHİRLİ ETKİLER.

- ▶ Vücutta ilaç, zehir vb maddelerin BT'u ve atılmasında en önemli iki organ olan **karaciğer ve böbrekler** yapısal bozukluklara yine en sık ve ciddi şekilde maruz kalan yerlerdir;
- ▶ bunları **kemik iliği, kollajen doku, damar endoteli, tiroid bezi, epitel doku** gibi yapılar izler.
- ▶ Bu maddelerle yol açılan lipid peroksidasyon sonucu hücre zarı bütünlüğü ile enerji ve sıvı metabolizmasının bozulması, lizozom zarlarının hasar görmesi gibi etkiler **hücrelerde yapı ve görev bozukluklarına** sebep olur.

- Çeşitli organ veya dokular üzerine olan istenmeyen etkilerine göre zehirli maddeler

karaciğer, böbrek, kemik iliği, kan, sinir, kas zehirleri vb gibi çeşitli alt-gruplara ayrılabilirler.

► fenotiazin türevi nöroleptikler,
demir sülfat, arsenik bileşikleri,
tetrasiklinler, eritromisin estolat,
hidrazin türevi MAO etkinliğini
engelleyen maddeler,
fenilbutazon, karbon
tetraklörür, kloroform,
sülfonamidler, aflatoksinler

akut karaciğer yangısına;

- ▶ metildopa, nitrofuranlar, etilalkol gibi maddeler **kronik karaciğer yangısına** sebep olurlar.
- ▶ Örg fenilbutazon, amfoterisin B, aminoglikozidler **böbrekler** için oldukça tehlikelidirler.
- ▶ Ergot alkaloidleri **damarlar** da ileri derecede daralmaya ve endotel hücrelerinde hasara ve sonuçta da gangrene sebep olabilir.

► İlaç, zehir veya bunlardan oluşan etkin metabolitlerin hücre çekirdeğinde DNA'yı etkilemeleri sonucu gelişen **mutajenik, karsinojenik ve teratojenik** etkileri özel zehirli etkilerdir.

► **Mutajenik, karsinojenik** etki için DNA'da **kalıcı** bozukluk söz konusu iken,

► **4. ÖZEL ZEHİRLİ ETKİLER**
teratojenik etki DNA'daki bozukluğa bağlı olabileceği gibi, DNA'nın çekirdek dışında ifadesinin bozulmasıyla da ilgili olabilir.

- **Karsinojenik etki:** Kanser, DNA'nın yapısındaki bozukluk sonucu, **hücrelerin yeteri ölçüde farklı-laşmadan kontrolsüz ve hızlı bir şekilde çoğalmasıyla** kendisini gösteren bir durumdur.
- Çok çeşitli sebepleri (kimyasal madde, ışık, genetik vb) olan kanserin bir **başlama** ve bir de **gelişme-ilerleme** dönemi vardır. Bazı maddeler veya metabolitleri DNA zincirinde dönüşümsüz-kalıcı bir bozukluğa yol açarak olayı **başlatırken,** bazıları da bunun **sürdürülmesi veya geliştirilmesini sağlarlar.**

- ▶ Başlatıcı (birincil veya gen-zehirli karsinojen olarak bilinir) olarak denemelerde dimetilbenzantrasen,
- ▶ geliştirici madde (epigenetik karsinojen diye de bilinir) olarak da
- ▶ **12-0-tetradekanoylforbol-13-asetat** kullanılır.
- ▶ Kömür katranı ve içindeki bazı PAH'ların hem başlatıcı hem de geliştirici etkileri vardır.

- Kimyasal yönden kanser oluşumu, çok basamaklı bir olaydır ve kanser yapıcı maddelerin çoğu da **önkarsinojen** (**prokarsinojen**, **proksimate karsinojen**) halinde bulunurlar. Bunlar hücrelerin ER'daki stokrom P450'ye bağımlı monooksijenazlar tarafından **elektrofilik** ara yapılara (elektrondan yoksun) çevrilirler; bu etkin ara yapılar ise DNA'nın elektronca zengin yerleriyle (**nükleofilik**) tepkimeye girerek hasara sebep olurlar.
- DNA'nın onarımı söz konusu olmadıkça bu hasar kalıcı olabilir.

- ▶ Hücrede DNA ve birincil karsinojen arasındaki etkiyeşmede ilk basamak **başlatma dönemi** diye bilinir. Bu aşamada, DNA'daki hasar onarılabiliirse DNA eski durumuna dönebilir; ama, onarım söz konusu olmazsa, oluşan bozukluk ilerleyerek gelişme dönemine girer ve tümör hücresi şekillenir.
- ▶ Başlatıcı maddeler **birincil ve ikincil** diye iki gruba ayrılırlar; maddenin **kendisi** karsinojen ise birincil, **metaboliti** etkili ise ikincil karsinojen (ön-karsinojen) olarak bilinir.

- ▶ Epoksidler, alkilleyici maddeler, hardal gibi gen-zehirli karsinojenler **kendiliğinden**;
- ▶ N-nitrozo bileşikleri, aflatoksinler, naftilaminler gibi maddeler de hücrede **DNA'nın yapısını bozarak**;
- ▶ nikel, kadmiyum, krom, berilyum gibi metaller DNA kalıbında uyumu azaltarak **DNA zincirine uygun olmayan nükleotidlerin girmesini veya DNA-öncüsü maddelerin oluşumunu engelleyerek** etki oluştururlar.

- ▶ Gelişme dönemine sebep olan madde (geliştirici madde) karsinojen değildir; ama, karsinojen maddenin etkinliğini artırır.
- ▶ Başlatma döneminden sonra bir tümörün **gelişmesi** anılan geliştirici maddelerin varlığına bağlıdır ve insanlardaki tümörlerin çoğu için bu süre 15-45 yıl arasında değişir;
- ▶ aflatoksinler gibi güçlü karsinojen maddeler ratlarda 70-80 hafta içinde KC kanserine yol açabilirler.
- ▶ **Kansere sebep olduğu bilinen başlıca maddeler şunlardır:**

- ▶ 1. **Nitrozaminler** (Dimetilnitrozamin, N-nitrozaminler "N-nitrozonornikotin" gibi),
- ▶ 2. **PAH'lar** (Benzo-a-piren, 1,2-benzantrasen, 3,4-benzfenatren, 1,2,5,6-dibenzantrasen gibi),
- ▶ 3. **Aromatik aminler ve amidler** (o-toludin, beta-naftilamin, 2-asetilaminofloren, 4-asetilaminostilben, anilin, siklamat ve bundan oluşan sikloheksilamin gibi),
- ▶ 4. **Kanserin sağaltımında kullanılan ilaçlar** (Alkilleyici olanlar "karmustin, siklofosfamid", bleomisin, mitomisin C, doksorubisin gibi),
- ▶ 5. **Azo boyalar** (Tereyağı sarısı "dimetilaminoazobenzen"),
- ▶ 6. **Mikotoksinler** (aflatoksinler)

- ▶ 7. **Bitkisel maddeler** (Nikotin, safrol, pirrolizidin alkaloidleri)
- ▶ 8. **Metaller** (Arsenik, kadmiyum, kurşun, nikel, kobalt, krom, alüminyum, silikat bileşiği olan asbest gibi),
- ▶ 9. **Halojenli hidrokarbonlar** (Karbontetraklörür, kloroform, DDT, tetraklorodibenzo-p-dioksin "dioksin", fenoksi türevi yabancı ot ilaçları),
- ▶ 10 **Tütün dumanı** (içindeki PAH'lar, N-nitrozaminler, nikel, polonyumdan dolayı),
- ▶ 11. **Aldehidler,Plastikler** (1,3-butadien),
- ▶ 12. **Yanma ürünleri** (Pişirme-kızartma sırasında oluşan benzo-a-piren de dahil).

- ▶ **Mutajenik etki:** Radyasyon da dahil, çeşitli maddelerin hücre DNA'sında yaptıkları kalıcı değişikliklere mutasyon adı verilir; bu genotoksik etki olarak da bilinir.
- ▶ Etken (mutajen) madde kromozomlarda (DNA çift sarmalı) çok küçük ve önemsiz veya çok büyük ve önemli değişikliklere sebep olabilir.

- ▶ Mutasyonun baz çiftleri değişmesi,
 - ▶ kromozom kırılması ,
 - ▶ mitoz sonucu kromozomların oğul hücreler arasında eşit dağılmaması,
 - ▶ kalıp kayması gibi tipleri vardır.
- 
- A series of four parallel white diagonal lines in the bottom right corner of the slide, slanting upwards from left to right.

- ▶ mutasyon sonucu DNA molekülünde oluşan değişiklik sınırlı kalırsa, genellikle önemli bir bozukluğa yol açılmaz ve hücre normal görevini sürdürebilir. Ama, oluşan değişikliğin derecesi büyükse hücrelerin görevlerinde ve gelişmesinde bozulma yanında, ölümleri de söz konusudur.
- ▶ Gamet hücrelerin DNA'sındaki bozukluk kısırlığa ve fötusta ciddi şekil bozukluklarına yol açabilir.

- ▶ Bazı mutasyonlar hücreler için yararlı olabilir; böyle bir durumda mutasyon sonucu oluşan enzimler hücrenin görevlerini daha iyi yapabilmesine yol açar.
- ▶ Çok seyrek görülen bu durum insan ve hayvan hücreleri için yararlı olurken, parazit veya bakteri söz konusu olduğunda istenmeyen bir olaydır; çünkü sonuçta ilacın etkisine direnç söz konusudur.

- ▶ Canlılar ve hücre kültürlerinde mutasyon tipleri ve bunlara yol açtığı bilinen maddelerin başlıcaları şunlardır:
- ▶ 1. **Kromozom kırılması:** etkene klastojen adı verilir. Mitomisin C, vinkristin, vinblastin, alkilleyici kanser sağaltım ilaçları bu tip mutasyona yol açarlar.
- ▶ 2. **Baz çifti saplanması veya çıkması:** Proflavin, akridin sarısı, havadaki katı taneler "kömür yanma ürünleri gibi" bu tipten mutasyona sebep olabilirler.

- ▶ 3. **Baz çiftleri değişmesi:** Alkilleyici "antimimetik" kanser sağaltım ilaçları, hidroksilamin, metilksantiğerler baz çifti değişmesine yol açarlar.
- ▶ 4. **Kromozomların oğul hücreler arasında eşit olmayan dağılması:** Vinblastin, vinkristin, kolşisin, aromatik hidrokarbonlar, podofilotoksin, grizeofulvin, dişilik ve erkeklik hormonları bu tip mutasyona sebep olurlar.

- ▶ 5. **Radyo etkin maddeler:** P, C14 gibi.
- ▶ 6. **Çeşitli yanma (piroliz) ürünleri** [etin kızartılması sırasında triptofandan oluşan 2-amino-2-metilimidazol-(4,5-f)kinolin gibi].
- ▶ 7. **Flavinoidler** (rutin gibi).
- ▶ 8. **Lipid peroksitler.**
- ▶ 9. **Saç boyaları.**

- ▶ **Teratojenik etki:**
- ▶ İlaç, zehir ve metabolitlerinin anne kanından plasenta yoluyla yavrunun dolaşımına geçmesi sonucu yavruda şekil bozuklukları veya noksan gelişme, şeklinde kendisini gösteren bozukluklardır.
- ▶ Teratojenik etkinin oluşması, etkenin fötusun gelişmesini değiştirebilir. Bu sırada DNA veya genetik yapı bozulmayabilir.

► **Teratojenik maddeler:**

- 1. Hücre çekirdeğini etkilemeksizin ya hücrelerin ölümüne ve böylece bir organ ya da dokuyu oluşturacak hücre sayısının azalmasına sebep olarak veya hücrelerin farklılaşmalarını önleyerek,
- 2. Annede yaptıkları bozukluk sonucu (kalp-damar bozukluğu, plasental dolaşımın bozulması gibi) yavruda bozukluklara yol açarak,
- 3. Mutasyon ve hücrelerde kontrolsüz çoğalma ile farklılaşmanın bozulmasına sebep olarak,
- 4. Gebelerde önemli besin unsurlarının alınması veya enerji üretiminin bozulmasına yol açarak etkili olurlar.

- ▶ Sonuç, fötusun şekil bozukluklu doğması,
- ▶ zigot yada embriyonun ölmesi,
- ▶ uterusu emilerek kaybolması,
- ▶ erken veya ölü doğum şekillerinde olabilir.
- ▶ Hayvanın türü, genetik yapısı, hormonal durumu, besin ve çevresel faktörler ile etkenin miktarı, alınma süresi, zamanı ve sıklığına göre şiddeti değişen teratojenik etki yönünden en önemli dönem insan ve büyükbaş hayvanlarda gebeliğin ilk 3 ayı ve özellikle de 1 ayıdır

- ▶ Teratojenik oldukları bilinen maddelerden bazıları şunlardır:

- ▶ **İlaçlar**

- ▶ **Talidomid** (vücutta BT sonucu fitilil-1-glutamik asit oluşması sebebiyle), **lityum**, **fenitoin**, **trimetadion**, **fenobarbital**, **erkeklik ve dişilik hormonları** (progestinler hariç), **kümarin türevi pıhtılaşmayı engelleyici maddeler**, **kanser sağaltım ilaçları**, **sentetik retinoidler**, **retinol**, **albendazol**, **oksfendazol**, **busülfan**, **valproik asit**, **antitümoral ilaçlar**, **tetrasiklinler**, **methimazol**, **siklofosfamid**.

- ▶ Bunlar içinde teratojenik etki tehlikesi en yüksek olan madde **talidomid**dir; bu sebeple, kullanımı yasaklanmıştır. **Veteriner** hekimlikte, aralarında **albendazol ve oksfendazolün de bulunduğu, bazı benzimidazol karbamat türevi antelmintiklerin güçlü teratojenik etkileri vardır.**

- ▶ **Bazı virüsler**
- ▶ Rubella virüs, sitomegalovirüs, herpes simpleks virüs gibi
- ▶ **Bazı metabolik hastalıklar**
- ▶ Kretinizm, şeker hastalığı, fenilketonüri, romatizma gibi.

