

ÖN LİSANS TOKSİKOLOJİ KİTABI

I. CİLT

EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

YAZARLAR

Doç. Dr. Ömer KILIÇ

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Sedat BİLGİÇ



İKSAD

Publishing House

ÖN LİSANS TOKSİKOLOJİ KİTABI

I. CİLT

EDİTÖR

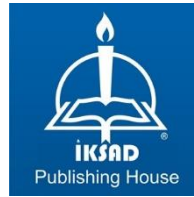
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

YAZARLAR

Doç. Dr. Ömer KILIÇ

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Sedat BİLGİÇ



Copyright © 2020 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic
Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TURKEY TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.
Iksad Publications – 2020©

ISBN: 978-625-7897-42-6
Cover Design: İbrahim KAYA
July / 2020
Ankara / Turkey
Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN

ÖNSÖZ

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ 1

BÖLÜM 1

GENEL TOKSİKOLOJİ ve ZEHİRLENMELERE GENEL YAKLAŞIM

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ	4
GİRİŞ	5
1. TOKSİKOLOJİNİN TANIMI.....	5
2. ZEHİR.....	9
3. ZEHİRLENME TİPLERİ VE ZEHİRLENMENİN ÖLÇÜSÜ.....	12
4. ZEHİRLİLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	15
5. ZEHİRLERİN METABOLİZMASI.....	19
6. ZEHİRLERİN ETKİ MEKANİZMALARI.....	24
7. ZEHİRLENMELERİN GENEL NEDENLERİ.....	24
8. ZEHİRLENMELERİN TANISI.....	27
9. ZEHİRLENMELERE GENEL YAKLAŞIM.....	28
KAYNAKÇA.....	35

BÖLÜM 2

HAYVANSAL GIDALARDA İLAÇ KALINTILARI

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ	37
1. İLAÇ KALINTILARININ SEBEPLERİ.....	39
2. KİRLENMEYE NEDEN OLAN MADDELERİN SİNİFLANDIRILMASI	41
3. TERİM VE TANIMLAR	77
KAYNAKLAR	78

BÖLÜM 3

BİTKİ VEYA BESİN İÇERİĞİNDE BULUNAN TOKSİKOLOJİK AÇIDAN ÖNEMLİ BAZI MADDELER

Doç. Dr. Ömer KILIÇ	81
1. UÇUCU YAĞLAR	86
2. ALKOLOİTLER	87
3. TOKSİK AMİNOASİTLER	90
4. GLİKOZİTLER	91
5. SAPONİNLER	94
6. REÇİNELİ BİLEŞİKLER	95
7. POLİENLER (POLİASETİLEN BİLEŞİKLER)	95
8. TERPENLER	96
9. FENOLİK BİLEŞİKLER	97
10. ALÜMİNYUM (Al)	99
11. ARSENİK (As ₂ O ₃)	99
12. BAKIR (Cu)	102
13. CİVA (Pb)	102
14. FLOR (F)	103
15. KADMİYUM (Cd)	103
16. KALAY (Sn)	105
17. KROM (Cr)	105
18. KURŞUN (Pb)	105
19. ÇİNKO (Zn)	106
20. MOLİBDEN (Mo)	107
21. SELENYUM (Se)	107
22. DİĞER TOKSİK MADDELER	107
KAYNAKLAR	110

BÖLÜM 4

ZEHİRLİ MADDELER İÇEREN BAZI BİTKİLER

Doç. Dr. Ömer KILIÇ	113
1. GİRİŞ	115
1.1. <i>Atropa belladonna</i> L. (Solanaceae – Patlıcangiller)	118
1.2. <i>Hyoscyamus niger</i> L. (Solanaceae – Patlıcangiller).....	118
1.3. <i>Solenanthis stamineus</i> J.F.Macbr. (Boraginaceae – Hodangiller). 119	
1.4. <i>Arum</i> L. (Araceae - Yılanyastığıgiller).....	119
1.5. <i>Cannabis sativa</i> L. (Cannabaceae - Kenevirgiller)	120
1.6. <i>Colchicum</i> L. (Colchicaceae - Acıçiğdemgiller).....	120
1.7. <i>Viscum</i> L. (Loranthaceae - Ökseotugiller)	120
1.8. <i>Ligustrum vulgare</i> L. (Oleaceae - Zeytingiller).....	121
1.9. <i>Nerium oleander</i> L. (Apocynaceae - Zakkumgiller).....	121
1.10. <i>Aesculus hippocastacatum</i> L. (Sapindaceae - Akçaağaçgiller) ...	121
1.11. <i>Cynanchum acutum</i> L. (Apocynaceae - Zakkumgiller)	122
1.12. <i>Hedera helix</i> L. (Araliaceae - Sarmaşık giller)	122
1.13. <i>Vincetoxicum</i> N.M.Wolf (Asclepiadaceae).....	122
1.14. <i>Aristolochia clematitis</i> L. türleri (Aristolochiaceae).....	122
1.15. <i>Saponaria officinalis</i> L. (Caryophyllaceae)	123
1.16. <i>Equisetum arvense</i> L. (Equisetaceae - Atkuyruğugiller)	123
1.17. <i>Euphorbia</i> L. (Euphorbiaceae - Sütlegengiller)	123
1.18. <i>Chelidonium majus</i> L. (Papaveraceae- Haşhaşgiller)	124
1.19. <i>Datura stramonium</i> L. (Solanaceae - Patlıcangiller)	124
1.20. <i>Solanum nigrum</i> L. (Solanaceae - Patlıcangiller)	124
1.21. <i>Ricinus communis</i> (Euphorbiaceae – Sütlegengiller).....	125
1.22. <i>Nicotiana tabacum</i> L. (Solanaceae – Patlıcangiller)	125
1.23. <i>Taxus baccata</i> L. (Taxaceae – Porsukgiller).....	125
1.24. <i>Xanthium</i> sp. (Asteraceae-Papatyagiller)	125
1.25. <i>Digitalis</i> L. (Plantaginaceae - Sinirotugiller).....	126

