

ORGANİK ÇÖZÜCÜLERİN TOKSİK ETKİLERİ

24.04.2018

30.04.2018

Doç. Dr. Sibel Özden
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

ORGANİK ÇÖZÜCÜLER

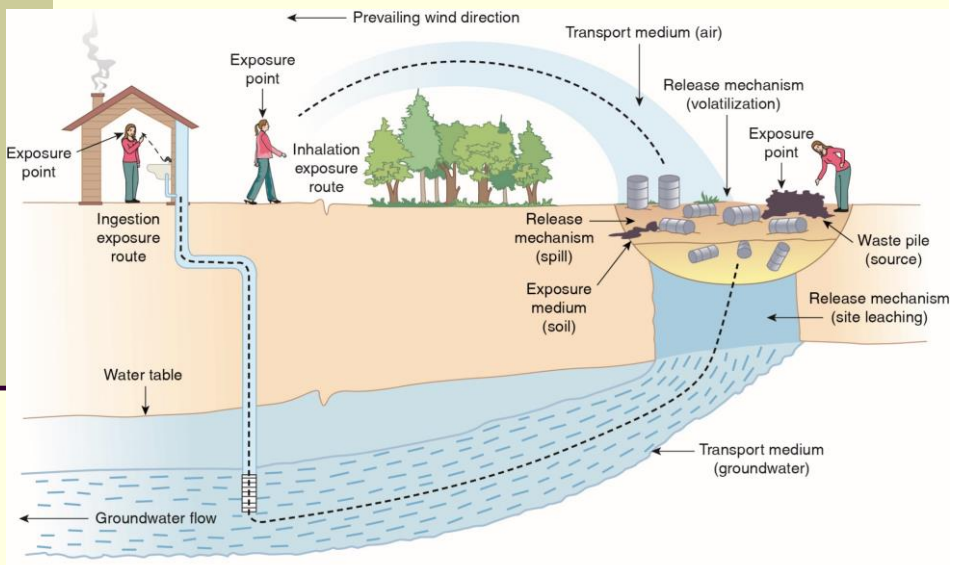
Petrolde rafineri edilirler.

- ✓ **Yağda çözünürlükleri yüksek**
- ✓ **Uçucu özellikte**

Kullanım alanları:

- Çözücü (cila, vernik, boya)
- Ekstraksiyon maddesi (yağların ekstraksiyonunda)
- Antifiriz maddesi
- Temizleme maddesi (tekstil, halı boya v.s.)
- Kimyasal yapılarına bağlı olarak özel kullanım alanları

Günlük yaşantıda çözücülere sıklıkla maruz kalınır.



Başlıca maruziyet yolu: solunum yolu

**Tüm vücut membranlarından kolaylıkla emilirler !
Deri ve oral yolla da absorbsiyon**

İşyeri ortamında akut ve kronik toksisite bakımından zararsız olacağı en yüksek konsantrasyon değerlerinin saptanması çok önemlidir (TLV değerleri)

Eşik sınır değerler

(TLV değerleri = Threshold Limit Value)

Kimyasalların iş yeri ortamında bulunmasına izin verilen ve uzun süreli, tekrarlanan maruziyetlerde herhangi bir işçide olumsuz etkinin ortaya çıkmadığı tolere edilen sınır değerlerdir.

**Çalışma hayatını korumak amacıyla;
TLV-Günlük (Günlük 8 saat maruziyet)
TLV-Haftalık (Haftalık 40 saat maruziyet)**

**Akut etkilerden korumak amacıyla;
TLV-STEL (15 dk, Kısa süreli maruziyet limiti)
TLV-C (Tavan sınır).**

TLV değerleri, çözücünün göz veya deri iritasyonu ve narkotik etki gibi çalışma ortamında istenmeyen etkileri göz önüne alınarak belirlenir.

Sistemik toksisite ile tam bir ilişki göstermeyebilir.

Ülkelerin ilgili sağlık kuruluşları tarafından saptanır.

Organik çözücülerin ortak farmakolojik-toksikolojik özellikleri:

- ✓ Narkotik etki
- ✓ Membran ve dokularda iritasyon
- ✓ Özel toksik etkileri
Karaciğer, böbrek, periferik sinir sistemi, hematopoetik sistem ve karsinogenez.

Önemli organik çözücüler

- Alifatik hidrokarbonlar
- Alifatik halojenli hidrokarbonlar
- Aromatik hidrokarbonlar
- Alkoller

ALİFATİK HİDROKARBONLAR (C_nH_{2n+2})

Benzin, gaz yağı, fuel oil gibi petrol distilaları alifatik hidrokarbonların karışımlarıdır.

Motor yakıtı, çözücü (yağ, kauçuk) bazen tekstil kuru temizlemesinde kullanılırlar.

Akut zehirlenme belirtileri:

SSS depresyonu ile ilgili belirtiler ön planda !!

Ağır bir sarhoşluğun ardından eksitasyon belirtileri (tonik-klonik kramplar) ve konvülsiyon görülür.

Oral alımda direkt iritan etki, kusma, mide ve ince bağırsakta ödem ve ileri safhada pnömoni oluşur.

Kronik zehirlenme belirtileri:

Karışık çözücülerle olan bağımlılık : yapıştırıcı koklama

Hafıza kaybı, delirium

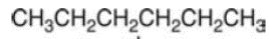
Akciđerler zarar görür

n-Heksan

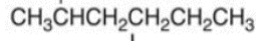
Endüstride çözücü olarak kullanılır.

Toksisitesi diğerlerinden farklıdır.

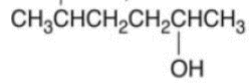
Polinöropatiye yol açar. Ellerde ve ayaklarda görülen motorik felçlerle karakteristik bu tabloya heksanın metaboliti olan **2,5 heksandion** neden olmaktadır (**biyoaktivasyon !**)



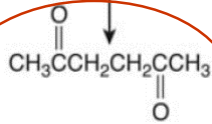
Hexane



Hexan-2-ol



Hexan-2,5-diol



Hexane-2,5-dione

**Hekzanın oksidasyonu
(biyoaktivasyon!)**

Principles of Biochemical Toxicology. Ed. Timbrell J, 3rd ed. Taylor and Francis; 2000.