- ▶ Kimyasal alerji olarak da bilinen ilaç alerjisi, vücudun duyarlı hale geldiği bir maddeye **2. kez maruz kalması** sonucu gelişen bir tepkidir.
- ▶ Küçük molekül ağırlıklı maddelerin alerjik tepkimelere yol açabilmeleri için kendileri veya metabolitlerinin vücutta önce proteinlerle birleşerek antijenik bir bileşik (hapten, yarım antijen) oluşturmaları gerekir. Bu antijene maruz kalınmasını takiben **1-2 hafta içinde antikorlar** şekillenir; istisna olarak bu maddeye belirtilen bu sürelerden sonra **tekrar maruz kalınması** halinde, alerjik belirtilerle giden **antijen-antikor tepkimeleri** görülür.

B-ALERJİK TEPKİMELER

- **Canlılar** maddeleri farkına varmadan çeşitli yollarla (besinler, hava gibi) almış olabilirler; bu durumda, zaten duyarlı hale gelindiğinden, belli bir süre içinde (Tip I tepkimeler hemen başlar ve 30 dk'da doruk değerine ulaşırken, Tip III tepkimeler 6 saatte, Tip IV tepkimeler 36 saatte doruk değerine ulaşırlar) alerjik tepkimeler ortaya çıkar.

- ▶ Alerjik tepkimelerin, ikinci kez maruz kalınması gereği dışında, doza bağımlı olmaması ve dolayısıyla sıklığının dozla ilişkili olmaması gibi özellikleri vardır.
- ▶ Alerjik maddenin sebep olduğu bağışıklık mekanizmasına göre alerjik tepkimeler 4 grupta incelenirler.

- **Tip I alerji (Anafilaktik tepkimeler):** Bunlara **IgE** tipi antikorlar (anti ilaç antikorlar) aracılık eder. Bu antikorlar kendi reseptörleri aracılığında mast hücreleri ve bazofil lökositlerin zarlarına sıkıca yapışmışlardır. Zehirli madde veya metabolit-protein bileşiği (**hapten**) yan yana duran **iki IgE molekülüne köprü oluşturacak şekilde bağlanır;** bunun sonucunda anılan hücrelerden **histamin, lökotrienler, kallikreinler, prostaglandinler** gibi pek çok madde salıverilerek, **damarlarda genişleme, ödem vb diğer yangısal etkiler şekillenir.**

- ▶ Duruma göre, **yerel ve sistemik** şekilde ortaya çıkar. Tip I tepkimelerin en sık görüldüğü doku ya da organlar sindirim sistemi (besin alerjisi), solunum sistemi (rinit, astım, solunum yollarında daralma gibi), deri(ürtiker, atopik dermatit gibi) ve damarlar (anafilaktik şok, anjiyonöretik ödem gibi) yerlerdir.
- ▶ Tip I Tepkimeler alerjene maruz kalınmasını takiben **hemen** ortaya çıktıklarından, **hemen oluşan aşırı duyarlılık** tepkimeleri olarak da bilinirler.

- ▶ **Tip II tepkimeler (Sitolitik tepkimeler):**
Bu tepkimelere IgG, IgA ve IgM antikorları aracılık eder. Burada zehirli madde veya metaboliti hedef durumundaki damar endoteli ya da kan hücreleri (alyuvarlar, akyuvarlar, trombositler gibi) zarındaki belli bir protein grubu ile birleşerek onu antijen haline getirir, işte, bu sabit antijenlere karşı belirtilen antikorlar şekillenir.

- Oluşan antikorların bir kısmı hücre yüzeyindeki antijenlere bağlanır; bu bağlanma komplementin etkinleşmesi sonucu doğrudan veya hücre yüzeyindeki antijen-antikor bileşimini tanıyan **fagositik** hücreler ya da fagositik tipte olmayan **katil** hücreler aracılığıyla dolaylı yoldan **hücrelerin erimesine** yol açar; böylece, **histamin, kininler, lizozomal enzimler gibi birçok madde açığa çıkar**.

- ▶ Bu tip tepkimeye en duyarlı doku dolaşım sistemindeki kan hücreleridir;
- ▶ **penisilinler ve metildopan**ın sebep olduğu hemolitik anemi;
- ▶ **aminopirin, sülfonamidler, kloramfenikol, metamizol** vb maddelerin yol açtığı granülositopeni;
- ▶ **aspirin, fenilbutazon, tiazidler, kinidin** vb ilaçların sebep olduğu trombositopenik purpurea;
- ▶ **hidralazin, prokainamid** vb ilaçların yol açtığı sistemik lupus eritematosa bunların başlıcalarıdır.

- ▶ Kan hücrelerinde erime ve azalma
- ▶ ince damar endotel hücrelerinin bütünlüğünü kaybetmesi
- ▶ purpurea ve diğer kanamalı bozukluklar,
- ▶ deride makulopapuler bozukluklar şekillenebilir,

ilaçlara karşı şekillenen bu tepkimeler etkenin uzaklaştırılmasını takiben birkaç ay içinde kendiliğinden kaybolurlar.

- **Tip III tepkimeler (Arthus tepkimeleri):** Bu tepkimelere öncelikle **IgG** antikorlar aracılık eder. **Büyük antijen-antikor bileşikleri oluşur**; şekillenen bu bileşikler damar endotellerinde kolayca çökerek serum hastalığı diye bilinen hücreler için yıkımlayıcı nitelikte yangıya sebep olur. Belirtilen durum **Tip II** tepkimelerdeki tersine bir olaydır; Tip II tepkimelerde yangı sabit doku antijenleri ile serbest antikorlar arasında oluşan tepkimeler sonucudur; buna karşılık, Tip III tepkimeler serbest antijen ve antikorlar arasındadır.

- ▶ Burada komplement sistemi de etkinleştirilebilir.
- ▶ Çökeltinin toplanması ve komplementin etkinleşmesi **damarlarda tromboz, yangı ve hasara** sebep olabilir.
- ▶ Bu tepkime başlıca deri, eklemler, böbrekler, akciğerler ve dolaşım sisteminde görülür.
- ▶ Serum hastalığının başlıca belirtileri ürtikerli deri döküntüsü, eklem yangısı ve ağrısı, lenfadenopati ve ateştir. Bu tepkimeler 6-12 gün sürer ve etkenin uzaklaştırılmasını takiben kaybolurlar.
- ▶ **Sülfonamidler, penisilinler, iyodürler ve bazı çirpinma önleyici ilaçlar** serum hastalığına yol açabilirler

- ▶ Tip IV tepkimeler (Hücre aracılı tepkimeler):
- ▶ **Gecikmiş** aşırı duyarlılık tepkimeleri olarak da bilinen bu duruma duyarlı **T-lenfositleri ve makrofajlar** aracılık eder
- ▶ Duyarlı hücreler antijenle temasa geldiklerinde salıverdikleri **lenfokinler** vasıtasıyla yerel bir yangıya yol açarlar;
- ▶ lenfokinlerin salıverilmesi dokuda makrofajlar, bazofiller ve nötrofil lökositlerin toplanmasına sebep olur.
- ▶ örneğini temas dermatiti oluşturur; ama, herhangi bir organ da (halotanın karaciğer yangısında olduğu gibi) olabilir.
- ▶ **Krom bileşikler, nikel, neomisin, organik cıvalı bileşikler, para-amino benzoik asit türevleri, antihistaminikler ve fenilendiamin** gecikmiş aşırı duyarlılık tepkimelerine yol açan ilaçların başlıcalarıdır.

- ▶ Canlıda genetik bir noksanlık veya farklılık sonucu herhangi bir maddeye karşı gelişen istenmeyen tepkimedir.
- ▶ Bazı durumlarda maddenin BT'una veya etkisiz kılınmasına giren özel bir enzimin noksanlığı, bazı durumlarda da zehirin etkisine aracılık eden reseptör sayısında azalma veya biçiminde değişiklik söz konusudur.
- ▶ • Karaciğerde, köpek, tilki ve bazı insanlarda olduğu gibi, N-asetil transferaz noksanlığı sonucu asetillenme ile metabolize edilen izoniazid, sülfonamidler gibi maddelerin BT'unun yavaşlaması,
- ▶ • Katalaz noksanlığı sonucu akatalasia gelişmesi,
- ▶ • Kesi ve bazı böcek türlerinde UDP-glukuronil transferaz noksanlığı sonucu glukuronik asitle birleşme tepkimesinin yapılamaması,
- ▶ •

C-İDİYOINKRATİK TEPKİMLER

- ▶ Stokrom P450 etkinliğinin zayıflaması sonucu çok sayıda maddenin BT hızının yavaşlaması,
- ▶ • Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz noksanlığı ile indirgenmiş glutasyon şekillenememesi sonucu alyuvarların kolayca parçalanması,
- ▶ • mhb redüktaz noksanlığı sonucu nitritlerle Hb'in kolayca mHb'e yükseltgenmesi,
- ▶ • Tipik olmayan yalancı kolinesteraz noksanlığı sonucu süksinilkolinin BT'unun yavaşlaması neticesi etkisinin çok uzun sürmesi,
- ▶ • insanlarda laktaz eksikliği neticesi sindirim kanalında laktozun laktik aside ayrıştırılamaması bu tip tepkimenin başlıca örnekleridir.

- ▶ ilaçlarda olduğu gibi, zehirli maddeler arasında da etkileşmelerle karşılaşılır;
- ▶ birbirinin etkisini fiziksel, farmakolojik, fizyolojik ve kimyasal yollarla azaltan veya engelleyen maddeler zehirlenmelerde **antidot** olarak kullanılırlar;
- ▶ zehirli maddeler arasında **toksikodinamik** olarak **aynı** yönde (ilave veya toplam etki, sinerjistik etki ve etki güçlenmesi), **aksi** yönde (fizyolojik, farmakolojik ve kimyasal) ve **toksikokinetik** (emilme, vücutta dağılma, BT, atılma) özellikte etkileşmeler şekillenir.

ZEHİRLER ARASINDA ETKİLEŞMELER

- ▶ **A) Aynı yönde etkileşimler**
- ▶ **İlave etki:** Bu aynı etki çeşidini meydana getiren iki maddenin belli doz oranlarında bir araya getirildiklerinde oluşturacakları toplam etkinin, bu maddelerin tek başlarına aynı dozlarda yol açtıkları etkilerinin cebirsel toplamına esit olması halidir.

1-TOKSİKODİNAMİK ETKİLEŞİMLER

- Bu durum şu şekilde açıklanabilir:
Herhangi bir A maddesinin belli bir dozu (a dozu) belli şiddette bir etki yapıyor ve aynı yönde etki oluşturan B maddesinin yine belli miktarının (b dozu) yaptığı etki de buna eşitse, bu maddelerin a ve b dozlarının birlikte verilmesiyle elde edilen toplam etki A maddesinin 2a ve B maddesinin de 2b dozunda verilmesiyle ulaşılan etkiye eşit olmaktadır. Diğer bir ifadeyle, A veya B ile varılan etki bir birim (Örg 1) kabul edilirse:

- **$1/2a + 1/2b = 1$, $3/4a + 1/4b = 1$ ve**

- **$1/4a + 3/4b = 1$** eşitlikleri yazılabilir

- ▶ Ancak, toplam etki her zaman bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşit değildir; duruma göre bu az veya çok olabilir.
- ▶ İki maddenin ÖD50 değerleri dikkate alındığında
bir maddenin verilen dozu ile oluşturduğu etkinin şiddeti arasındaki ilişki bilindiği gibi **hiperbolik** bir eğridir
- ▶ Şekil incelendiğinde, madde dozunun 2 katına çıkarılması etki şiddetinde 1.6 (veya doruk etkinin %64'ü); 4 katına çıkarılması da 2.3 katı (veya doruk etkinin %90'ı) bir artış yapabilmektedir.

- ▶ ilave etki sonucu **istenmeyen etkilerin sıklığı ve şiddetinin artmasına** örnek şunlardır:
- ▶ • Alkol, barbitüratlar ve diğer uyku ilaçları arasındaki etkileşme sonucu MSS üzerindeki baskının artması.
- ▶ • Aminoglikozid antibiyotiklerin grizeofulvin ve ışeticilerle birlikte kullanılması halinde böbrekler üzerindeki istenmeyen etkilerinin artması.
- ▶ • Nöro-musküler blokan ilaçların narkotik ağrı kesicilerle birlikte kullanılması sonucu solunum üzerindeki baskının artması.
- ▶ •

- ▶ Kumarin vb ilaçların, aspirin vb ağrı kesiciler, anabolik steroidler ve kinidin gibi maddelerle birlikte kullanılmaları durumunda kanama tehlikesinin artması.
- ▶ • Ağızdan kullanılan kan şekerini düşürücü ilaçların beta-adrenerjik reseptör blokörleri, MAO'ın etkinliğini engelleyen ilaçlar ve fenfluraminle birleştirilerek verilmelerinin kan şekerinin ciddi biçimde düşmesine sebep olması.
- ▶ • OF bileşiklerle fenotiazin türevi nöroleptiklerin birlikte kullanılması durumunda AkE 'in etkinliğinin daha ileri derecede engellenmesi.

► **Sinerjistik etki:** İki maddenin birlikte kullanılmasıyla elde edilen toplam etki bunların tek başlarına kullanılması durumuna göre çok fazla veya şiddetli ise (yani, **$2+2=10$** gibi) bu durum sinerjistik etkileşme olarak bilinir.

► Örg **karbontetraklörür ve etilalkol** birlikte kullanıldıklarında, karaciğer için daha zehirlidirler.

- **Etki güçlenmesi:** iki maddeye birlikte maruz kalınmasıyla oluşan etkinin şiddeti kendi bireysel etkilerinin toplamından fazla ise bu durum etki güçlenmesi olarak tanımlanır. Bu tür etkileşmelerde iki maddenin de etkin olması gerekmeyebilir; tek başına etkinliği son derece az veya etkisiz olan bir maddenin, etkin bir maddeyle birlikte kullanıldığında toplam etkinin son derece **şiddetli** (yani, **0+4=20**) olması halidir.

- ▶ Etki güçlenmesi bir maddenin diğerinin etkisini genellikle toksikodinamik ve toksikokinetik düzeyde değiştirmesiyle ilgili olarak ortaya çıkar.
- ▶ **Alkoliklere** verilen **disulfiram** bunun tipik bir örneğidir; alkolün alınmasını takiben (hatta kolonya koklanması bile) alkolün BT ünün bozulmasına yol açar. Halbuki, verilen dozda disulfiram zehirsizdir.
- ▶ • Skopolaminin MSS üzerinde morfinin baskıcı etkisini, artırması
- ▶ • .

