



TOKSİKOLOJİ I

DR. ÖĞR. ÜYESİ SONER METE



Toksikoloji

- Toksikoloji kelime anlamı olarak zehir bilimini ifade eder ve maddelerin canlı organizmaları üzerine istenmeyen, zararlı ve olumsuz etkilerini inceleyen bir bilim dalı olarak tanımlanır ya da kimyasalların zararsızlık sınırlarını belirleyen bilim dalıdır.
- Kimyasal maddeler (gıdalar dahil) ve radyasyon formunda fiziksel ajanlar gibi bütün yabancı maddeler yani ksenobiyotikler toksikolojinin ilgi alanına girer.





Toksikoloji Tarihçe

- M.Ö. 1500'lü yıllara ait Ebers papirüslerinde akonitin, opium, metaller (kurşun, bakır, antimon) dahil pek çok zehir ile ilgili bilgi bulunmaktadır.
- Roma imparatoru Nero' nun üvey babasının zehirli bir mantar olan Amanita phalloides ile ve üvey kardeşinin siyojenik glikozitler ile zehirlenerek öldürüldüğü bilinmektedir



- Kleopatra (M.Ö. 69 - 30) kobra yılanının zehiriyle intihar girişiminde bulunmuş ve ölmüştür.
- Socrates baldıran otu zehiri (poison hemlock) ile zehirlenerek öldürüldü (M.Ö. 403).
- Tıbbın babası kabul edilen Hipokrat (MÖ 460-377) birçok zehiri ve bunların tedavilerini tanımlamış, klinik toksikoloji prensiplerinden ilk defa bahsetmiştir.

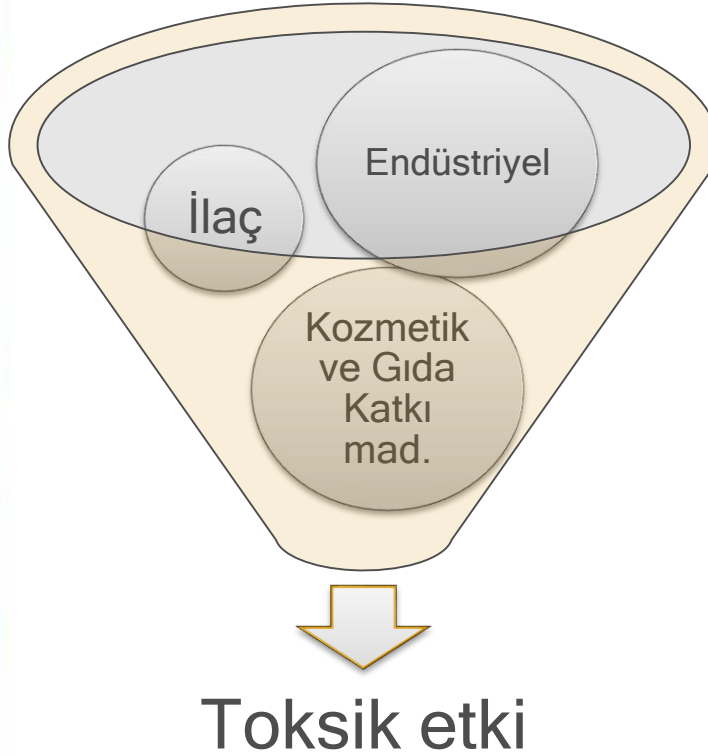


Toksikoloji Tarihçe

- Bonaventure Orfila (1787 - 1853)
 - Modern toksikolojinin babası
 - Doğal ajanların toksisitesi konusunda ilk ana kitabı yazmıştır
 - Otopsi materyalinin zehirlenmelerde delil olarak kullanılabileceğini ve bu amaçla kimyasal analizleri sistematik olarak ortaya koyan ilk toksikologtur
- Magendi (1783 - 1855) ve öğrencisi Claud Bernard (1813 - 1878)
 - Emetin, striknin ve siyanürün etki mekanizmalarını araştırmışlar
 - Karbonmonoksitin etki mekanizmasını
- Louis Lewin (1850-1929) farmakolojik ve toksikolojik mekanizmalar arasındaki farklılığı ilk olarak vurgulayan bilim adamı



Toksikolojiye Giriş



- Toksikolojinin Uğraşı Alanları
 - Zararlı etkenlerden korunmak
 - Olası riskleri belirlemek ve bilgilendirmek
 - Zehirlenmelerde yeni tedavi yaklaşımları geliştirmek



Hormonlar
Bazı aminoasitler
Vitaminler
Mineraller



Toksikolojiye Giriş

- Zehir=Toksin
- “ZEHİR” canlılığın başlamasıyla eşzamanlı ortaya çıkmıştır, çünkü ister tek hücreli, ister çok hücreli olsun, canlı organizma canlılığını sürdürebilmek için dış fiziksel ortamdan madde alışverişi yapmak zorundadır. Bu istemli eylem dışında kimyasal madde ya da fiziksel koşullara istem dışı maruziyet de söz konusudur.
- Çok geniş bir bakışla bu alışveriş ya da maruziyetin canlının aleyhine sonuçlanması durumu “**TOKSİSİTE**” olarak tanımlanabilir.
- Yaşam son derece dinamik ve faydacıdır. Bu nedenle organizma bir kimyasalla karşı karşıya kaldığında iki ana eğilimi vardır:





Toksikolojiye Giriş

- Zehir=Toksin

16. Yüzyıla Kadar

Günümüzde

ZEHİR

BESİN

İLAÇ

ETKİSİZ
&
YARARSIZ

KİMYASAL MADDE



Toksikoloji ile İlişkili Bilim Dalları





Toksikolojinin alt-bilim dalları

- **Çevre Toksikoloji (Ekotoksikoloji):** Çevre toksikolojisi, çevrede bulunan kimyasal maddelerin yayılımlarını ve canlılar ve ekosistem üzerindeki zararlı etkileri ile bu zararlı etkilerin önlenmesi konusunda çalışmalar yapan toksikolojinin alt dalıdır.
- **Besin Toksikolojisi:** Besinlerde bulunabilecek toksik maddelerin (siyanojenetik glikozitler, pestisit kalıntıları) biyolojik sistemlerdeki etkilerini araştırır.
- **Endüstriyel Toksikoloji:** İşyerlerinde çalışan kişileri maruz kaldıkları kimyasal maddelerin zararlı etkilerinden korumak için faaliyet gösteren toksikoloji dalıdır. Çalışma ortamındaki kimyasal maddelerin müsaade edilebilir düzeylerini belirler ve bunun takibini yapar.



Toksikolojinin alt-bilim dalları

- **Klinik Toksikoloji:** Zehirlenmelerde, zehirlenme etkeninin tanımlanması ve ölçümü, zehirlenen kişinin tanı ve tedavisinin düzenlenmesi ile ilgilenen toksikoloji dalıdır.
- **Forensik Toksikoloji:** Kimyasal maddelerin zararlı etkilerinin tıbbi ve yasal yönleri ile ilgilenir. Yasal amaçlarla toksikolojinin kullanımınıdır. Adli Toksikoloji olarak da adlandırılır. Günümüzde bağımlılık yapan maddeler de dahil olmak üzere adli tıbbın konusuna giren zehirlenme olaylarında analitik toksikoloji yöntemleri kullanılarak vücut sıvı ve dokularında yapılan analizler ile adalete ışık tutulmaktadır.



Toksikolojinin alt-bilim dalları

- **Biyokimyasal Toksikoloji:** Ksenobiyotiklerin toksikokinetik özelliklerini ve hücresel etkilerini (DNA, enzim gibi) belirlemek için in vitro ve in vivo araştırmaları yapan toksikolojinin alt dalıdır.
- **Analitik Toksikoloji:** Ksenobiyotiklerin kalitatif ve kantitatif tayinleri için analitik kimya yöntemlerini uygulayarak vücut sıvı ve dokularında analizini konu alan bilim dalıdır. Aletli analiz yöntemlerindeki hızlı gelişme çok küçük miktarların bile analizine imkan sağlamaktadır. Analitik toksikoloji yöntemleri toksikolojinin tüm alanlarında kullanılan yardımcı yöntemlerdir.

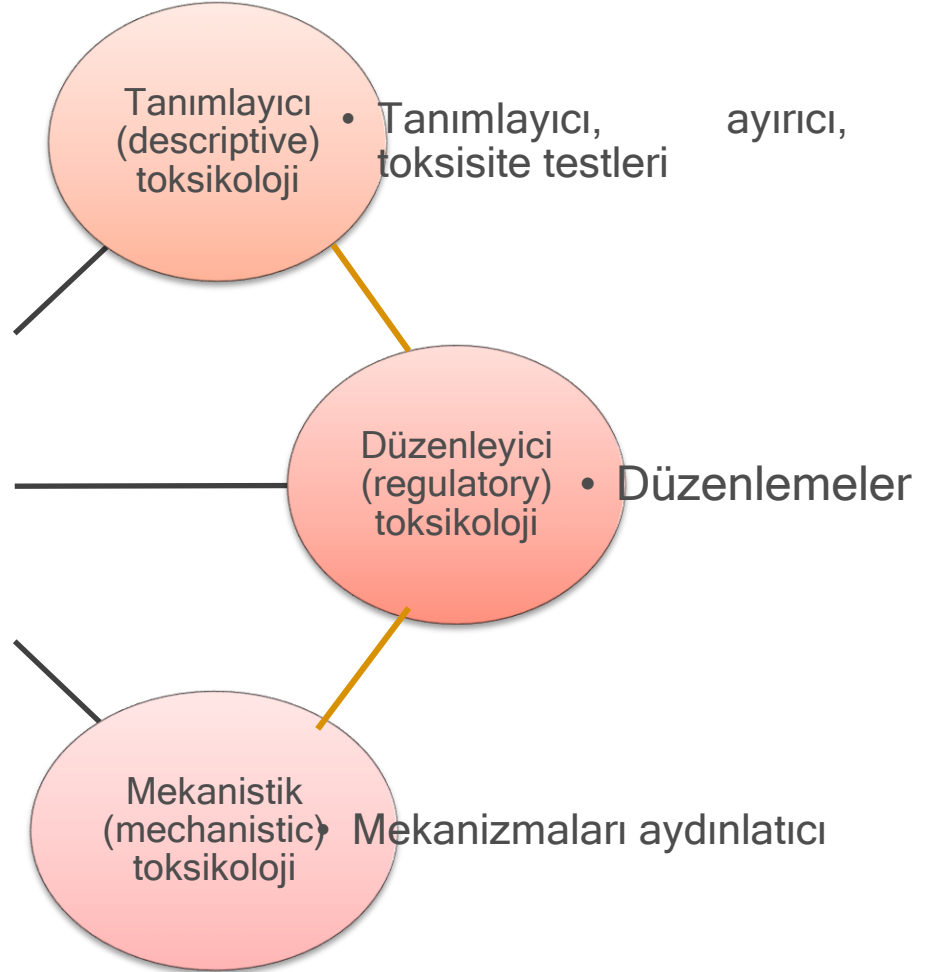


Toksikolojide Tanımlar

- **Endojen:** Bir organizmada üretilen veya ondan kaynaklanan.
- **Ekzojen:** Organizmada üretilmeyen dış kaynaklı.
- **In vivo:** Canlı varlık içinde anlamına gelen deyim. Organizmanın içinde gerçekleşen her türlü fizyolojik olay veya reaksiyon için kullanılır.
- **In vitro:** Organizma dışında yapay bir ortamda yapılan her çeşit deney ve araştırmaları ifade etmek için kullanılır.
- **Kalitatif:** Bir bileşiği oluşturan bileşen ya da elementlerin her birinin yapısının belirlenmesi.
- **Kantitatif:** Bir maddeyi oluşturan elementlerden her birinin doğasının ve miktarının belirlenmesi.
- **Toksik:** Organizmaya girdiğinde hayati değişimlere neden olan maddelere denir. Vücutta farklı etkiler gösterebilir. Çeşitli etki mekanizmaları ile sağlığı bozar ve sonuçta canlıyı ölüme kadar götürür.