1.26. <i>Senecio vernalis</i> Waldst et Kit (Asteraceae).....	126
1.27. <i>Echium italicum</i> L. (Boraginaceae – Hodangiller)	126
1.28. <i>Agrostemma githago</i> L. (Caryophyllaceae)	127
1.29. <i>Delphinium</i> L. (Ranunculaceae).....	127
1.30. <i>Conium maculatum</i> L. (Apiaceae-Maydanozgiller).....	127
1.31. <i>Adonis aestivalis</i> L. (Ranunculaceae).....	127
1.32. <i>Ecballium elaterium</i> (Cucurbitaceae-Kabakgiller)	128
1.33. Diğer Bitkiler	128
KAYNAKLAR	129

BÖLÜM 5

OKSİDATİF STRES VE TOKSİK ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Sedat BİLGİÇ	131
GİRİŞ	133
1. OKSİDATİF STRES NEDİR?	133
2. REAKTİF OKSİJEN TÜREVLERİ	136
3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ	139
4. OKSİDATİF STRESİN HÜCRESEL YAPILAR ÜZERİNE ETKİLERİ.....	144
5. SONUÇ	152
KAYNAKÇA.....	154

ÖNSÖZ

Bu kitap ön lisans programlarında eksikliği olan Toksikoloji dersinin kitap eksikliğini gidermek amacıyla yazılmıştır. Toksikoloji: ilaç, zehir ve diğer maddelerin canlı yapı ve çevreyle ilgili etkilerini inceler. Özellikle 20'nci asrın ikinci yarısından itibaren kimya bilimi ve endüstriyel gelişmelere paralel olarak toksikoloji de hızla gelişmiştir. Endüstriyel faaliyetler, tarımsal uygulamalar (yapay gübre ve pestisidler), deterjan kullanımının artması, petrol taşımacılığı, hızlı nüfus artışı ve kentleşme, araç trafiğindeki artış, nükleer denemeler ve nükleer kazalar ile çevreye yayılan zehirli maddelerin miktarı artmıştır. Böylece, tüm dünyada, doğal denge, çevre ve çevre sağlığı için sürekli tehdit oluşturan tehlikeli bir ortam oluşmuştur. Kitabın hazırlanmasında yer alan yazar arkadaşlara, çok teşekkür ediyorum. Bu kitabın zehir bilimi alanında eğitim gören öğrencilere faydalı olmasını temenni ediyorum.

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

BÖLÜM 1

**GENEL TOKSİKOLOJİ ve ZEHİRLENMELERE GENEL
YAKLAŞIM**

Dr. Öğr.Üyesi İbrahim AKTAŞ¹

¹ Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü,
Adıyaman, Türkiye. iaktas@adiyaman.edu.tr

GİRİŞ

1. TOKSİKOLOJİNİN TANIMI

Toksikoloji sözcük olarak zehir bilimi demektir. “**Toksikoloji**” terimi; Yunanca ok zehiri anlamına gelen “toxicos” ve “toxon” ile bilimdalı anlamına gelen “logos” kelimelerinin birleşmesinden meydana gelmiştir. Ağız veya herhangi bir yolla alınıp emildiğinde vücutta hasar veya ölüm oluşturan maddelere “toksin” veya “zehir”, bunların oluşturduğu toksik etkileri inceleyen bilim dalına da “toksikoloji” denir. Bir başka anlamda ise; kimyasal maddelerin zararsızlık sınırlarını ortaya koyan bilimdir. Geniş manada ise zehirli maddeler ve bunların canlılar üzerindeki toksikasyonundan bahseder. Zehirlerin orjinleri, özellikleri, canlılar üzerindeki etkileri, zehirlenme vakalarına yaklaşım ve zehirlenmelerin tespiti, korunma ve tedavi başlıca ilgi alanıdır. Aşırı dozlarda alınan ilaç veya değişik maddeler toksik olabilirler. Yani zehir ile ilaç ayrımı alınan doza bağlıdır. Ancak toksikolojinin, klinik, tanımlayıcı, endüstri, çevre ve adli toksikoloji gibi alt bölümleri olduğundan her bölümün konusuna göre ayrı ayrı tanımlanma gerekliliği vardır. Her kimyasalın doza bağlı olarak toksik etki meydana getirebilmesi gerçeği toksikolojinin ilgi alanın; kozmetik, ilaç, gıda katkı maddeleri, tarım ilacı vb. gibi geniş bir alana çevirmiştir. Bütün bu maddeler; canlıya yabancı anlamına gelen “ksenobiyotik” terimini ile ifade edilmiştir (Güner, 2014; Kaya, 2011; Kaya, 2014).

