

İLAÇLARIN TOKSİK ETKİLERİ

03.05.2017

Doç. Dr. Sibel Özden
İ.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

1

PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN, APAP)

Karaciğerde metabolize olur:

- Glukuronid konjugasyonu (%40-67)
- Sulfat konjugasyonu (%20-46)

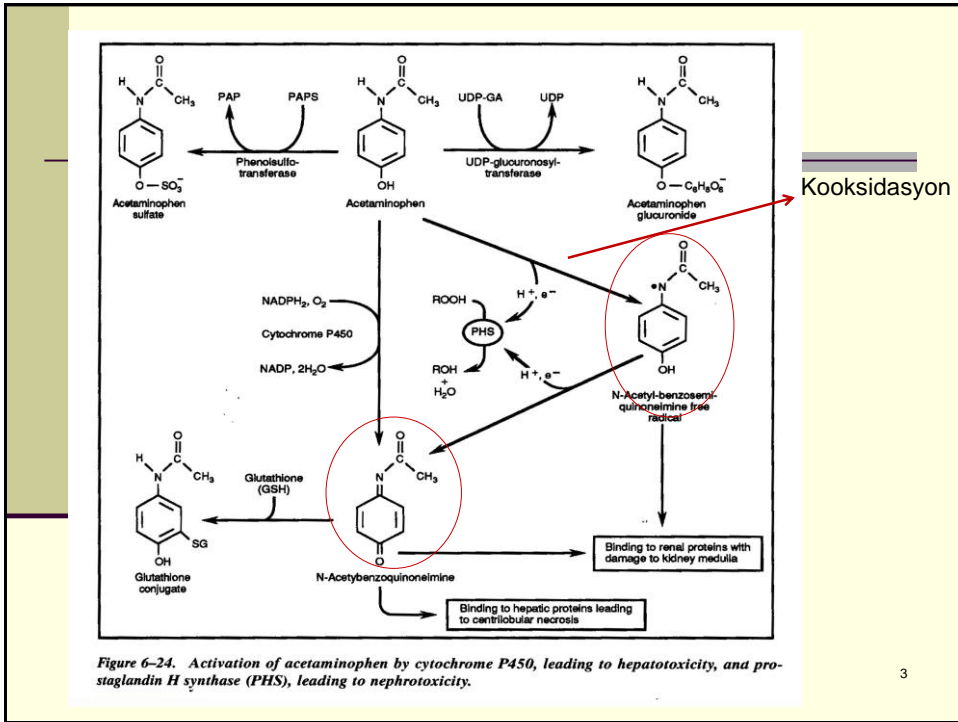
inaktif metabolitle idrar ile atılır.

- Değişmemiş APAP (%5)
- %5-15'i sit-P450 oksidazlar (**CYP2E1, CYP1A2**) ile okside olur,

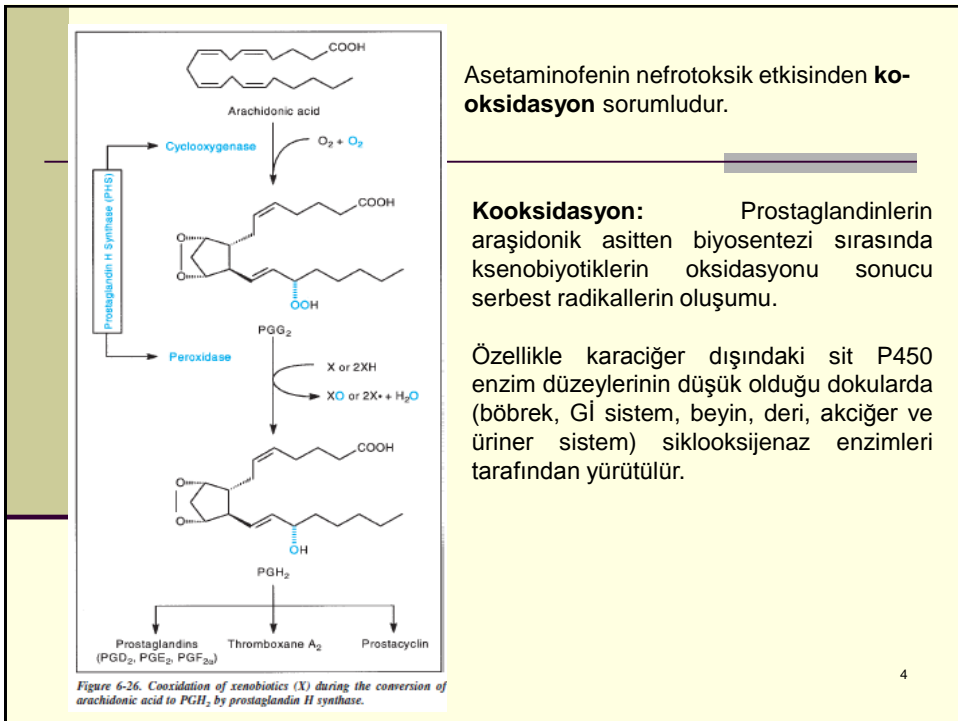
N-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI) oluşur.
(biyoaktivasyon!)