Toksikoloji





Toksikoloji

- **Mekanistik Toksikoloji**

- Canlı organizmalarda toksik etkilere neden olan kimyasalların tanımlanması için hücresel, biyokimyasal ve moleküler mekanizmaların anlaşılmasıyla uğraşır.
- Mekanistik uygulamaların çalışma sonuçları toksikolojinin pek çok alanında önemlidir.
- Mekanistik veriler daha güvenilir alternatif kimyasal dizaynı ve üretimi için gereklidir.

- **Tanımlayıcı Toksikoloji**

- Direkt olarak toksisite testleri ile ilgilenir. Güvenirlilik değerlendirmesi ve düzenlemeler için bilgi sağlar.
- Deney hayvanlarında yapılan toksisite testlerinin dizaynı ile insanda risk değerlendirmesine olanak verir.
- İnsanda istenmeyen etkileri sınırlar. Mekanistik toksikolojinin geliştirdiği hipotezlere katkıda bulunur.
- Mekanistik ve tanımlayıcı toksikolojinin düzenleyeci toksikolojide anahtar rolleri vardır.



Toksikoloji

- **Düzenleyici Toksikoloji**
 - Tanımlayıcı ve mekanistik toksikolojiye dayalı verileri kullanarak ilaç veya diğer kimyasallar için yasal düzenlemeler yapar.
 - **FDA- Food and Drug Administration**
 - Piyasada satılan ilaç, kozmetik ve gıda katkı maddelerinden sorumludur.
 - **EPA- Environmental Protection Agency**
 - Çevredeki insektisit, fungusit, rodentisit ve diğer kimyasallardan sorumludur.
 - **OSHA-Occupational Safety and Health Administration of the Department of Labor**
 - İşyerilerinde güvenli ve sağlıklı şartların olmasını sağlar.



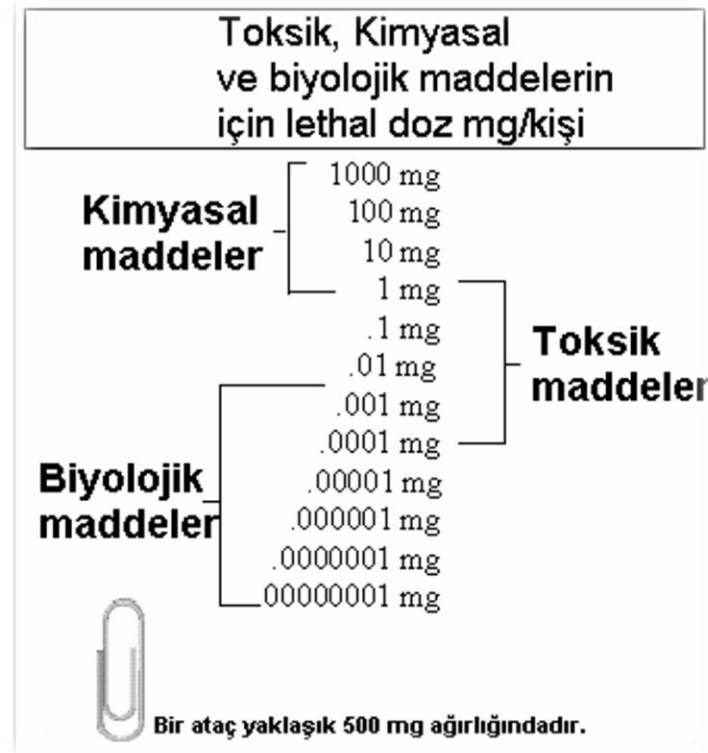
Toksikoloji

- **Toksikolojinin baslıca hedefleri**
- Çeşitli etkenlere bağlı toksik etkileri ortaya çıkarmak,
- Toksik etkilere ilişkin bilgileri artırmak amacıyla bilimsel araştırmalar yapmak,
- Çevremizdeki kimyasal etkenlerin toksik etki potansiyellerini araştırarak risk değerlendirmesi yapmak,
- Kimyasal maddelerin ve diğer toksinlerin zararlı etkilerini önlemek ve kontrol altına almaktır



Toksik Maddelerin Sınıflandırılması

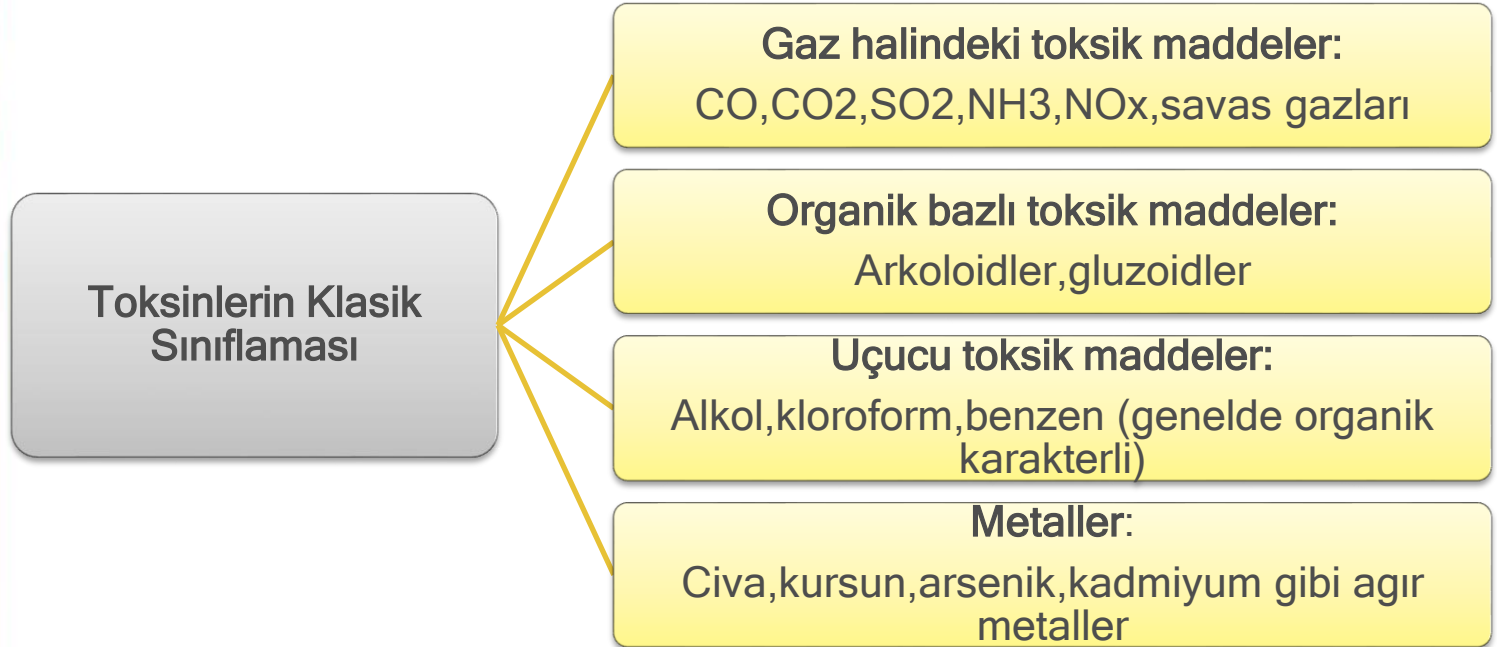
- Toksik maddelerin farklı şekilde sınıflandırılması yapılmıştır. Genel olarak toksik maddeler alınma şekli, tip, orijini, etkilerine göre sınıflandırılmaktadır.
- Bir maddenin hangi miktarda etkili olduğu o maddenin biyolojik, kimyasal yada toksik olarak sınıflandırılmasında önemlidir.