1.2. Toksikolojinin Tarihsel Gelişimi

Arkeolojik çalışmalar; insanların ilk zamanlarda dahi bitkisel, madensel ve hayvansal zehirleri tanıdıklarını göstermiştir. İlk yazılı belge olan ‘**Ebers papirus**’unda çok miktarda doğal menşeli zehirler ve bunlarla ilgili zehirlenmelerden bahsedilmiştir. İslam dünyasında ise ‘**İbni Sina**’ zehirlerin antidotlarından bahsederek arseniğin zehirleyici etkilerini ortaya koymuştur. Ortaçağlarda zehirler; cinayet, ölüm cezaları ve suikastlerde kullanılmıştır. Kimya alanında çalışmaların artmasıyla toksikoloji alanında da önemli başarılar ortaya konmuştur. ‘**Paracelsus**’ günümüzde geçerliği olan ‘**herşey zehirdir, zehir olmayan madde yoktur, öldürücü ve iyileştirici özelliği belirleyen ise kullanılan dozdur**’ şeklinde zehiri tanımlamıştır. **Orfila** ise modern manada toksikolojinin kurulmasına öncülük etmiştir. Zehirli maddeler ile biyolojik sistemler arasındaki ilişkiyi betimleyerek, zehirlerin tanısında temel oluşturacak şekilde adli ve analitik toksikolojinin gelişmesine öncülük etmiştir. Yirminci asırda endüstriyel ve teknoloji alanında elde edilen başarılarla, ksenebiyotiklerin çevre ve canlılara etkileri ortaya konulmuştur. Zehirlenme vakalarında zehirin tanısı ve sağaltımı konusundaki bilgi artışı adli olayları aydınlatmada ilerlemeler sağlamıştır. Endüstrileşme neticesinde oluşan işyeri kazaları ve evsel zehirlenmelere dikkat çekilmiştir. Sindirim sistemi dekontaminasyon yöntemleri ile ilgili deneysel çalışmalar başlatılmıştır (Kaya, 2011; Hodgson, 2004).

1.3. Toksikolojinin Başlıca Hedefleri

- Değişik etkenler sonucu oluşan toksik etkileri meydana çıkarmak.
- Ksenobiyotiklerin toksik etkilerini ortaya çıkarmak amacıyla bilimsel çalışmalar yapmak.
- Etrafımızdaki kimyasalların toksik etki potansiyelleri ile ilgili çalışmalar yaparak risk faktörlerini ortaya koymak.
- Kimyasalların ve diğer toksik maddelerin zararlı etkilerini azaltmak (Güner, 2014).

1.4. Toksikolojinin Dalları

1.4.1. Klinik Toksikoloji: Zehirlenmelerin sebebini; zehirlerin canlılardaki etkilerini ve tedaviden bahseden toksikolojinin alt dalıdır. Zehirlenmelerin önlenmesi ve tedavisini düzenler. Klinik biyokimya, ilaç bilimi ve klinik tıp ile birlikte çalışır (Güner, 2014).

1.4.2. Kimyasal (Analitik) Toksikoloji: Zehirlenme vakalarında toksikasyona sebep olduğundan şüphelenilen maddelerin kimyasal yöntemlerle tetkiki için vücut sıvısı ve dokularında çalışma yapan bilim dalıdır. Zehirlerin biyolojik maddelerden izalasyonu ve tanımlanması için gerekli metodları araştırır ve geliştirir. Toksik maddeler ortamlarda eser miktarda olduğundan mikro yöntemlerin oldukça hassas, güvenilir ve tekrarlanabilirliğinin olması gereklidir (Kaya, 2011; Vural, 1984).

1.4.3. Forensik (adli) Toksikoloji: Adli toksikoloji kazaeen veya kasıtlı zehirlenmeleri inceler. Zehirlenme vakalarında; bağımlılık yapan madde kullanımı sonucu veya kasıttan şüphenilen durumlar da dahil olmak üzere; insana zarar veren, ölümüne neden olan, bir ksenebiyotiği tanımlayarak adli vakaların neticelenmesine yardımcı olur. Kimyasalların canlılara yaptığı zararlı etkilerinin tetkik ve tedavilerini konu alır, olası zehirlenmeleri adli tıp nazarıyla inceler. Maruz kalınan kimyasalın "sebeup- sonuç" ilişkisinin değerdendirilmesi hukuksal açıdan önemlidir. Adli toksikoloji konusu kapsamına giren materyalden alınan numunedeki (idrard, kan, doku ve organlar gibi) toksik maddenin miktarını belirleyerek, bu sonucun "doz-etki" yönüyle inceler. Kimyasallarla zehirlenme neticesi meydana gelen ölüm vakalarında etkin rol alan kimyasalların istatistiksel olarak yorumunu yapar (Güner, 2014; Kaya, 2011; Vural, 1984; Kayaalp, 2012).

1.4.4. Çevre (eko) Toksikolojisi: Hava, besin, toprak ve su üzerindeki çevre kirleticilerinin toksik etkilerinden korunmak için alınması gereken önlemler, çalışma alanını oluşturur. Çevre toksikasyonuna sebep olan kimyasallarla bunların organizmalar ve çevreye etkilerini inceler. Çevrenin toksik maddelerle kirlenmesi sebebiyle, organizmaların bu kirliliklere maruz kalması ve bu durumun sonuçları ile ilgilenir (Kaya, 2011; Güner, 2014).

