

KLİNİK TOKSİKOLOJİ

İLAÇ DIŐI DİĞER KSENOBİYOTİKLER İLE MEYDANA GELEN ZEHİRLENMELER - 1

ALKOLLER

05.12.2016

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

1

ETİL ALKOL

Kullanım amaçlarına göre farklı özelliklerde alkoller vardır;

- ✓ Tıbbi amaçlı (%96) olarak ilaç, kozmetik preparat hazırlanmasında
- ✓ İçkilerin hazırlanmasında
- ✓ Antiseptik (%70) olarak
- ✓ Sanayide, denatüre alkol (%92-94)
- ✓ Mutlak (absolü) alkol - %99.5'luk alkol

Çok fazla kullanıldığından çocuklarda kazaen alkol zehirlenmelerine sık rastlanılmaktadır !!!

2

Alkolün Farmakokinetiği:

Etil alkol **GI sistemden hızlıca absorbe** edilir. Normal koşullarda alınan alkolün %80-90'ı 1 saat içinde 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.

3

Kadınların erkeklere oranla;

vücut ağırlıkları daha düşük,
yağ oranları ise daha fazladır.

Dolayısıyla alkolün dağılabileceği su hacmi kadınlarda daha azdır.

Bu nedenle **aynı miktarda alkol alan kadınlarda kan-alkol konsantrasyonu erkeklere oranla daha yüksek olur.**

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

Widmark faktörü:

V_d erkek=0.68 L/kg

V_d kadın=0.55 L/kg

V_d çocuk=0.60 L/kg

4

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

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

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

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

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

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

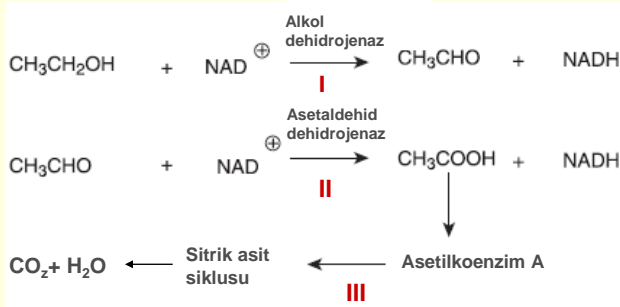
5

Alkol Metabolizması

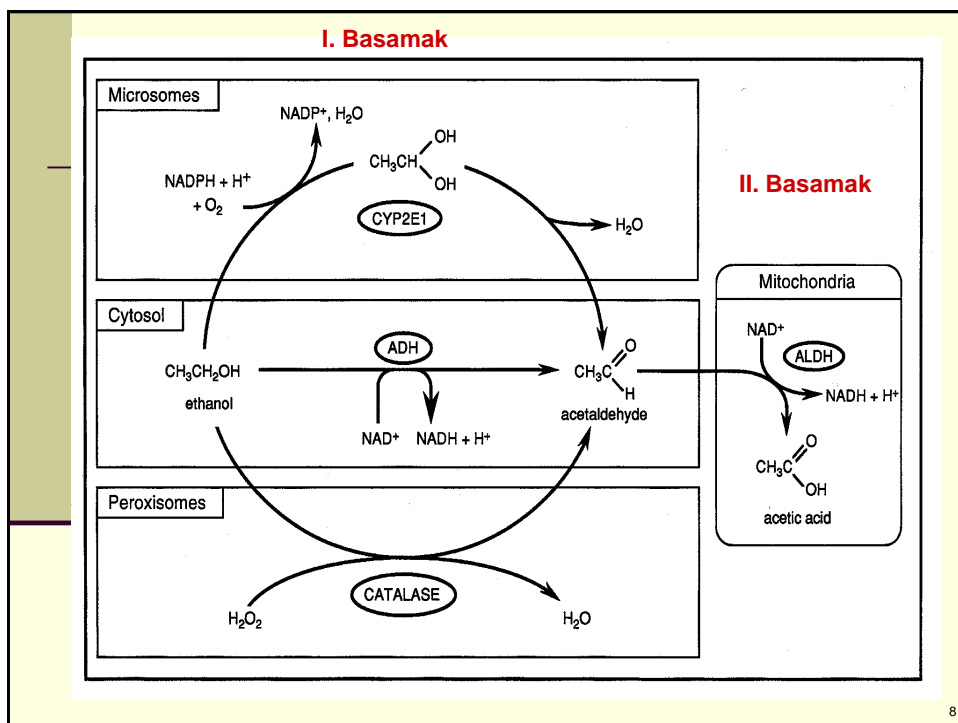
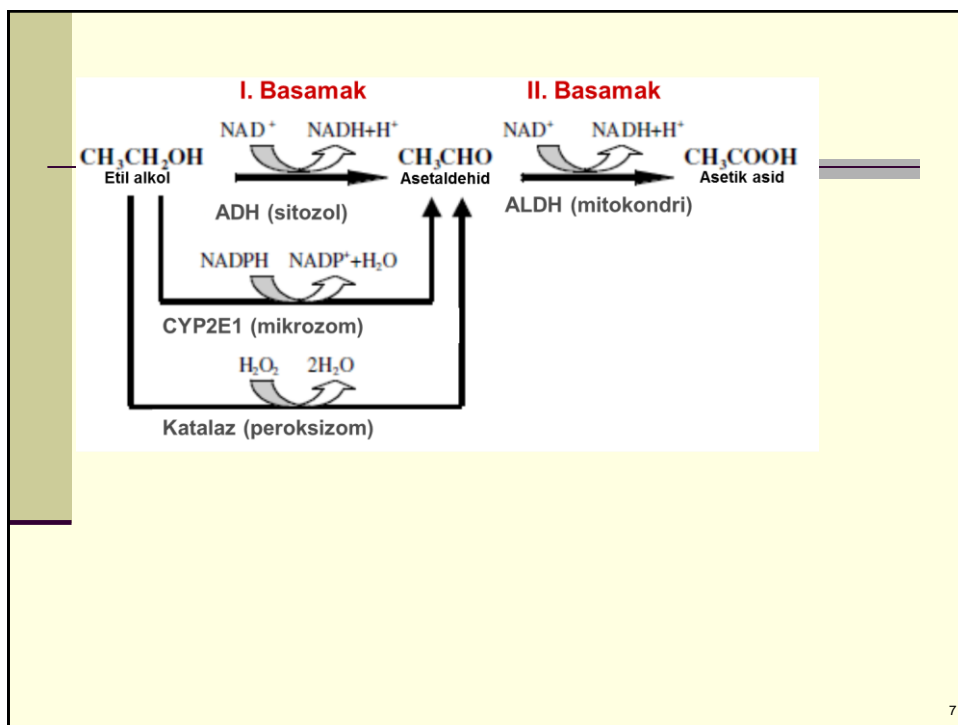
% 90'ı okside olur.