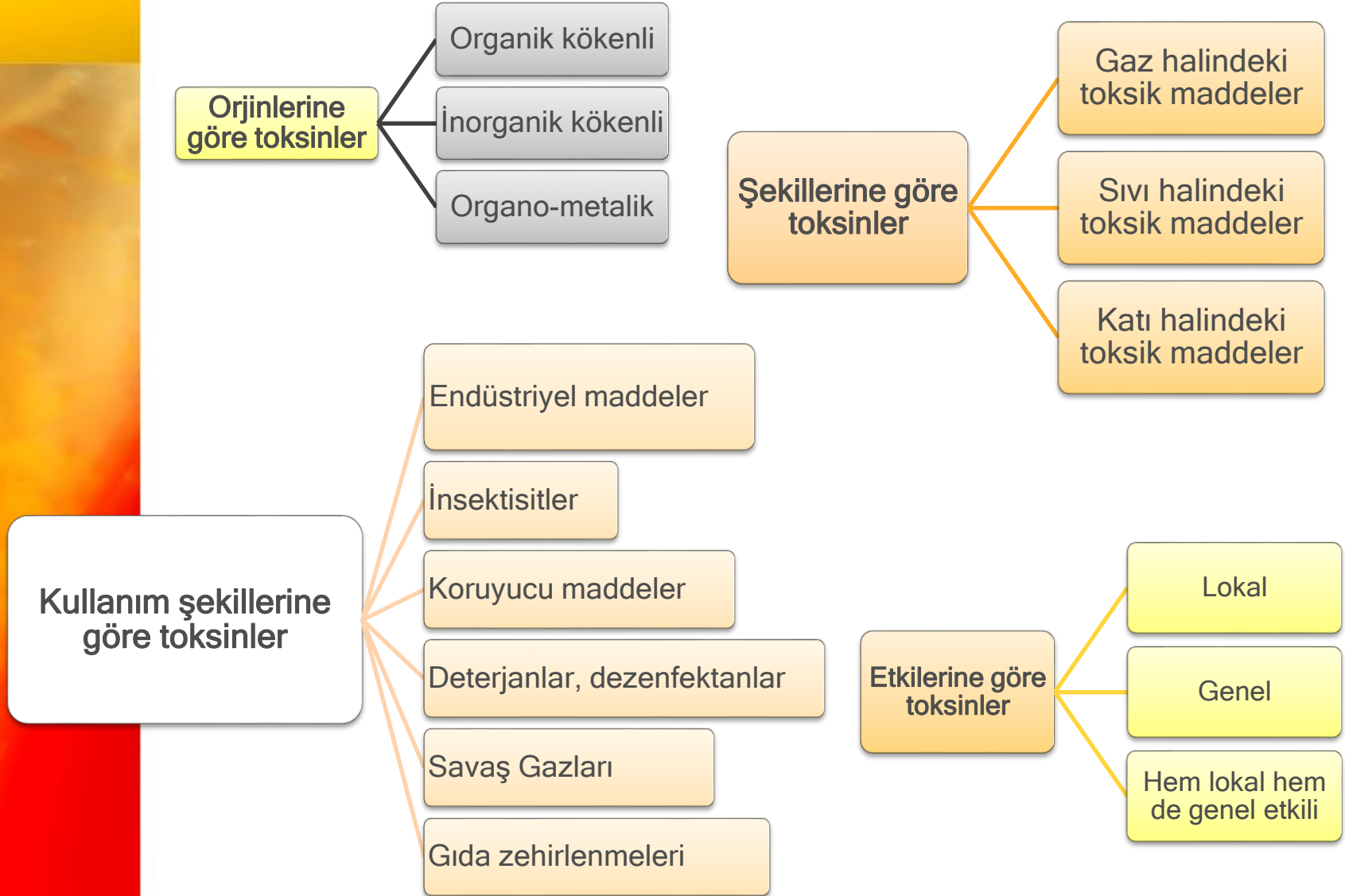
Toksik Maddelerin Sınıflandırılması

- Toksinlerin klasik sınıflandırılmasında amaca yönelik bir sınıflandırma yapılmıştır.
- Bu amaçla gaz halinde olan toksinler, organik bazlı toksinler, kolay uçabilen toksinler, metaller başlıkları altında toksinler sınıflandırılmıştır





Toksik Maddelerin Sınıflandırılması





Toksik Maddelerin Sınıflandırılması

- Maddenin üç halinde de toksinler bulunabilir.bunlar içinde en tehlikeli olanları sıvı ve gaz halinde olanlardır.
- Katı halde bulunan toksinler vücut alınması için için sıvı yada gaz formuna dönüşmeleri gerekir

Farmakolojik ve toksikolojik etkilerine göre

Endüstriyel MSS'ni uyarıcılar ve çarpıntılara sebep olanlar

MSS'ni baskı altına alanlar

Çevresel etkili sinir zehirleri

Protoplazma zehirleri

Kas zehirleri

Karaciğer zehirleri

Böbrek zehirleri

Solunum sistemi zehirleri

Göz zehirleri

Kan ve kan yapıcı organ zehirleri



Toksisite Oluşumunu Etkileyen Faktörler

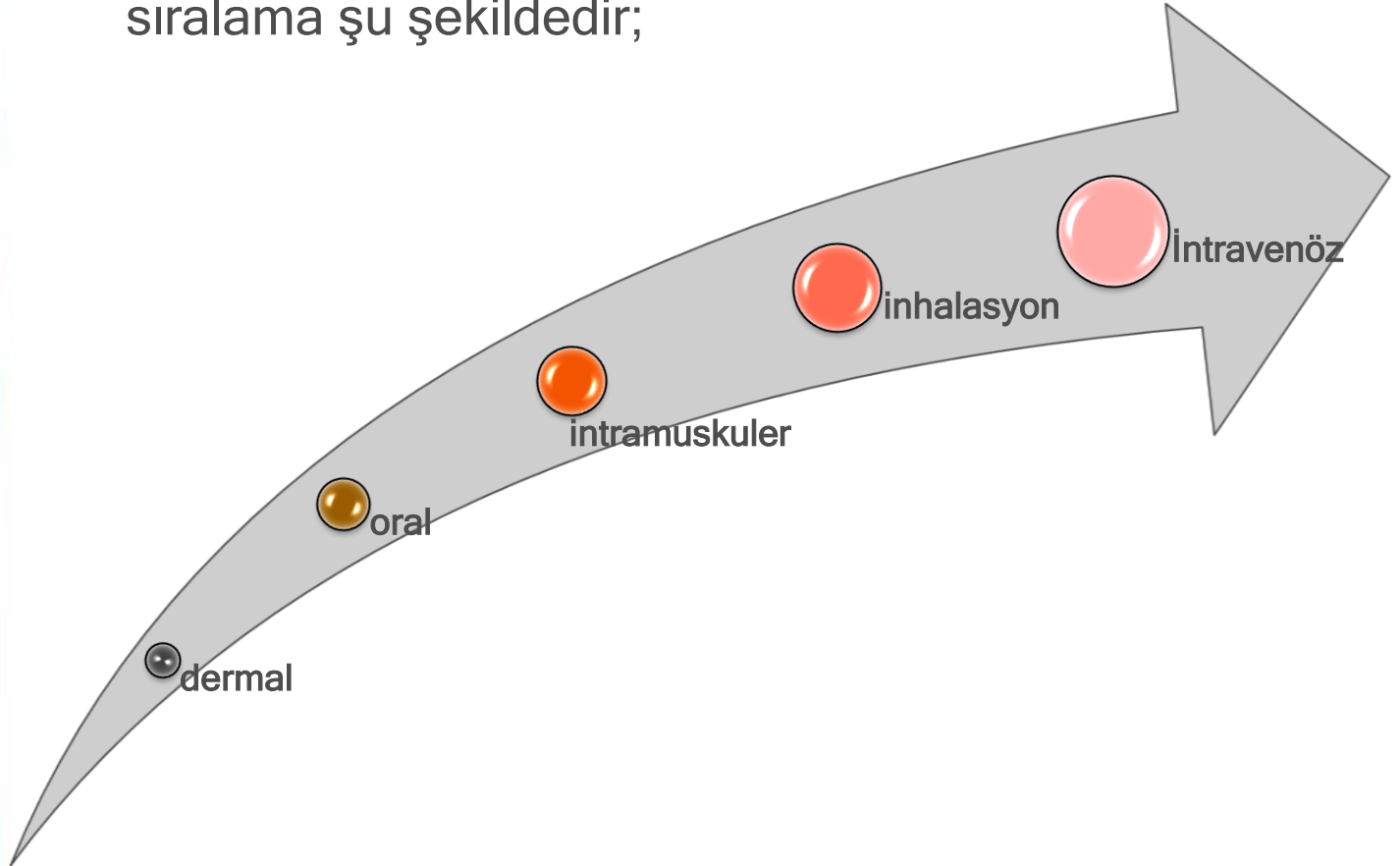
- Canlı organizmalara zarar veren mineral, bitkisel, hayvansal ya da sentetik maddeler toksik madde ve bu maddelerle organizmanın geçici ya da sürekli olarak bozulması **toksisite** (zehirlenme, intoksikasyon) olarak tanımlanmaktadır.
- Tüm ksenobiyotikler uygun yol ve uygun dozda canlı organizmaya verildiğinde toksik etki oluşturma potansiyeline sahiptir.
- Toksisite oluşumunu etkileyen faktörler;
 - 1. Temas Yolu
 - 2. Temas Süresi ve sıklığı
 - 3. Doz



Toksisite Oluşumunu Etkileyen Faktörler

❖ Temas Yolu

- Toksik maddelerin vücuda giriş yolları oral, inhalasyon, dermal ve paranteral yollardır. Toksik maddeler genel olarak en hızlı etkiyi intravenöz yol ile vücuda alındıklarında meydana getirirler. Diğer giriş yolları için sıralama şu şekildedir;





Toksisite Oluşumunu Etkileyen Faktörler

❖ Temas Süresi ve Sıklığı

- Toksik maddeler ile meydana gelen zehirlenmeler, toksik maddeye maruz kalma süresi ve sıklığına bağlı olarak;
- a. **Akut toksisite:** ksenobiyotiğin toksik dozuna bir kere veya 24 saatten az bir süre içinde birçok kere maruz kalma sonucu meydana gelir
 - akut toksisite belirtileri kısa bir süre içerisinde ortaya çıkar
 - gecikmiş akut toksisite: Radyasyon
- a1. **Subakut toksisite:** 1 ay veya daha az süre içerisinde toksik etki oluşturabilecek miktarda ksenobiyotiğin vücuda girmesi ile oluşan toksisitedir
 - Pestisitlerin özellikle organik fosforlu insektisitlerin tarımda uygulanması sırasında



Toksisite Oluşumunu Etkileyen Faktörler

- **b. Kronik toksisite:** Vücutta birikme özelliğine sahip olan ksenobiyotiklere 3 ay veya daha uzun süre maruz kalma sonucu ortaya çıkan zehirlenmelerdir
 - Genel olarak bir maddenin vücuttan atılım hızı absorpsiyon hızına göre daha yavaş ise bu madde vücutta birikebilir bu duruma kümülasyon denir
 - endüstride kimyasal maddelere maruz kalan işçiler için önemlidir. Benzolizm, Silikozis, özellikle maden işçilerinde silikaya (SiO_2) kronik maruziyet sonucu görülen meslek hastalığı.
- **b.1.Subkronik toksisite:** Ksenobiyotiğe temas süresi subakut ile kronik süre (1 - 3 ay) arasındadır.