ALIFATİK HALOJENLİ HİDROKARBONLAR

Akut narkotik etki

Dermatit

Karaciğer ve böbrek zehiri

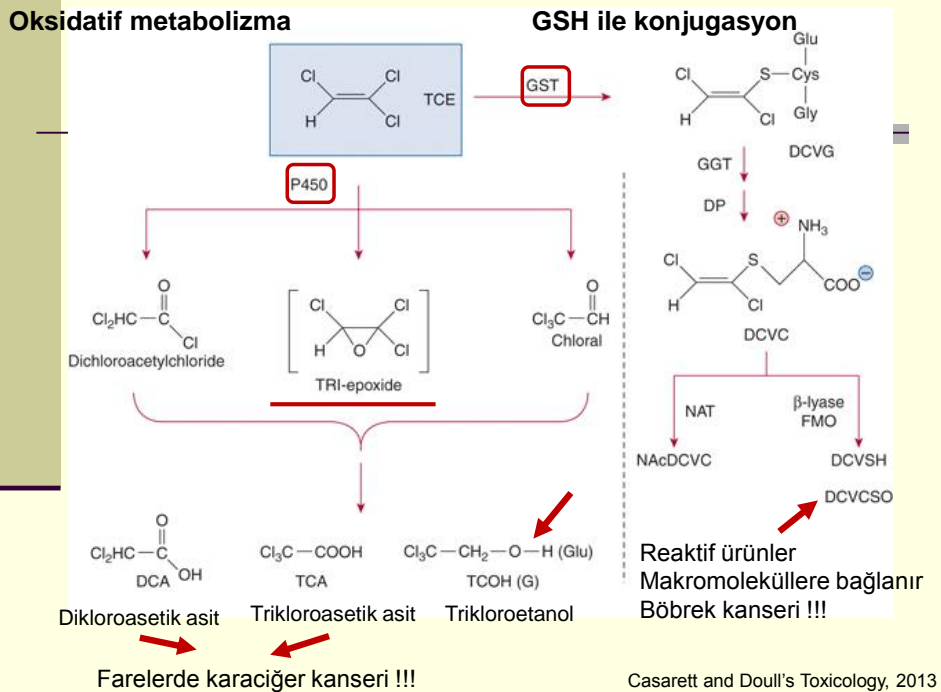
(Biyoaktivasyon sonucu oluşan metabolitlere bağlı olarak değişir)

Trikloroetilen (TCE)

**Metal temizlemede
Sularda kontaminant !!!**

SSS depresyonu (TCE ve metaboliti trikloroetanol)

Karsinojenik etki (IARC Grup 1)



Tetrakloroetilen (Perkloroetilen, PERC)

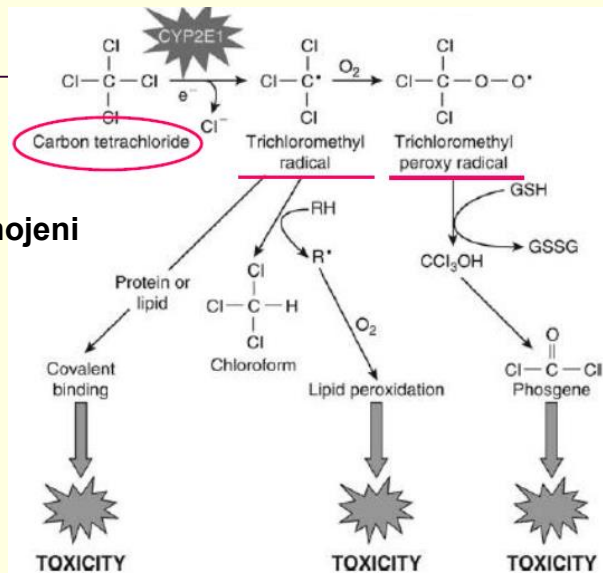
Kuru temizlemede, metal temizlemede
Endüstride kimyasal ara ürün
Mesleki maruziyet !!!

Metabolizması TCE'ye benzer
sitp450 enzimleri ile oksidasyon
GSH ile konjugasyon

SSS depresyonu
Karaciğer ve böbrek zehiri
Karsinojenik etki (IARC Grup 2A)

Karbon tetraklorür (CCl₄)

Karaciğer karsinojeni
IARC Grup 2B



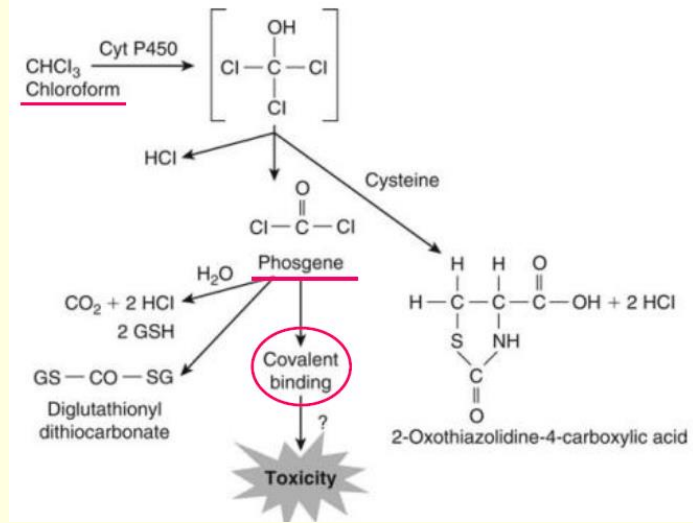
Principles of Biochemical Toxicology, John Timbrell ed. Taylor&Francis, 1996.

Kloroform

Narkotik etki ön plandadır.

IARC Grup 2B

Böbrek üzerine toksik etki !!!



AROMATİK HİDROKARBONLAR

Benzen (K.d.=80°C)

Ham petrol içeriği

Orman yangınları, volkanlar, çöplerin yakılması, otomobil eksozları

Kimya endüstrisi

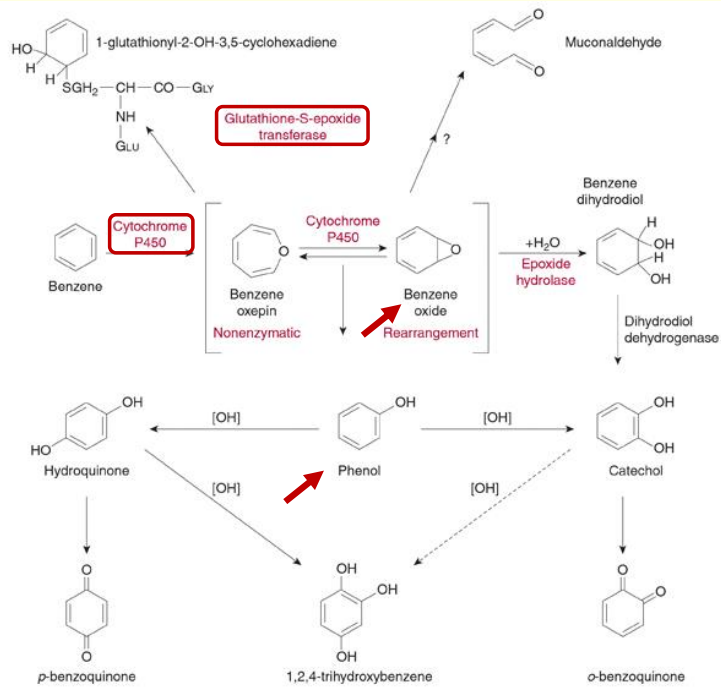
Süper benzinde sarımayı önleyici

Sigara dumanı !!!