% 5'i değişmeden nefese,

% 5'i ise değişmeden idrara atılır.



6



I. Basamak

Etil alkolün asetaldehide oksidasyonunda 3 enzim sistemi rol oynar:

- 1-Alkol dehidrojenazlar (ADH) ⇒ Ana yolak!
- 2-Mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS)
- 3-Katalaz

9

Alkol Dehidrojenaz (ADH)

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

ADH1, ADH2 ve ADH3 genleri tarafından kodlanır.

10

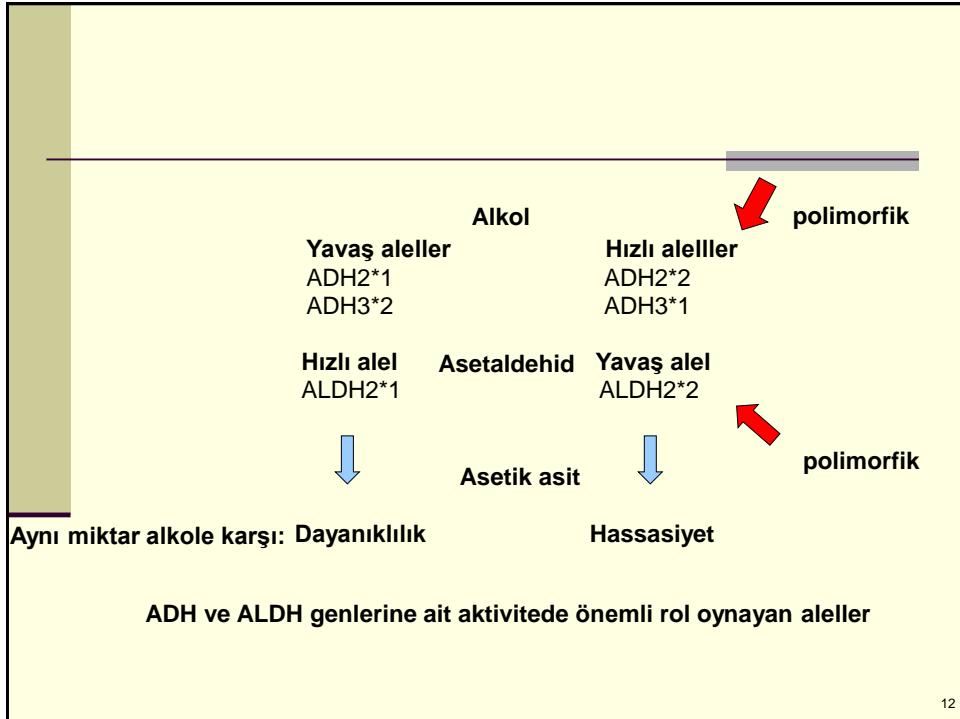
ADH2 ve ADH3 genleri polimorfizm gösterir.

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.

11



12

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 bir diğer sebebi!

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

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

13

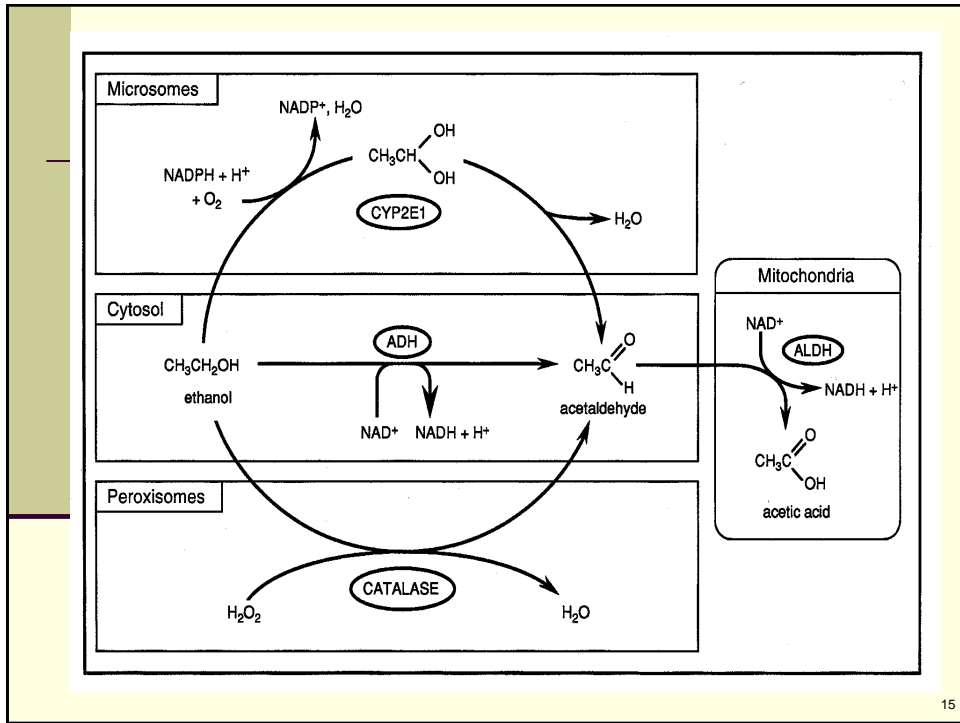
Mikrozomal etanol oksitleyici sistem (MEOS, CYP2E1)