- ▶ Kokainin katekolaminlerin adrenerjik sinir uçlarına alınmasını önleyerek etkinliklerini artırması,
- ▶ • MAO'nun etkinliğini engelleyen ilaçların tiramin, efedrin vb feniletilaminlerin etkinliklerini artırması,
- ▶ Karaciğer üzerine istenmeyen etkisi olmayan izopropanol ile karbontetrafklörürün birlikte verilmesi halinde, son maddenin bu organa yönelik etkisinin son derece artması başlıca örneklerdir

B) Aksi yönde etkileşmeler

- ▶ Zehirlenmelerin sağaltımı yönünden önemlidir
- ▶ toksikolojide **antidot** kavramının doğmasına yol açan bu türden etkileşmelere sıkça rastlanır
- ▶ Kısaca, dimerkaprol ve EDTA **kimyasal**,
- ▶ barbitüratlar vb. maddelerin yol açtığı kan basıncı düşmesini yenmek için damar daraltıcıların kullanılması fizyolojik,
- ▶ opioidlere karşı opioid reseptör blokörlerinin, kolin ve esterlerine karşı atropin, gibi maddelerin kullanılması farmakolojik antidotların temsilcileridir.

Bu yönden özellikle

- ▶ emilim,
- ▶ **dağılım**,
- ▶ enzim etkinliğinin değiştirilmesi ve BT,
- ▶ **atılma** düzeyinde önemli etkileşmelerle karşılaşılabilir.

2-TOKSİKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

- ▶ **Emilme düzeyinde etkileşmeler:**
- ▶ Zehirli maddelerin sindirim kanalından geçiş süresini uzatan maddeler (parasempatolitikler gibi);
- ▶ sindirim kanalında iyonize olmamış molekül oranını yükselten madde veya durumlar (asidoz veya alkaloz hali);
- ▶ çözünürlüğü ve böylece emilmeyi kolaylaştıran maddeler (özellikle yağlı maddeler gibi);
- ▶ mukozal hasar;
- ▶ antibakteriyel ilaç sağaltımı
- ▶ özellikle kumarin türevleri ve tiamin noksanlığı yapan maddeler olmak üzere) zehirli maddeye **duyarlılığı genellikle artırır.**

- **Dağılma düzeyinde etkileşmeler:** ilaçlarda olduğu gibi, zehirli maddeler de vücuda girdikten sonra dolaşım sisteminde belli ölçüde plazma proteinlerine bağlı halde taşınırlar; genellikle çok azı serbest halde bulunurlar. **Proteinlerdeki aynı yere bağlanarak taşınan maddeler arasında yarışma vardır**; bu noktalar için **ilgisi yüksek olan** bir madde oraya diğerinden önce bağlanarak veya onun bağlantısını çözüp kendisi bağlanarak, **o maddenin dolaşımdaki serbest miktarının oranını artırıp** tehlikeli etkileşmelere yol açabilir.

- Bu tür etkileşme, plazma proteinlerine bağlanma yerinden **kovulan maddenin vücuttaki dağılım hacminin küçük ama plazma proteinlerine bağlanma oranının genellikle yüksek (%80-85'den fazla) olduğu durumlarda** dikkat çeker. Bunun en güzel örneğini **dikumarol** oluşturur; bu ilaç vücutta yaklaşık olarak "%99 oranında plazma proteinlerine (albümine) bağlıdır ve böylece çok küçük bir dağılım hacmi vardır.

- ▶ Plazma proteinlerine bağlanma yönünden ilgisi dikumaroldan daha yüksek olan bir madde (**aspirin** gibi) vücutta bulunduğunda, onu bağlandığı yerden ayırarak plazmadaki serbest dikumarol yoğunluğunu yükseltir. Böylece, önceden kestirilemeyen iç kanamalara yol açılabilir. Öyle ki, dikumarolün bağlanma düzeyinin %98'e inmesi bile bu tür etkileşmeye sebep olabilir.



- ▶ Veteriner sağaltımda karşılaşılabilecek bu türden etkileşmelerin başlıcaları şunlardır:
- ▶ Aspirin, naproksen, piroksikam, ketoprofen, mefenamik asit ve pirazolon türevi ağrı kesiciler, tolbutamid ve klorpropamid gibi kan şekerini düşüren ilaçlar, kloralhidrat, sülfonamidler, metronidazol ve nalidiksik asit gibi pek çok ilaç **kumarin** türevlerinin etkinliğini artırır.

- ▶ Salisilik asit ve sulfinpirazon **uzun etkili sülfonamidleri** plazma proteinlerinden ayırarak etkinliklerini artırırken etki sürelerini kısaltırlar.
- ▶ Ayrıca, fenitoin, aspirin, sülfonamidler ve sülfonamid-trimetoprim karışımları **kumarin** vb maddelerin plazma proteinlerinden ayrılmalarına yol açarlar.
- ▶ vitamin K, sülfonamidler, penisilin, aspirin ve diğer asit nitelikli ilaçlar **yeni doğmuş** olanlar ve yavrularda plazmada bağlı halde bulunan **bilirubini** serbest bırakarak, ölüme kadar gidebilen etkileşmelere yol açabilirler.

- ▶ **BT düzeyinde etkileşimler:**
- ▶ İki maddeden birisi diğerinin BT'una giren **enzimlerin** sentezini **artırarak veya azaltarak** vücuttaki dağılımını, etki süresi ve şiddetini değiştirebilir.
- ▶ Ayrıca, bazı ilaçlar karaciğer veya böbreğe giden kan akımını azaltarak, bu organların ilaç ve zehirli maddeler üzerindeki etkilerini değiştirebilir.
- ▶ **Enzim etkinliğinde artış:** ilaç vb maddelerin metabolizmasında son derece önem taşıyan **stokrom P540'nin** etkinliği veya sentezi sağaltımda kullanılan birçok ilaç, zehir veya çevre kirleticisi ile artırılabilir. stokrom P450 sisteminin etkinliğini artıran binlerce madde vardır; bunlardan enzim sentezinde **fenobarbital** tipinde ve **karsinojenik polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH)** tipinde artış yapanlar özellikle önem taşırlar.

- **Fenobarbital** tipi enzim sentezi artışında stokrom P450, stokrom P450 redüktaz ve ilaç vb maddelerin metabolizmasına giren diğer enzimlerin sentezi arttığından, **çok sayıdaki** maddenin BT hızında önemli değişiklikler şekillenir. **Bu tip enzim sentezi artışına vücut dışı şartlarda yol açılmaz;** endoplazmik retikulum (ER) büyümeyle ilgilidir; ayrıca, enzim sentezindeki artış protein veya nükleik asit sentezinin engellenmesiyle önlenabilir. Biyokimyasal düzeyde bu tür etkileşimde RNA polimeraz etkinliğinde artış ve mikrozomal ribonükleaz etkinliğinde azalma görülür. Fenobarbital, ayrıca, karaciğere kan akımını, safra salgısını, karaciger ağırlığını, organik anyonların karaciger hücreleri tarafından alınmasını ve diğer karaciger proteinlerinin miktarını da artırır.

- Karsinojenik **PAH'ın** (bunların temsilcisi 3-metilkolantrendir) sebep oldukları enzim etkinliğindeki artıştan, **az sayıdaki stokrom P450** enzim çeşidi etkilenir; stokrom P450 redüktaz bunlardan etkilenmez. Dolayısıyla, bu türden etkileşme sonucu **BT'u değişen madde sayısı azdır**. Yabancı ot ilacı olarak kullanılan **2,4,5-T'nin** içinde kirletici olarak bulunan **dioksin** (tetraklorobenzo-p-dioksin) ug miktarında bile bu tip enzim sentezinde artışa yol açabilir.

- ▶ Enzim sentezinin artması ilaçlar ve özellikle de karsinojenik maddelerin BT'u yönünden **iki yönlü** çalışır.
- ▶ karsinojenik maddelerin etkisiz metabolitlere çevrilmesi hızlanırsa, karsinojenik etkinlik zayıflatılır veya tümüyle ortadan kaldırılırken, enzim sentezinin artması sonucu karsinojenik etkiden sorumlu metabolite çevrilme hızlanacağı için bu etki artabilir.

- ▶ Örg sigara dumanında bulunan **PAH** akciğer ve diğer dokulardaki aril hidrokarbon hidroksilazın (AHH) etkinliğini artırarak, kendilerinin karsinojenik metabolitlere çevrilmesini hızlandırırlar.
- ▶ etkileşme sonucu serbest madde molekülleri BT ve atılmaya da maruz kalacakları için, anılan olayları gerçekleştirecek doku ve organlar (karaciğer, böbrek gibi) normal değilse ve serbest kalan maddenin zehirliliği fazla ise etkileşmenin tehlikesi çok fazla olacaktır.



- ▶ İnsan ve hayvanlarda stokrom P450'nin etkinliğinde **artışa** yol açabilen başlıca ilaçlar, vücut için yabancı maddeler ile etkinliği değişikliğe uğrayan maddeler
- ▶ **Enzim etkinliğini artıran maddelerin başlıcaları.**
- ▶ Enzim etkinliğini **artıran** maddeler Etkinliği değişen maddeler
- ▶ **Alkol** Barbitüratlar, Benzodiazepinler, Varfarin, Fenitoin, Alkol
- ▶ **Barbitüratlar** Kumarin vb maddeler,
- ▶ Benzodiazepinler, Glukokortikoidler, Erkeklik ve Dişilik hormonları, Kinidin, Digitoksin, Doksisisiklin, Metamizol
- ▶ **Fenitoin** Digitoksin, Vitamin D, Kinidin, Dikofan, Doksisisiklin, Kumarin vb maddeler, Tiroksin, Gebelik önleyici maddeler
- ▶ **Organik klorlu insektisidler** Fenilbutazon, Glukokortikoidler, Erkeklik ve Dişilik hormonları
- ▶ **Rifampin** Glukokortikoidler, Dişilik hormonları, Barbitüratlar, Metadon, Kinidin, Tolbutamid, Kumarin vb maddeler
- ▶ **Sigara dumanı ve hava kirleticileri** PAH'lar, Teofilin, Pentazosin, Nikotin,
- ▶ Kafein, Lidokain, Fenasetin
- ▶ **Lahana** Fenasetin

- ▶ **Enzim etkinliğinde baskılanma:**
- ▶ Vücutta stokrom P450 sentezini baskı altına alarak veya engelleyerek, diğer maddelerin istenmeyen etkilerini artıran ya da azaltan çok sayıda madde vardır.
- ▶ kloramfenikol, simetidin, dikumarol, dekstropopoksifen, disulfiram, pirazolon grubu ağrı kesiciler, MAO'nun etkinliğini engelleyen maddeler, makrolid antibiyotikler ve alkol
- ▶ Diğer yandan, stokrom P450 etkinliğinin azalması sonucu istenmeyen etkilerinin şiddeti ve sıklığı artan maddelerin başlıcaları da kodein, fenitoin, aspirin, tolbutamid, varfarin, dikumarol ve alkol. Ayrıca, ağızdan verilen gebelik önleyici maddeler (progestinlerden dolayı) ve bazı androjenik ilaçlar stokrom P450 etkinliğini zayıf da olsa baskı altına alabilirler.

- ▶ ilaçlar tarafından stokrom P450 etkinliğinin engellenmesi son derece **uzun süreli** olabilmektedir. Örg **kloramfenikolün** etkisiyle enzim etkinliğindeki azalma en azından **üç hafta** sürmektedir.

Enzim etkinliğini **engelleyen** maddeler ile Etkisi ve zehirliliği **artan** maddeler

- ▶ **Alkol** Benzodiazepinler, Kloralhidrat, Paraldehyd
- ▶ **Asetaminofen** Kloramfenikol, Salisilatlar
- ▶ **Gebelik önleyici maddeler.** Glukokortikoidler, Teofilin, Propranolol, Antipirin, Siklosporin
- ▶ **Disulfiram, Sülfonilüre türevleri, Furazolidon, Varfarin, Metronidazol ,Kloramfenikol, Alkol**
- ▶ **Kloramfenikol** Fenitoin, Tolbutamid, Kodein, Aminopirin, Kumarin vb ilaçlar,
- ▶ DEVAMI

Kumarin vb maddeler, Fenotiazinler, Metilfenidat, Halotan, Sulfafenazol	Fenitoin
Trisiklik antidepresanlar, Fenilbutazon, Klorpropamid, Klorfibrat, 17alfa-alkil androjenler	Kumarin vb maddeler
Pirazolon türeyi ağrı kesiciler, Aspirin, Sulfafenazol, Kumarin vb maddeler	Tolbutamid
Simetidin	Benzodiazepinler(Lorazepam, oksazepam hariç), Kumarin vb
	maddeler, Propranolol, Teofilin, Fenitoin, Morfin, Digitoksin, Lidokain, Kinidin
17alfa-alkil androjenler	Glukokortikoidler, Fenilbutazon, Kumarin vb maddeler

► **Atılma düzeyinde etkileşmeler:**

- İlaç vb maddelerin vücuttan atılmasıyla ilgili bu etkileşme öncelikle **böbreklerde** oluşur; böbreklerdeki etkileşme, bilhassa tubüllerden salgılanma ve geri emilme olayları sırasında olmak üzere, glomerüllerden süzülme ve **böbreklerden kan akımının artması veya azalması** şeklinde dikkat çeker.

- Böbreklerde, bilindiği gibi, proksimal tubül hücrelerinde maddelerin tubül çevresi aralıktan tubül boşluğuna salgılanmasını veya taşınmasını gerçekleştiren **anyon ve katyonlara özel iki taşıt** sistemi vardır. Katyonlar (bazik maddeler) aynı taşıt sistemiyle tubül boşluğuna atıldıklarından, taşıt proteine ilgisi fazla olan katyonik madde ilgisi düşük olanın yerine bağlanıp atılırken diğerinin bağlanmasını ve böylece atılmasını engelleyerek yarı-ömrünü uzatır ve etkisini veya zehirliliğini güçlendirir.

- ▶ Anyonik (asidik) maddeler için de aynı durum söz konusudur Son durumun en tipik örneğini **penisilinler ve probenesid** arasındaki etkileşme oluşturur. **Penisilinler** böbreklerden büyük ölçüde (%80'den fazla) **tübüler salgılama** ile atılır.
- ▶ penisilin ve probenesidin birlikte verilmesi halinde, **penisilinlerin bağlanacağı anyonik taşıyıcıya probenesid daha büyük ilgiyle bağlanarak, penisilinlerin atılmasını engeller ve geciktirir**; bu durum penisilinlerin **etkilerinin güçlenmesi ve etki sürelerinin uzamasıyla** sonuçlanır.
- ▶ Probenesid, ayrıca, furosemid, tiazid türevi işteticiler, naproksen ve indometasinin atılmasını da azaltır.