Glutasyon ile konjüge olarak idrar ile atılır.

2



3



4

Toksisite Mekanizması

Doz aşımında;

- Glukuronid ve sülfat konjugasyonu metabolik yolları doyuma ulaştır,
- Glutasyon (GSH) depoları da tükenir,



NAPQI oluşumu artar.



- Karaciğer hücrelerinde proteinlerin sistein artıklarına kovalan bağla bağlanarak hücre ölümüne sebep olur.
- Böbreklerde oluşan **N-asetil-benzosemikinonimin** akut tubuler nekroza sebep olur.
- Benzer olarak diğer organlarda (kalp, pankreas, santral sinir sistemi) da hasar meydana gelmekte.

5

Risk Faktörleri ???

- Uzun dönem yüksek doz
- Yetersiz beslenme (anoreksi nervosa) → glutasyon depolarının tükenmesi
- Sit-P450 enzimlerinin (**CYP2E1, CYP1A2**) indüksiyonu:
 etanol, izoniazid, rifampin, fenitoin, karbamazepin → **CYP2E1**,
 sigara dumanı, yanmış gıdalar (PAH'lar) → **CYP1A2**
- ↓
- Hızlı ve yüksek metabolizma
 Toksik metabolit konsantrasyonunda artış
 Glutasyon depolarının rejenerasyonu için yetersiz zaman
- Karaciğer yetmezliği → yetersiz eliminasyon
- Yaş

6

Akut asetaminofen toksisitesinin klinik seyri 4 aşamada açıklanabilir:

Alımdan sonra geçen zaman (s: saat)	Belirti ve semptomlar	Laboratuvar Bulguları
0.5-24 s 1	İştahsızlık, mide bulantısı, kusma, solgunluk, terleme, sıkıntı	Hepatik transaminazlar (AST, ALT) ↗
24-72 s 2	Sağ üst kadranda ağrı, renal fonksiyon bozukluğu, taşikardi, hipotansiyon	AST, ALT en yüksek bilirubin ve protrombin zamanı ↗
72-96 s 3	Karaciğer nekrozu, sarılık, pıhtılaşma bozukluğu, koma, mide bulantısı ve kusma, aritmi, akut renal yetmezlik, ölüm	AST, ALT en yüksek (20.000 IU/ml)
4-14 gün 4	Hepatik bozukluğun iyileşmesi (eğer zarar reversibl ise)	Temel seviyelere dönüş

7

New Steps Aimed at Cutting Risks from Acetaminophen

The Food and Drug Administration (FDA) has taken new steps to reduce the risk of severe liver injury associated with acetaminophen, a widely used pain- and fever-reducing drug.

On Jan. 13, 2011, FDA announced it is

- asking all makers of prescription products that contain acetaminophen to limit the amount of the drug to 325 milligrams per tablet or capsule
- requiring a Boxed Warning on all prescription acetaminophen products that highlights the potential risk for severe liver injury. Boxed Warnings are FDA's strongest warnings for prescription drug products, used for calling attention to serious or life-threatening risks

In addition, FDA is requiring a Warning on labels of all prescription products that contain acetaminophen that highlights the potential for allergic reactions. These allergic reactions include swelling of the face, mouth, and throat; difficulty breathing; itching; and rash.