Solunum yolu ile alınır. Deriden de kolay emilir.

Organizmada dağılımı esas olarak dokuların lipid kısımlarıdır.

Yağ dokusu ve kemik iliğinde kandaki konsantrasyonundan daha yüksek konsantrasyonda bulunur.



Toksisitesi:

Lokal tahriş edici etki

Narkotik etki (akut)

Kemik iliği zehri (kronik)

Benzen metabolitleri DNA, RNA ve proteinlere bağlanır.

Hematopoietik sistemde özellikle etkili !!!

İnsanlarda benzen maruziyeti ve akut miyöloid lösemi (AML) riskinin artması ile bağlantı olduğu gösterilmiş!!!

Kronik etki:

Baş dönmesi, baş ağrısı gibi semptomlar yanında kemik iliğinin zarar görmesi sonucunda **lökopeni** ile başlayan sonra **trombositopeni**, **eritropeni** ve dolayısıyla hemoglobinin azalması ile karakteristik olan **aplastik anemi** gelişir.

Ağızda (diş ve damakta), burunda, bağırsak, genital organlarda ve deride kanamalar görülür.

Benzen ile temas kesildikten sonra da **aplastik anemi** devam eder.

İleri safhada **lösemi !!**

1967-1974 arasında Prof. Dr. Muzaffer Aksoy ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve 28.500 ayakkabı, eldiven ve terlik imalatçısını kapsayan araştırmada «kronik maruziyet sonucu (7 sene) 31 lösemili birey» saptandı.

Toluen (Metilbenzen k.d. 111°C)

Teknikte önemli bir çözücüdür.
Teknik karışımları benzen içerir !!!

Yapıştırıcıların ve tinerin ana maddesi !

Uçucu solvent tipi bağımlılık !!!

SSS depresyonu, halüsinasyon, anti-sosyal davranışlar !

Kronik etki sonucu beyin hasarı, hepatotoksisite, nefrotoksisite !

Benzene oranla daha az zehirlidir:

Biyotransformasyonu farklıdır:

**Toluen → Benzoik asit + Glisin → Hippürik asid
(aktif değil !!! idrarla atılır)**

Narkotik etkisi benzenden fazla !!

Ancak kemik iliğine, dolayısıyla kana toksik etkisi yoktur.

Benzenden daha az uçucu olduğu için solunum yoluyla alınan miktarları da azdır.

Naftalin

Süblimleşme !

Solunum yollarından ve deriden önemli ölçüde emilim.

Özellikle çocuklarda etkili.

Önce hemolitik anemi hızla gelişir. Sarılık, çöken Hb nedeniyle böbrek tübüllerinin bloke olması sonucu oligüri meydana gelir.

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve glutatyon eksikliği olanlar daha hassas !

ALKOLLER

Alifatik alkoller **narkotik etki** gösterirler.

Bu etkinin şiddeti moleküllerindeki **karbon sayısına bağlı olarak artar.**

Zincirin dallanması ve halojen bu etkiyi güçlendirir.

Hemoliz aktiviteleri ve antiseptik etkileri de aynı şekilde kuvvetlenir.

$\text{CH}_3\text{-OH}$	Methanol
$\text{C}_2\text{H}_5\text{-OH}$	Ethanol
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Isopropanol
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-OH} \end{array}$	Ethylene glycol

	Yağ/su	Narkotik kons.	Hemolitik kons.
Metanol	0.0095	0.52	7.3
Etanol	0.035	0.27	4.1
Propanol	0.155	0.11	0.8
Butanol	0.63	0.04	0.4
Pentanol	2.3	0.02	0.2

METİL ALKOL

Renksiz, karakteristik kokulu, 66°C'de kaynayan, su ve organik çözücülerle her oranda karışan yanıcı bir sıvıdır.

Fiziko-kimyasal özellikleri bakımından suya benzer.

Kullanım alanları:

Hidrolik sıvısında (%4)

Boya incelticilerde (%2-28)

Cam temizleyici sıvılarda (%1-38)

Yapıştırıcılarda (%1)

Antifrizlerde (%17-99)

Sahte rakı ve votka yapımında kullanılması sonucunda ölümle ve kalıcı körlükle sonuçlanan zehirlenmeler meydana gelmektedir !!!

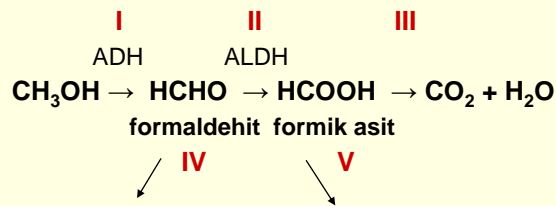
Farmakokinetik özellikleri:

Metil alkolün fiziko-kimyasal özellikleri suya benzer.

Mide- bağırsak yolundan tamamen (etil alkole kıyasla çok daha yavaş) emilir ve dağılımı esas olarak vücut sıvılarındadır.

Organlara dağılımı içerdiği su miktarı ile orantılıdır.

Metil alkolün metabolik dönüşüm yolu, etil alkole benzer, ancak daha yavaştır.



Amino asit ve diğer yapılara bağlanma !!

I-Alkol dehidrojenaz (ADH), katalazların ve düşük oranda da monooksijenazların rolü vardır

etanole göre çok daha yavaş

II- Aldehid dehidrojenazlar (ALDH)

hızlı (formaldehit $t_{1/2}$: 1 dak)

III-Folata bağlı enzimlerin yardımıyla

son derece yavaş

Formaldehit, Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) tarafından “İnsanlar için karsinojen, Grup 1” maddeler grubuna dahil edilmiştir.