- ▶ **Salisilatlar** yüksek dozda uygulandıklarında, **probenesidle** anyonik taşıyıcı için **yarışarak** onun bağlanmasını engeller ve ürik asit atıcı etkisini azaltırlar.
- ▶ Salisilatlar aynı mekanizmayla fenilbutazonun ürik asitin atılmasını teşvik edici etkisini de azaltırlar.
- ▶ okratoksinler ile ürik asit arasında da atılma yönünden yarışma vardır; okratoksinler ürik asitin atılmasını engelleyerek, doku ve organlarda birikmesine ve böylece damla hastalığına sebep olabilirler.

- ▶ Kandan glomerüler süzüntüye geçen madde molekülleri tubüllerden kısmen basit difüzyonla geri emilirler; geri emilen kısım maddenin iyonize olmamış molekülleridir.
- ▶ zayıf asidik ve bazik maddelerin iyonlaşma oranları ortamın pH'sı ve maddenin p_Ka değerine bağlıdır. **Ortamın asitleştirilmesi asit maddelerin daha yüksek oranda iyonize olmamış şekilde bulunmalarına ve böylece daha kolay ve yüksek oranda geriye emilmelerine sebep olur;**
- ▶ yani, idrarla atılmaları yavaşlar, yarı-ömürleri uzar ve etkileri veya zehirlilikleri artar.

- ▶ Ortamın **alkalileştirilmesi** ise asidik maddelerin daha yüksek oranda iyonlaşmalarına yol açacağından **emilmelerini azaltır ve idrarla atılmalarını kolaylaştırır.**
- ▶ Örg zayıf asidik bir ilaç olan **sülfadiazinin** pH 1'de iyonize moleküllerinin oranı sadece %1 iken, pH 8'de bu yaklaşık %97 olmaktadır. Diğer yandan, alkali tepkimeli idrarla verilen **aspirinin** %85'i serbest salisilik asit halinde çıkarılırken, asit tepkimeli idrarla sadece %5 kadarı bu şekilde atılır.

- ▶ Ortam pH'sının sistemik asitleştirici veya alkalileştirici maddelerle değiştirilerek, zehirli maddelerin böbreklerden basit difüzyonla emilmelerinin engellenmesi ve atılmalarının hızlandırılmasına **zehir-lenmelerin sağaltımında** sık başvurulur.
- ▶ Bilhassa zayıf bazik (pKa değerleri 7-10.5 arasında olanlar) ve zayıf asidik (pKa değerleri 3-7 arasında olanlar) maddelerin atılması **idrarın pH'sına bağımlılık** gösterir.

- ▶ **İdrarın asitleştirilmesi** için genellikle amonyum klorür, askorbik asit ve metiyonin;
- ▶ **bazikleştirilmesi** için de sodyum bikarbonat, sodyum laktat ve asetazolamid kullanılır.

- ▶ Atılmaları İdrarın asitleştirilmesiyle artan ama bazikleştirilmesiyle azalan **zayıf bazik** maddelerin başlıcaları
- ▶ amfetamin,
- ▶ teofilin,
- ▶ efedrin,
- ▶ klorpromazin,
- ▶ imipiramin,
- ▶ amitriptilin,
- ▶ antipirin,
- ▶ meperidin,
- ▶ kinin,
- ▶ kinidin,
- ▶ difenhidramin ve
- ▶ nikotindir.

- ▶ atılmaları idrarın **asitleştirilmesiyle azalan** ve **bazikleştirilmesiyle artan** zayıf **asidik** maddelerin başlıcaları
- ▶ sülfonamidler,
- ▶ tetrasiklinler,
- ▶ barbitüratlar,
- ▶ penisilinler,
- ▶ salisilatlar,
- ▶ fenilbutazon,
- ▶ nalidiksik asit,
- ▶ nitrofurantoin ve
- ▶ kumarindir.

Özellikle sülfonamidlerle yapılan sağıalıtım sırasında idrarın asitleştirilmesinden **kaçınılmalıdır.**

ZEHİRLENME VE ZEHIRLİLİK DENEMELERİ



- Deney hayvanlarında yapılan zehirlenme ve zehirlilik denemeleri ile bu hayvanlardan elde edilen sonuçların insanlara uyarlanmasından bahsedilecektir. İncelenen madde ilaç ise, ilaçların geliştirilmesindeki **klini** **öncesi denemeleri** kapsarlar.

Zehirlilik denemelerinin esasını;

- herhangi bir madde ile biyolojik sistemin **belli veya sınırsız bir süre temasa getirilmesi** esnasında veya sonucu gelişecek görevsel, yapısal, biyokimyasal vb istenmeyen etkilerin nitel ve nicel yönlerden değerlendirilmesi oluşturur.

ZEHIRLENME VE ZEHIRLİLİK DENEMELERİ

- Bu denemeler bir maddenin sağlam hayvanlarda farmakolojik veya toksikolojik etkilerinin incelenmesini kapsar.

- ▶ Zehirlilik denemeleri deney hayvanlarında yapılır; çeşitli yollarla vücuda sokulan ana madde yanında, vücutta BT'u sonucu oluşan belirteç metaboliti(leri) de dikkate alınmalıdır.
- ▶ Zehirlilik denemeleri birisi **sıçan**, diğeri de memeli (genellikle **köpek**) olmak üzere, en az 2 hayvan türünde yapılır; deneme grupları, yapılan incelemenin çeşidine göre, **yeteri sayıda yaş ve cinsiyetteki** hayvanları kapsayacak şekilde olmalıdır.

- ▶ Zehirlilik denemelerinde **aynı** görevi ve metabolik yolları paylaşan hücre topluluklarının belli bir maddeye karşı **benzer**;
- ▶ **farklı** görev veya metabolik yolları paylaşan hücre topluluklarının da yine belli bir maddeye karşı **farklı** davranış gösterebileceği ilkesinden hareket edilir,
- ▶ insanlarda herhangi bir maddenin etkilerini değerlendirmek için, insana anatomik ve fizyolojik görev yakınlığı bulunan genellikle **sıçan ve köpek** seçilir.

- ▶ Bu iki türde herhangi bir madde birbirine **benzer** etki oluştuyorsa, bu durumun diğer hayvanlar ve insanlarda da görülebileceği kabul edilir.
- ▶ Ama, küçük deney hayvanlarında stokrom P450 etkinliği, insan da dahil, büyükbaş hayvanlardan daha **hızlıdır**; bu durum ise küçük deney hayvanlarında yapılan denemelerden elde edilen sonuçların insan ve büyük hayvanlara uyarlanmasında zorluk arz eder.

- ▶ Sitokrom P450 enzimlerinden etkilenen madde sayısı veya oranı da küçük hayvanlarda daha fazladır; bu durum fare ve sıçan gibi deney hayvanlarında çeşitli maddelerin karsinojen veya mutajen etkilerinin daha sık olmasını da açıklar.
- ▶ Ayrıca, insanların herhangi bir maddeye deney hayvanlarına göre **10 kez** daha **duyarlı** oldukları kabul edilir; yani, deney hayvanlarından elde edilen doz vb sonuçların insanlara uyarlanması bu ölçüde bir **güven faktörü** uygulanır.

- ▶ Bir maddenin zehirliliğinin değerlendirilmesinde esas alınan en önemli kavram **doz-yoğunluk-etki** ilişkisidir;
- ▶ buna göre, ilaçlarda olduğu gibi, zehirli maddelerde de doz
- ▶ **en yüksek etkisiz doz,**
- ▶ **en küçük etki oluşturan doz,**
- ▶ **belli bir etkiyi oluşturan doz,**
- ▶ **zehirli doz ve**
- ▶ **öldürücü doz** diye ayrılabilir.

süresi son derece önemlidir.

- ▶ madde **kısa** süreyle kullanılacaksa (antibiyotikler, ates düşürücülerde olduğu gibi) akut ve subakut zehirlilik denemeleri; **uzun** süreyle kullanılacaksa (besin katkı maddeleri, kalp ilaçları gibi), akut ve subakut denemeler yanında, subkronik ve özellikle kronik denemeler daha fazla önem taşır.
- ▶ Besin katkı maddeleri, besinlerde kalıntıya yol açabilen ilaçlar, zirai mücadele, halk veya çevre sağlığının korunması amacıyla kullanılacak maddeler için, tüm biyolojik sistemler ve etkiler dikkate alınarak, **ömür boyu** ve
- ▶ teratojenik etkili maddeler için de en az **3 nesil boyu** yedirme veya kullanma denemeleri yapılır.

- ▶ Zehirlilik denemeleri incelenen maddeye tek veya tekrarlanarak maruziyete göre **tek doz ve tekrarlanan doz denemeleri** olarak genellikle ikiye ayrılırlar;
- ▶ bunlardan akut zehirlilik denemeleri **tek doz**; subakut, subkronik ve kronik denemeler ile diğer denemeler de **tekrarlanan doz** denemelerinin örnekleridir

ZEHİRLENME DENEMELERİ.

Zehirlilik denemesi tipi	Yapılan denemeler, deneme planı ve süresi	
Akut	ÖD ₅₀ ve 1-14 gün Yerel veya parenteral uygulamalarla etkilerin incelenmesi	
Subakut	Sıçanlarda 3-4 doz seviyesinde 14-30 gün süreli - Köpeklerde 3-4 doz seviyesinde 14-30 gün süreli	
Subkronik	Sıçanlarda en az 3 doz miktarında 3 ay süreli ' Köpeklerde en az 3 doz miktarında 3 ay süreli 1	
Kronik	Sıçanlarda en az 3 doz miktarında 1-2 yıl (veya ömür boyu) Köpeklerde en az 3 doz miktarında 6 ay süreli Üçüncü bir hayvan türünde (fare, kobay, tavşan gibi) 6 ay süreli •	
Özel	Karsinojenik etki v' Mutajenik etki Teratojenik etki '• Diğer maddelerle etkileşme - Üreme sistemine etki denemeleri '	

- ▶ Yeni bir madde veya farmasötik ürüne katılan maddeyle ilgili olarak yapılan ilk deneme akut zehirliliğin incelenmesidir;

bu denemede genellikle

- ▶ **ağız, deri veya solunum yoluyla**
ÖD50'nin belirlenmesi ve

- ▶ yerel veya parenteral uygulamalar

TEK DOZ DENEMELERİ
sırasında yerel etkilerin incelenmesi
(AKUT ZEHİRLİLİK DENEMELERİ)

- ▶ 1. Bu denemelerde kullanılan kemirici hayvanların temsilcisi genellikle **sıçandır**; ama, fare, tavşan, kobay vb diğer deneme hayvanlarından da yararlanılabilir.
- ▶ 2. insan ve memeli hayvanların temsilcisi ise **köpektir**; ilaç vb maddelerle ilgili olarak esas hedef hayvanlar da kullanılabilir.
- ▶ 3. İncelenen madde bu hayvan türlerinde %0-100 Oranlarında ölüme yol açabilecek doz aralığında ve en az 3 doz halinde ve tek seferde verilir. Uygulama en az 2 yolla yapılır; bu yollardan birisi normal verilme yolu olarak seçilir.

- ▶ 4. Maddenin verilmesinden önce hayvanlar bir gece veya 12 saat süreyle aç bırakılır.
- ▶ 5. Her doz miktarı için her cinsiyetten en az 10 hayvanlık grup kullanılır; 24 saat içinde her grupta ölen hayvanların yüzdesi belirlenerek, kuvantal doz-etki ilişkisinden **ÖD50** hesaplanır.
- ▶ 6. Ayrıca, bu denemede deneme süresi 14 güne kadar uzatılabilir ve hayvanlarda, ölüm oranı yanında, yem tüketimi, klinik belirtiler ve bozukluklarda incelenebilir.

- ▶ **Akut** zehirlilik denemeleriyle incelenen maddenin **ÖD50** değeri (%95 güven sınırları için) belirlenerek: • Kendisinin zehirliliği ve bu yönden benzeri maddelerle karşılaştırma yapılması,
- ▶ • Hedef organ veya doku ile esas kliniik belirtinin belirlenmesi, .
- ▶ • ileriki denemelerde kullanılacak doz için seçenek oluşturulması,
- ▶ Zehirli etkilerinin dönüşümlü veya dönüşümşüz olup-olmadığının ortaya konulması amaçlanır.

- ▶ Bu denemelerde, ayrıca, incelenen madde **ilaç** vb amaçlarla kullanılacaksa:
- ▶ • Sağaltım indeksi (yani, ÖD50/ED50),
- ▶ • Güvenlik genişliği (yani, ÖD1/ED99),
- ▶ • Etki gücü,
- ▶ • intrinsik etkinliği gibi parametrelerde hesaplanabilir

ÖD50 değeri tespit edilerek maddenin/maddelerin zehirliliği, zehirlilik derecesi veya güvenliği hakkında fikir edinilir (Tablo 3.1.2).

- ▶ **Zehirlilik derecesi Miktar, ÖD50, mg/kg**
- ▶ Son derece zehirli <5
- ▶ Çok güçlü zehirli 5-50
- ▶ Çok zehirli 50-500
- ▶ Orta derecede zehirli 500-5000
- ▶ Az zehirli 5000-15.000
- ▶ Pratik olarak zehirsiz >15.000

İncelenen maddeye deri veya solunum yoluyla maruziyet ihtimali varsa, akut deri veya solunum yoluyla koklatma denemeleri de yapılır.

TABLO 3.1.2. SİÇANLARDA AĞIZDAN ÖD50'YE GÖRE MADDELERİN ZEHİRLİLİK SINIFLANDIRILMASI.

- ▶ **Deri:** Deri yoluyla yapılacak denemelerde genellikle tavşan seçilir; ama, kobay, fare ve sıçanlar da kullanılabilir.
- ▶ Bunun için, hayvanın arka kısmında belli bir alandaki derinin kılları kesilir.
- ▶ Madde uygulandıktan sonra, burası bir bezle örtülür ve genellikle 4-24 saat süreyle temasta tutulur; sürenin bitiminde, örtü kaldırılır ve incelenen maddenin uzaklaştırılması için deri yıkanır.
- ▶ Deri 14 gün süreyle değişik aralıklarla incelenir; gerek ilaca maruziyet sırasında ve gerekse bundan sonraki 14 gün süreyle ölen hayvanlar belirlenerek, yukarıdaki gibi **ÖD50** hesaplanır



- ▶ deri yoluyla 2000 mg/kg
dozda herhangi bir
zehirlenme belirtisi ile
karşılaşılmazsa, diğer akut
zehirlenme denemelerinin
yapılmasına gerek yoktur.