1.4.5. Endüstriyel ve Ekonomik Toksikoloji: Çevre kontrolü amacıyla sinek mücadelesinde kullanılan kimyasallar ve endüstriyel atıklar gibi pek çok toksik madde kapsam alanındadır. İnsanları iş yerlerinde maruz kaldığı toksik maddelerin etkisinden korumak ve

işyerlerini daha güvenli yapmak için çalışır. Bu kapsamda işyerlerindeki kimyasalların tolerans seviyelerini tespit eder ve bunun takibatını yapar, iş hijyeni ve iş sağlığı ile birlikte ortak çalışmalar yapar. Doğal ve sentetik kimyasal maddeler, canlılara zarar vermeden patojen mikroorganizmalar (virus ve bakteri vb.) seçici olarak yok ederler. Canlıya zarar vermeden patojenlerle mücadele eden güvenli doğal ve sentetik kimyasal üretimini teşvik ederler (Güner, 2014; Kaya, 2011; Vural, 1984).

1.4.6. İmmunotoksikoloji: İlaç ve ksenebiyotiklerin canlıların immun sistemi üzerine etkilerini inceler.

1.4.7. Nörotoksikoloji: İlaç ve ksenebiyotiklerin canlının sinir sistemine olan etkilerini inceler.

Bunlara ek olarak; fito-toksikoloji, farmako-toksikoloji, psikotoksikoloji ve radyo-toksikoloji gibi yeni alt bilim dalları da bulunmaktadır.

2. ZEHİR

Sözcük manasıyla zehir; mikroorganizmaya kimyasal veya biyokimyasal şekilde toksik etki yapan her türlü maddeye denir. Bir başka manada ise: Canlılarda toksisite yapan; hayvansal, bitkisel, sentetik veya mineral maddelere toksik madde ve bunlarla metabolizmanın geçici veya daimi olarak bozulmasına toksisite (intoksikasyon veya zehirlenme) denir. Toksisitenin tesirini gösterebilmesi için belirli safhaların olması gerekir. Şöyleki; toksisiteye maruz kalma, toksik maddelerin canlıya girişi, hücre zarlarından

emilmesi, organizmadaki dağılımı, birikimi, metabolize olması, etki yerinde hücre bileşenlerini uyararak toksisitenin başlatılması, toksik maddenin metabolitlerinin oluşumu ve itrahıdır. Zehirler; esas zehirler ve zehir oluşturunucular diye iki sınıfa ayrılır. Zehirler, eser miktarlarda bile olsa organizmada zarara sebep olurlar. Zehirleyiciler ise büyük miktarda veya yüksek konsantrasyonlarda maruz kalındığında zehirleyici olabilirler. Esasında zehirsiz bir madde de yoktur denilebilir. İlaçlar da normal dozunun üzerinde kullanıldığında toksisiteye neden olurlar. Bu sebeple, zehirle ilacın farkının tanımlanması gerekir. Bir madde, organların işlevlerini fizyolojik kapsam dışına çıkartırsa zehir, bozulan işlevleri fizyolojik fonksiyonlarına döndürürse ilaç olarak tanımlanır. Yüksek dozda alınan ilaç ya da değişik maddeler toksik etki yapabilirler. Bu sebeple, zehir ile ilaç arasındaki fark dozla alakalıdır (Kaya, 2011; Vural, 1984).

2.1. Zehirlerin Sınıflandırılması

Zehirler; kaynaklarına, kimyasal yapılarına ve etki şekillerine göre sınıflandırılırlar.

2.2. Kaynaklarına Göre Sınıflandırma

Zehirler; bitkisel, hayvansal, madensel, sentetik ve enerjetik olarak sınıflandırılırlar.

2.2.1. Bitkisel Zehirler: Glikozitler (siyanogenetik glikozitler ve kalp glikozitleri), alkaloitler (morfin ve atropin), solanin, eterik yağ, tanen, organik asitler ve saponinler.

2.2.2. Hayvansal Zehirler: Arı, akrep, örümcek, yılan, botulinum gibi orijini hayvan olan protein niteliğinde zehirlerdir. Deniz canlılarının venom ve toksinlerinin balıklara geçerek (Ciguatera) besin halkası ile insana geçmesi gibi (Kaya, 2011; Vural, 1984; Yarsan ve Aktaş, 2012).

2.2.3. Madensel Zehirler: Kurşun, kadmiyum ve bakır gibi çok sayıda elementi kapsar.

2.2.4. Sentetik Zehirler: Hayvanlardaki ekto parazitlere ve tarım zararlılarına karşı kullanılan bileşikler (böcek öldürücüler), yapay gübre, deterjanlar, ilaçlar, endüstride kullanılan günlük yaşamımıza katılan çok miktardaki maddeyi kapsamaktadır.

2.2.5. Enerjitik Zehirler: X ışınları ve radyasyon.

2.3. Kimyasal Yapılarına Göre

İnorganik ve organik diye ikiye ayrılır. İnorganik; kurşun, bakır, kadmiyum ve civa gibi bileşikler ve bu bileşiklerin organik maddelerle oluşturdukları tuzları bu kapsama girer. Organik; alkoller, hidrokarbonlar, fenoller, eterler, esterler, aminler, aldehidler, mantar, hayvan ve bitkisel zehirler gibi çok sayıda madde bu kapsamdadır.

2.4. Etki Şekillerine Göre ve Etkilediği Yere Göre

Sinir sistemi, protoplazma, kan ve kas zehirleri diye sınıflandırılırlar.

2.4.1. Kan Zehirleri: Nitrat, nitrit ve karbonmonoksit gibi maddeler hemoglobinin oksijen taşıma yetisini düşürerek hipoksiye neden olurlar. Bazı ilaçlar ve radyoaktifler, hematopoetik yapıya etki

ederek lökopeni ve anemi oluşumuna neden olurlar. Saponinler; eritrositlerde hemolize neden olarak anemi yaparlar. Siyanürler; dokusal solunumla ilgili enzimleri engelleyerek etki ederler.