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

Oksidasyondaki rolü %10'dan azdır.

Ancak yüksek alkol konsantrasyonunda oksidasyondaki rolü artar.

14



Alkol-ilaç etkileşimlerinde CYP2E1 sisteminin rolü:

Aktif içicilerde çeşitli ilaçlara karşı artan hassasiyet oluşur.

Alkol ve çeşitli ilaçlar birlikte alındığında CYP2E1 için yarışılır.

Aktif içicilerde, yüksek doz oluşumuna dikkat!

Birlikte alınan ilaçların yarılanma ömrü uzar (enzim inhibisyonu !).

+ barbitürat, benzodiazepinler, antihistaminikler, fenotiyazinler !!!

Tersine bir durumda söz konusudur;

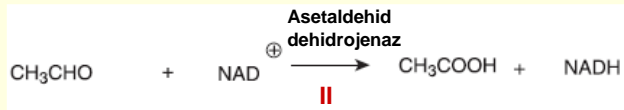
Alkoliklerde alkol alınmadığında, çeşitli ilaçlara karşı direnç gelişir.

Alkolikler alkol kullanmadıklarında dahi CYP2E1 enzimi indüklenmiş durumdadır.

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

17

II. BASAMAK



Asetaldehid oksidasyonu çok hızlıdır, bu nedenle asetaldehid birikmez.

Alkoliklerde mitokondrilerde bozulma ve buna bağlı olarak asetaldehid oksidasyonunda yavaşlama sonucunda asetaldehidin dolaşımdaki miktarında artış görülür.

18

Aldehid Dehidrojenaz (ALDH)

ALDH1, ALDH2 ve ALDH3 genleri tarafından kodlanır.

ALDH2 geni polimorfizm gösterir.

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

19

Japon, Çin ve Vietnamlıların büyük bir yüzdesinde (%45-53) diğer popülasyonlara kıyasla ALDH2'de aktivite eksikliği bulunmaktadır.

Bu bireylerde alkolün asetaldehide dönüşümü hızlı iken asetaldehidin asetik aside dönüşümü de yavaştır.

Sonuç olarak, alkol alımının ardından asetaldehid birikmesine bağlı olarak **yüzde kızarıklık, çarpıntı, baş ağrısı, kusma, terleme gibi** belirtiler gözlenir !!!

20

Asetaldehid :

Aktif bir moleküldür.

Elektrofilik özelliktedir.

Proteinlerdeki aminoasitlerin **tiyol** (-SH) ve **amino** (-NH₂) grupları ile reaksiyona girer, lipid peroksidasyonunu başlatır.

21

Alkolün Eliminasyonu:

Sıfır derece kinetiğine göre gerçekleşir.

Geniş bir konsantrasyon aralığında sabittir.

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 mg (**ort.%15 mg**) azaldığını kabul etmektedir.

22

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 kanun 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 kanlarında alkol miktarı 0,50 promilin üstünde olanlar araç kullanamazlar.

0,50 promil = % 50 mg alkol

23

T.C. TAPDK TÜTÜN VE ALKOL PİYASASI DÜZENLEME KURUMU

Anasayfa Kurumsal Piyasa Düzenlemeleri Mevzuat İletişim

Alkol Piyasası Düzenlemeleri

- ▶ Tütün Piyasası
- ▶ Tütün Mamulleri Piyasası
- ▶ Alkol Piyasası
 - ▶ Etil Alkol Sektörü
 - Metanol Sektörü
 - Duyurular
 - E-Bildirge Sistemi
- ▶ Alkollü İçkiler Piyasası

Alkol Piyasası

1. Etil Alkol Sektörü

- 1.1. Etil Alkolün Piyasaya Arzı Şeması
- 1.2. Tıbbi, Genel ve Evsel Kullanım Amaçlı Etil Alkol
 - 1.2.1. Etiket Formatı
 - 1.2.2. Etiket Örnekleri
- 1.3. İşleme Tesisi Ürünü Analiz Amaçlı Analitik Safıkta Etil Alkol Etiket Formatı
- 1.4. Etil Alkol Sektöründe Piyasaya Arz Bilgileri
 - | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
 - | 2014 | 2015 |
- 1.5. Etil Alkol Üreticileri İçin Üç Aylık İşletme Raporu Örneği
- 1.6. Etil Alkol Tahsisine İlişkin İzin Belgesine Esas Kullanım Raporu Örneği

24

T.C. Tütün ve Alkol Piyasası Düzenleme Kurumu

Anasayfa Kurumsal Piyasa Düzenlemeleri Mevzuat İletişim

Alkollü İçkiler Piyasası Düzenlemeleri

Anasayfa

Alkollü İçkiler Piyasası

Alkollü İçkiler Piyasası Daire Başkanlığı:

Görev ve Yetkileri:

27/5/2004 tarihli ve 5179 sayılı Gıdaların Üretimi, Tüketimi ve Denetlenmesine Dair Kanun Hükmünde Kararnamenin Değişirilerek Kabulü Hakkında Kanun hükümleri hariç olmak üzere, alkollü içkilerin iç ve dış ticareti, dağıtımı, depolanması, geri kazanımı; üretim tesislerinin kurulması, işletilmesi, proje tadilatı, kapatılması ve her türlü devir işlemleri ile 4250 sayılı Kanunun uygulanmasına yönelik işlemlere ve tüm bu işlemlerin teknik kontrolüne ilişkin çalışmalarını yürütmek.