- **Formik asidin** oksidasyonu gibi, idrarla atılımı da **çok yavaş** olduğundan, **vücutta** bu kuvvetli asidin birikmesi **şiddetli zehirlenme belirtilerine** yol açar.
- Alınan metil alkol miktarı ne kadar fazla ise; formik asidin yarılanma süresi de o kadar uzar, zehirlenmeler daha şiddetli seyreder.

Akut zehirlenme belirtileri:

Metil alkolün **narkotik etkisi etil alkolden** çok daha **azdır.**

Aşırı miktarda alınmışsa, yavaş bozunma ve atılma yüzünden, sarhoşluk hali uzun sürer ve müdahale edilmemişse hasta solunum felci sonucunda ölür.

Formik asid birikmesi ile 2. -4. günde **metabolik asidoz** ortaya çıkar. Kan pH'ı 7'nin altına düşer, buna bağlı olarak solunum sıklaşır, kalp ve dolaşım etkilenir. İdrar asidiktir.

Formik asit **kardiyotoksiktir.**

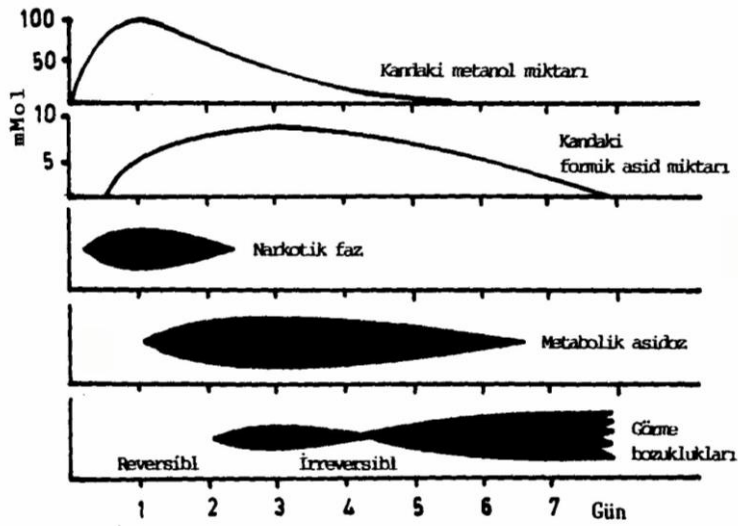
Metil alkol ve formik asit ayrıca beyinde, akciğerlerde ve gastrointestinal yolda **ödem ve kanamalara** yol açar.

Metanol zehirlenmesinde karakteristik olan görme bozuklukları iki safhada seyredir:

1. **safha:** 2.-3. Gün başlar, retinanın ödemi sonucu bulanık görme şeklinde beliren bozukluklar reversibl olup, iyileşme görülebilir.
2. **safha:** Görme sinirinin irreversibl dejenerasyonu devamlı körlükle sonuçlanır.

Zehirlenme esnasında pupillalar dilate durumdadır, ancak aldatıcı olabilir (atropin, botulismus, kokain, amfetamin zehirlenmelerinde !)

Ana etken formik asid ! (metabolik asidoz)



İlk yardım ve tedavi:

Dört amaca yöneliktir:

- ✓ **Kandaki metil alkol konsantrasyonunu düşürmek,**
- ✓ **Metil alkolün oksidasyonunu önlemek,**
- ✓ **Asidoz durumunu ortadan kaldırmak.**
- ✓ **Formik asidin oksidasyonunu hızlandırmak.**

Kandaki metanol konsantrasyonunu düşürme:

Hemodiyaliz !

Metanol ve metabolitlerinin uzaklaştırılmasında çok etkilidir.

Metanolün oksidasyonunu önleme:

Alkol dehidrojenaza (ADH) affinitelerinin daha fazla olması nedeniyle **etil alkol** veya **fomepizol** kullanılır.

Her iki madde de metil alkolün yıkımını yavaşlatır.

Asidoz durumunu ortadan kaldırma:

15 dak. ara ile oral olarak **NaHCO₃** ile tedaviye başlanır.

Bu esnada vücuttaki alkali rezervi (HCO₃⁻) kontrol edilir ve idrarın pH'sı belirgin şekilde kalevi (pH=7.8) oluncaya kadar tedaviye devam edilir.

Formik asidin oksidasyonunu hızlandırmak

Koenzim olarak **folik asid** verilebilir.

ETİL ALKOL

Renksiz, karakteristik kokulu, 78°C'de kaynayan su ve organik çözücülerle her oranda karışan yanıcı bir sıvıdır.

Metil alkolden daha lipofiliktir.

Eldesi ve satışı yönetmeliklerle belirlenmiş.

“Tütün mamülleri, alkol ve alkollü içkiler piyasası düzenleme kurulu”

Kullanım amacına göre farklı özelliklerde alkoller var:

Tıbbi amaçlı (%96), ilaçların, kozmetik preparatların ve içkilerin hazırlanmasında

Antiseptik (%70)

Sanayide, denatüre alkol (%92-94)

Mutlak alkol (%99.5)

Çok fazla kullanılmasından dolayı çocuklarda kazaen zehirlenmelere oldukça sık rastlanmaktadır !!!

Alkollü içkilerde alkol oranı:

Bira: Light bira %3

Normal bira %5

Şarap: %10-12

Rakı: %45-50

Cin: %47

Votka: %40

Likör: %25-40

Viski: %40-50

Alkole bağlı zehirlenmelerin ana nedeni, alkollü içkilerdir. Özellikle trafik kazaları !!!

Genel ürünlerde alkol oranı:

Tıraş losyonu: % 15-80

Soğuk algınlığı ve antialerjik ilaçlar: %5-16

Antitüssif preparatlar: %2-25

Cam temizleyici sıvılar: %10

Ağız bakım suları: %15-25

Parfümler/kolonyalar: %25-95

Farmakokinetik özellikleri:

Etil alkol **GI sistemden hızlıca absorbe** edilir.

Yaklaşık %20'si mideden, %80'i ise üst ince bağırsaktan emilir.

Mide dolu olduğunda ya da **GI motilite azaldığında** alkol absorpsiyonu gecikir veya azalır.

Köpüklü şaraplarda olduğu gibi CO₂'in mukoza üzerine **mekanik etkisi** ve **emilmiş gazın mukozada kan dolaşımını kamçılması** yüzünden **absorpsiyon** daha **hızlıdır**.

Dokularda dağılımı, içerdikleri suya bağlıdır. Su içeriği fazla olan dokular, yağ dokularına göre kandan daha fazla alkol alırlar.

Alkol **plasentaya ve anne sütüne de geçer**. Fetüs kanındaki konsantasyonu gebe kadınınkine eşittir.