2.4.2. Sinir Sistemi Zehirleri: Santral sinir sistemi (SSS)'ni uyaran, deprese etki yapan ilaçlar, periferik sinir sistemini etkileyen kolinerjikler, adrenerjikler ve bir kısım alkaloidler bu tanımın içindedirler.

2.4.3. Parenkimatöz ve Protoplazmik Zehirler: Akciğer, böbrek ve karaciğer gibi organlarda fonksiyon kaybına neden olan civa, arsenik ve alkol vb. bu kapsamdadır (Erdem, 2017).

3. ZEHİRLENME TIPLERİ VE ZEHİRLENMENİN ÖLÇÜSÜ

Zehirlenme; çeşitli şekillerle maruziyete uğranılan kimyasalların mikroorganizmada meydana getirdiği toksikasyonu belirten bir terimdir. Bir toksik maddenin zehirliliği, etki gösterdiği yere ulaşan miktarıyla orantılıdır. Bu tanım kapsamında, toksikasyonun ölçüsü değişik doz tanımları ile ifade edilir.

3.1. Zehirli Doz (Toksik Doz): Bir maddenin, ölüme neden olmaksızın zehirlenme belirtileri meydana getiren kısmıdır.

3.1.2. Öldürücü Doz (Letal Doz): Bir defa alınınca ölüme sebep olan dozdur. Üç kısıma ayrılır.

3.1.2.1 Minimal Letal Doz: Deney hayvanlarını öldüren en az öldürücü dozdur.

3.1.2.2. Median Letal Doz: Deney hayvanlarına solunum yolu dışında diğer tüm yollarla girerek etki eden; sıvı veya katı durumdaki kimyasalların bir defa alındığında %50'sini öldüren (ÖD50) dozudur. ÖD50 maddelerin toksisite açısından kıyaslanmasını sağlar. Bu rakam düştükçe zehirlenme oranı yükselir (Williams, James, & Robersts. 2000; Kayaalp, 2012).

3.1.2.3. Fatal Doz: Deneye alınan hayvanların % 100 açısından öldürücü dozunu ifade eder (ÖD100).

Toksik maddelerin organizmadaki etkilerini göstermek için zehir sınıfları baz alınarak sınıflandırma oluşturulmuştur. Bu yöntem sınıflandırma etkisi altında kalınan kimyasalların toksikasyonlarına göre gruplara ayırmayı kolaylaştırır. Örnek olarak, 1 mg/kg ya da daha az miktarlarda verildiklerinde akut ve kronik seviyede toksikasyona neden olanlar aşırı zehirli; 1-50 mg/kg aralığındakiler fazla zehirli; 50-500 mg/kg orta derecede zehirli; 0.5-1 g/kg az zehirli; 5-15 g/kg zehirsiz; 15 g dan fazla olanlar zararsız olarak nitelendirilmiştir.

3.2. Perakut, Akut, Subakut ve Kronik Zehirlenmeler

3.2.1. Perakut Zehirlenme: Toksik bir maddenin çok büyük miktarda ve tek dozda verilmesiyle, hayati önem arz eden organlarda, fizyolojik işlevlere yönelik toksik etkisi kısa sürede gelişen ve ölümlü neticelenen şeklidir. Toksikyon belirtileri birkaç dakika ile 24 saat arasında gelişir.

3.2.2. Akut Zehirlenme: Toksikasyona neden olan maddenin yüksek ve tek dozda verilmesiyle; kısa zamanda toksikasyon belirtileri ortaya çıkan ve ölümlle sonuçlanan zehirlenmedir. Toksikasyon belirtileri birkaç (1-7) gün içerisinde oluşur.

3.2.3. Subakut Zehirlenme: Kısa zamanda sık sık (1-7 gün) maruziyette toksikasyona neden olan miktarda kimyasalın canlıya girmesiyle görülür. Maruz kalınan zehir seviyesi akut zehirlenme miktarından azdır. Belirtiler günler sonra meydana gelir. Pestisitlerden özellikle organik fosfat esterleri formundaki insektisitlerin tarımda uygulanması esnasında bu tarz vakalar görülür (Güner, 2014; Kaya, 2011; Vural, 1984).

3.2.4. Kronik Zehirlenme: Bir ya da birkaç defa maruz kalındığında klinik zehirlenme belirtileri meydana getirmeyen ancak bir çok defa maruziyet durumunda ortaya çıkan zehirlenmedir. Bu tip zehirlenmede belirtiler 1-3 aylık bir maruziyet süresinden sonra ortaya çıkar. Bu duruma neden olan toksik maddelerin vücuttan çıkartım hızları emilim hızına göre yavaştır ve toksik madde canlıda birikerek "kümülatif özellik" gösterir. Bu tip zehirlenme endüstride çalışan ve kimyasallara maruz kalan işçiler açısından önem arz eder. Bu maruziyet sonucunda çok miktarda meslek hastalıkları (plumbizm, silikozis, benzolizm) oluşur (Kaya, 2011; Vural, 1984).

4. ZEHİRLİLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bir maddenin toksikasyonu pekçok etkene (zehir ve canlı, vb.) göre değişir.

4.1. Zehirle İlgili Faktörler

Zehirlerin kimyasal ve fiziksel özelliği, taşıtı, dozu ve farmasötik şekli gibi pekçok etken toksikasyonu etkiler.