Toksisite Oluşumunu Etkileyen Faktörler

❖ Doz

- Toksisiteyi belirleyen temel faktördür. Bir maddenin ne kadar toksik olduğunu ifade etmek için yani toksisite derecesini ifade etmek için akut toksisite letalite birimi olan LD50 ifadesi kullanılır.
 - **LD50 (Letal Doz 50)**, solunum yolu dışında diğer tüm yollarla vücuda girerek etki gösteren katı veya sıvı haldeki kimyasal maddelerin belirli koşullarda bir kez verildiğinde bir gruptaki deney hayvanlarının % 50' sini öldüren dozunu ifade eder ve bu değer mg/kg olarak belirtilir.
 - **LC50 (Letal Konsantrasyon 50)**, LD50 solunum yolu ile vücuda girerek etkisini gösteren maddelerin akut toksisite ölçüsünü tanımlar. Belli koşullarda solunum yolu ile vücuda verildiğinde bir gruptaki deney hayvanlarının % 50' sini öldüren konsantrasyondur ve birim olarak ppm veya mg/mm³ olarak ifade edilir.



Toksik Etki Mekanizmaları

- ❖ Toksik etkiler, toksik madde ve/veya onların metabolitleri ile organizmanın belli yapıları arasında biyokimyasal etkileşim sonucunda meydana gelir.
- ❖ Toksik cevapların çoğu
 - ❖ Hücre ölümü
 - ❖ Kritik bir organın hasarı
 - ❖ Biyokimyasal
 - ❖ Fizyolojik dengenin bozulması şeklinde ortaya çıkabilir
- ❖ **Reversibl ve İrreversibl Toksik Etkiler**
 - ❖ Eğer organizma bu maddeye düşük konsantrasyonda ve/veya kısa süre maruz kalmış ise genelde **reversibldir**
 - ❖ Reversibl, geriye dönebilir, eski haline gelebilir.
 - ❖ ATP sentezinde azalma, protein sentezinde azalma, iyon konsantrasyon değişiklikleri





Toksik Etki Mekanizmaları

❖ Reversibl ve İrreversibl Toksik Etkiler

- ❖ Maddeye daha uzun süre ve/veya daha yüksek konsantrasyonlarda maruziyet sonucu **irreversibl** toksik etkiler meydana gelir
 - ❖ İrreversibl, geriye döndürülemez, değiştirilemez.
 - ❖ Karsinomalar, mutasyonlar, nöron hasarı ve karaciğer sirozu gibi etkiler irreversibldir.





Toksik Etki Mekanizmaları



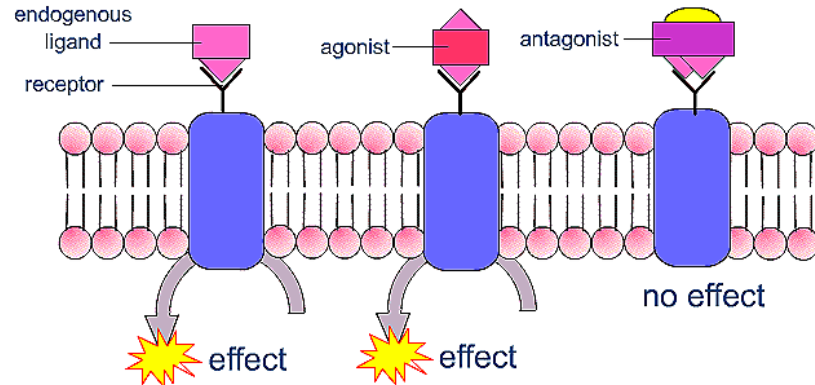


Toksik Etki Mekanizmaları

❖ Reseptörler ile etkileşme

- ❖ Reseptör Kavramı: Farmakolojide ilaç etkisinin açıklanması için kullanılan "reseptör" kavramı, toksik maddeler için de geçerlidir
- ❖ Reseptörler, plazma membranında, sitoplazmada veya çekirdekte yerleşim gösteren fiziksel veya kimyasal sinyallerin hücreye aktarımına aracılık eden makromoleküllerdir.
- ❖ Reseptörler, ilaçlara göre isimlendirilirler (morfin reseptörleri gibi).
- ❖ Reseptöre bağlanan ligand agonist veya antagonist olabilir. Agonist reseptörün fizyolojik fonksiyonunu indüklerken, antagonist ise reseptör fonksiyonunu bloke eder.

*Ligand, reseptöre
bağlanan
hücre dışında bir
bileşik*





Toksik Etki Mekanizmaları

❖ Reseptörler ile etkileşme

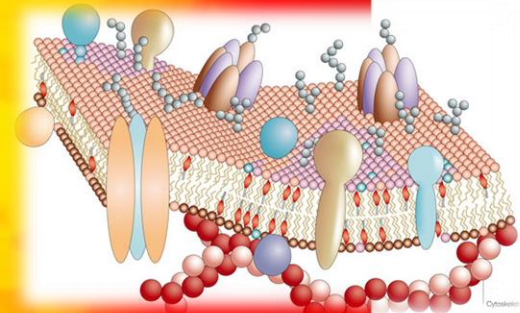
- ❖ Reseptörler etkileştiği toksik maddelere kimyasal yapı bakımından seçicilik gösterirler
- ❖ Birçok toksik madde yapısal olarak nörotransmitterlere benzediği için reseptörler ile etkileşebilir
- ❖ Örneğin zehirli bir mantar olan *Amanita muscaria*' da bulunan **muskarin**,
 - ❖ Asetilkoline yapıca benzeyen bir toksindir
 - ❖ Kolinerjik zehirlenme belirtileri (diyare, idrar çıkışında artma, miyozis, kolinerjik zehirlenme belirtileri (diyare, idrar çıkışında artma, miyozis, emezis, salivasyon..)





Toksik Etki Mekanizmaları

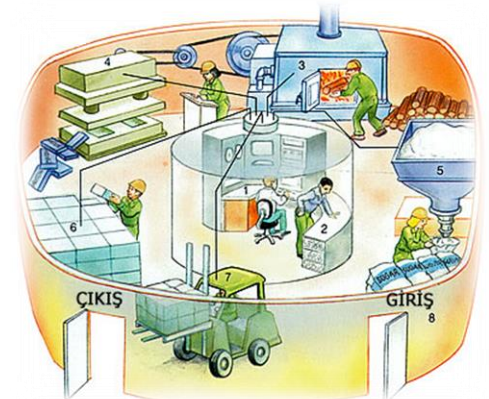
- ❖ **Membran Fonksiyonunu Etkileme,**
- ❖ Hücre membran bütünlüğünün bozulması farklı tipteki toksik maddelere maruziyet sonucu meydana gelebilir
- ❖ genel anestetikler ve diğer pek çok lipofilik madde hücre membranında birikir ve hücre içine oksijen ve glukoz taşıyan transport ile hücre içine girer, bu yüzden hücrelere oksijen ve glukoz taşınması azalır
- ❖ Membran ayrışması
 - ❖ Organik solventler ve deterjanlar ile temas sonucu
 - ❖ Civa ve kadmiyum iyonları fosfolipitler ile kompleks yapar ve membran yüzey alanını genişletir
 - ❖ Kuvvetli asit ve bazlar hücre membranlarındaki proteinlerin denatürasyonuna yol açar
- ❖ Hücre membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak hücre fonksiyonu durur.





Toksik Etki Mekanizmaları

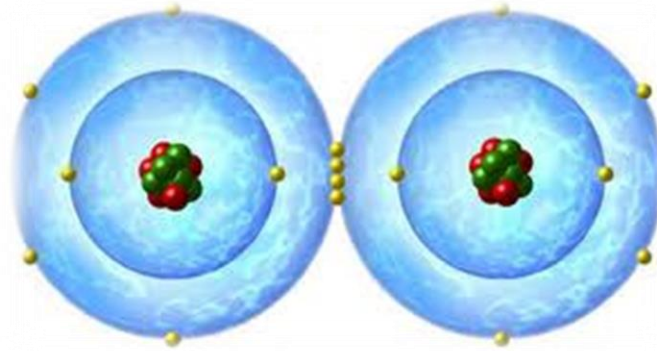
- ❖ **Hücresel Enerji Üretiminin Engellenmesi**
- ❖ Birçok ksenobiyotik toksik etkisini, hücresel enerji oluşumunu engelleyerek gösterir.
- ❖ ATP üretimi memeli hücrelerinde oksidatif fosforilasyon sayesinde gerçekleşir.
- ❖ Hemoglobindeki demir-2-iyonunun (ferro), nitritler gibi oksidan maddelerle demir-3-iyonuna (ferri) yükseltgenerek methemoglobin oluşturması dokulara oksijen taşınmasını engeller.
- ❖ Karbonmonoksit (CO) hemoglobindeki ferro kısmına bağlarak oksijenin yerini alır ve nitritler gibi dokularda oksijen yetersizliğine neden olur
- ❖ Siyanür, kükürt hidrojen ve sodyum azid gibi maddeler sitokrom oksidaz enzimini inhibe ederek, dokularda oksijen kullanımını engellerler.





Toksik Etki Mekanizmaları

- ❖ **Biyomoleküllere Kovalent Bağlanma**
- ❖ Ksenobiyotiklerin elektrofilik metabolitleri, nükleofilik gruplara kovalent bağlanarak onlarla irreversibl olarak reaksiyona girebilirler.
 - ❖ nükleofilik hedefler hücredeki protein, DNA ve lipit gibi makromoleküllerdir
- ❖ Proteinler ile toksik maddelerin etkileşmesi enzimin, taşıyıcının ve yapısal proteinin inaktivasyonuna neden olur
 - ❖ Karbonmonoksitin bir taşıyıcı protein olan hemoglobine bağlanması dokulara oksijen taşınmasının durmasına





Toksik Etki Mekanizmaları

❖ **Biyomoleküllere Kovalent Bağlanma**

❖ Toksik maddeler, enzimleri yarışmalı (kompetitif) veya yarışmasız (nonkompetitif) olmak üzere iki şekilde inhibe eder

❖ Yarışmalı inhibisyonda, substrata yapıca benzeyen toksik madde, enzimin aynı aktif bölgesi için substratla yarışır. Toksik madde enzim kompleksi eğer kovalent bir bağ değilse reversibldir.