1. İlgili Mevzuat Düzenlemeleri
2. Sektör Firmalarına Yönelik Rileller

25

Alkol Toksisitesi:

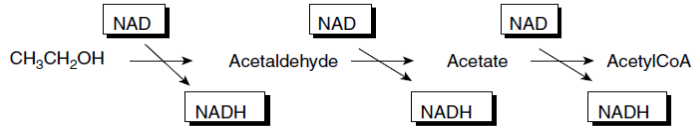
- Direkt olarak hücre membran akışkanlığını ve membran proteinlerini modifiye ederek (iyon transferini ve Na-K ATPaz gibi membran enzimlerinin aktivitesini bozarak) membran yapısını bozar.
- Serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturur.
 - ✓ Etanolün CYP2E1 enzimi ile metabolizması sonucunda 1-hidroksietil radikalleri oluşur.
 - ✓ Ayrıca, CYP2E1 enziminin etanol ile indüksiyonu sonucu ROS (süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri) oluşumu artar.

Her iki yol ile oluşan ROS, lipidler, proteinler ve nükleik asitler ile etkileşime girer ve oksidatif hücre hasarına sebep olur.

- Yağ asitleri ile konjugasyonu sonucu sitotoksik özelliklere sahip yağ asidi etil esterleri oluşur. Bu da çeşitli organlarda (kalp, beyin, pankreas ve karaciğer) toksisite gelişimine sebep olur.
- Mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Etanol, mitokondri membran geçirgenliğini değiştirir ve mitokondriyal elektron transferini inhibe ederek ROS oluşumunu artırır ve oksidatif stresi indükler.
- Etanol oksidasyonu ile NADH miktarı artar. NADH/NAD⁺ oranı artar ve redoks dengesi bozulur.

27

Etanolün metabolizması ile NAD⁺ tüketilir:



Glukoneojenez ve Glukojez için ise NAD⁺'ye ihtiyaç vardır:

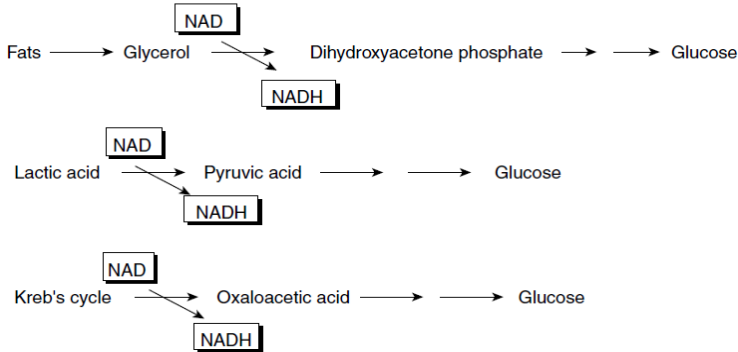


FIGURE 15.4 Aspects of intermediary metabolism relating to NAD⁺-NADH balance.

28

Alkol metabolizması sonucu NADH miktarı artar. NADH/NAD⁺ oranı artar.

Alkol NAD⁺'ı tüketeceği için NAD⁺'ya gereksinim duyan **glukoneogenez** olayı bozulur. Böylece **hipoglisemi** oluşur.

Laktik asit miktarı artacağı için **asidoz oluşur.**

Piruvik asit azalacağı için **krebs siklusunda** substrat dönüşümü **azalır.**

NADH/NAD⁺ oranının artması, TCA siklusunu bozar ve yağ asitlerinin oksidasyonu engellenir. Bu durum hepatositlerde trigliserid birikimine ve serum trigliserid seviyesinde artışa sebep olur.

Alkol **karaciger yağlanması** sebep olur.

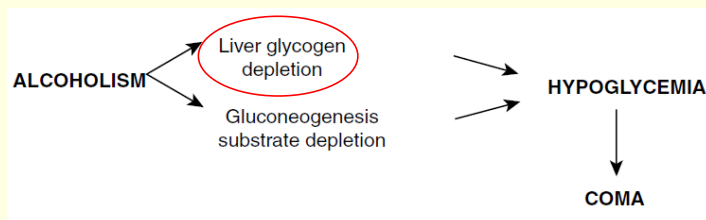
29

Alkolizm ve hipoglisemi

Alkol kullanımı ile **hepatik glikojen depoları tükenir.**

Çocuklarda glikojen depoları daha az olduğu için alkol ile gelişen hipoglisemiye daha hassastır.

Mental durumda değişiklikler ve nöbetler gelişir.



30

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 konuřma, 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, konuřma ve hareketlerde uyumsuzluk, belirgin görme bozukluğu

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

31

Alkolün Toksik Dozu:

İř yeri havasında müsaade edilen eşik değer (TLV) 1000 ppm'dir.