Used effectively in both prescription and over-the-counter (OTC) products, acetaminophen is among the most commonly used drugs in the United States.

Acetaminophen is used in many prescription products in combination with other drugs, usually opioids such as codeine (Tylenol with



Codeine), oxycodone (Percocet), and hydrocodone (Vicodin). Examples of other prescription acetaminophen combination products may be found in the List of Marketed Acetaminophen-Containing Prescription Products, available online at www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm239874.htm. The label may not spell out the whole word or may have an abbreviation, such as APAP, AC, Acetaminophn, Acetaminoph, Acetaminop, Acetamin, or Acetam.

Reports of Severe Liver Injury
FDA continues to receive reports of severe liver injury associated with the use of products that contain acetaminophen.

Sandra Kweider, M.D., deputy director of FDA's Office of New Drugs, says the agency's most recent action is aimed at making pain medications

containing acetaminophen safer for patients to use.

"Overdoses from prescription products containing acetaminophen account for nearly half of all cases of acetaminophen-related liver failure in the U.S., many of which result in liver transplant or death," says Kweider.

Most of the cases of severe liver injury occur

- took most of an acetaminophen product
- took more than one product at the same time
- drank alcohol

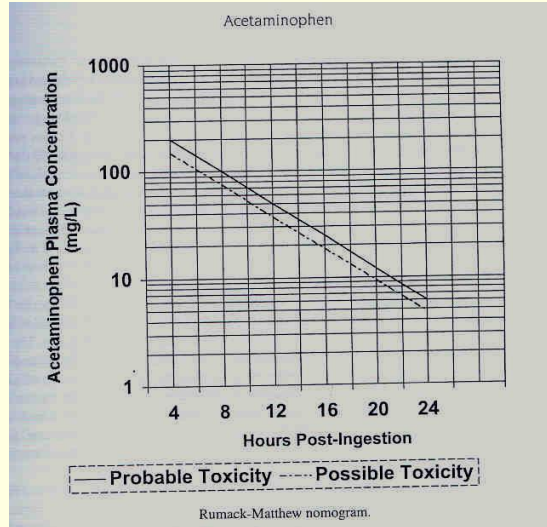
"There is a risk that patients will continue to use these products by their habit."

"Overdoses from prescription products containing acetaminophen account for nearly half of all cases of acetaminophen-related liver failure in the U.S."

Laboratuvar Bulguları

Serum parasetamol düzeyi tanı ve tedavi için önemlidir.

Rumack-Matthew nomogramı



Tedavi

Antidot tedavisi: N-asetilsistein (NAC)

NAC, **N-asetil-p-benzokinonimin**'in oluşumunu engeller ve detoksifikasyon kapasitesini artırır.

NAC, bir sistein ve glutatyon (GSH) prekürsörü olarak glutatyon seviyelerini artırır. Böylece, sülfidril donörü olarak **N-asetil-p-benzokinonimin**'i bağlayarak sistein ve merkaptürik asit konjugatlarına dönüştürür.

Ayrıca, serbest radikalleri süpürücü etkisi ile şiddetli karaciğer hasarını da iyileştirdiği belirtilmektedir.