Alkolün %90'i biyotransformasyona uğrar. Geri kalanı da bozulmadan akciğerlerden ve böbrekten atılır.

Nefesteki alkol ile kandaki alkol konsantrasyonu arasındaki ilişki:

Kandaki alkol ile alveoler havadaki alkol miktarı ilişkilidir.

1 ml kan alkolü miktarı yaklaşık 2.1 litre alveolar (ekspirasyon) havadaki alkol miktarına eşittir.

Alveoler hava alkolü/kan alkolü=1/2100

Bu ilişkiden yararlanılarak, ekspirasyon havasındaki alkol miktarından kişinin kan-alkol düzeyi belirlenmektedir.

Kadınlarda

vücut ağırlıkları daha düşük,
yağ oranları daha fazladır.

Dolayısıyla alkolün dağılabileceği su hacmi daha azdır.

Bu sebepten aynı miktarda alkol alan kadınlarda kan-alkol konsantrasyonu erkeklerden daha yüksek olur.

Genel olarak erkeklerin vücut ağırlığının %68'i, kadınların da %55' i alkol dağılımı için kullanılır.

Widmark faktörü:

$$V_d \text{ erkek} = 0.68 \text{ L/kg}$$

$$V_d \text{ kadın} = 0.55 \text{ L/kg}$$

$$V_d \text{ çocuk} = 0.60 \text{ L/kg}$$

Widmark eşitliği; bilinen miktarda alkol alımından sonra kandaki maksimum alkol konsantrasyonunu kabaca bulmamızı sağlar.

$$\text{Kan-alkol kons.} = \frac{\text{Alkol miktarı (ml)} \times \% \text{ alkol} \times 0.80 \text{ g/mL}}{\text{Widmark faktörü (L/kg)} \times \text{Vücut ağırlığı (kg)}}$$

Örnek: Aynı miktarda ve aynı alkollü içkiden içen erkek ve kadında ki kan-alkol konsantrasyonları:

$$70 \text{ kg erkek, Kan. alkol kons.} = \frac{(100)}{(70 \times 0,68)} = 2.1 \text{ g/L}$$

$$90 \text{ kg erkek,} = 1.6 \text{ g/L}$$

$$70 \text{ kg kadın, Kan. alkol kons.} = \frac{(100)}{(70 \times 0,55)} = 2.6 \text{ g/L}$$

Örnek:

20 kg ağırlığında bir çocuk, 15 ml viski (%50'lik) içerse kan alkol seviyesi ne kadar olur?

$$\text{Kan-alkol kons.} = \frac{15 \text{ ml} \times 0.50 \times 0.80 \text{ g/mL}}{0.60 \text{ L/kg} \times 20 \text{ kg}} = 0.5 \text{ g/L}$$

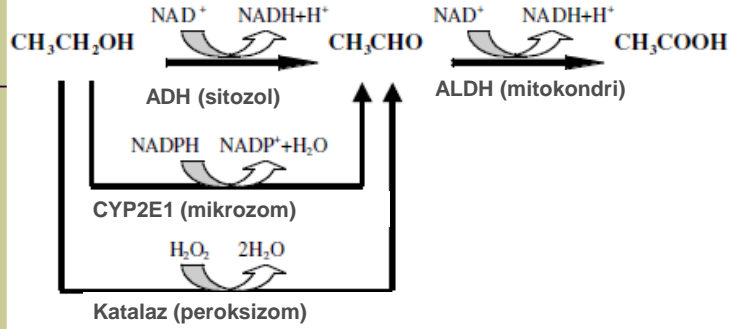
(100 mL'de 100 mg alkol 1 promil ise; 100 mL'de 50 mg alkol 0.5 promildir.)

Alkolün metabolizması

% 90'ı okside olur.

% 5'i nefese,

% 5'i idrara atılır.



I. Basamak

Etil alkolün asetaldehide oksidasyonunda 3 enzim sistemi rol oynar:

- 1-Alkol dehidrojenazlar (ADH) ⇒ Ana yolak!
- 2-Mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS)' in bir üyesi olan CYP2E1)
- 3-Katalaz

I. BASAMAK

Alkol Dehidrojenazlar (ADH'ler)

Başta karaciğer olmak üzere, böbrek, akciğer ve mide mukozası gibi birçok dokunun çözünür fraksiyonlarında bulunurlar,

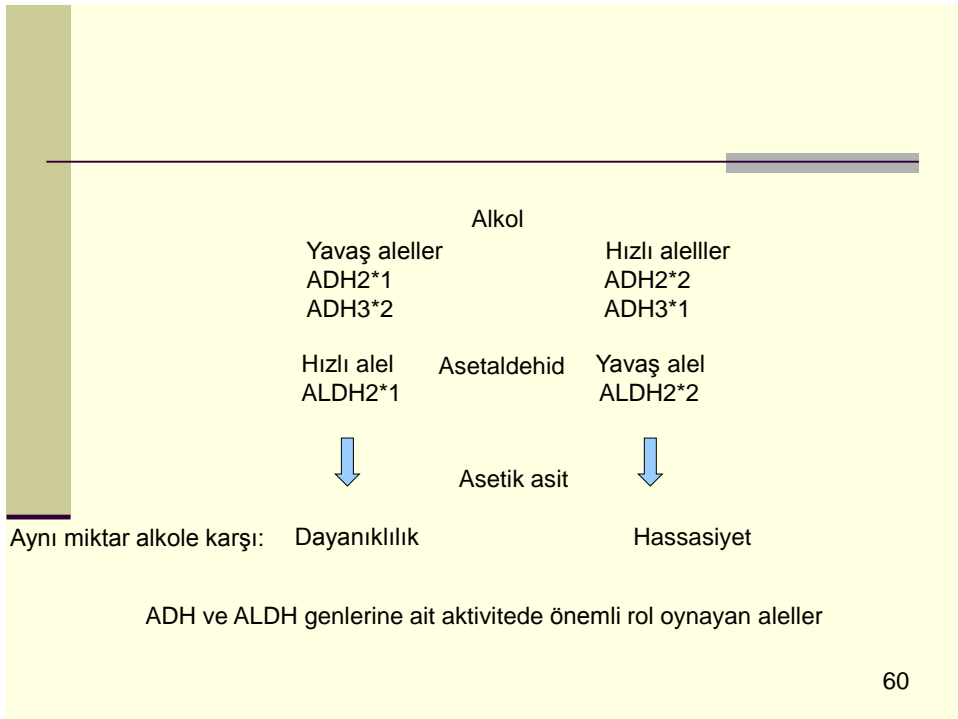
ADH1, ADH2 ve ADH3 genleri tarafından kodlanırlar.