Toksik etkilerin ortaya çıkması için doz 75-80 g (150-200 mL viski)

Oral yolla öldürücü doz 250-500 g (500-1000 mL viski)

Alkolün öldürücü ve akut toksik dozu, alınan içkinin cinsi ve bireysel faktörlere göre deđiřmektedir.

Ayrıca önceden alınan trankilizan, antihistaminikler, barbitüratlar alkolün etkisini potansiyalize ederek toksik dozu etkiler.

32

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.**

33

G.I. sisteme etkisi:

- Düşük konsantrasyonda (~%10), midede asit salgısını artırır, yüksek konsantrasyonlarda ise (~%20) sulandırılmadan alındığında lokal iritasyon, mide boşalma süresinde uzama, bir süre sonra da bulantı ve kusma görülür.
- Alkol her dozda diürezisi artırır (Hipofiz arka lobunda bulunan antidiüretik hormonun salgılanmasında inhibisyon).
- Karbonhidrat metabolizmasını etkiler, hipoglisemi gelişebilir.

34

- **Alkol komasında** solunum yavaşlamış ve yüzeyseldir (Cheyne-Stokes tipi= düzensiz ve horlama şeklinde). Hastanın yüzü kırmızıdır.
- Pupillalar normal veya dilate durumundadır.
- Alkol koması diğer uyku ilaçları komasından soluğun karakteristik kokusu ve **konjunktivanın kırmızı rengi** ile ayrılır.
- Ölüm solunum veya dolaşım depresyonu sonucu meydana gelir.

35

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.**

36

Kronik Alkol Zehirlenmesi (Alkolizm):

Alkolün uzun süre kullanımı, hemen hemen tüm organ sistemlerini etkiler.

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

Sinir Sistemi (Santral ve periferik sinir sistemi)

Karaciğer

Kardiyovasküler sistem

Gastrointestinal sistem

Endokrin ve metabolik sistem üzerine etkiler.

37

Karaciğer üzerine: En sık görülen klinik komplikasyonlar ;

Karaciğer yağlanması (%90); hepatositlerde trigliseritlerin anormal bir şekilde birikmesi (reversibl).

Alkolik hepatit; hepatosit dejenerasyonu, nekroz, kusma, bulantı, karın ağrısı, sarılık ile birlikte gözlenebilir.

Alkolik siroz; kollajenin karaciğer boyunca yayılması ile karakterize edilir.

Karaciğer kanseri

Tüketilen alkolün miktarı ve süresi, karaciğer hastalıklarının gelişmesi ile yüksek oranda ilişkilidir.

38

Tolerans: Alkol bağımlılık yapan bir maddedir. Tolerans o derece yüksek olabilir ki normal kişi için öldürücü alkol dozu, alkolik kişi için ancak yeterli olabilir.

Delirium tremens: Alkolik kişilerde, akut alkol zehirlenmesini takiben, ani olarak alkol kesilirse, fiziksel bağımlılık nedeni ile **yoksunluk belirtisi** (*abstinans sendromu*) ortaya çıkar.

Aniden alkolü bırakmış kişilerde görülen iştahsızlık, kusma, konfüzyon, tremor, halusinasyon, sempatik sistem bozuklukları ile ilgili olarak pupillaların dilatasyonu, ateş, terleme, taşikardi, kardiyak aritmi ve fotofobi (ışıktan kaçma).

Delirium tremens durumu daha çok serebral ödem ve yüksek arteriyel kan basıncı sonucudur.

39

Alkolün diğer ilaçlarla etkileşimi:

Mikrozomal ezimlerin indüksiyonu ya da inhibisyonu

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

Örn: Alkol ile birlikte barbitürat alındığında, barbitüratın yıkımı yavaşlar. Bu durumda alkol barbitüratları potansiyalize eder ve akut zehirlenmelere neden olabilir.

Alkoliklerde, alkol kullanmadıkları zamanda görülen **enzim indüksiyonu** (CYP2E1) sonucu bazı ilaçların plazma düzeyleri azalır.

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

40

Ranitidin ve simetidinle birlikte alındığında, bu ilaçların **gastrik ADH) enzimini inhibe etmesi** sonucu kan-alkol düzeyi artar.

ALDH enzimini inhibe eden ilaçlarla (ditiyokarbamatlar (disülfiram), antidiyabetikler, kloramfenikol, sefalosporinler) alkolün birlikte alınması sonucu **asetaldehid sendromu** oluşur.