SALİSİLATLAR

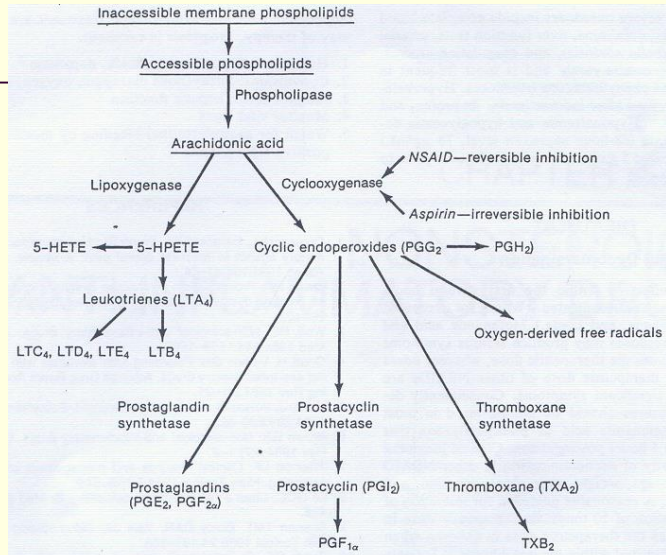


FIGURE 21-2. Arachidonic acid cascade. PGG₂, PGH₂, PGE₂, PGF₂, and PGF₁ = prostaglandins G₂, H₂, E₂, F₂, and F₁; PGI₂ = prostacyclin I₂; TXA₂ and TXB₂ = thromboxanes A₂ and B₂; LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄ = leukotrienes A₄, B₄, C₄, D₄, and E₄; 5-HPETE = hydroperoxy acids; 5-HETE = hydroxy acids. Adapted from Wolf RE: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Arch Intern Med 1984;144:1659. Copyright 1984 American Medical Association. Used with permission.

Toksiste mekanizmaları

❖ Solunum merkezinin stimülasyonu

Hiperventilasyon gelişir.

- CO₂ atılımı ve plazma pH'ı artar ve sonuç olarak solunum alkalozu meydana gelir.
- Dehidratasyon ve dengeleyici olarak metabolik asidoz gelişir.

❖ Oksidatif fosforilasyon zincirinde bozulma

ATP oluşumu önlenir.

- Glikoliz artar. Laktik asit ve piruvik asit artar. Hipoglisemi ve metabolik asidoz ile sonuçlanır.
- Enerji tüketimine karşı vücut yağların oksidasyonunu sağlar. Metabolik asidoz ile sonuçlanır.

13

❖ Kapiler geçirgenliğin artması sonucu akciğer ödemi

❖ Trombosit fonksiyonunu etkiler ve pıhtılaşma zamanını arttıırırlar.

Salisilatlar yüksek derecede iyonize halde \Rightarrow kan-beyin bariyerini geçemez.

Fakat salisilat zehirlenmelerinde \Rightarrow **metabolik asidoz**

salisilatların non-iyonize fraksiyonları \uparrow

santral sinir sistemine nüfuz etme oranı $\uparrow \Rightarrow$

santral sinir sistemi toksisitesi gelişir.

14

Klinik Belirtiler

Asemptomatik

-

Hafif

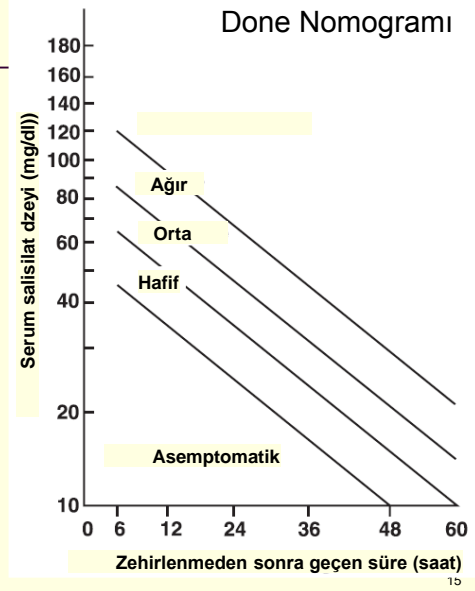
Derin ve hızlı solunum,
terleme, dehidratasyon,
uyuşukluk

Orta

Koma, konvülsiyon,
siyanoz, solunum yetersizliği

Ağır

Koma ve ölüm



Salisilizmin akut döneminde tipik klinik bulgular:

Bulantı, kusma,

Kulak çınlaması (tinnitus)

Terleme

Hiperventilasyon

Hipertermi

Çoğu hastada solunumsal alkaloz ve metabolik asidozdan oluşan
bileşik tip kan gazı bozukluğu vardır.