4.1.1. Zehirin Kimyasal ve Fiziksel Özelliği: Kimyasalların fiziksel formları olan; ince toz hali, sıvılarda çözünmüş olması veya katı partikül şekli toksikasyonunda etkilidir. Katı formdaki toksik maddenin vücuda alınma şekline göre erimesi ve dağılması gerekir. Bu işlem vakit alacağından toksik etkinin oluşması zaman alır. Örnek olarak; arsenik katı formdayken az emilirken, erimiş formları daha fazla emildiğinden toksikasyonu artar. Toksik maddenin değişik kimyasal formları zehirliliğini etkiler. Elementer; arsenik, arsenik trioksitten nitratlar nitritlerden, daha az toksiktir. Metallerin değerlilikleri arttıkça toksikasyonu da o oranda artar. Ağır metallerin (çinko, bakır, kadmiyum, kurşun ve civa gibi) toksikasyonu fazladır. Ağır metal iyonları, organizmada protein ve enzimleri hedef alır. Maddelerin organik bileşenleri organik olmayan bileşenlere kıyasla daha toksiktir.

4.1.2. Farmasötik Şekil ve Taşıt Madde: Hayvansal ve bitkisel yağda çözüldürülmüş maddeler, suda çözülmüş olanlara oranla daha toksiktir. Toksik maddenin iyi çözünmemesi veya çözücünün su yerine yağ olması durumunda emilme artacağından toksikasyon artar. Bu sebeple, böcek öldürücülerin yağda çözüldürülmüş formları daha

zehirlidir. Sıkıştırılmış ilaçlarla (tablet ve draje gibi) oluşacak toksik etki; ancak, gastro intestinal kanalda emilim ve dağılım oluşmasından sonra başlar.

4.1.3. Doz: Bir maddenin toksik özelliği dozuyla alakalıdır. Ksenobiyotiklerin çok geniş bir doz yelpazesi vardır. Toksik etki meydana getirme potansiyelleri farklıdır. İz element olarak nitelenen (demir, bakır ve çinko gibi) mineraller, vitaminler ve ilaçlar yüksek miktarlarda alındığında toksikasyonlara neden olurlar. İki ilacın canlıda etkileşmesi ancak belirli miktarda emildikten sonra önem kazanır. Belli aralıklarla kullanılan iki ilaçtan birinin plazma proteinlerine bağlandığı yerin, bu yere afinitesi daha fazla olan başka ilaç tarafından işgal edilmesi ve bu durum neticesi olarak ilk ilacın kandaki serbest miktarlarının artması olayı dozla alakalıdır. Ancak daha sonradan kullanılan ilacın kandaki miktarı belirli bir seviyeye ulaştığında proteinlere bağlı ilaçla yarışmaya girerek önceki ilacın kandaki serbest miktarını arttırarak vücutta birikmesine neden olmaktadır (Dökmeci ve Dökmeci, 2016; Güner, 2014; Kaya, 2011).

4.2. Canlı ile İlgili Faktörler

Toksik maddeye maruz kalma; canlının vücut ağırlığı, hacmi, türü, cinsiyeti, yaşı ve sağlık durumu toksisiteyi etkiler.

4.2.1. Emilme Yolları: Toksik maddeler canlıya; solunum, sindirim, deri ya da damar içi ve kas içi alınması neticesinde girebilir. Alkaliler, asitler gibi dağılayıcı ve yakıcı maddeler temasta bulunduğu yerlerde hasar oluştururlar. Nikotin, böcek öldürücüler ve radyoaktifler

deriden daha kolay emilirler. Bu emilim ezik ve yara durumunda daha da kolaylaşır. Gaz formatındaki toksikler, akciğerlerden hızla emilerek toksikasyona neden olurlar. Zehirlenme; en fazla oral yolla alınan maddeler tarafından oluşturulur. Konstipasyon durumunda toksik maddeler daha fazla emilir. İshal durumunda ise bu durumun tam tersi olarak azalır. Yılan zehiri gibi zehirler normal durumdaki sindirim sisteminden hiç emilmezler. Parenteral yollarla uygulanan ilaçların toksikasyonu ise ancak tedavi dozunun üzerinde uygulandığında söz konusudur. Toksik maddelerin emilme süresi ve emilen zehir miktarı, bunun sonucunda oluşan zehirlilik durumu, vücuda girdiği yere göre farklılık arzeder (Gupta, 2007).

4.2.2. Bireysel Faktörler: Bir ksenebiyotiğin toksik etki oluşturma miktarı aynı ortamdaki kişilerde de farklılık arzeder. Biyolojik varyasyonla ilgili toksik etki oluşturma durumu; kilo, genetik, yaş, beslenme ve cinsiyet gibi sebeplere göre değişir (Vural, 1984).

4.2.3. Ağırlık, Yaş ve Cinsiyet: İnsan nevinde (bebek, çocuk ve yetişkinlerde) ağırlıklar büyük farklılıklar gösterdiğinden dozun önemi ortaya çıkmaktadır. Genelde 0-4 hafta arası yenidoğan dozu; 5 hafta - 1 yaş arası bebek dozu; 1-15 yaş arası çocuk dozu; 15-70 yaş arası erişkin dozu ve 70 yaş üstü ise yaşlı dozu olarak saptanmaktadır. İlaçların normal dozu, genelde canlı ağırlığına göre ayarlanır. Çünkü 50 kg ağırlığındaki bir canlı ile 100 kg ağırlığındaki bir canlıdaki dağılım hacmi aynı olamaz. Bu sebeple ilaçların dozajlanmasında canlı ağırlığı (kg) veya antikanser ilaç uygulamalarında da vücut yüzeyine (m^2) göre hesaplanır. Bu kriterler dikkate alınmadan yapılacak ilaç uygulamaları