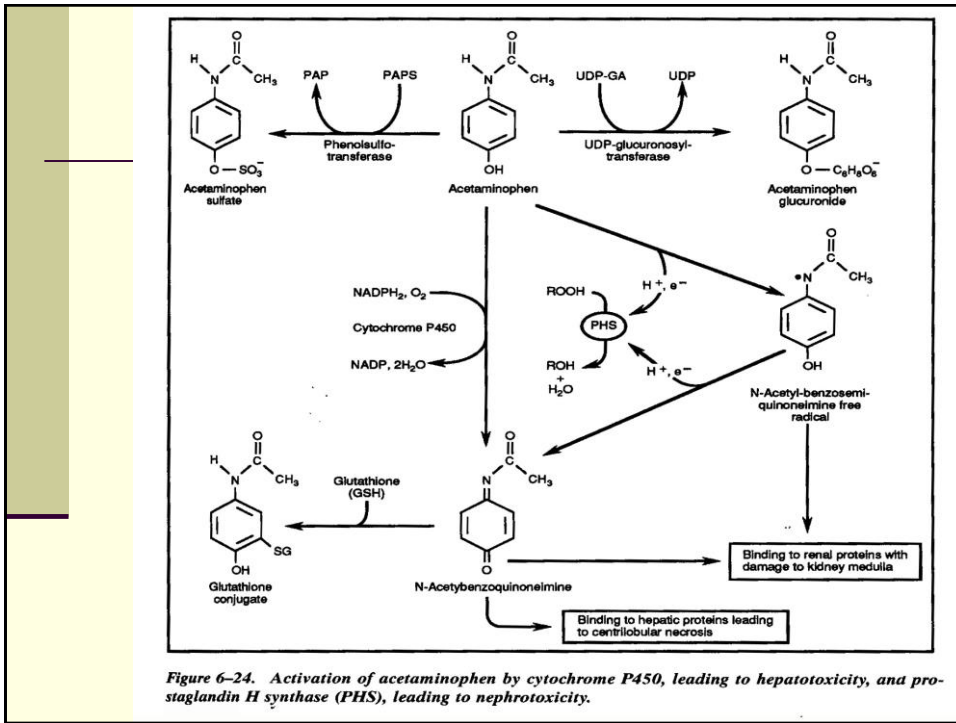
Alkol, barbitürat, benzodiazepin, kloralhidrat ve meprobomatın **sedasyon etkisini artırır** (Sinerjik etki).

41

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).

42



Laboratuvar Bulguları:

Ciddi etanol zehirlenmelerinde hipoglisemi, asidoz, ketoz ve elektrolit dengesizlikleri gözlenir.

Kan testleri

Tam kan sayımı

Kan üre nitrojen tayini

Kreatinin, keton, aseton, lipaz, karaciğer enzimleri, pıhtılaşma zamanı, amonyak, kalsiyum, magnezyum tayini

Kanda glikoz (hipoglisemi için) tayini

Anyon açığı asidozu, idrarda keton ve serum laktat konsantrasyonu tayini

Serumda yüksek aseton miktarı ⇒ isopropil alkol

Serum ya da idrarda keton ⇒ alkol, açlık, diyabetik ketoasidoz

45

Tedavi:

Akut alkol zehirlenmesinde;

Absorbsiyonun engellenmesi

Mide yıkaması (fazla miktarda alındığında 1 saat içinde)

Aktif kömür alkolleri bağlamadığı için kullanılmaz.

Eliminasyonun arttırılması

Hemodiyaliz (etki sınırlıdır)

Destekleyici tedavi

Kan alkol konsantrasyonuna bağlı olarak solunum ve kardiyovasküler sistemler desteklenmelidir.

46

Destekleyici tedavi

Glukoz ⇒ Ketoz ve hipoglisemiye önlemek amacıyla

Elektrolit solüsyonu ⇒ kusma ve sıvı kaybı olduğunda

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

47

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.

48

Naltrekson:

Opioid reseptör antagonistidir.

Alkol içme ihtiyacını azaltır.

Psikolojik tedavi ile birlikte uygulanmalıdır.

Baş dönmesi, mide bulantısı, baş ağrısı yapabilir.

Disulfiram ile birlikte verilmesinden kaçınılmalıdır.

Karaciğer harabiyeti görülebilir !!!

Nalmefen:

Opioid reseptör antagonistidir.

Karaciğer toksisitesi göstermez.

49

Solunum havasında alkol tayini:

Alkol uçucudur ve kandaki alkol miktarı ile alveoler havadaki alkol miktarı arasında bir ilişki vardır.

Alveoler hava alkolü/kan alkolü=1/2100 olarak bulunmuştur.

Bir mL kandaki alkol miktarı yaklaşık 2.1 L alveolar (ekspirasyon) havadaki alkol miktarına eşittir.

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

Pratik olmasından dolayı, sürücülerin alkol alıp almadığı solunum havasındaki alkol kontrolü ile kolayca polis tarafından yapılmaktadır. Bu amaçla çeşitli düzenekler geliştirilmiştir.

50

METİL ALKOL

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

Fizikokimyasal özellikleri bakımından suya benzer.

Kullanım alanları:

Hidrolik sıvısında (%4)

Boya incelticilerde (%2-28)

Cam temizleyici sıvılarda (%1-38)

Yapıştırıcılarda (%1)

Antifrizlerde (%17-99)

51

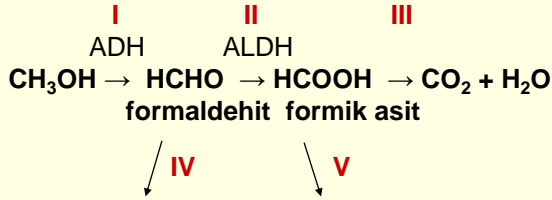
Alkole denatüran olarak sahte rakı ve votka yapımında kullanılması sonucunda ölümle ve kalıcı körlükle sonuçlanan zehirlenmeler meydana gelmektedir !!!

(Denatürasyon : Etil alkolün içilmesini ve içki imalinde kullanılmasını önlemek amacıyla, içine renk ve/veya koku ve/veya tat veren, ancak girdi olarak kullanılacağı imalata zarar vermeyen maddelerden bir veya birkaçının katılması işlemi.)

52

Metabolizma:

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

53

Önce formaldehide oksitlenir (I). Bu reaksiyonda **ADH**'ın, ayrıca da **katalazların** ve düşük oranda da **monooksijenazların** rolü vardır (etil alkolün oksidasyonunda olduğu gibi).

Formaldehidin formik aside oksidasyonunu ise (II) **ALDH** katalize eder.

Formik asit, folata bağlı enzimlerin yardımıyla esas kısmı karbon dioksit ve suya oksidlenirken (III) bir bölümü de formaldehid gibi amino asitlere veya diğer yapılara bağlanır (IV ve V).