ADH2 ve ADH3 genleri polimorfizm gösterir.

Atipik ADH2 rastlanma oranı

İngilizler:	% 5-10
Almanlar:	% 9-14
İsviçreliler:	% 20
Japon ve Çinliler:	% 85

Atipik izoenzimi olan bireyler etanolü, normal ADH2 fenotipi olanlara kıyasla daha hızlı oksitlerler.



Oral yoldan alınan alkolün bir kısmı sistemik dolaşıma katılmadan önce **midede gastrik ADH'lar tarafından oksitlenir (ilk geçişte eliminasyon)**.

Kadınlarda gastrik ADH azdır.

Aynı miktarda alkol alındığında kadınlarda kan-alkol düzeyinin yüksek olmasının diğer sebebi !

(+ vücut ağırlıkları daha düşük, yağ oranları daha fazla, su hacimleri daha düşük)

Çeşitli ilaçlar (simetidin, ranitidin veya aspirin) midede ADH aktivitesini inhibe ederler; ilk geçiş etkisi azalır, kan-alkol konsantrasyonu yükselir.

Mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS)'in bir üyesi olan CYP2E1

Esas olarak CYP2E1'in etkin olduğu bu sistemde CYP1A2 ve CYP3A4 de aktiviteye katkı sağlar.

Oksidasyondaki rolü %10'dan az,

Ancak, **yüksek alkol konsantrasyonunda oksidasyondaki rolü artar.**

Alkol-ilaç etkileşimlerinde CYP2E1 sisteminin rolü

✓ Aktif içicilerde çeşitli ilaçlara karşı hassasiyet gelişir. Alkol ve çeşitli ilaçlar birlikte alındığında CYP2E1 için yarışrlar.

Birlikte alınan ilaçların yarılanma ömrü uzar (enzim inhibisyonu !)

Aktif içicilerde, yüksek doz oluşumuna dikkat !!!

+barbitürat, benzodiazepinler, antihistaminikler, fenotiyazinler !!!

Tersine durum:

✓ Alkoliklerde alkol alınmadığında, çeşitli ilaçlara karşı direnç gelişir.

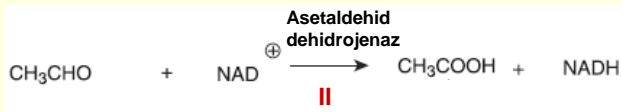
Alkolikler alkol kullanmadıklarında dahi CYP2E1 enzimi indüklenmiş durumdadır.

Bu durumda ise CYP2E1 substratı olan ilaçların metabolizması hızlanır, yarılanma ömürleri azalır.

Alkoliklerde çeşitli kimyasalların artan toksisitesi (Reaktif metabolit oluşumunun artması):

- ✓ Alkoliklerde asetaminofenden N-asetil-p-benzokinonimin oluşumunun artması
- ✓ Etanole bağlı oksidatif stres:
Reaktif oksijen türleri (süperoksit radikali, hidrojen peroksit) oluşumunun artması
(Lipid peroksidasyonu)

II. BASAMAK



Asetaldehidin oksidasyonu çok hızlı,
Bu nedenle asetaldehid birikmez.

Alkoliklerde mitokondrilerin bozulmasına bağlı olarak asetaldehidin oksidasyonu yavaşlar, dolaşımdaki miktarı artar.

Aldehid Dehidrojenazlar (ALDH'lar)

ALDH1, ALDH2 ve ALDH3 genleri tarafından kodlanır.

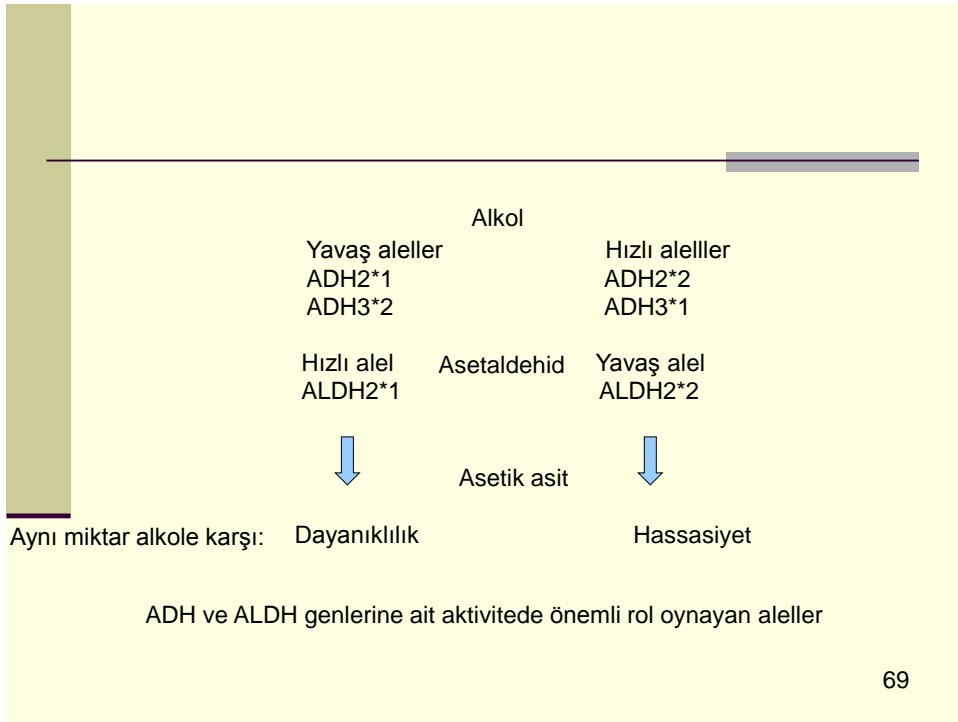
ALDH2 geni polimorfizm gösterir.

Polimorfik ALDH2 enziminin aktivitesi çok düşüktür ve asetaldehid birikmesi sonucu hepatotoksik etki görülür !

Japon, Çin ve Vietnamlıların büyük bir yüzdesinde (% 45-53) mutasyona bağlı olarak ALDH2'de aktivite eksikliği bulunmakta,

Bu bireylerde etanolün asetaldehide dönüşümü hızlı, ancak asetaldehidin asetik aside dönüşmesi yavaş.