❖ Örneğin karbamat grubu insektisitler asetilkolinesteraz enzimini reversibl olarak inhibe eder

❖ Yarışmasız inhibisyonda, toksik madde enzimin hidroksil (-OH), sülfidril (-SH), amino (-NH₂), imidazol gruplarına bağlanır. Bu durumda enzim normal substratı ile birleşse de enzim fonksiyonu durmuş olur. Yarışmasız inhibisyon çoğu kez irreversibldir

❖ Civa, arsenik, kurşun, bakır ve siyanür gibi çeşitli maddeler sülfidril grubu içeren enzimleri yarışmasız şekilde inhibe ederek toksik etki gösterirler. Organofosforlu insektisitlerde asetilkolinesteraz enzimini irreversibl olarak inhibe ederler



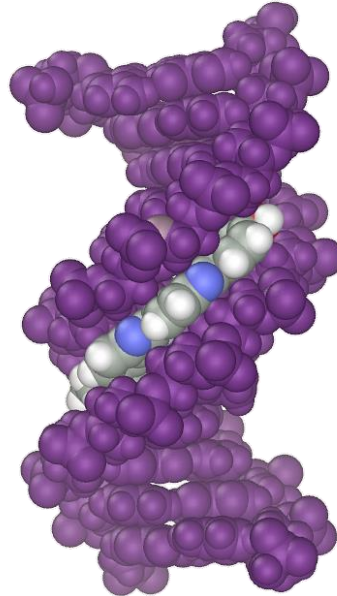
Toksik Etki Mekanizmaları

- ❖ **Biyomoleküllere Kovalent Bağlanma**
- ❖ Antimetabolitler: Enzimleri yarışmalı olarak inhibe eden kimyasal maddeler, organizmanın normal substratına yapı bakımından çok yakındır.
- ❖ "Antimetabolit" olarak tanımlanan substrata benzeyen (substrat analogu) bu maddeler enzimle birleşirler. Ancak bu enzimin kataliz ettiği normal biyolojik reaksiyonlar artık devam etmez. Böylece antimetabolitler, inhibe ettikleri enzimlerin yer aldığı metabolik prosesler zincirini bloke ederler
- ❖ Farmakolojide, antimetabolitler bazı bakteri cinsleri ve malign tümörlerin tedavisinde kullanılmaları ile önemli bir ilaç grubunu oluştururlar.
 - ❖ Antibakteriyel ilaç olarak kullanılan sulfanilamidler, p-aminobenzoik asit (PABA) ve folik asitin;
 - ❖ Antikoagülan olarak kullanılan kumarinler ise vitamin K'nın antimetabolitleridir



Toksik Etki Mekanizmaları

- ❖ **Biyomoleküllere Kovalent Bağlanma**
- ❖ Toksik maddeler (alkilleyici ajanlar gibi) ile DNA ve RNA arasındaki kovalent bağlanma kanser, mutasyon ve teratojenезise neden olabilir
- ❖ Sigara dumanında bulunan 3,4-benzapiren DNA'ya kovalent bağlanarak mutasyona neden olur ve karsinojenезisi indükler





Toksik Etki Mekanizmaları

- ❖ **Kalsiyum Homeostazının Bozulması**
- ❖ Hücresel kalsiyum homeostazı hücresel fonksiyonların yerine getirilmesi için oldukça önemlidir
- ❖ Ekstraselüler Ca^{+2} seviyesi sitoplazma konsantrasyondan 10 kat daha fazladır.
- ❖ Hücre içinde Ca^{+2} artışı hücreye potansiyel zararlı etkilere sahip çok sayıda enzimi aktif hale geçirir.
- ❖ Kalsiyumun aktive ettiği enzimler:
 - ❖ Fosfolipazlar (membran hasarına yol açar),
 - ❖ Proteazlar (membran ve hücre iskeleti proteinlerini parçalar),
 - ❖ ATP' azlar (ATP tüketilmesini hızlandırır),
 - ❖ Endonükleazlardır (kromatin parçalanması).
- ❖ Sitoplazmada Ca^{+2} artışı farklı mekanizmalar yolu ile meydana gelir
 - ❖ Kadmiyum ise mitokondriden Ca^{+2} saliverilmesi ile sitoplazmada Ca^{+2} 'un artmasına neden olur



Toksik Etki Mekanizmaları

- ❖ **Nonspesifik Toksik Etkiler ve Multipl Etki Yerleri**
- ❖ Bazı kimyasal maddeler, toksik etkilerini belirli etki yerlerinde seçici olarak göstermezler, bunun yerine yaygın olarak gösterebilirler.
 - ❖ Kuvvetli asit ve bazlar bütün canlı hücreleri tahrip ederler (hücre membranlarındaki proteinlerin denatürasyonu ve çökmesi ile)
- ❖ Bir kimyasal maddenin toksik etkisinde tek bir spesifik proses veya etki yeri belirtmek çoğu kez zordur
 - ❖ Siyanür; histotoksik etki ve kalsiyum iyonu homeostasisini bozarak etki toksik etki gösterir



Toksikokinetik

- ❖ **Toksikokinetik**, vücudun alınan toksik maddeyi nasıl ve ne ölçüde etkilediği sorusunun cevabı ile ilgilenir.
- ❖ Vücuda herhangi bir yol ile alınan toksik maddenin absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım hızı ile bu parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi toksikokinetiğin konusudur
- ❖ Toksik bir maddenin toksikokinetik profilini belirleyen 4 parametre vardır. Bunlar,
 - ❖ Absorpsiyon
 - ❖ Dağılım
 - ❖ Metabolizma (Biyotransformasyon)
 - ❖ Atılım (İtrah)



Toksikokinetik

❖ Absorbsiyon

- ❖ Toksik maddelerin vücut membranlarından geçerek kan dolaşımını girmesi absorpsiyon olayıdır
- ❖ Toksik maddelerin, toksik etkisini gösterebilmesi için belirli bir konsantrasyonda membranlardan geçip, etki yerine ulaşması gerekir.

❖ Toksik Maddelerin Absorpsiyonunu Etkileyen Faktörler

❖ Toksik maddenin veriliş (maruz kalma) yolu

- ❖ Toksik maddenin vücuda verildiği bölgedeki kan akımı, yüzey genişliği ve geçirgenliği ne kadar fazla ise absorpsiyon o kadar hızlı olur.

❖ Toksik maddenin dozu

- ❖ Toksik maddenin uygulandığı yerdeki konsantrasyonu ne kadar fazla olursa absorpsiyonu genellikle o kadar hızlı olur.

❖ Toksik Maddenin Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

- ❖ **Molekül büyüklüğü:** Molekülü büyük olan toksik maddelerin absorpsiyon hızı küçük moleküllü maddelere göre daha yavaştır
- ❖ Lipid çözünürlüğü (Lipofilite)
- ❖ İyonizasyon derecesi



Toksikokinetik

❖ Absorbsiyon

- ❖ Toksik Maddelerin Organizmadaki Absorbsiyon Yolları
 - ❖ Gastrointestinal Yolla Absorbsiyon
 - ❖ Toksik maddelere bağlı zehirlenmeler en çok ağız yoluyla meydana gelir
 - ❖ Toksik maddelerin midede daha kısa süre kalması midenin absorpsiyondaki etkinliğini kısıtlar
 - ❖ absorpsiyon yeri ince barsaklardır

❖ Gastrointestinal Absorbsiyonu Etkileyen Faktörler

- ❖ Molekül büyüklüğü, lipit çözünürlüğü.
- ❖ Midenin asit ortamına ve diğer pH' lara dayanıklılığı.
- ❖ Farmasötik şekiller
- ❖ Gastrointestinal kanalın boşalma zamanı
 - ❖ geciktiren durumlar, diyabet, ülser, gebelik, yaşlılık, çok sıcak besinler
 - ❖ hızlandıran durumlar, soğuk içecekler, hafif egzersiz, sağ yana yatma

❖ Enterohepatik Siklus

❖ Akciğerlerden Emilim

- ❖ 2 mikrometreden küçük olan toksik maddeler alveollere ulaşır absorbe olur
- ❖ Silikat, asbest ve kömür tozları gibi büyük maddeler üst solunum yollarında birikir (kistik fibrozis)

Fibrozis, bir organ veya dokunun normal bir bileşenini oluşturan fibröz dokunun aksine tepkisel bir mekanizma veya olaya bağlı fibröz doku oluşumu



Toksikokinetik

- ❖ **Dağılım**
- ❖ Kılcal damarlardan dışarı geçerek interstisyel sıvıya ve etki yerine dağılırlar
- ❖ Bazı toksik maddeler buradan hücre içine de girebilir.
- ❖ **Kandaki Dağılım**
 - ❖ Tüm ksenobiyotikler değişik oranlarda plazma proteinlerine bağlanarak etki yerlerine taşınırlar
 - ❖ Albumin, glikoprotein, immunglobulinler ve lipoproteinler
- ❖ **Dokulardaki Dağılım**
- ❖ Afinitelerinin fazla olduğu dokularda ksenobiyotikler birikir
 - ❖ **Kadmiyum** böbrek ve karaciğerde
 - ❖ **Flor, kurşun, tetrasiklinler** kemikte
 - ❖ **İyot ve iyodürler** tiroid bezinde
 - ❖ **Arsenik** saç, kıl, tırnak gibi keratince zengin dokularda
 - ❖ **Karbonmonoksit** özellikle kandaki hemoglobinde
 - ❖ **Organofosforlu insektisitler** (lipofilik) yağ dokusunda



Toksikokinetik

- ❖ Dağılım
- ❖ Toksik Maddelerin Yeniden Dağılımı
 - ❖ Anorganik kurşun birikimi ve dağılımı
 - ❖ ilk absorpsiyonda kurşunun önemli bir kısmı hemen eritrositlerde, karaciğer ve böbreklerde toplanır
 - ❖ Bir ay kadar sonra ise, kurşun yeniden dağılılarak, kemik dokusundaki kristal yapıda kalsiyumun yerini alarak birikir (absorpsiyonun %90'ı)
- ❖ Özel Biyolojik Engeller
- ❖ Kan-beyin engeli birçok toksik maddelere karşı permeabilitesi (geçirgenliği) oldukça az bir sistemdir. Böylece birçok zehirlerin toksik miktarda merkezi sinir sistemine (MSS) geçmesi önlenmiş olur.
 - ❖ Lipidde çözünenler mss'ye girebilirler
 - ❖ İyonize maddeler ise kan beyin engelini aşamazlar
 - ❖ Organik metal bileşikleri (metil civa, trimetil kurşun gibi) anorganik metal iyonlarına göre (Hg^+ \ Pb^{+2} gibi) beyine çok daha kolay nüfuz ederler
 - ❖ Yeni doğanda henüz tam gelişmediği için toksik maddelere karşı daha duyarlıdır