54

- ❑ Formaldehit, Uluslararası Kansere Araştırma Merkezi (IARC) tarafından "İnsanlar için kanserojen" maddeler grubuna dahil edilmiştir.
- ❑ Formik asidin oksidasyonu gibi, idrarla atılımı da çok yavaş olduğundan, vücutta bu kuvvetli asidin birikmesi şiddetli zehirlenme belirtilerine yol açar.

55

Toksisite:

Metil alkol, metabolizma hızının yavaş olması nedeni ile kümülatif bir zehir olarak etki gösterir.

Formaldehit metanole göre 60 kat, formik asit ise 6 kat daha toksiktir.

Toksik etkilerden sorumlu esas metabolit **formik asittir**.

- ✓ **Mitokondriyal sitokrom c oksidaz kompleksini inhibe eder, ATP üretimi azalır, glikoliz artar ve laktik asit üretimi artar.**
- ✓ **Formik asit ve laktik asit birikmesinden dolayı metabolik asidoz durumu gelişir. Formik asit noniyonize olduğu için hücrelerde birikir ve sitotoksik etki gösterir.**

56

Ayrıca, metanol zehirlenmelerinde hidroksil radikallerinin üretilmesi lipid peroksidasyonunu indükler ve hücrel hasarın oluşmasına sebep olur.

Formik asit göz retinasının harabiyetine ve optik sinirlerin dejenerasyonuna neden olur (retinanın metanolü formik aside metabolize etmesinden kaynaklanabilir).

57

Zehirlenme Belirtileri:

Metil alkolün **narkotik etkisi etil alkolden** çok daha **azdır**. Nedeni etil alkolden daha az lipofilik olmasıdır.

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

58

Bazı durumlarda narkotik belirtilerin görülmediği 24 saat veya daha uzun süreli sessiz bir dönem olabilir.

Formik asid birikmesi ile 2. - 4. günde metabolik asidoz ortaya çıkar. Kan pH'sı 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.

59

Metanol zehirlenmesinde karakteristik olan görme bozukluklarıdır.

İki safhada seyreder:

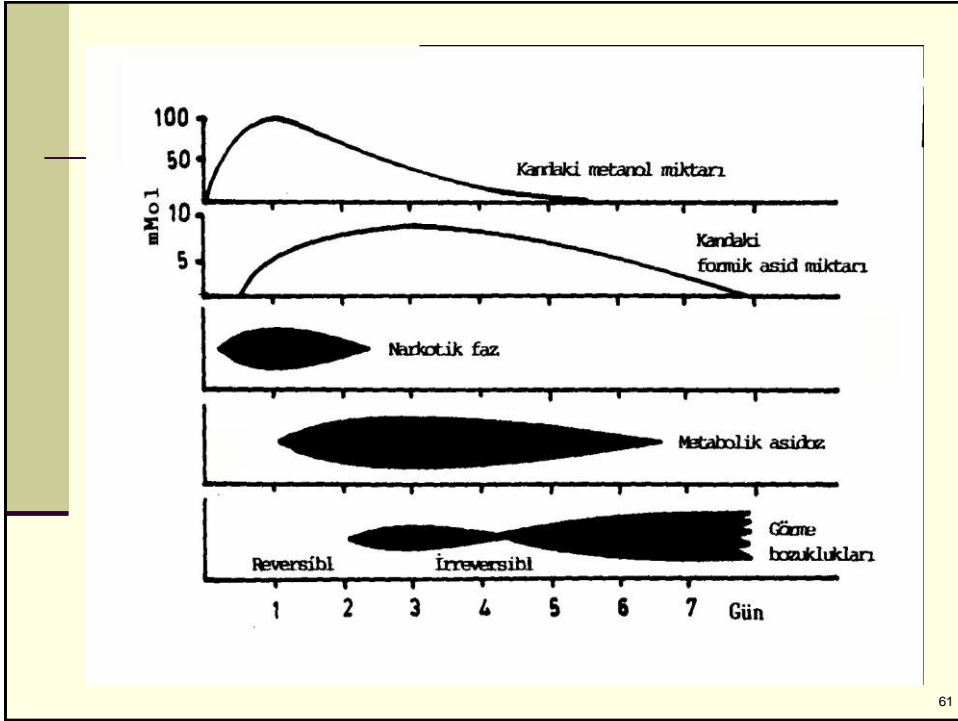
1.safha: 2. - 3. gün başlar, retinanın ödemi sonucu bulanık görme şeklinde beliren bozukluklar reversibl olup, iyileşme görülebilir.

2.safha: Görme sinirinin irreversibl dejenerasyonu sonucu devamlı körlük olur.

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

Ana etken formik asid (metabolik asidoz) !

60



61

Laboratuvar Bulguları:

İdrarla değişmeden atılan **metanol konsantrasyonunun tayini**
İdrar ve kanda formik asit tayini

Distilasyon veya mikrodifüzyon yöntemleri ile biyolojik materyalden izole edilir.

Spesifik renk reaksiyonları, gaz kromatografisi yöntemi, **NADH oluşumunun spektrofotometrik tayini** ile analiz.

62

Metanol zehirlenmelerinde **osmalar açık artar.**

Laboratuvarda ölçülen serum osmolalite – klinisyenin hesapladığı serum osmolarite*.