Zehirlilik sınıfı	Sıçanda ÖDso, mg/kg
Çok zehirli	<10
Zehirli	10-100
Orta derecede zehirli	100-1000
Az zehirli	>1000
Pratik olarak zehirsiz	>2000

► **Solunum:**

- Solunum yoluyla koklatma veya soluma ile yapılan akut zehirlilik denemesi sonucu hesaplanan havadaki **ÖY50**'dir
- Burada incelenen maddeye maruziyet veya koklatma süresi genellikle **4 saat** dolayındadır; solunum yoluyla maruz kalındığı zaman EPA'ya göre zehirlilik değerlendirmesi Tablo 3.1.4'de verilmiştir.

EPA'YA GÖRE ZEHİRLİ MADDELERİN SOLUNUM YOLUYLA ZEHİRLİLİK DEĞERLENDİRMESİ.

Zehirlilik sınıfı	Sıçanda ÖY ₅₀ , mg/L
Çok zehirli	<0.2
Zehirli	0.2-2
Orta-derecede zehirli	2-20
Az zehirli	>20

- **Su ile maruziyet:** Pestisidler veya diğer maddelerde olduğu gibi, suyla maruziyet durumunun söz konusu olduğu hallerde, özellikle alabalık, sazan, turna balığı gibi **balıklar** ile dafnia gibi **su canlılarında** zehirlilik denemeleri de yapılır; bunlarda maddeye genellikle **96 saat** süreli maruz kalınması sonucu oluşan ölüm oranı. (**ÖY50** gibi) zehirliliğin ölçütü olarak alınır (Tablo 3.1.5).

Zehirlilik sınıfı	Zehirlilik derecesi	ÖY ₅₀ *, mg/L su
0	Zehirsiz	>1000
1	Pratik olarak zehirsiz	100-1000
2	Az zehirli	10-100
3	Orta derecede zehirli	1-10
4	Zehirli	0.1-1
5	Çok zehirli	<0.1

- ▶ Göz için irkiltici etki:
- ▶ Göze olan irkiltici etkinin belirlenmesi ve değerlendirilmesinde, hayvanın bir gözüne 0.01-0.1 ml miktardaki sıvı veya 100mg miktardaki katı madde uygulanır ve diğer göz sahit olarak kullanılır.

- **Deri ve mukozalar için irkiltici etki:** Deri veya göze irkiltici etki olup-olmadığı denemeleri de yapılır. Derideki irkiltiyi incelemek için, yukarıda belirtilen şekilde hazırlanan hayvanın derisine (her hayvanda deri yüzeyinde **birisi normal ve ikisi hasarlı-soyulmuş halde 3 bölge** hazırlanır) 0.5 ml miktardaki sıvı veya 0.5 g katı madde uygulanır; üzeri örtülen madde ile hayvan genellikle **4. saat** temasta tutulur. Bu sürenin sonunda, 30uncu dk'dan başlayarak, genellikle 24, 48, 72, 96, 120 ve 144üncü saatlerde derideki irkiltinin derecesi eritem, eskar şekillenmesi, ödem oluşumu, dağılayıcı-yakıcı vb etkiler yönünden değerlendirilir.

- ▶ **Deride aşırı duyarlılık denemesi:**
- ▶ Deriyle sık sık temasa gelen maddeler için yapılması zorunlu olan bir denemedir.
- ▶ Denemenin esasını belli bir süre maddeye maruz bırakılan ve böylece duyarlı kılınan hayvanların ileride bu maddeye tekrar maruz kalmaları durumunda verecekleri tepkimenin değerlendirilmesi oluşturur.

- ▶ Bu deneme **genellikle kobaylarda** yapılır.
- ▶ İncelenen madde tıraş edilmiş deriye yüzeysel, deri-içi veya her iki yolla uygulanır;
- ▶ denemenin duyarlılığını artırmak için, çalışmaya yardımcı maddeler de ilave edilebilir.
- ▶ Madde aralıklarla **2-4 hafta** süreyle uygulanır; bu süre içinde ilaç uygulanan alan açık veya örtülü tutulabilir.
- ▶ Son uygulamadan **2-3 hafta sonra**, hayvan irkiltici olmayacak yoğunluk veya miktardaki maddeye maruz bırakılır ve **eritem vb bozukluklar** yönünden değerlendirilir.

- Bu denemelerin amacı hayvanların incelenen madde veya madde karışımlarına önceden belirlenmiş süre içinde devamlı mârüz bırakılma sırasında veya sonunda oluşabilecek **fizyolojik ve/veya patolojik değişiklikleri nitel ve nicel olarak incelemek ve maddenin etkisiz miktarını** belirlemektir.

TEKRARLANAN DOZ DENEMELERİ

- ▶ Bu denemelerin süresi genellikle **14-30 gün** arasında değişir,
- ▶ incelenen madde yeme **3-4 doz** seviyesinde katılır
- ▶ deneme süresince **devamlı** verilir;
- ▶ deneme **sıçanlarda her cinsiyette ve her dozda 10 hayvan** ve **köpeklerde 3-4** hayvan bulunan gruplarda yapılır.

SUDA KUT ZEHİRLİLİK DENEMELERİ ▶ Deneme süresinin sonunda, hayvanlarda, **klirik, biyokimyasal, histo-patolojik** vb incelemeler yapılır.

- ▶ **Subakut zehirlilik denemelerinin başlıca amacı:**
- ▶ Tekrarlanarak maruziyet durumunda, **madde hakkında bilgi edinmek,**
- ▶ • **Subkronik** çalışmalarda kullanılacak **dozu/dozları tespit** etmektir.
- ▶ **Subkronik denemeler**
- ▶ Bu denemelerde incelenen maddeye maruziyet süresi genellikle **1-3 ay** arasındadır; ama, en çok tercih edilen süre **1,5-3 ay (6-13 hafta)'dır.** •

- ▶ ***Bu denemelerin başlıca amaçları:***
- ▶ Hayvanlarda **görülebilir etkiye yol açmayan madde miktarını** (NOEL veya NEL) belirlemek,
- ▶ • **Etkilenen** doku, organ veya sistemler ile bunlardaki **etkilenme derecesini** ortaya koymak,
- ▶ • Tekrarlanan maruziyet durumunda **doz-cevap** ilişkisini değerlendirmek,
- ▶ • **Kronik** denemeler için uygun **doz öngörüsü** yapmaktır.

- ▶ Bu denemeler genellikle **sıçan ve köpekten** oluşan 2 hayvan türünde yapılır, incelenen madde genellikle **ağızdan** verilir.
- ▶ 1. En azından **3doz** miktarı seçilir: bunlardan birisi **görülebilir herhangi bir etkiye yol açmayan, diğeri denemeye alınan hayvanlarda %10'dan fazla ölüme sebep olmayan miktar olmalıdır;** bir de bunların ikisi arasında bir miktar seçilir.

- ▶ 2. Her doz ve cinsiyet için **sıçanlar 16 hayvanlık** (genellikle 10-20 arasında) ve köpekler de **4-6 hayvanlık gruplara** ayrılır; her hayvan ayrı ayrı ve kontrollü ortamda tutulur.
- ▶ 3. **Hayvanlar günlük olarak 1-2 kez klinik yönden** zehirlenme belirtileri, yem tüketimi, canlı ağırlıkta değişiklikler, deri, kıl veya kürkte değişiklikler, motor ve davranış bozuklukları vb yönlerden **incelenir**.
- ▶ 4. **ileri derecede etkilenen** hayvanlar **uyutularak** dokuları incelenmek üzere korunur. Erken doğum veya yavru ölümleri kaydedilir.

- ▶ 5. Denemenin sonunda, **tüm** hayvanlar uygun şekilde **uyutulur**; bunlardan **kan ve doku örnekleri** alınarak incelemeler yapılır.
- ▶ 6. Vücudun önemli doku ve organlarında **otopsi ve histo-patolojik** inceleme yapılır; bunların önemli bir kısmının **ağırlıkları** belirlenir.
- ▶ 7. Denemeye başlamadan **önce**, denemenin **ortasında ve sonunda** alınan **kan** örneklerinde kan ve biyokimyasal değerler yönünden **analizler** yapılır

- ▶ **İnsanların** incelenen maddeye **deri veya solunum** yoluyla önemli ölçüde maruziyeti söz konusu ise, **subkronik** olarak deri veya koklatma yoluyla da denemelerin yapılması gerekebilir.
- ▶ Maddeye **solunum** yoluyla maruziyet **ya devamlı** şekilde **veya günde 8 saat ve haftada 5 gün** (böylece toplam 40 saat) olacak şekilde düzenlenir.

- ▶ Kronik veya uzun süreli (veya ömür boyu) zehirlilik denemeleri, süresinin uzun olması dışında, subkronik denemelere benzer;
- ▶ deneme süresi de az-çok o maddeye insanların maruz kalma süresine bağlıdır ve genellikle 6 ayla 2 yıl arasında değişir.
- ▶ Örg kemoterapötiklerde olduğu gibi, maddeler genellikle kısa süreyle kullanılacaksa, kronik zehirlilik için 6 aylık deneme süresi yeterli olurken,

KRONİK DENEMELER

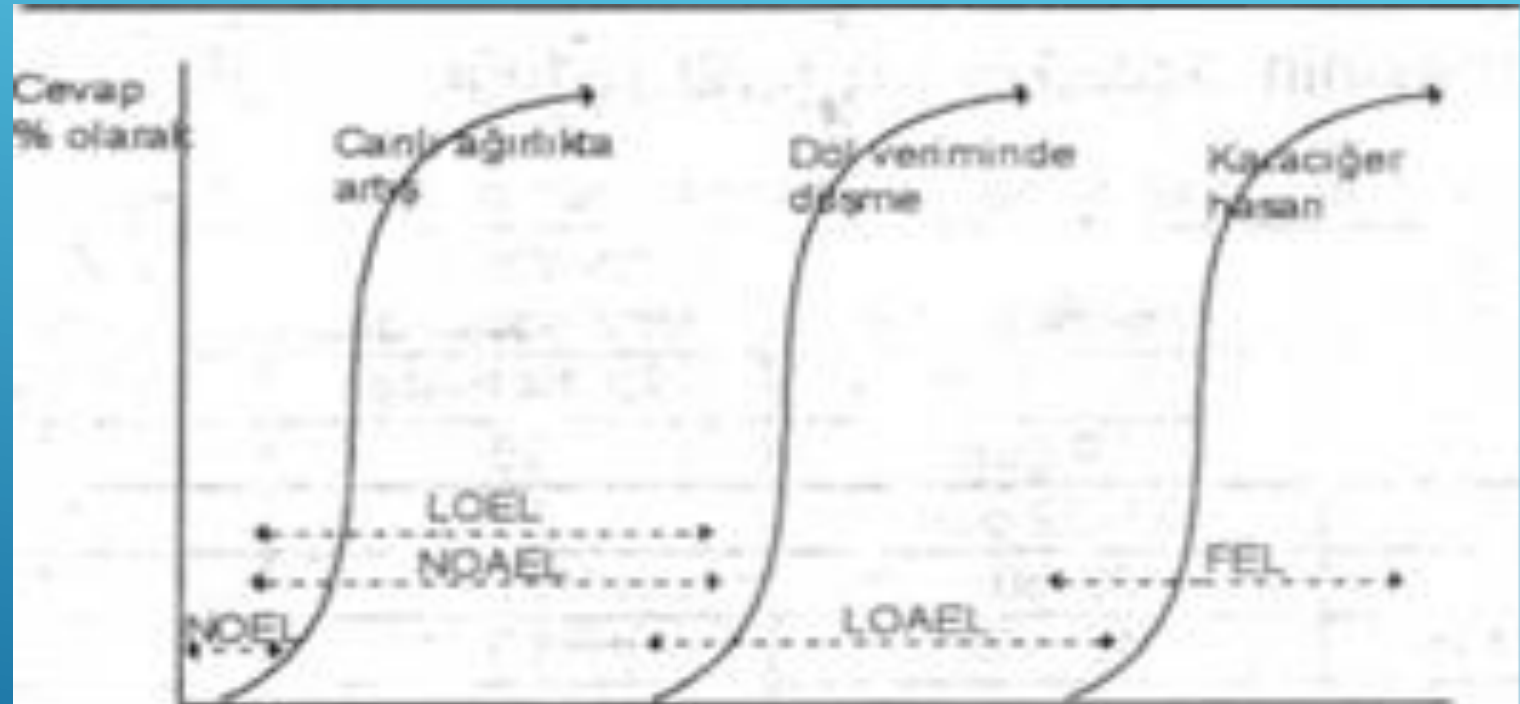
- ▶ besin veya yem katkı maddelerinde olduğu gibi, insanların ömür boyu maruz kalabilecekleri maddeler için **1.5-2 yıllık** deneme süresine gerek duyulur.
- ▶ Bu denemeler sırasında ve sonunda yapılacak klinik, biyokimyasal, otopsi ve histo-patolojik incelemeler subakut denemelerde olduğu gibidir.
- ▶ Kronik zehirlilik denemelerinde, denemenin sonuna kadar yeteri sayıda hayvan kalması için, doz seçimi son derece önemlidir.