sonucu toksikasyon oluşacaktır. Ayrıca kadınların vücut ağırlığının erkeklere oranla daha az olması da ilaç etkisini değiştirebilen diğer bir faktördür. Yaşlılar ve gençler ilaçlara olduğu gibi zehirlenmelere de aynı şekilde duyarlıdırlar. Prematüre ve yeni doğanlarda, glukuronik asit konjugasyonu oluşturan enzimler oluşmadığından, bununla detoksifiye olan kloramfenikol gibi ilaçlar bunlarda toksik etkiye neden olurlar. Aynı tarzda, yaşlılık durumunda da plazma proteinlerinin eksilmesi ve pıhtılaşma önleyici ilaçların bağlanacak protein bulunmaması sonucu serbest miktarlarının artmasına neden olmaktadır. Dişilerde toksik maddeler ve bazı ilaçlar sütle vücuttan atılırlar. Kadınlar diğer santral sinir sistemi depresanlarına ve alkole karşı erkeklere oranla daha duyarlıdırlar (Dökmeci ve Dökmeci, 2016; Kaya, 2011; Vural, 1984).

4.2.4. Genel Sağlık Durumu: Hasta kişilerin toksikasyona direnci azdır. Özellikle zehirlerin biyotransformasyonunda etkili olan karaciğer ve vücuttan uzaklaştırılmasında görev alan böbreklerin fonksiyon bozukluklarında toksikasyon daha da şiddetli olacaktır. Hastalık neticesi fonksiyon kaybı durumunda, canlıda ilaçların yarılanma süreleri uzayacağından ve tehlikeli olacak şekilde birikecektir. Ayrıca yaşlılarda böbrek itrah fonksiyonunu doğal olarak azalması yanında, böbrek fonksiyonunu azaltan böbrek hastalıklarının bulunma olasılığı artar. Bu durumlarda idrarla atılan ilaç klerensi baz alınarak doz ayarlanması yapılır. Bağırsak tembelliği ve deri hasarı durumunda toksik maddelerin bu kısımlardan daha çok emilmesine neden olacaktır. Beslenme bozukluklarından yetersiz beslenme ya da

bağırsak parazitlerinin sebep olduğu durumlarda da toksik maddelere karşı duyarlılık daha da artacaktır (Dökmeci ve Dökmeci, 2016; Kaya, 2011; Kayaalp, 2012)

4.2.5. Diğer Faktörler

Işık ve çevre ısısı gibi faktörler ilaç ve toksik maddelerin etkilerini artırabilirler. Bazı ilaçların (fenotiyazin) alınması neticesinde güneş ışığına karşı duyarlılık artabilir.

5. ZEHİRLERİN METABOLİZMASI

5.1. Emilme

5.1.1. Toksik Maddelerin Emilimi İlaçların Emilim ile Benzeşen Dört Mekanizmadan Biri ile Oluşur.

5.1.1.1. Pasif Difüzyon (Basit Geçiş): lipitlerde çözünebilen toksik maddeler hücre membranlarını daha kolay geçerek membranın öbür tarafında sulu fazda diffüze olurlar.

5.1.1.2. Aktif Transport (Etkin Taşıma): lipiddeki çözünürlüğü yüksek ve büyük molekül ağırlığındaki toksik maddelerin membranlardaki yoğunluk farkını enerji kullanarak aşması olayına "aktif transport" denir.

5.1.1.3. Endositoz: Membranlardan çıkan uzantılar toksik maddeyi sararak hücre içine alır. Kolloidal ve yüksek molekül ağırlıklı toksik maddeler ancak bu şekilde hücre membranlarını aşabilirler.

5.1.1.4. Filtrasyon: Membran gözeneklerini oluşturan sulu faz içinde çözünebilen molekül ağırlıkları 200'ün altında olan küçük moleküller karşı tarafa geçebilirler. Filtrasyonu oluşturan kuvvet hidrostatik ya da osmotik basınçtır (Kaya, 2013).

5.1.2. Emilme

Genelde; parenteral, sindirim sistemi, solunum ve deri yoluyla oluşmaktadır.

5.1.2.1. Parenteral Uygulama: Toksik maddeler bir kasın ekstrasellüler yapısı içine parenteral enjeksiyonla uygulandığında, emilimi azami oranda engelleyen epitelyum bariyeri ile karşılaşmazlar. Yanlışlıkla yüksek dozlarda ilaç uygulamalarında zehirler direkt olarak parenteral yollarla da vücuda verilmiş olur. Parenteral olarak uygulanan enjeksiyon yöntemleri, toksik maddelerin en çabuk emildiği ve toksikasyonunu gösterdiği yollardır. Başlıca parenteral enjeksiyon yolları; intramuskuler (IM), intraarteryal (IA), intravenöz (IV), subkutan (Subc.), intraperitoneal (IP), intradermal (ID)'dir. Bu uygulama yolları acil etki istenen ilaç uygulamalarında önem taşır. Toksikolojik anlamda ise IV yol bağımlılık yapan ilaçların (morfin vb) kişi tarafından kendisine uygulanması açısından önem arz etmektedir. Enjeksiyonla vücuda alınan toksik maddeler etkilerini hemen gösterirler.