* Hesaplanan serum osmolaritesi = $(2 \times \text{Na}) + (\text{Glukoz} / 18) + (\text{BUN} / 2.8)$

BUN : kan üre nitrojeni

Osmolarite : Osmotik etkili çözülmüş parçacıkların litredeki mol sayısı

< 10 milliosmol/kg \Rightarrow normal bireylerde

63

Tedavi:

Dört amaca yöneliktir;

Kandaki **metil alkol konsantrasyonunu düşürmek,**

Metil alkolün oksidasyonu önlemek,

Asidoz durumunu ortadan kaldırmak,

Formik asidin oksidasyonunu hızlandırmak.

64

Kandaki metanol konsantrasyonunu düşürme;

Hemodiyaliz!

Metanol ve metabolitlerinin uzaklaştırılmasında çok etkilidir.

65

Metanolün oksidasyonunu önleme;

ADH afinitesinin daha fazla olması nedeniyle **etil alkol** veya **fomepizol** kullanılır. Her iki madde de metil alkol yıkımını yavaşlatır.

Etanol, oral (%30) veya i.v. (%5-10) verilebilir. Tedavi uzun sürebilir. Kan-alkol düzeyi %0.1 dolayında tutulmalıdır.

Fomepizol, 15 mg/kg ardından 12 saatte bir 10mg/kg, dört doz.

Metanol zehirlenmesi şüphesinde hastaya derhal (50-60 mL) alkol içeren bir alkollü içki içirilir.

Örn. 120-150 mL votka, viski, konyak v.s.

66

Asidoz durumunu ortadan kaldırma;

15 dk. ara ile oral 4 g NaHCO_3 ile tedaviye başlanır.

Bu esnada vücuttaki alkali rezervi (HCO_3^-) kontrol edilir ve idrarın pH'sı belirgin şekilde kalevi ($\text{pH}=7.8$) oluncaya kadar tedaviye devam edilir.

Metanol zehirlenmesinde körlük ve ölüm nedeni asidozdur. Asidozun düzeltilmesi ile bu gelişmeler önlenir.

Yıkım yavaş olduğu için asidoz düzeldikten sonra kendi haline bırakılırsa tekrar gelişebilir. Bunun için alkali ile tedaviye birkaç gün daha devam edilmesi gerekir.

67

Formik asidin oksidasyonunu hızlandırmak;

Koenzim olarak **folik asit** verilebilir.

68

İSOPROPİL ALKOL

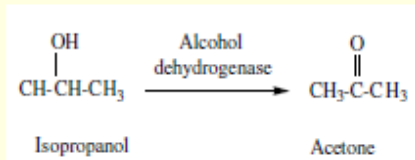
Dezenfektan, kozmetik ve bazı haricen kullanılan preparatlarda çözücü, antifiriz (tuvalet ispirosu, cilt losyonları, saç tonikleri, cam temizleyiciler).

Alkol yerine alkolikler tarafından kullanılması ve alkolik olmayanlarda kazaen kullanılması sonucu zehirlenmeler görülmektedir.

69

Emilimi hızlıdır. Etil alkolden yavaş metabolize olur.

İsopropanol → Aseton → CO₂



Özellikle **asetonun** eliminasyonu yavaştır ve bu da **narkotik etkiyi** arttırır. Narkotik etkisi etanolün iki katıdır!

Aseton, aside metabolize olmaz, dolayısıyla **isoprapanol zehirlenmelerinde metabolik asidoz gözlenmez.**

70

Akut Toksikite Belirtileri:

SSS depresyonu: Uyuşukluk, dengesizlik, koordinasyon zayıflığı, terleme. Yüksek dozda solunum depresyonu ve koma sonucu ölüm gerçekleşebilir.

GI bozukluklar: Kusma, bulantı, karın ağrısı, hemoraji.

Ciddi zehirlenmelerde; kardiyovasküler bozukluklar, miyokard depresyonu, hipotansiyon, kardiyomiyopati.

Tedavi:

Hemodiyaliz
Destekleyici tedavi

71

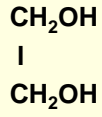
GLİKOLLER (Dialkoller)

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

Nefrotoksik olanlar: Etilen glikol

72

ETİLEN GLİKOL



Teknikte ve kozmetiklerde çözücü,
Antifiriz olarak çok fazla kullanılmakta,
Çocuklarda çok fazla zehirlenmeler gözlenmiştir.

73

Metabolizma:

ADH ile oks.

Biyoaktivasyon!

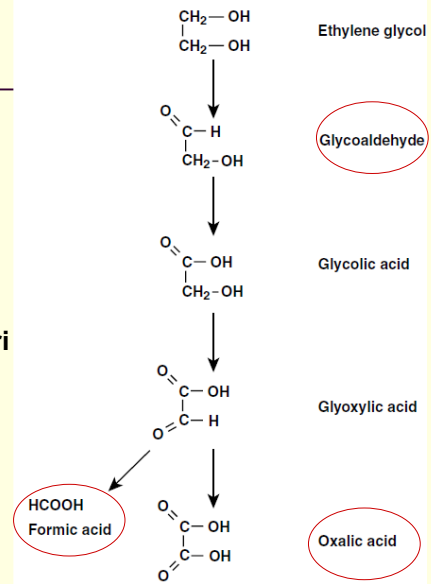
Etilen glikol → → Oksalik asid

Oksalik asid → Ca-oksalat kristalleri

Hipokalsemi, böbrek yetmezliği

Farklı asidlerin oluşması sonucu metabolik asidoz

Anyon açığı !!!!



IRE 15.9 Metabolism of ethylene glycol.

74

Laboratuvar Bulguları:**Ca-oksalat kristalleri****Tedavi:****Hemodiyaliz****Etil alkol****Destekleyici tedavi****Sodyum bikarbonat**