- ▶ Bunun için, subkronik denemelerden elde edilen bilgilerden sağlanan/kestirilen (kullanılan doz, 90 günlük denemede elde edilen birikici zehirlilik gibi) en yüksek dayanılabilir doz uygulanır;
- ▶ bu dozun hesaplanmasında ise **90 günlük yedirme** denemelerinde canlı ağırlık kazancını hafif derecede (%10 kadar) geriletebilen veya önceden belirlenmiş ölçüde fizyolojik, biyokimyasal, farmakokinetik veya idrar parametrelerinde değişiklik yapan miktar dikkate alınır.
- ▶ Kronik zehirlilik denemelerinin amacı incelenen maddenin uzun sürede birikici etkisini ortaya koymaktır;

- ▶ bunun için de bileşiğin uzun süreçte, vücudun doku, organ veya enzimlerine olan etkileri yanında, **karsinojenik, mutajenik, teratojenik, döl verimi, üreme vb etkileri de** incelenir. Ayrıca, ilaç vb maddenin hayvanlardaki:
 - ▶ • Görülebilir etkiye yol açmayan en küçük miktarı veya düzeyi (NOEL, NEL);
 - ▶ görülebilir zararlı etkiye yol açmayan en küçük miktarı veya düzeyi (NOAEL,)
 - ▶ •

- ▶ Görülebilir etkiye (şiddet ve sıklık olarak) yol açabilen en küçük miktarı veya düzeyi (LOEL);
- ▶ görülebilir zararlı etkiye yol açan en küçük miktarı veya düzeyi (LOAEL,)
- ▶ • En yüksek dayanılabilir miktarı,
- ▶ • Kalıntısı önemli ise besin maddelerinde bulunmasına izin verilen en yüksek miktarı (veya tolerans değeri).
- ▶ •

- ▶ Kabul edilebilir günlük alım (KGA) miktarı gibi değerler de hesaplanır.
- ▶ Son iki değer, hayvanlardan elde edilen sonuçların insanlara uyarlanması (öngörüşel toksikoloji) örnekleridir;



- ▶ Teratojenik etki de dahil, incelenen maddenin hayvanların üreme ve gelişmesine yönelik etkilerinin de incelenmesi ve değerlendirilmesi gerekir.
- ▶ Maddenin **gelişmeye** yönelik etkisi esasta **gebelik öncesinde, embriyonal ve fetal gelişme ve doğumu takiben erginliğe erişene kadar** ki dönemlerde etkilerini kapsar.

GELİŞME VE ÜREME ÜZERİNE ETKİLERİN İNCELENMESİ

- ▶ **Üremeye** yönelik etki ise erkek veya dişi hayvanda üreme sistemine etkinin incelenmesidir.

- ▶ **Teratojenik** etki döllenme ve doğum arasındaki dönemde yavruda şekil bozukluklarına yol açan etki anlamındadır.
- ▶ Maddenin üreme ve gelişmeye yönelik etkisinin incelenmesinde,
- ▶ kısa ve uzun süreli,
- ▶ belli bir protokol çerçevesinde,
- ▶ genellikle 3-4 dönemli hayvan denemeleri yapılır; bunlardan ilk3'ü kısa süreli, diğeri uzun süreli bir denemedir.
- ▶

- **Dönem I denemeler:** Bu deneme maddenin genel döllenme ve döl verimi üzerine incelemeleri kapsar. Bunun için incelenen madde anne için zehirleyici olmayan 2-3 doz miktarında ve her cinsiyette 20 hayvanlık (genellikle sıçan) gruplarda denenir. Madde çiftleştirme yapılmadan erkeklere 60-80 gün ve dişilere 14 gün öncesinde verilmeye başlanır; dişilerde uygulama gebelik ve süt verme dönemleri boyunca sürdürülür.

- •

- ▶ Denemenin **20-21 inci günlerinde** hayvanların yarısı uyutularak, zigotun uterusu yerleşme durumu ve sayısı, fötusun iç ve dış organları ile iskelet sistemindeki değişiklikler bakımından incelenir. Diğer yarısının doğum yapmasına fırsat verilir; ve yavruların belli bir süre (3 hafta) annelerini emmesi sağlanır.

- ▶ •

- ▶ Bu denemede hayvanlarda gebelik oranı, döl verimi, doğum ağırlığı ile ilk 3 hafta esnasında yavruların canlı ağırlığı, büyüme, yaşama gücü ve genel durumları ortaya konulur.
- ▶ Ayrıca, yavrularda otopsi yapılarak doku ve organlarda değişiklik olup-olmadığı belirlenir.
- ▶ **Dönem II denemeler:** Bu deneme **teratojenik** incelemeleri kucaklar. Teratojenik maddeler organ şekillenmesinin özellikle en hızlı olduğu gebeliğin ilk
- ▶ **1/3'ünde** etkilidirler.

- ▶ Teratojenik etki için, ilaç vb maddenin **dozu** ve maruziyet **zamanı ile süresi** son derece önemlidir; zira, böyle bir madde seçilen dozda, annede ciddi bir etkiye yol açmaksızın, embriyo-fötusta, gelişme dönemi ile maruziyet zamanı ve süresine göre, önemli gelişme bozukluklarına sebep olur.
- ▶ Örg gebeliğin **10uncu** gününde teratojen maddeye maruz bırakılan sıçanlarda beyin ve gözde yüksek, kalp ve iskelet sisteminde orta ve idrar yolları ile üreme sisteminde düşük sıklıkta bozukluklar ortaya çıkar.

- ▶ Aynı maddeye, **11inci** günde maruziyet söz konusu ise, beyin ve damakla ilgili olanlar daha belirgin olmak üzere, çeşitli doku ve organlarda bozukluklar dikkat çeker.
- ▶ Bazı doku ve/veya organlarda şekil bozukluklarına duyarlılık 1 günle sınırlı kalırken, bazılarının duyarlılığı fötusta organ şekillenmesi tamamlanana kadar sürebilir.

- Bu denemede gebe hayvanlar (her grupta 12 tavşan, 20 sıçan veya fare) organların şekillenmesi esnasında (tavşanlarda genellikle 6-18inci ve sıçanlarda 6-15inci günler arası) 3 doz miktarında maddeye maruz bırakılırlar ve gebelik süresinin bitimine 1 gün kala anneler uyutularak veya uyutulmadan uterus açılarak fötuslar çıkarılır.

- ▶ Uterus ağırlığının belirlenmesini takiben, canlı, ölü, mumyalaşmış veya emilmiş halde fötüs; yaşayan fötuslarda canlı ağırlık, organ veya dokular ile iskelet sisteminde değişiklikler olup-olmadığı bakımlarından incelemeler yapılır.
- ▶ **Dönem III denemeler:** Bu deneme incelenen maddenin gebelerde doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde yavruya olan etkilerinin incelenmesini kapsar. Bu denemede incelenen maddeye anne gebeliğin sön 1/3'ünde maruz bırakılmaya başlanır; uygulama, kalan gebelik ve süt emme süresi boyunca sürdürülür.

- Bu denemenin **amacı** esasta maddenin gebeliğin son dönemi esnasında fetal gelişme, doğum eylemi, yavruların doğum ağırlığı, yaşama gücü ve ilk 3 hafta boyunca gelişmesi ile annenin süt verimine olan etkilerini ortaya koymaktır.
- **Dönem IV denemeler:** Maddenin üreme sistemine olan etkisini incelemek için en az 3 nesil boyu yedirme denemeleri yapılır; böylece, maddenin birikici ve üremeye yönelik etkisi birlikte değerlendirilir. Bu inceleme esasta uzun süreli teratojenik etki denemesi olarak da kabul edilir.

- ▶ 1. Deneme **birisi kontrol 4 grup** hayvanda gerçekleştirilir, incelenen 'madde en az **3 doz** miktarında ve **her 2 cinsiyetten 20-25 siçanda** **sütten kesilmeyi takiben** (30-40 günlük iken) **yem veya su içinde** verilmeye başlanır; bu hayvanlar **F0** nesil olarak işaretlenir.

- ▶ Bu hayvanlara 30-40 günlükken başlanan **uygulama,büyüme-gelişme dönemi** (yaklaşık 140. günlük hayvanlar döllenme yaşına erişmiş olarak kabul edilir) ile **gebelik ve süt verimi boyunca sürdürülür.**
- ▶ Bunlardan elde edilen yavrular **F1 nesil** olarak işaretlenir; bunlar maddeye **uterus-içi, süt ve yemle maruz kalırlar.**

- F1 nesildeki hayvanlar erginleşince (yaklaşık 140 günlük olunca), 20-25 dişi ve 20-25 erkek bulunan gruplar (biri kontrol ve 3' deneme grubu olmak üzere) oluşturulur. Bunlar **iftleřtirilerek F2 nesil** yavrular elde edilir; bunlara maddenin verilmesi **sütten kesilmeye kadar sürdürülür**. Bunlar, dolayısıyla, incelenen maddeye **uterus-içi ve sütle maruz kalırlar**. Bu sürenin sonunda **hepsi de uyutulur**.

- ▶ 2. Yaklaşık **20 ayda** tamamlanan bu çalışmanın her döneminde döl verimi, doğum ağırlıkları ve boyları, cinsiyet oranı, yaşama gücü (veya canlı fötüs sayısı), yavruda şekil bozuklukları ve büyüme-gelişme yönlerinden inceleme yapılır.
- ▶ Yavrunun doğum ağırlıkları ve yaşama gücü doğum sırasında ve doğumu takiben genellikle **1, 4, 7, 14 ve 21 inci günlerde** belirlenir.

- ▶ **Karsinojenik etki incelemesi**
- ▶ Karsinojenik denemeler genellikle sıçan ve farelerde ömür boyu yedirme şeklinde yapılır. Her doz için her cinsiyette genellikle 30-60 hayvan bulunan gruplar kullanılır; 2 yıllık deneme sonunda her grupta en az 30 hayvanın kalması ve deneme sonuçlarının sağlıklı şekilde değerlendirilebilmesi için, her grupta 60 hayvanla denemeye başlanması tavsiye edilir.
- ▶ Gerek deneme sonuna kadar yaşayan ve gerekse deneme sırasında ölen hayvanlarda otopsi ve histopatolojik incelemeler yapılır. Sıçanların ömrü 24-30 ay ve farelerinki 18-24 ay arasında olduğundan, bu denemelerin süresi de belirtilen süreler kadardır.

► Mutajenik etki incelemesi

- Kronik denemeler sırasında maddenin mutajenik etkisinin olup-olmadığının ortaya konulması da son derece önemlidir.
- Döllenme sırasında yumurta veya spermada mutasyon bulunması halinde, embriyonik hücre bölünmesinin ilk dönemi esnasında ölüm oluşabilir. Buna karşılık, incelenen maddenin, genetik materyalde sebep olduğu mutasyon embriyonik gelişmeyi erken dönemde etkilemiyor ama daha sonraki dönemlerde fötusun ölümüne yol açıyorsa, yavru atmaya sebep olabilir. Mutasyonlar doğum anormalilerine de yol açabilir. Karsinojenik etkide başlatma olayı, mutajenik bir etki olarak düşünüldüğünden, mutajenik etki testleri maddelerin karsinojenik olup-olmadıklarının değerlendirilmesinde de kullanılır.

- ▶ Herhangi bir maddenin mutajenik etkisinin belirlenmesinde çok sayıda deney sistemi geliştirilmiştir; ama, bunlar içinde, eski olmasına rağmen, bugün de en çok kullanılanı **Ames testidir.**
- ▶ Bu testte mutant S.typhimurium suşu kullanılır; bu bakteri genetik olarak histidin sentezi için gerekli olan fosforibozil ATP sentetaz kodundan yoksundur. Bu sebeple, anılan bakteri, **ters** bir mutasyon olmadıkça, histidinden yoksun ortamda gelişemez

- Kimyasal maddelerin çoğu stokrom P450 tarafından etkin bir metabolite çevrildikten sonra mutajenik veya karsinojenik olduklarından, Sıçan karaciğer mikrozomları mutant S.typhimurium susunun bulunduğu ortama katılır ve sonra histidinden yoksun ortamda mutasyonun ölçütü olarak anılan bakterideki gelişme durumu değerlendirilir.

Yapılan denemelerle hayvanlardan elde edilen verilerin insanlara uyarlanması veya yansıtılması **öngö-rüsel toksikoloji** olarak adlandırılır.

Risk değerlendirmesi de yapılır. Aynı veya farklı hayvan türlerinde yapılan zehirlilik denemelerinden elde edilen bulgular arasında önemli farklar bulunabilir. Ayrıca,

- **deney hayvanlarının ömürlerinin genellikle kısa olması;**
- **vücut yüzeyi hacim oranının insan veya büyükbaş hayvanlara göre daha büyük olması**
- **enzim etkinliğinin daha yüksek veya fazla olması gibi sebepler,**

HAYVANLARDA YAPILAN DENEME SONUÇLARININ İNSANLARA UYARLANMASI

deney hayvanlarından elde edilen sonuçların insanlara doğrudan uyarlanmasını güçleştirir; bu sebeple, **güven faktörü** gibi bazı düzeltme faktörleri ile sonuçlar ayarlandıktan sonra bulguların insanlara uyarlanmasına çalışılır.

TABLO 3.2.1. BAZI DENEY HAYVANLARI VE İNSANA AİT DEĞERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI.

Tür	Ağırlık, g	Yem veya besin tüketimi, g/gün	Vücut hacmi, L	Ömür, yıl
İnsan	70.000	1500	7.43	70
Köpek	10.000	250	2.9	10
Sıçan	200-250	15	0.073	2-2.5
Fare	20-25	5	0.024	1.5-2

- ▶ Deneysel çalışmalarda, canlı ağırlığa (mg/kg) göre bilinen dozun vücut yüzey alanına (mg/m² veya mg/sm²) çevrilerek uygulanması ile yapılan denemelerden elde edilen sonuçlar daha gerçekçi olmaktadır;
- ▶ Örg, doz vücut yüzey alanına göre hesaplanıp da canlı ağırlık esasına çevrildiği zaman, insanlara verilecek doz **sıçanlardakinin yaklaşık 6 ve farelerdekinin de 10-14 katı** miktarda daha az olmaktadır.

Tür	Ağırlık, g	Doz mg/hayvan	Yüzey alan sm ²	Doz mg/sm ²
İnsan	70.000	7000	18000	0.388
Köpek	12.000	1200	5770	0.207
Maymun	4000	400	2980	0.134
Kedi	2000	200	1380	0.145
Tavşan	1500	150	1270	0.118
Kobay	400	40	565	0.071
Sıçan	200	20	325	0.061
Fare	20	2	46	0.043

- ▶ Canlı ağırlık esasına göre verilen doz, Tablo 3.2.2'de görüldüğü gibi, doz/hayvan esasına göre olan dozla orantılıdır; ama, yüzey alanı ve doz arasında böyle bir oran yoktur.
- ▶ Örn; insanın canlı ağırlığı fareden 3500 (yani, $70.000/20$) veya sıçandan 350 kez (yani, $70.000/200$) daha büyükken, yüzey alanı, sırasıyla, sadece 391 ($18.000/46$) ve 55 kez ($18.000/325$) daha fazladır.

- ▶ Toksikolojik veya farmakolojik incelemelerde doz genellikle mg/kg esasına göre ayarlanır; insan ve farelere doz mg/kg'a göre aynı miktarda uygulanır ve doz daha sonra yüzey alana göre ifade edilirse, insandaki doz faredekinin yaklaşık 10 katı (yani, 0.388/0.043) olduğu görülür.
- ▶ Kanser sağaltımında kullanılan ilaçların dozu genellikle vücudun yüzey alanına göre hesaplanır; vücudun yüzey alanı da aşağıdaki eşitlikle bulunur.