Sonuç; Alkol alımının ardından **asetaldehid birikmesine** bağlı olarak **yüzde kızarıklık, çarpıntı, baş ağrısı, kusma, terleme !!!**



Asetaldehid

- aktif bir molekül,
- elektrofilik özellikte,
- proteinlerdeki aminoasitlerin tiyol (-SH) ve amino (-NH₂) grupları ile reaksiyona girer, lipid peroksidasyonunu başlatır.

Eliminasyonu:

Sıfır derece kinetiğine göre gerçekleşir,
Geniş bir konsantrasyon aralığında sabit

Adli vakalarda, bu özellikten yararlanarak belli bir andaki kan/alkol düzeyini daha sonra yapılan bir tayinle bildirmek mümkündür.

(Bir trafik kazasından sonra !)

“Adli Tıp Kurumunun ilgili İhtisas Kurulu” kan-alkol düzeyinin 1 saatte %12-20 (ort.%15) azaldığını kabul etmektedir.

Örnek:

Trafik kazası yapmış bir sürücünden kan örneği kazadan 2 saat sonra alınmış. Yapılan analizde kan alkol konsantrasyonu %40 (0.40 promil) bulunmuş.

Kaza anında sürücünün kan-alkol düzeyi?

Kan-alkol düzeyinde iki saat içindeki azalma:

$$15 \times 2 = 30 \text{ mg (0.30 promil)}$$

Sürücünün 2 saat önceki kan konsantrasyonu ise:

$$0.30 + 0.40 = 0.70 \text{ promil (%70 miligram)}$$

(promil: 1 litre kandaki alkolün gram olarak değeri, 1 promil: %100 mg alkol)

70 kg ağırlığındaki bir şahsın alabileceği alkol miktarı 20 g (25 ml) dır.

Buna göre içilebilecek azami içki miktarları:

- 500 ml normal bira
- 800 ml light bira
- 300 ml ekstra bira
- 200 ml şarap
- 55 ml Tekirdağ rakısı
- 50 ml viski
- 60 ml votka

Alkol ve trafik yasası

Alkollü içki almış olarak kandaki alkol miktarına göre araç sürme yasakları:

1- Taksi veya dolmuş otomobil, minibüs, otobüs, kamyon, çekici gibi araçlarla kamu hizmeti, yük ve yolcu taşımacılığı yapan sürücüler ile resmi araç sürücüleri alkollü içki kullanmış olarak bu araçları süremezler.

2- Alkollü içki almış olarak araç kullandığı tespit edilen diğer araç sürücülerinden kanlarındaki alkol miktarı 0.50 promilin üstünde olanlar araç kullanamazlar.

(0,50 promil = % 50 mg alkol)

Kan beyin engelini geçer.

Kan-alkol / SSS-alkol= 1:0.9

Bu nedenle post-mortem olgularda, kan elde etme şansı yok ise, vücuttaki alkol miktarının doğruya yakın tayin edilebilmesi için beyin, serebrospinal sıvı veya göz sıvısı seçilmelidir.

Akut Zehirlenme Belirtileri:

Alkol önemli bir **SSS depresanıdır**.

Kandaki alkol konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan SSS ile ilgili belirtiler:

Kan/alkol konsantrasyonu (mg/mL)

0,1–0,5 Fazla konuşma, hareketlilik

0,5–1,0 Görüş daralması, koordinasyon bozuklukları
Motorlu taşıt kullanımı için sınır 0,5 mg/mL
(= 50 mg/100mL = 0,5 promil)

1,0–2,0 Öfori, koordinasyonun ileri derecede bozulması, reaksiyon güçlüğü
Orta derecede sarhoşluk hali !
Trafik kazalarına yol açabilecek konsantrasyon!

2,0–3,0 Kuvvetli sarhoşluk hali, konuşma ve hareketlerde uyumsuzluk, belirgin görme bozukluğu

3,0–4,0 Koordinasyon tamamen bozulur, bilinç kaybı ve koma, solunum depresyonu ölüm nedenidir.

76

SSS ile belirtiler dışında önemli olan diğer etkiler;

Kardiyovasküler etki:

Alkol alındığında cilt damar yatağında belirgin vazodilatasyon olur.

(Asetaldehid güçlü bir vazodilatör !)

Vazodilatasyon kişiye ısınma duygusu verir.

Soğuk havalarda dışarı çıkmadan önce alkol alınması tavsiye edilir ki bu **yanlıştır !!!**

Vazodilatasyon ciltte ısı kaybına neden olur. Soğukta hipotermi oluşur, donmayı kolaylaştırır.

77

G.I. sisteme etkisi:

Düşük konsantrasyonda (%10), mide asit salgısında artış,
Yüksek konsantrasyonda (%20) lokal iritasyon, mide boşalma süresinde uzama, bulantı ve kusma,

Diürez (hipofiz arka lobunda antidiüretik hormon salgılanmasında inhibisyon),

Karbonhidrat metabolizmasını etkiler, hipoglisemi.

Alkol komasında solunum yavaş ve yüzeysel

Hastanın yüzü kırmızı

Pupillalar normal veya dilate durumda

Solukta karakteristik koku

Konjunktiva kırmızı (sedatiflerden farkı!)

Solunum veya dolaşım depresyonu sonucu ölüm

Toksik etki dozu: 75-80 g (150-200 ml viski)

Oral öldürücü doz: 250-500 g (500-1000 ml viski)

Fötal alkol sendromu

Gebelik esnasında alkol kullanılması sonucu;

Prenatal ve postnatal gelişmede yavaşlama, **mikrosefali, burun, dudak, kalp ve damar anomalileri, sinir sistemi gelişmesinde gecikme, bazı nörolojik bozukluklar.**

Günde 30-60 mL alkol alındığında bebeklerde fötal alkol sendromu belirtilerinin oluşma şansı %10.

Nedeni:

Fetus karaciğerindeki ADH aktivitesi yetişkinin ~%20'si kadardır. **Alkolün eliminasyonu daha yavaş gerçekleşir.**

Kronik alkol zehirlenmesi (Alkolizm)

Hemen hemen tüm organ sistemlerini etkiler.

Alkolikler 2 kat daha fazla ölüm riski taşırlar (siroz, infeksiyonlar, kazalar, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar sebebi ile).

Santral ve Periferik sinir sistemi

Karaciğer

Kardiyovasküler sistem

Gastrointestinal sistem

Endokrin ve metabolik sistem üzerine etkiler.

Karaciğer üzerine:

Karaciğer yağlanması (%90)

hepatositlerde trigliseritlerin anormal bir şekilde birikmesi, reversibl

Alkolik hepatit

hepatosit dejenerasyonu ve nekroz
kusma, bulantı, karın ağrısı, sarılık ile birlikte gözlenebilir.