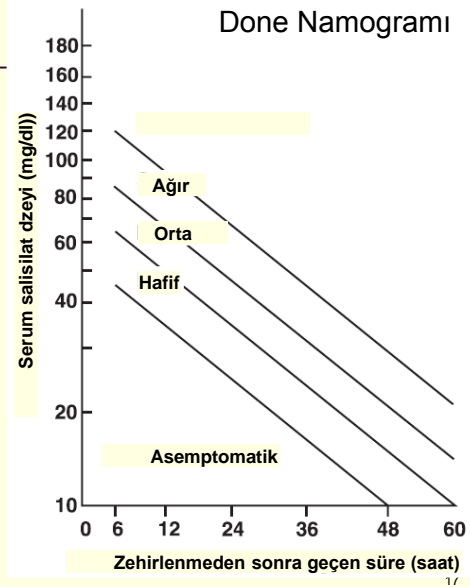
Laboratuvar Bulguları

Serum salisilat düzeyi

Kolorimetrik: %10 FeCl₃ ile mor renk oluşumu

Kantitatif

HPLC ve GC



Serum salisilat düzeyi

Arteriyel ya da venöz kan pH değerleri

Anyon açığı

Serum Na, K, Cl, Ca, BUN, glukoz

bir arada

Kan gazları (paCO₂)

Kan şekeri

İdrar analizleri (pH ve ketonlar için)

Hemogram

Koagülasyon profili (PT ve PTT)

Karaciğer fonksiyon testleri

Normal arteriyel kan gazı değerleri.

pH	7.35-7.45
PaCO ₂ (PCO ₂)	35-45mmHg
PaO ₂ (PO ₂)	80-100 mmHg
SaO ₂ (SO ₂)	%95-97
Std HCO ₃	22-26mEq/L (plazma)
Aktüel HCO ₃	22-26mEq/L (plazma)
Total CO ₂	25-29 mEq/L (kan)
Baz excess	-2.5 ile +2.5 mEq/L

Anyon açığı ↗
 $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$
 < 12 (Normal koşullarda)

Kan gazları (paCO₂) ↓
Solunum alkalozu

Anyon açığı, **metabolik asidoz**

- Alkol,
- Toluen
- Metanol
- Paraldehid,
- Demir, isoniyazid,
- Laktik asid,
- Etilen glikol,
- Salisilat
- Diyabetik durumlar ve üremi

19

Tedavi

İdrar Alkalinizasyonu (Zorlu alkali diürez)

Salisilatlar böbreklerde glomeruler filtrasyona uğrar.

Ayrıca, proksimal tübüllerden reabsorbe edilir (idrar akış oranı ve pH' ına bağlıdır).

İdrarın asidik ortamında salisilatlar non-iyonize haldedir ve proksimal tübüllerden geri emilimi kolaydır.

İdrar alkalinizasyonu: İdrarın pH'ının sodyum bikarbonat ile alkali hale getirilmesidir.

İdrar pH=7 değerinde iken salisilatların geri emilimi azalır, aynı zamanda normal idrar üretimi korunarak, aşırı sıvı yüklemesinden de kaçınılmış olunur.

20

Hemodiyaliz

Destekleyici tedavi aspirin zehirlenmesinde kritik role sahiptir !!!

- Asid-baz dengesizliği
 - Sıvı kaybı (dehidratasyon)
 - Elektrolit dengesizliği
 - Hipertermi
 - Hipoglisemi
- } düzeltilmelidir.

21

SEDATİF-HİPNOTİKLER

SSS'ni **doza bağımlı** olarak deprese ederler.

Sedatif etki yapan dozun altında **uyuşukluk**

Düşük dozlarda **sedatif**

Yüksek dozlarda **hipnotik**

Aşırı dozda **genel anestezi ve koma**

ANKSİYOLİTİK

ANTİKONVÜLSAN

SANTRAL KAS GEVŞETİCİ etki

Normal

Mental gevşeme,
uyuşukluk

Sedasyon

Uyku

Anestezi ve koma

Ölüm

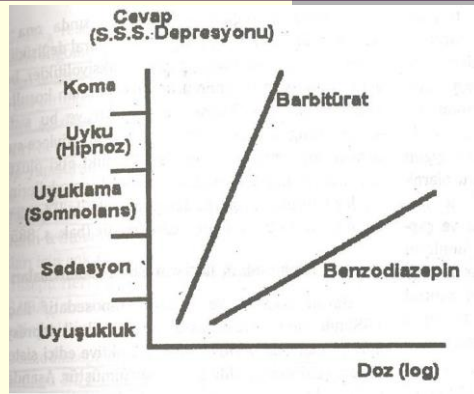
Artan
ilaç miktarı

Barbitüratlar:

Terapötik indeksi düşük,
Doz-cevap eğrisi diktir.