- ▶ Yüzey alanı (m^2 olarak) $= K.W^2/3/100$
- ▶ Burada:
- ▶ **K. Türe has faktördür;** sıçan ve fare için 9, kedi için 10, köpek için 10.1 ve 70 kg ağırlığındaki bir insan için 10.6 olarak alınır,
- ▶ **W. Vücut ağırlığı (kg olarak)'dır.**
- ▶ Hesaplamada önce ağırlığın karesi ve bunun sonra küp kökü alınır; daha sonra da K ile çarpılıp 100'e bölünerek yüzey alanı bulunur.

- Denemelerde insanlara anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal yönden daha yakın hayvan türlerinin kullanılması büyük önem taşır; insanların vücudunda kimyasal maddelerin hareketi ve vücudun bu maddelere tepkisinin bu türden hayvanlara yakın veya çok benzer olduğu kabul edilir. Bundan dolayı, gerek zehirlilik denemeleri ve gerekse ilaç, zehir vb madde kalıntılarının değerlendirilmesi, birisi kemirici hayvanların temsilcisi olan **sıçan** ve diğeri de memeli hayvanların temsilcisi olan **köpeklerde** yapılır; yukarıda belirtildiği gibi, bazı özel inceleme veya denemeler için diğer hayvan türlerinden de yararlanılır.
- Böylece, kimyasal maddelere **benzer** cevap veya tepkiler verdiği kabul edilen birden çok deney hayvanı türünde belirlenen ortak etkiler esas alınmak suretiyle insanlara yönelik değerlendirmeler yapılabilir.

- Zehirlilik denemelerinde, aynı veya farklı türden hayvanlarda, aynı veya benzer fizyolojik görevlere ve biyokimyasal-metabolik özelliklere sahip olan hücrelerin, belli bir maddeye karşı **aynı ya da benzer** tepki verecekleri kabul edilir; bu durumun tersi de doğrudur. Ve bu denemelerden elde edilen benzeri sonuçlarla insanlarda da karşılaşılabileceği kabul edilir. Yalnız, insanları kimyasal maddenin olabilecek her türlü olumsuz etkisine karşı korumak için, deney hayvanlarından elde edilen verilere bir **güven faktörünün eklenmesi** bir öngörü olarak dikkate alınır. Burada, hayvanlardan elde edilen sonuçların insanlara uyarlanması yararlanan bazı terimler ve konular kısaca incelenecektir.

► **Etkisiz düzey veya miktar**

- Bir ilaç vb maddenin hedef yapı veya sistemde herhangi bir etkiye ya da uyarıya yol açılabilmesi için bir uyarı eşik değeri veya miktarı vardır; bunun altındaki düzey veya miktarlarda etkiye ya da uyarıya yol açılamaz. Yani, bir maddenin bir yapıda etkiyi başlatması ve sürdürmesi için ortamda **belli bir düzeyde ve belli bir süreyle bulunması gerekir.**
- Genel bir kural olarak, bir etkinin başlatılabilmesi için ortamda bulunması gereken ilaç vb madde miktarı hedef nokta veya hücre başına ortalama 4×10^4 moleküle eşdeğerdir; veteriner hekimlikte kullanılan maddelerin çoğunun molekül ağırlıkları genellikle **küçük** olduğu için, bu sayı daha da büyüktür.

- ▶ İşte, herhangi bir maddenin etkisiz miktarının (bu terim bazen görülebilir etkiye yol açmayan miktar "**NOEL**" olarak da ifade edilebilir) belirlenmesi gerekir; bu ise, deney hayvanlarında **en az 2 yıl** süreli denemelerin yapılmasını gerektirir. Bu süre esnasında veya sonunda:
- ▶ • Hayvanda zararlı etkiye yol açmayan,
- ▶ • Fizyolojik ve biyokimyasal olayların seyrini ve hızını etkilemeyen ya da değiştirmeyen,
- ▶ • Gelişme hızı, organ ve doku ağırlıklarında değişikliklere yol açmayan,
- ▶ • Hücrelerde enzimatik etkinlik veya yapısal bozukluklara sebep olmayan **en yüksek miktarı ifade** eder.
- ▶ Buradan elde edilen sonuçlara, daha sonra, **güven faktörü vb değerlendirmelerin ilavesiyle de insanlara** uygulanacak miktarlara veya tolerans değerlerine varılır.

- ▶ Besinlerde kalıntı halinde bulunan ilaç vb bir maddenin, ömür boyunca alındığında bile, tüketici sağlığı üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmaksızın, günlük olarak alınabilecek miktarını ifade eder; yani ömür boyu ortalama olarak alınabilecek miktarıdır.

▶ Uzun süreli yedirme denemelerinden elde edilen sonuçlara göre hesaplanır ve birimi **mg/kg c.a./ gündür**. İnsanlara uygulanmasında **100 güven faktörü** kullanılır.

**KABUL EDİLEBİLİR GÜNLÜK ALIM
(KGB):**

► **t-KGA miktarı=Etkisiz miktar/Güven faktörü**

- Bu maddenin kendisine en duyarlı hayvan türü olan **sıçanlardaki** etkisiz miktarı yeme katılarak verildiğinde **100 ppm** olsun; bir sıçanın canlı ağırlığı ortalama **200 g** ve günlük yem tüketimi de **15 g** dolayındadır; bu durumda, 100 ppm miktarında A maddesi içeren yemi yiyen hayvanın vücuduna günde toplam **1.5 mg** (veya 1.5 mg/200 g ya da 7.5 mg/kg c.a.) miktarında madde girecektir; 100 güven faktörü dikkate alındığında, A maddesinin insanlar için t-KGA miktarı **0.075 mg/kg c.a./gün olarak** hesaplanır.

- ▶ WHO ve FDA karsinojen olmayan ilaç, besin katkı maddesi vb lerinin kalıntısıyla ilgili olarak güven faktörünün, en az 2 memeli olmak üzere biri kemirici olacak şekilde kronik yedirme ve ömür boyu denemelerinin sonucunda **1/100** olarak belirlemişlerdir.

- ▶ Bunun sebebi insanları en duyarlı hayvan türlerine göre o maddeye **10 kez** daha duyarlı ve insanlar arasında da **10 kata** varan oranda duyarlılık farkı bulunabileceğini (yani, $1/10 \times 1/10 = 1/100$) kabul etmektedirler.

GÜVEN FAKTÖRÜ

- ▶ **Bazı durumlarda güven faktörü 100'den küçük veya büyük olabilir.**
- ▶ Örg hayvan denemelerinde duyarlılık yönünden aralarında 10'dan fazla farkın bulunması veya maddenin çok küçük miktarlarda bile önemli bazı etkilerinin (karsinogenik etki gibi) bulunması halinde güven faktörü >100'dür.
- ▶ Şöyle ki, güven faktörü sarafloksasin için 17.000; flumekuın ve abendazol için 1000; imidokarb, gentamisin, levamizol ve seftiofur için 500; diminazen, moksidektin ve tiamfenikol için 200; klenbuterol, spiramisin ve kloramfenikol için 10'dur.

- ▶ Bu faktör teratojenik maddeler için **sınırlı** toleransın göz önüne alındığı durumda en az **1000** ve **ihmal edilebilir** toleransın dikkate alındığı hallerde ise en az **2000** olmalıdır.
- ▶ Penisilin gibi alerjik maddeier için bu faktör 5'dir. Güven faktörü, yukarıda belirtildiği gibi, KGA miktarının belirlenmesinde kullanılır.

- ▶ İlaç vb maddeleri, insan ve hayvanlar tarafından tüketilene kadar, besin, yem ve yem hammaddelerinde bulunmasına izin verilen **en fazla** kalıntı miktarını ifade eder

- ▶ Birimi: ağırlık/kısım esasına göre ppm , ppb, ppt olarak ifade edilir.
- TOLERANS DÜZEYİ (GÜVENLİ MİKTAR):**
- ▶ **Tolerans tipleri:**

- ▶ **1. Sınırlı tolerans:** ilaç vb maddelerin besin veya yemlerde bulunmasına izin verilen ölçülebilir kalıntı miktarını ifade eder.
- ▶ Sınırlı tolerans deney hayvanlarında gerçekleştirilen **kronik** yedirme denemeleri (kemiricilerde 2 yıl veya ömür boyu ve köpeklerde 6 ay ve daha uzun süreli ve teratojenik incelemelerde dahil , 3 nesil boyu üreme denemeleri) sonuçlarına göre belirlenir.
- ▶ 100 G Faktörü uygulanır
- ▶ Etlerde 100ppb ve sütlerde de 10ppb ve üzeri kalıntılar sınırlı toleransı ifade eder.

▶ 2. İhmal edilebilir tolerans:

- ▶ Zehirlilik açısından önem taşımayan ve en duyarlı analiz yöntemleriyle belirlenebilen en küçük kalıntı miktarına denir.
- ▶ Sıçan ve köpeklerde 90 günlük **subkronik** denemeler yapılarak yapılır ve
- ▶ GF 2000 kabul edilir.
- ▶ Etlerde 100ppb ve sütlerde de 10ppb ve üzeri kalıntılar ihmal edilebilir toleransı ifade eder.

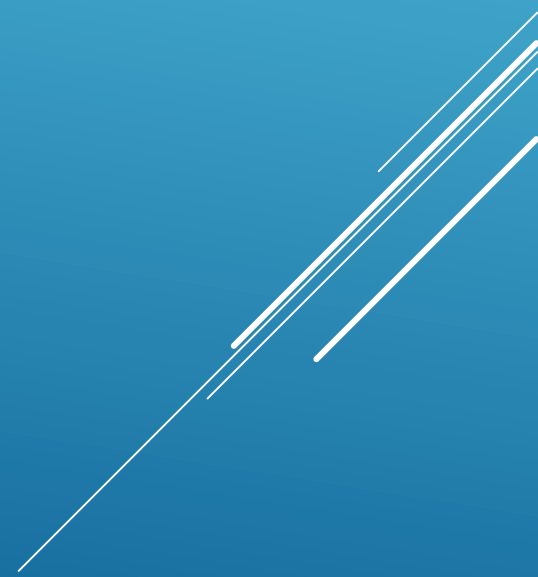
- ▶ **3. Sıfır tolerans:** Son derece zehirli ve karsinojenik maddelerin kalıntılarının yem ve besinlerde bulunmamasını ifade eder.
- ▶ **4. Geçici tolerans:** Yetkili kurum ve kurullar tarafından, eldeki bilgilere dayanarak , ilaç vb maddeler için , belli bir süreye sınırlı kalmak üzere , belirlenen ve elde edilecek yeni bilgilere göre değişiklik yapılabilecek toleransı ifade eder.

- ▶ **Bekletme süresi** :Bu terim, kasaplık hayvanların kesim öncesi bekletme süresi, süt hayvanlarında sütün veya kanatlılarda yumurtanın tüketilmeme, su ürünlerinde avlanmama ve arıların bal hasadı döneminde bal toplanmama süresini ifade eder.
- ▶ Bekletme süresini ilacın çeşidi, verilme yolu, farmasötik şekli, hayvanın türü ve sağlık – hastalık durumu etkiler. Bu süreler yasalarla Türk gıda kodeksinde belirtilmeyen ilaçlar için ette 28 gün, süt ve yumurta da 7 gün olarak belirlenmiştir.

- ▶ **Kesim öncesi bekletme süresi:** İlaç uygulamalarının durdurulması ile kasaplık olarak kesilmeleri için geçmesi gereken süreyi ifade eder.
- ▶ Belirtilen süre içerisinde yenilebilir hayvan doku ve organlarındaki ilaç vb madde ile önemli **metabolit** kalıntılarının tüketici sağlığı bakımından tehlike oluşturmayacak düzeye (tolerans düzeyi) indiği kabul edilir.

Bu ifade;

- ▶ Süt veya yumurtanın tüketilmeme süresi,
 - ▶ Bal hasadının yapılmama süresi,
 - ▶ Su ürünlerinin avlanmama süresi,
- gibi anlamlara gelir.



- ▶ Kalıntı doğrudan veya su ya da yeme katılarak verilen ilaç vb maddelerin hayvanların doku veya bunlardan elde edilen ürünlerde kalan ya da biriken

- ▶ **değişmemiş,**

- ▶ **metabolit,**

- ▶ **serbest veya bağlı haldeki**

İLAÇ KALINTISI VE BELİRLENMESİ
miktarını/miktarlarını ifade eder.

- ▶ Kalıntı denemelerinin başlıca **amacı**
- ▶ hangi şartlarda ve boyutlarda kalıntı durumuyla karşılaşılabileceğini ortaya koymak,
- ▶ insan sağlığını veya besin maddelerinin işlenmesini bozabilecek seviyenin altına inmesi için geçmesi gereken süreyi (kesim öncesi bekletme süresi, süt veya yumurtanın tüketilmeme süresi gibi) belirlemektir.

- ▶ İlaç kalıntılarının belirlenmesi esasta o maddenin kullanıldığı **hedef hayvanda/hayvanlarda** yapılır ve alınan plazma, doku ve organlardaki kalıntı miktarları fiziksel, kimyasal veya biyolojik metotlarla belirlenir.
- ▶ Kullanılan metotlar duyarlı, güvenilir ve tekrarlanabilir olmalıdır.

- Kalıntı belirleme veya izleme programlarının **ilk safhasını eleme metotları** (disk difüzyon metodu, İTK, enzim inhibisyon metodu, bağışıklık esaslı testler gibi) oluşturur. Burada elde edilen sonuçlar programın **ikinci safhasında resmi doğrulama metotlarıyla** (gaz kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, kütle spektrofotometresi gibi) doğrulanır ve kalıntı miktarı kesin olarak belirlenir.

- ▶ Kalıntı içeren besinlerin etkilerinin incelenmesi
- ▶ Ağızdan verilen kalıntı içeren besinlerin güvenliğinin belirlenmesi için yapılan çalışmalar maddenin değişmemiş veya metabolit halinde atılma durumuna göre farklıdır, ilk durumda araştırmacı doğrudan ilacın kendisini kullanırken, ikinci durumda besin maddesinde bulunan ana veya belirteç metabolit/metabolitleri kullanmak zorundadır.