Toksikokinetik

- ❖ Dağılım
- ❖ Plasental engel,
 - ❖ Zararlı maddelerin anneden fetüse geçmesini engellediği kabul edilmektedir
 - ❖ Fetüsün gelişmesi için gerekli birçok hayati maddeler (vitaminler, aminoasitler, bazı şekerler gibi) aktif transport sistemi ile plasentayı geçerler
 - ❖ birçok toksik madde de plasentayı basit difüzyon olayı ile geçerler. Bunun yanında;
 - ❖ virüsler (kızamıkçık virüsü gibi), hücresel patojenler (sifiliz mikrobu), antikor globulinleri ve hatta eritrositler fetüse ulaşabilirler
- ❖ Plasentanın toksik maddelere karşı koruyucu özelliği bazı faktörlere göre değişim göstermektedir
 - I. Plasentadaki biyotransformasyon mekanizmasının farklılığı
 - II. Plazma ile protein konsantrasyonu farkı nedeni ile plasentanın toksik maddeyi bağlama kapasitesinin düşüklüğü
 - III. Fetüs karaciğerinin bazı ksenobiyotikleri konsantre etmemesi (Örneğin kurşun fetüs beyninde anne beynine göre daha 90k birikir)



Toksikokinetik

- ❖ **Biyotransformasyon (Metabolizma)**
- ❖ Biyotransformasyon sonucunda toksik maddelerden etkisiz metabolitler oluşabildiği (detoksikasyon) gibi maddenin kendisinden daha toksik olan metabolitlerde meydana gelebilir (toksikasyon).
 - ❖ Metil alkol, alkol dehidrogenaz enzimi ile formaldehite, aldehit dehidrogenaz enzimi ile de formik aside metabolize edilir. Formaldehit retina hasarına ve formik asit asidoza neden olur.
- ❖ Enzim indüksiyonu sonucunda bu enzim tarafından inaktive edilen ksenobiyotiğin vücutta yıkımının artması sonucu etkinliği azalır.
- ❖ Enzim inhibisyonunda ise ksenobiyotiğin biyotransformasyonu azalır ve buna bağlı olarak etkinliği artar.
- ❖ Toksik maddeye bağlı toksisite gelişiminde, maddenin kısa sürede metabolize olup vücuttan atılması için enzim indüksiyonu istenen bir durumdur
- ❖ Ancak biyotransformasyon sonucunda toksik metabolit oluşuyorsa enzim indüksiyonu istenmez (Metil alkol metabolizması)



Toksikokinetik

- ❖ **Atılım (İtrah)**
- ❖ Atılım, kimyasal yapısı değişmiş veya değişmemiş ksenobiyotiğin çeşitli yollardan organizmayı terk etmesidir.
- ❖ Böbreklerden İtrah (Renal itrah)
 - ❖ **Glomerüler Filtrasyon**
 - ❖ Ksenobiyotiğin sadece serbest fraksiyonu glomerüler filtrasyona uğrar, albumin gibi plazma proteinlerine bağlı ksenobiyotik fraksiyonu ise glomerüler filtrasyona uğramaz
 - ❖ **Tubuler Salgılanma (Sekresyon)**
 - ❖ Proksimal tubulus hücreleri içinde asidik ve bazik ksenobiyotiklere özgü iki ayrı taşıyıcı molekül vardır
 - ❖ Anyonik maddeler anyonik taşıyıcıya karşı, katyonik maddeler ise katyonik taşıyıcıya karşı yarışirlar
 - ❖ **Tubuler Reabsorbsiyon**
 - ❖ Temelde atılımı azaltan geri emilim olaydır
 - ❖ Lipofilik ve asit özellikte ksenobiyotikler asit olan idrar pH' sindan dolayı non iyonize formdadır ve tubulustan geri emilirler
 - ❖ Akut zehirlenmelerde idrarın pH' sı ksenobiyotiğin bu özelliğine bağlı olarak asitleştirilir veya bazikleştirilir



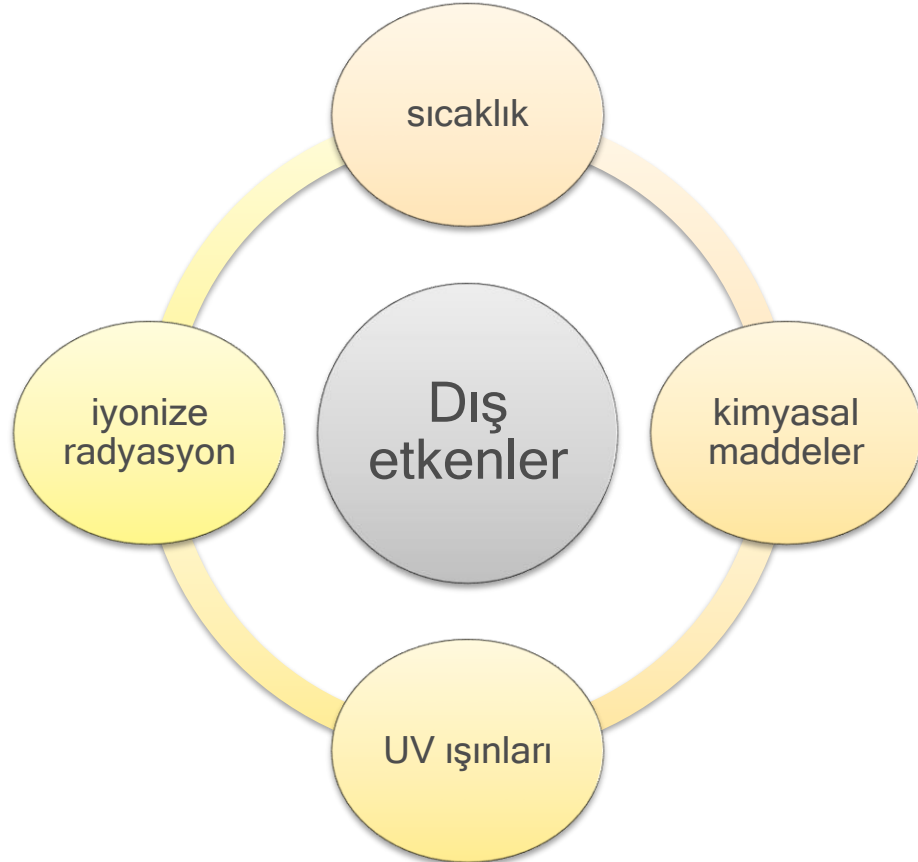
Toksikokinetik

- ❖ Atılım (İtrah)
- ❖ Safra Yoluyla İtrah
 - ❖ Böbrekten atılım kadar etkin bir yol değildir
 - ❖ Molekül ağırlığı 250 - 300 Dalton ve polar olan maddelerin renal atılımı azken safra yolu ile atılımı fazladır.
- ❖ Akciğerlerden İtrah
 - ❖ Geniş yüzey alanı oluşturmasından dolayı bu yol ile itrah çok hızlı gerçekleşmektedir
 - ❖ Solunum yolu ile atılan ksenobiyotiklere anestezi gazları, etilen, benzen, kloroform
- ❖ Diğer Atılım Yolları
 - ❖ İyot, brom ve lityumlu bileşikler tükürük yolu ile
 - ❖ Arsenik, iyot ve bromlu bileşiklerin atılımı ter yolu ile olur
 - ❖ Alkol, eter, diazepam, barbitüratlar süt içinde
 - ❖ Arsenik ve cıva gibi ağır metaller saç, tırnak ve deride depo edilip, bu yolla elimine edilirler.



Mutajenezis

- ❖ Genetik bilginin yapısında meydana gelen değişmelere **mutasyon** adı verilir. Meydana geldiği yerler;
- ❖ DNA bazları,
- ❖ Genler,
- ❖ Kromozomlar
- ❖ Total genom düzeyinde





Mutajenezis

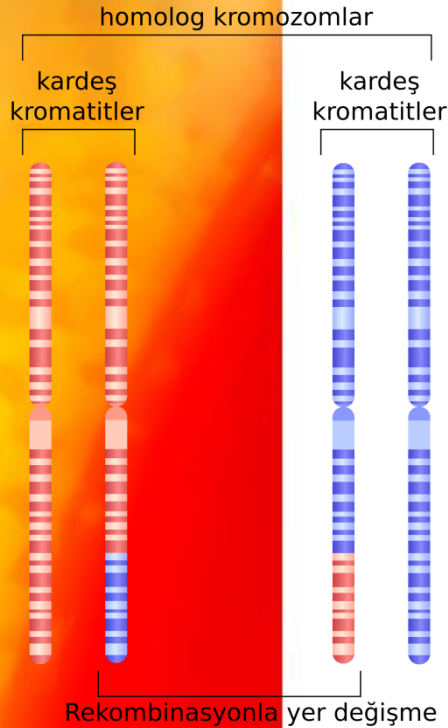
- ❖ Memeliler ve diğer birçok çok hücreli canlılarda somatik hücreler ve eşey (germ) hücreleri olmak üzere iki tip hücre bulunur
 - ❖ Somatik hücrelerde gelişen genetik hasar mitoz bölünme sırasında yavru hücrelere nakledilebilir, ancak oluşan mutasyon gelecek nesillere aktarılamaz.
 - ❖ Eşey hücrelerinde meydana gelen mutasyonlar sonraki nesillere aktarılarak yavrularda genetik hastalıklar, konjenital malformasyonlar ve birçok genetik bozukluğun görülmesine neden olur.
- ❖ Mutasyon Tipleri ve Oluşum Mekanizmaları
 - ❖ **Nokta mutasyonlar (Gen mutasyonları)**
 - ❖ DNA üzerindeki bazlarda veya genlerde ortaya çıkan küçük değişimlerdir
 - ❖ **Kromozomal aberasyonlar**
 - ❖ Kromozomlarda meydana gelen kırılmalar, silinmeler, değişimler ve yeniden düzenlemeler sonucunda ortaya çıkar.
 - ❖ Kromozomal aberasyonların çoğu hücrenin ölümüne neden olur



Mutajenezis

❖ Genomik mutasyonlar

- ❖ Genom mutasyonları kromozom sayısının değişmesine veya kromozom yapısının bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar
- ❖ Kromozomun homologları ayrılamaz ve yavru hücrelerden birinde 24, diğerinde ise 22 kromozom bulunur
- ❖ 24 kromozom içeren bu hücre 23 kromozomlu normal bir hücre ile birleşirse bu durumda kromozom sayısı 47 olan bir yavru meydana gelir
- ❖ İnsanlarda anöploidi görülme sıklığı oldukça yüksektir
- ❖ 21. kromozoma bağlı olarak Down sendromu
- ❖ 13. kromozoma bağlı olarak Patau sendromu (beyin ve yüze ait anomali)
- ❖ 18. kromozoma bağlı olarak Edward sendromu (el ve ayak anomalileri, konjenital kalp hastalıkları)