Alkolik siroz

kollajenin karaciğer boyunca yayılması ile karakterize edilir.

Karaciğer kanseri

Alkol miktarı ve süresi, hastalık gelişimi ile ilişkili !

Delirium tremens:

Alkolik kişilerde, yüksek miktarda alkol alımını takiben, ani olarak alkol alımı kesilirse, fiziksel bağımlılık nedeni ile **yoksunluk sendromu** ortaya çıkar.

İştahsızlık, kusma, konfüzyon, tremor, halüsinasyon, sempatik sistem bozuklukları ile ilgili pupillaların genişlemesi, ateş, terleme, taşikardi, kardiyak aritmi ve fotofobi.

Alkol-ilaç etkileşimi:

➤ Mikrozomal enzim indüksiyonu veya inhibisyonu

- ✓ Alkol ve çeşitli ilaçlar birlikte alındığında CYP2E1 için yarışmalar (aktif içicilerde, yüksek doz!), birlikte alınan ilaçların yarılanma ömrü uzar (**enzim inhibisyonu!**)

Örn: Alkol, barbitüratlar ile birlikte alındığında, barbitürat yıkımı yavaşlar ve potansiyalizyon ile akut zehirlenmelere neden olabilir.

- ✓ Alkoliklerde, alkol kullanmadıklarında ortaya çıkan **enzim indüksiyonu!** (CYP2E1) sonucu bazı ilaçların plazma düzeyleri azalır.

Örn: Alkolik, alkol içmediği zaman, barbitüratları alkol kullanmayanlara göre daha hızlı inaktive eder.

- Ranitidin ve simetidinle birlikte alındığında, bu ilaçların **gastrik alkol dehidrojenaz (ADH) enzimini inhibe etmesi** sonucu kan-alkol düzeyi artar.
- Asetaldehit dehidrojenaz enzimini inhibe eden ilaçlarla alkolün birlikte alınması sonucu **asetaldehid sendromu** oluşur. (disülfiram gibi ditiyokarbamatlar, antidiyabetikler, kloramfenikol, sefalosporinler).
- Alkol, barbitürat, benzodiazepin, kloralhidrat ve meprobomatın **sedasyon etkisini** artırır (**Sinerjik etki**).

**Alkoliklerde çeşitli kimyasalların artan toksisitesi
(Reaktif metabolit oluşumunun artması ile):**

- Alkoliklerde asetaminofenden N-asetil-p-benzokinonimin oluşumunun artması.
- Etanole bağlı oksidatif stres:
Reaktif oksijen türleri (süperoksid radikali, hidrojen peroksid) oluşumunun artması (ve lipid peroksidasyonu).

Tedavi:**Akut alkol zehirlenmesinde:****Absorbsiyonun engellenmesi**

- Mide yıkaması (fazla miktarda alındığında 1 saat içinde)
- Aktif kömür alkollerini bağlamadığı için kullanılmaz.

Eliminasyonun artırılması

- Hemodiyaliz (etki sınırlıdır)

Destekleyici tedavi

- Kan alkol konsantrasyonuna bağlı olarak solunum ve kardiyovasküler sistemler desteklenmelidir.

Glukoz ⇒ Ketoz ve hipoglisemiye önlemek amacıyla

Elektrolit solüsyonu ⇒ kusma ve sıvı kaybı olduğunda

Potasyum desteği ⇒ ciddi kusma durumunda, böbrek fonksiyonu normal ise.

Kronik Alkol Zehirlenmesinde:

- **Disülfiram (Antabus)** (tetraetiltiuram disülfür) :

ALDH enzim inhibitörüdür.

asetaldehit $\xrightarrow{\times}$ asetik asit
(kanda birikir)

- Şiddetli bulantı, yüzde kızarma (vazodilatasyon), nabız hızlanması, solunum güçlüğü ve baş dönmesi görülür.
- Disülfiram etkisi sonucu görülen semptomlar ile kişi alkolden nefret edebilir.

İSOPROPİL ALKOL



Dezenfektan, kozmetik ve bazı haricen kullanılan preparatlarda çözücü, antifiriz (tuvalet ispiertosu, cilt losyonları, saç tonikleri, cam temizleyiciler).

Alkol yerine alkolikler tarafından kullanılır.

İsopropanol → Aseton →CO₂

Emilimi hızlı, etil alkolden yavaş metabolize olur.

Asetonun eliminasyonu yavaş, narkotik etkiyi artırır.

Narkotik etkisi etanolün iki katı!

Aseton aside metabolize olmaz, metabolik asidoz gözlenmez.

Yüksek dozda solunum yetmezliği ve koma gelişir.

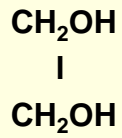
Etanolde olduğu gibi kardiyomiyopati var.

Tedavisi: Hemodiyaliz

GLİKOLLER (Dialkoller)

- Narkotik olanlar: 1,2-propilen glikol
1,3-propilen glikol
- Nefrotoksik olanlar: Etilen glikol

Etilen glikol



Teknikte ve kozmetiklerde çözücü, antifiriz olarak.

Metabolizma

Alkol dehidrojenaz enzimi ile

Biyoaktivasyon

Etilen glikol → Oksalik asid

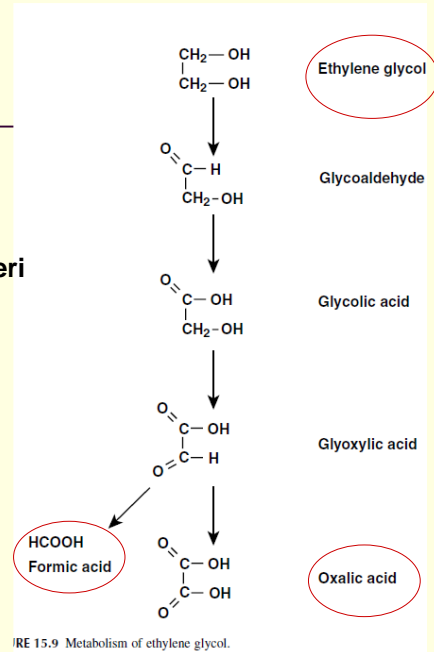
Oksalik asid → Ca-oksalat kristalleri

Hipokalsemi, **Böbrek yetmezliği**Farklı asidlerin oluşması sonucu
metabolik asidoz

Tedavi: Hemodiyaliz

Etil alkol

Sodyum bikarbonat



IRE 15.9 Metabolism of ethylene glycol.