- ▶ Metabolitin ortamdan ayırlamadığı veya sentezlenemediği durumlarda çalışma farklı bir metotla gerçekleştirilebilir; Böyle bir durumda incelemeye "relay" zehirlilik denemesi eklenir.
- ▶ Çalışma, birisi kemirici, en az 2 memeli türünde yapılır; madde ağız yoluyla ve genellikle **3-6 ay** süreyle verilir. Maddenin doğrudan kendisi veya meta boliti inceleniyorsa, seçilen dozlar zararlı etkilere yol açan ve açmayan miktarlarda olmalıdır. Çalışmanın klinik ve laboratuvar incelemeleri **kronik** denemelerde olduğu gibidir.

- ▶ Zehirli maddelerin etkilerini oluşturabilmeleri hedef noktalarda **belli yoğunluğun üzerinde** bulunmalarına bağlıdır.
- ▶ Zehirlerin kan veya plazmadaki düzeyleri ile diğer vücut kesimlerindeki (etki yerleri de dahil) **yoğunlukları arasında genellikle aynı yönde** bir ilişki vardır.

DÖZ YOGUNLUK VE DÖZ ETKİ İLİŞKİSİ

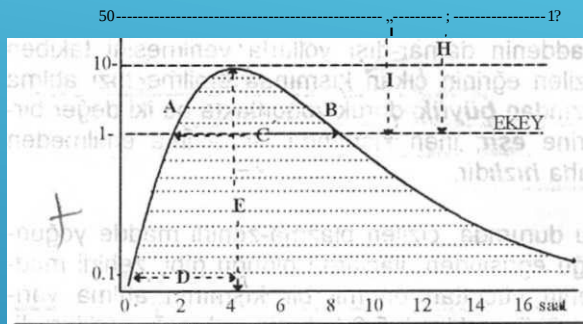
▶ Bir maddenin etki şiddeti etki yerindeki yoğunluğuna ve etki yerindeki yoğunluğu da maruz kalınan miktarı veya dozuna bağlıdır.

- ▶ Plazmadaki zehirli madde **yoğunluğu** başlıca uygulanan dozu, verilme yolu, maruziyet sıklığı, formülasyonu, emilme hızı, plazma ve doku proteinlerine bağlanması, dağılım, BT, atılma hızı gibi çok sayıda etkene bağlıdır.

- **Akut** zehirlenme denemelerinde olduğu gibi, zehirli maddenin tek seferde verilmesini takiben belli aralıklarla kan örnekleri alınarak, bunlardaki **zehirli madde yoğunluğunu zamana göre gösteren eğriye** kan yoğunluğu-zaman eğrisi adı verilir. Ölçüm plazmada yapılmışsa bu eğri plazma yoğunluğu-zaman eğrisi, serumda yapılmışsa serum yoğunluğu-zaman eğrisi diye bilinir.

**ZEHIRLI MADDE-KAN YOĞUNLUĞU
EĞRİSİ TEK SEFER MARUZ KALMA.**

- ▶ Maddenin kandaki (plazma veya serumdaki de o-labilir) yoğunluğunun zamana göre değişimini gös-teren bu **eğri uygulama yoluna göre değişkenlik** gösterir.
- ▶ Di.yolla uygulamalarda madde doğrudan sistemik dolaşıma girdiğinden, bu eğri dağılma ve atılma kısımlarından oluşur.

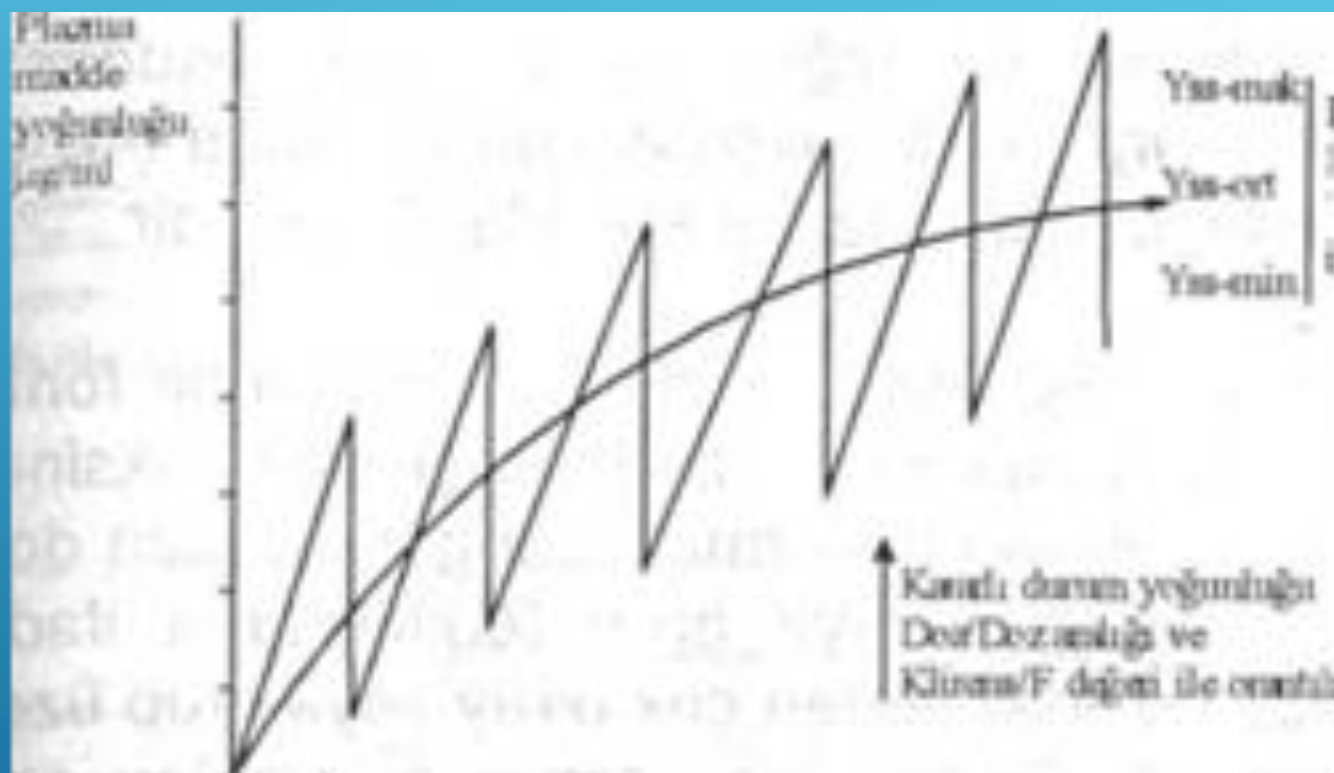


- ▶ çizilen plazma-zehirli madde yoğunluğu eğrisinden, ilaçlarda olduğu gibi, zehirli maddenin vücuttan önemli bir kısmının **atılma yarı-ömrünün** yaklaşık **5-6** katı süre alacağı görülür; diğer bir ifadeyle,
- ▶ yarı-ömrünün 2 katı bir sürede %75'inin,
- ▶ 4 katı sürede %93.75'inin,
- ▶ 6 katı sürede %98.44'ünün ve
- ▶ 10 katı sürede de %99.9'unun vücuttan atıldığı kabul edilir.

- ▶ **Tekrarlanarak maruz kalma:**
yapılan **subakut, subkronik ve kronik** zehirlenme denemelerinde hayvanlar zehirli maddelere tekrar tekrar maruz bırakılırlar.
- ▶ Böylece, sabit dozda ve tekrarlanarak verilme veya maruziyet durumunda, her seferinde emilerek dolaşıma giren madde miktarı **önceden vücutta kalan miktarlarına eklendiğinden**, plazmadaki yoğunluğu giderek yükselir.

- Öyle bir noktaya ulaşılır ki, burada belli bir zamanda (t aralığı) **vücuda giren ve vücuttan çıkan madde miktarları yaklaşık olarak birbirine eşitlenir**; ulaşılan plazma-madde yoğunluğuna kararlı **durum yoğunluğu (Y_{ss})** adı verilir.

- Genel bir kural olarak, tekrarlanarak maruziyet sırasında, bir maddenin plazma yarı-ömrünün 4-6 katı sürede %88-97'lik kararlı durum yoğunluğuna ulaşılır.



1 2 3 4 5 6 7 Zaman (Yararlanma)

Yasal+1,2

- ▶ Tekrarlanan doz-doz aralığı-yoğunluk ilişkisine bakılarak, bir maddenin hangi dozda kanda zehirli yoğunluğa ulaşacağı önceden kestirilebilir.
- ▶ Örg bir maddenin plazma yarı-ömrü doz aralığına eşitse, plazmada zehirli yoğunluğa ulaşılması 4üncü dozda sağlanabilir

- Buna karşılık, tek dozda zehirlenmeye yol açan ama bu doz bölünmüş halde tekrarlanarak verildiğinde etkili olmayan madde 2. dozda zehirli olur. Atılması hızlı maddeler tekrar tekrar verilse bile zehirlenme yapabilecek yoğunluğa ulaşamazlar.

- ▶ Herhangi bir maddenin dozunun artırılması, genel bir kural olarak, etki şiddeti ve süresinin de artmasına sebep olur.

- ▶ ancak bu artış dozdaki artışla **orantılı değildir**; yani, dozun 2 katı artırılmasıyla etki gücünün de 2 katı veya 4 kat artırılmasıyla da etki gücünün 4 katı artması beklenemez.

DOZ-ETKİ İLİŞKİSİ

- ▶ Böyle bir durum olsaydı, doz-etki eğrisinin düz bir çizgi olması gerekirdi.

- ▶ **Doz-etki ilişkisi iki şekilde değerlendirilebilir;**
- ▶ doz arttıkça etkinin şiddeti de artar (kademeli doz-etki ilişkisi)
- ▶ veya doz arttıkça belli nitelikte etkiye yol açılan hayvanların sayısı ya da oranı da artar (kuvantal doz-etki ilişkisi)



► Bu ilişkiye göre oluşan cevabın şiddeti hedef yapıda **işgal edilen reseptörlerin sayısıyla orantılıdır**

► Doruk değerde bir etkinin oluşması reseptörlerin tamamının kapatılmasının veya uyarılmasının bir sonucudur.

► Dolayısıyla, kademeli doz-etki ilişkisinden bir maddenin **etkinliğinin değerlendirilmesinde** yararlanır.

KADEMELİ DOZ-ETKİ İLİŞKİSİ

- Bu hep veya hiç prensibi olarak bilinir; buna göre, **bir maddenin belli miktardaki bir dozu bir etkiyi ya oluşturur ya da oluşturmaz.**

Diğer bir ifadeyle, bir doza karşı her birey cevap vermek veya vermemekle özelleşmiştir. Bu durumda doruk etkinin olduğu tek bir doz değeri vardır; yani,

KUVANTAL DOZ-ETKİ İLİŞKİSİ
maddenin akut zehirliliğiyle ilgili çalışmalarda kuvantal etki ölüm veya diğer herhangi bir etki olabilmektedir.

- Kuvantal doz-etki ilişkisi, kullanılan dozun bir fonk-siyonu olan kademeli doz-etki ilişkisinin aksine, herhangi bir etkiyi oluşturmak için gerekli olan doz yönünden **bireysel veya grup farklılıklarını** ifade eder; yani, bu ilişki birden çok birey veya grup üzerinde incelenir.

- ▶ Bunun için deney hayvanları eşit sayıdaki gruplara ayrılır ve her gruba önceden belirlenmiş ve artan miktarlarda deney maddesi verilir. Her grupta, önceki gruba göre kuvantal etkinin olduğu **ilave hayvan sayısı (ölen hayvan sayısı gibi)** belirlenir; **bu değer istenilen etkinin oluşması için o doza gerek gösteren hayvan sayısını verir.**
- ▶ istenen etki **ölüm** ise buradaki etkili doz **ÖD50'**dir.

Kuvantal-doz etki ilişkisi eğrinden bir maddenin

- ▶ etkisiz, etkili (ED),
 - ▶ zehirli (ZD),
 - ▶ öldürücü dozu (ÖD) veya öldürücü yoğunluğu (ÖY)
 - ▶ sağaltım indeksi,
 - ▶ Mutlak güven faktörü
- hakkında bilgi edinilebilir.

- ▶ **Öldürücü doz:** Bu amaçla en çok kullanılan doz birimi. ÖD50'dir; bu terim **denemeye alınan hayvanların %50'sinde tek dozda ve belli bir sürede (genellikle 24 saat) ölüme yol açacağı kabul edilen madde miktarıdır.**
- ▶ grafik (kuvantal doz-etki) veya matematik hesaplama metotlarıyla bulunabilir.

- ▶ Bu terim 1923'de Paul Ehrlich tarafından bildirilmiştir; **bir maddenin sağaltıcı etkisinin zehirli-zararlı etkisine oranını gösterir,**
- ▶ Si geniş anlamda zehirli etki oluşturan dozun istenen etkiyi oluşturan doza oranını ifade eder.
- ▶ Ayrıca, Si iki maddenin zehirliliğinin karşılaştırılmasında da kullanılır.

▶ Si uygulamada denemeye alınan hayvanların %50'sinde ölüm oluşturan dozun
SAĞALTIM İNDEKSİ (Sİ, Tİ)
%50'sinde sağaltım oluşturan doza veya

- ▶ zehirli doz 50'nin (ZD50) öldürücü doz 50'ye" (ÖD50) bölünmesiyle aşağıdaki gibi hesaplanır.
- ▶ $Sİ = \frac{ÖD50}{ED50}$ $Sİ = \frac{ZD50}{ÖD50}$

- ▶ **Aynı** etki çeşidini veya şeklini oluşturan maddeleri karşılaştırmak için yararlanılan bu terim, belli çeşitte veya şiddette etkiye (Örg, karaciğer hasarı, ÖD50 gibi) yol açan herhangi bir maddenin miktarı diğerine göre ne kadar küçükse o ölçüde etkili olduğunu gösterir.

- ▶ **ETKİ GÜCÜ** Kademeli doz-etki ve kuvantal doz-etki ilişkisine bakılarak, **zehirli maddelerin etki güçleri hakkında bir fikir edinilebilir.**

- ▶ Örg 10 mg morfinin Oluşturduğu ağrı kesici etkiyi
- ▶ 80-100 mg meperidin veya
- ▶ 1.5 mg hidromorfon oluşturabilmektedir;
- ▶ bu durum, ağrı kesici etkinlik-bakımından morfinin meperidinden 8-10 kez daha güçlü ama hidromorfondan 6.5 kez daha zayıf etkili olduğunu gösterir.