Karsinojenezis

- ❖ **Kanser**, genetik yapısı değişmiş anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve yayılması ile belirgin bir durumdur.
- ❖ Genel olarak "karsinojen" terimi, biyolojik sistemlerde kanser oluşturan herhangi bir etken için kullanılmaktadır
- ❖ Kimyasal karsinojenler ise spesifik toksik etkilerini insan ve hayvanlarda kanser oluşturarak gösterirler. Bu olaya "kimyasal karsinojenezis" denir
- ❖ Kontrolsüz bir biçimde büyüyen bu dokulara tümör (**neoplazma**=neo:yeni, plask:büyüme) adı verilir
 - ❖ benign (iyi huylu)
 - ❖ malign (kötü huylu)
- ❖ **Metastaz**, tümörün ilk oluştuğu dokudan farklı dokulara veya organlara yayılarak oralarda da gelişmesi durumudur
- ❖ iki tip neoplazma arasındaki en önemli fark, malign neoplazmaların metastaz yapabilmesi, benign neoplazmaların ise metastatik bir şekilde büyümemesidir



Karsinojenezis

❖ Kanser Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

❖ Genetik Faktörler

❖ Kromozom anomalileri de kanser gelişim riskini artırır, Down sendromlu kişilerde akut lösemi gelişim riski 12-20 kat daha fazla

❖ Yaş

❖ Retinoblastoma ve nöroblastoma gibi bazı tümörler çocuklarda görülür

❖ Çevresel Faktörler

❖ Sigara dumanı, hava kirliliği, çalışma ortamında maruz kalınan kimyasal maddeler, radyasyon gibi birçok çevresel faktör kanser gelişim riskini artırır

❖ Coğrafi Faktörler

❖ Örneğin Japonya'da yaşayan Japonlarda kolon ve göğüs kanseri gelişme riski düşük iken, Amerika'ya göç etmiş Japonlarda risk diğer Amerikalılar düzeyindedir.



Karsinojenezis

❖ Kanser Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

❖ Beslenme

- ❖ Besinlerle alınan maddeler kanser riskini artırabilir. Örneğin fazla yağlı beslenme kolon, göğüs ve muhtemelen prostat kanseri gelişim riskini artırır
- ❖ Aşırı alkol tüketenlerde özofageal kanser gelişme riski yüksektir
- ❖ Mangalda pişirilmiş etler veya dumana maruz kalmış yiyecekler mide kanseri gelişim riskini artırır.

❖ İlaçlar ve Medikal Tedaviler

- ❖ Örneğin oral kontraseptifler göğüs kanseri gelişme riskini biraz artırır, ancak bu risk zamanla azalır
- ❖ Menopoz döneminde verilen östrojen ve projestin hormonları da (hormon replasman tedavisi) göğüs kanseri riskini artırır.
- ❖ Antikanser ilaçlarla ve radyasyonla kanser tedavisi yapılan insanlarda da yıllar sonra bu tedavilere bağlı ikinci bir kanser gelişme riski vardır.



Karsinojenezis

❖ Kanser Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

❖ Enfeksiyonlar

- ❖ Birçok virüsün insanlarda kanser gelişimine neden olduğu bilinmektedir
- ❖ İnsan papilloma virüsü (HPV) kadınlarda rahim ağzı kanserine
- ❖ Hepatit B ve C virüsleri karaciğer kanserine
- ❖ Mide ülserine yol açan *Helicobacter pylori* mide kanseri ve lenfoma gelişim riskini artırır

❖ İnflamatuvar Hastalıklar

- ❖ Ülseratif kolit kolon kanseri gelişimine neden olabilir



Karsinojenezis

❖ Karsinojenezisin Gelişim Evreleri

❖ Başlangıç Evresi

❖ hücrelerin karsinojenik etkene maruz kaldığı ve kanserli hücrelerin oluştuğu karsinojenezin ilk basamağıdır

❖ Kimyasal maddeler

❖ Başlatıcı maddeler nükleofilik özellikte

❖ DNA ile kovalent bağlar yapma özelliğine sahip

❖ DNA'da değişimlere yol açan

❖ Radyasyon

❖ Vücuda implante edilen yabancı cisimler

❖ Endoparazitler ve virüsler

❖ Gelişme Evresi

❖ Kanser hücrelerinin çoğalmaya başlayarak klinik veya patolojik olarak tayin edilebilen neoplazmaların oluşumuna yol açtığı fazdır

❖ Neoplazma oluşması için başlatıcı maddeye maruziyet şart değildir



Karsinojenezis

- ❖ Karsinojenezisin Gelişim Evreleri
 - ❖ İlerleme Evresi (Progression)
 - ❖ Başlangıç ve gelişme evrelerinden sonra görülen ve oluşan tümörün hastaya artan bir şekilde zarar vermeye başladığı evredir.
 - ❖ Tümörün, bulunduğu organın tamamına yayıldığı (invazyon) ve diğer organlara metastaz yaptığı evre ilerleme evresidir.



Karsinojenezis

- ❖ **Karsinojenik Maddelerin Sınıflandırılması**
- ❖ Karsinojenik maddeler genotoksik karsinojenler ve epigenetik karsinojenler olmak üzere iki temel grupta toplanır.
- ❖ **Genotoksik Karsinojenler**
 - ❖ Genotoksik karsinojenler DNA ile etkileşerek kalıtsal değişikliklere yol açan ve hücrede karsinojenezis prosesini başlatan elektrofilik özellikteki maddelerdir
 - ❖ Bu elektrofilik maddeler DNA, RNA ve proteinlerle kovalent bağlar oluştururlar.
 - ❖ DNA replike olmadan önce bu kovalent bağlar onarılmazsa, kanserin başlangıç evresi için gerekli olan bağlara bağlı mutasyonlar (silinme, çerçeve kayması veya nukleotid substitüsyonu şeklinde olabilir.) gerçekleşmiş olur
 - ❖ **Primer Karsinojenler:** Biyotransformasyon sonucu aktif metabolitlerine dönüşmeden direkt kanser oluşumunu başlatan bu tip elektrofil özellikteki maddeler
 - ❖ **Sekonder Karsinojenler:** Birçok kimyasal madde biyoaktivasyona uğrayarak karsinojenik özellik kazanır.



Karsinojenezis

- ❖ Karsinojenik Maddelerin Sınıflandırılması
- ❖ Epigenetik Karsinojenler: genetik materyalle etkileşmeyen, ancak oluşturdukları başka biyolojik etkiler sonucunda kanser gelişimine neden olan, hızlandıran veya kanser insidansını artıran maddelerdir.



Teratojenezis

❖ Teratojenezis embriyonik dönemde kusurlu organ ya da doku gelişimine bağlı olarak ağır şekil bozukluğu gösteren yavruların oluşması durumudur

❖ Doğum öncesi ve sonrasında görülen morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel anomalilere konjenital defekt denir.

Fiziksel etkenler
(UV ışını gibi)

Mikroorganizmalar

Teratojenezis gelişimi nedenleri

Beslenme eksikliği

Kimyasal maddeye maruziyet

maruz kalınan kimyasal madde genetik materyalde değişikliğe yol açarak teratojenik etki göstermişse bu etki kalıtsal olur

toksik etki sadece embriyonik somatik hücrelerde olursa teratojenik etki sadece o bireyde ortaya çıkar, kalıtsal olmaz.



Teratojenezis

❖ Teratolojide Genel Prensipler

- ❖ Duyarlı Dönemler (Kritik Periyod)
- ❖ Teratojenik etkinin ortaya çıkması teratojene embriyonik gelişmenin hangi döneminde maruz kalındığına bağlıdır
- ❖ Embriyonik gelişim; embriyonun büyüklüğü, biyokimyası, fizyolojisi, yapısı ve fonksiyonlarındaki değişimlerle karakterizedir
- ❖ Embriyon/fetüs gelişim sürecinin farklı dönemlerinde teratojenik maddelere duyarlılık gösterir. Bu duyarlı dönemlere **kritik periyod** denir



Teratojenezis

❖ Teratolojide Genel Prensipler

- ❖ İnsanlarda gebeliğin ilk 21 gününde maruz kalınan toksik maddelerin oluşturduğu toksik etkiler ya embriyonik regülasyon mekanizmaları ile ortadan kaldırılır ve yavruda herhangi bir zarar oluşmaz ya da embriyo ölür
- ❖ 21 ile 56. günlerin arasındaki dönem organların oluştuğu organojenez dönemidir. Bu dönemde teratojenik maddeye maruz kalınması durumunda maddenin alındığı günde hangi organ oluşuyorsa o organda defekt (arıza) gelişir
- ❖ Örneğin gebeliğin 20-36. günleri arasında teratojenik etkili bir ilaç olan **talidomitin** kullanılması durumunda kulak anomalileri (kulakların gelişmemesi), baş parmaklarda anomaliler ve fokomeli (kol veya bacakların gelişmemesi) gibi malformasyonlar ortaya çıkar.



Madde Bağımlılığı ve Doping

- ❖ Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ-WHO) göre madde bağımlılığı,
 - ❖ Psikotrop madde ile santral sinir sistemi (SSS) arasındaki etkileşmeden doğan
 - ❖ Maddenin keyif artırıcı psişik etkilerini duyumsamak
 - ❖ Yokluğunun vereceği huzursuzluktan kaçınmak için devamlı olarak madde alma isteği ve davranışsal reaksiyonlarla karakterize bir durumdur.
- ❑ Madde bağımlılığında,
 - ❑ Kişinin günlük aktiviteleri içinde öncelik sırasını değiştirir
 - ❑ Daha evvelki etkinlik ve davranışların önüne geç
 - ❑ Yaşamını ve sağlığını olumsuz etkilemesine rağmen kişi madde kullanımına devam eder
 - ❑ Kullanılan maddenin dozu zaman içinde artar

Unutulmaması gereken nokta
madde bağımlılığının bir hastalık
olduğu ve bir hastalık gibi tedavi
edilmesi gerektiğidir

Psikotrop madde ya da psikoaktif madde, asıl olarak SSS' de etkisini gösteren ve beyin işlevlerini değiştirerek algıda, ruh halinde, bilinçte ve davranışta geçici değişikliklere neden olan kimyasal maddelerdir



Madde Bağımlılığı ve Doping





BAĞIMLILIĞIN NEDENLERİ

➤ İlacın Pekiştirici Yapması

➤ **Pozitif Pekiştirici:** Maddenin oluşturduğu keyif artması pozitif pekiştirici olarak adlandırılır

➤ Madde arayışı davranışına katkıda bulunan en önemli özelliktir

➤ Öfori anksiyeteyi giderme

➤ Zihinsel ve fiziksel aktivitenin artması

➤ **Negatif Pekiştirici:** Bağımlılık yapan maddenin kullanılmadığı durumlarda keyif duygusunda meydana gelen azalma durumudur.