Benzodiazepinler:

Terapötik indeksi yüksek,
Doz-cevap eğrisi yatıktır.



γ -Amino butirik asit (GABA) reseptörlerine bağlanarak klor iyonlarının membrandan geçişini kolaylaştırır ve böylece normal nöron işlevi engellenir.

Barbitüratlar

- Fiziksel bağımlılık potansiyellerinin yüksekliği,
- Ciddi yoksunluk semptomlarına neden olabilmeleri,
- Dar terapötik aralıkları,
- Yüksek oranda kötüye kullanımları nedeniyle 1950'lerden sonra ciddi toksisite riski !!!

Barbitürat zehirlenmesinde belirti ve semptomlar **santral sinir sistemi** ve **kardiyovasküler sistem** üzerinedir.

Benzodiazepinlerin barbitüratlara göre üstünlükleri:

- Benzodiazepinlerin **terapötik indeksleri** yüksek olduğu için akut zehirlenmelerde eğer tek başlarına alınmışlar ise ölüme nadir sebep olurlar.
- Benzodiazepinler, karaciğerde **mikrozomal enzimleri indüklemezler** ve **ilaçlarla etkileşme** olasılıkları daha düşüktür.
- Benzodiazepinlerin **psişik bağımlılık** oluşturma potansiyelleri daha düşüktür.
- Benzodiazepinlerin **anestezik** özellikleri yoktur.

Bu özelliklerinden dolayı klinikte barbitüratların yerini almışlardır.

Benzodiazepinler ile zehirlenmeler sık görülmekle birlikte tek başına alımlarda ölüm oranı düşüktür. Özellikle, alkol ve diğer ajanlar ile birlikte alımlarda ölüm görülebilmekte ve daha çok birlikte alınan ajanlar sorumlu tutulmaktadır.

TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar (%70-98)

Karaciğerde metabolizma:

N-demetilasyon (CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4) } metabolitleri de ana
Hidroksilasyon (CYP2D6) } bileşiklerine benzer
 şekilde toksisite
 gösterirler.



Polimorfizm
Yavaş metabolizör !!!

İlaç etkileşimleri !!!

Etki Mekanizması

Santral presinaptik terminallerde norepinefrin, dopamin ve serotoninin geri alınmasını (re-uptake) engeller.

Böylece bu nörotransmitterlerin santral sinir sisteminde miktarları artar ve depresyon tedavi edilir.

Aşırı dozda: TSA'ların antikolinergik etkisi mide boşalmasını yavaşlatabilir ve gecikmiş emilime sebep olabilir; sonuçta bu durum bulgu ve belirtilerin uzamasına neden olabilir.

Toksisiteye sebep olan mekanizmalar

Antikolinergik etki (atropin benzeri etki)

Muskarinik asetilkolin reseptörlerin periferik ve santral antagonisti
Ağız kuruluğu, idrar yapma güçlüğü...

Periferik alfa-1 adrenerjik reseptör antagonisti

Vazodilatasyon ve ortostatik hipotansiyon

Antihistaminik etki

Histaminik reseptörlere de afinitesi vardır.
Sedasyon ve koma

Sodyum kanal blokajı (Kinidin benzeri etki)

Kalp kasılmasında zayıflama, hipotansiyon, iletim defektleri ve ventriküler aritmiler

Klinik Belirti ve Bulgular

TSA'lar ile zehirlenmelerde en önemli toksik belirtiler:

- Hipotansiyon
- Aritmi
- Koma
- Konvülsiyon
- Hipertermi

Birincil olarak santral sinir sistemi ve kalp-damar sistemi üzerine etkiler gözlenmektedir.