➤ Maddeyi almaya devam eder

➤ Maddenin kesilmesine bağlı yoksunluk (abstinens) sendromu etkileri ortaya çıkar

Öfori, çoğu zaman abartılı şekilde kendini olduğundan daha iyi hissetme hali.





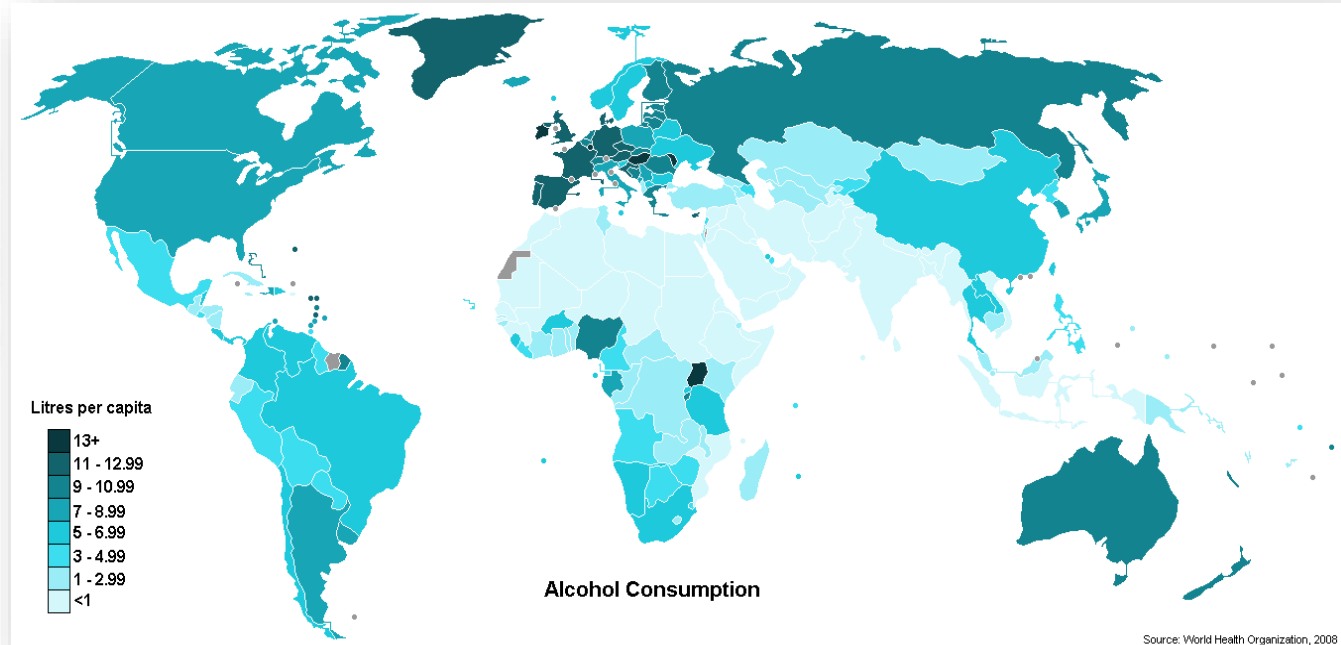
BAĞIMLILIĞIN NEDENLERİ

- **Bireysel Psikolojik Nedenler (Predispozisyon)**
- **Kişilik Yapısı:**
 - Güvensiz,
 - Yasaklara karşı gelme eğiliminde olan,
 - Kendinden başka kimseyi düşünmeyen,
 - Bağımlı kişiliğe sahip ve genellikle parçalanmış huzursuz ailelere sahip kişiler.
- **Genetik Polimorfizm:** Alkol metabolizmasından sorumlu olan aldehit dehidrogenaz II (ALDH2) enzim mutasyonu olan bireylerde
 - Enzim aktivitesinin az olması asetaldehit birikmesine neden olur
 - Asetaldehit birikimi sonucu yüzde kızarma, bulantı, baş ağrısı gibi etkiler görülür.
 - Bu kişilerde alkol suistimalinin görülme olasılığı diğer bireylere göre daha düşüktür
- **Alışkanlıklar:** Bireyde varolan diğer alışkanlıklar başka maddelerin suistimali için zemin hazırlayabilir.



BAĞIMLILIĞIN NEDENLERİ

- Toplumsal Nedenler
- Madde bağımlılığı genellikle bireylerin yaşadığı çevreye uyuma yönelik bir durumdur
 - Batı ülkelerinde içki tüketiminin fazla olması
 - Güney Amerika' da koka yapraklarının çiğnenmesinin bir gelenek olması (Yaprakları kokain ve başka maddeler taşır)
 - kişinin bağımlılık yapıcı maddeyi bulma olanağı
 - Madde kullanmanın güç ve üstünlük sağladığı ortamların da özellikle
 - Küçük yaşlardaki bireylerde etkin bir faktör olduğu





BAĞIMLILIK

- **Psşik bağımlılık**
- Bağımlılığın temel ögesidir ve maddenin pozitif pekiştiri yapmasına dayanır.
 - Madde kullanmaya devam etme arzusu
 - Maddeye karşı açlık ve özlem duyumsama
 - Psşik bağımlılık tek başına gelişebilir
 - Yoksunluk sendromuna neden olmaz
 - Şiddeti bireysel değişkenlik gösterir
- **Fiziksel bağımlılık**
- Negatif pekiştiriye dayanır
- Nadiren bireysel değişkenlik gösterir
- Reseptörlere davranışları açısından agonist niteliğindedir
 - Beyinde madde varlığında agonist etkinliği ile adaptif değişiklikler birbirini dengeler ve yeni bir homeostaz oluşur
 - Madde kesilirse agonist etki ortadan kalktığı için adaptif değişiklikler baskın duruma geçer ve adaptif değişiklikler yoksunluk sendromu şeklinde ortaya çıkarlar
- Fiziksel Bağımlılık Derecesini Etkileyen Faktörler
 1. **Doz:** Dozla fiziksel bağımlılık şiddetlenir. Ancak belli bir tavan değer vardır.
 2. **Kullanım süresi**
 3. **Kullanım sıklığı**





BAĞIMLILIK

➤ Bağımlılık tipleri

- **Morfin Tipi Bağımlılık:** Morfin, eroin (heroin, diasetilmorfin), kodein, metadon gibi opioid maddeler
- **Alkol Tipi Bağımlılık (Alkolizm)**
- **Barbitürat Tipi Bağımlılık:** Barbitüratlar ve benzodiazepinler
- **Tütün Tipi Bağımlılık:** Tekrarlayan sigara içme davranışı, artık nikotin bağımlılığı olarak tanımlanmaktadır
- **Amfetamin Tipi Bağımlılık:** Amfetaminler (D-amfetamin, metilamfetamin, metilfenidat, fenmetrazin, fenetilin gibi) öfori yapan, uykusuzluğa ve açlığa karşı dayanıklılığı arttıran ve iştahı azaltan psikostimülan maddelerdir.
- **Kokain Tipi Bağımlılık:** Kokain, Güney Amerika' da yetişen Erytroxylon coca adlı bitkinin yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir. Kokain sigara gibi içmek, intravenöz injeksiyon, burun ve ağız yoluyla kullanılır. Güçlü psikostimülan ve pozitif pekiştirici etkinliğe sahiptir.
- **Esrar Tipi Bağımlılık:** Kullanımı yasak olan maddeler arasında en sık suistimal edileni esrardır. Esrar Cannabis sativa (kenevir, kendir) bitkisinden elde edilir
- **Halusinojen Tipi Bağımlılık:** Halüsinojen maddelerin genellikle ilaç olarak kullanımı yoktur. Sadece psikoz oluştururlar, halusinasyon bunun belirtisidir
- **Uçucu Solvent Tipi Bağımlılık:** İnhalasyon anestezikleri, petrol ürünleri, toluen, zambak, tiner, LPG' nin oluşturduğu bağımlılık tipidir.



DOPİNG VE DOPİNG AMACIYLA KULLANILAN MADDELER

- Doping yapay olarak fiziksel ya da mental performansı arttırmak için uygulanan ve yasal olmayan bir prosedürdür

Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC) ise dopingi, sporcunun fiziksel ve/veya mental aktivitesini yapay bir şekilde arttırmak amacıyla, vücuduna yasak olan bir madde uygulaması ve kullanması olarak tanımlamaktadır.

Doping, sporun ruhuna aykırıdır, spor kamuoyunun güvenini zedeler ve sporcuların sağlığını tehlikeye atar.





DOPİNG VE DOPİNG AMACIYLA KULLANILAN MADDELER

- **Yarışma ve Yarışma Dışında Kullanımı Yasak Olan Maddeler**
 - Anabolik steroidler:
 - Testosteron türevleri
 - Hormon ve benzerleri:
 - Eritropoietin, büyüme hormonu, insülin
 - Beta-2-agonistler:
 - Salbutamol, terbutalin
 - Anti-östrojenik aktivite gösteren maddeler
 - Diüretik ve diğer siliciler:
 - Özel ağırlık gerektiren spor dallarında kullanılır.
- **Kullanımı Yasak Olan Yöntemler**
 - Oksijen transferini arttıranlar:
 - Kan transfüzyonu
 - Kimyasal ve fiziksel uygulamalar:
 - Kurallara aykırı olarak numuneye oynamak
 - Gen dopingi



DOPİNG VE DOPİNG AMACIYLA KULLANILAN MADDELER

- **Yarışmada Kullanımı Yasak Olan Madde Sınıfları Diğer kategorilere ek olarak,**
 - **Stimülanlar:**
 - Psikomotor Stimülanlar, Lokal Anestezikler (Lidokain, kokain), Sempatomimetikler
 - **Narkotik analjezikler:**
 - Ağrıya verilen yanıtı azaltırlar.
 - **Glukokortikosteroidler:**
 - Tedavi amacı ile kullanımı özel izin gerektirir ve belirli konsantrasyon aralığında
 - **Kannabinoidler:**
 - Bu maddeler psikomimetik etkinliğe sahiptir. Ancak performans artırıcı etkileri tam olarak gösterilememiştir (haşhaş, marihuanna)
- **Bazı Spor Dallarında Kullanımı Yasak Olan Madde Sınıfları**
 - **Alkol:**
 - Bazı spor dallarında sadece yarışmada yasaklanmıştır.
 - **Beta-blokörler:**
 - Bazı sporlarda sakinlik, gevşeme ve rahatlık kişiyi başarıya götürür. Bu ilaçlar fiziksel güç gerektirmeyen spor dallarında kullanılır