5.1.2.1. Sindirim Sistemi (SS): Mukozası toksik maddelerin absorpsiyonu ve kan dolaşımına geçmesinde en yaygın yoldur. Oral olarak alınan toksik maddeler, ilaçlar ve besinlerde olduğu gibi

ekseriyette SS'den aktif transport ya da pasif difüzyonla geçerek adsorbe olurlar. Dilaltı mukoza epiteli, ince multiselüler yapı, damarlaşmadan zengin, nötr pH (6-7,9)'dır ve lipoidik vasıfta toksik maddelerin emilimi açısından uygun bir yerdir. Özafagus ülseri oluşturan ilaçlar (tetrasiklin, doksisisiklin, demir tuzları ve potasyum klorür)'dür. Bu ilaçların uygulama riskini azaltmak amacıyla, jel veya tablet'in ayakta veya hastayı dikey pozisyonda otururur halde bol su ile verilmesi önerilmektedir. Ağızdan alınan bir tablet, sindirim sistemine tahmini 5-6 saat'te geçer. Bu zamanın 0.5-1 saati midede, geriye kalan zaman ise barsaklardadır. Ancak, mide asidi birçok toksik maddenin ve özellikle de pepsin aktivitesiyle karbonhidrat türü toksik maddelerin emilimini arttırmaktadır. Midenin açlık pH'sı tahmini 1.5; tokluk PH'sı ise 3.5-4 civarındadır. Bu asidik ortamda zayıf asit yapılı toksik maddeler iyonize olmamış halde olduğundan öncelikle emilirler. İnce barsakları oluşturan duodenum, jejunum ve ileum ağızdan alınan ilaçların ve toksik maddelerin en çok emildiği yerlerdir. İnce barsaklarda emilimi kolaylaştıran başlıca etmenler; yüzey genişliği, kan debisi, transportörler ve safra salgısıdır.

5.1.2.3. Akciğerler: 200 m²lik bir alana sahip ve aynı zamanda yaygın damarlaşma vardır ve emilimde pasif difüzyon önemli role sahiptir. Ayrıca buy olla alınan maddeler karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kalmadığından direk kana karışırlar ve atılıp ilaveten buhar, gaz (amonyak, karbonmonoksit) ve aerosol şeklindeki toksik maddelerin absorpsiyonunu sağlamasından dolayı endüstriyel toksikolojisi yönünden önem arzederler. Tarım ilaçları ve atmosferde dolaşan maden

oksitleri solunum yoluyla oluşan toksikasyonun en yaygın örnekleridir (Gupta, 2007).

5.1.2.4. Cilt Yolu: İş ortamı ve gerekse çevremizdeki kirleticiler açısından önem arzeden giriş yeridir. Emülsiyonlar ve yağlı çözeltiler deriden kolay adsorbe olurlar. Dieldrin toz halinde, nikotin sulu çözelti şeklinde deriden adsorbe olabilmektedirler. Kimyasallar deri yolu ile yerel etkilere sebep oldukları gibi, cilt yoluyla da daha derinlerdeki kan dolaşımına dahil olarak genel etki de yapabilirler (Dökmeci ve Dökmeci, 2016; Kaya, 2011; Vural, 1984).

1.5.2. Biyotransformasyon (BT, Zehirsizleştirilme)

Zehirli maddeler çeşitli yollarla canlıya nüfuz ederek genel dolaşıma katılıp vücutta birikim özelliği gösterir ve sonunda BT'ye uğrayarak organizmadan itrah edilirler. Bu olayda toksik maddeler genelde suda eriyebilen etkisiz ya da zayıf etkili bileşiklere dönüştürülerek, zehirsizleştirilme (inaktivasyon ve detoksifikasyon) diye de isimlendirilir. Bazıları organizmadan çoğunlukla değişmemiş halde atılırken, bazıları da esas bileşikten daha da toksik bir hal alır. Bu durum aktivasyon olarak isimlendirilir. Örnek olarak, metil alkolden formaldehid ve formik asit oluşur. Oral olarak alınan toksik maddelerin bir kısmı sindirim sisteminde aktivasyon ya da inaktivasyona uğrarlar. Kurşun gibi madensel toksik maddeler hidroklorik asidin etkisiyle midede çökertilirler. Bitkisel kaynaklı toksik maddeler mide de yıkımlanmaya uğrarlar. Bağırsak ortamının alkali olması nedeniyle toksik yağlar sabun halini alarak etkilerini gösterirler. Organizmada BT

esasen; karaciğerde daha az miktarda ise böbrek, beyin ve bağırsak mukozasında oluşur.

1.5.3. Atılma (Ekskresyon)

Toksik maddeler, ilaçlar ve bunların metabolitleri organizmadan değişik yollarla atılırlar. Toksik maddeler en fazla idrar ve bunu takiben karaciğer, akciğer, safra, ter, tükürük, süt, dışkı, göz yaşı ile atılırlar. İrkiltici özelliğe sahip toksik maddeler BT sonunda suda çözünebilen polar metabolitler haline dönüşüp böbreklerden atılma esnasında hasara neden olurlar. Safra ile çıkartılmayan ve herhangi bir dokuda birikemeyen toksik maddeler idrarla atılırlar. Yağ/su dağılım oranı düşük, iyonlaşma derecesi büyük olan toksik maddeler basitce idrarla itrah edilirler. Arsenik trioksit, organik klorlu insektisidler, kurşun ve tuzları bağırsaklardan az adsorbe olur ve büyük oranda dışkı ile çıkartılırlar. Safra ile barsağa çıkartılan bakır dışkı ile atılır. Gümüş ve altın deride birikirken arsenik kıllarda birikir. Bu maddeler, az miktarlarda kılların ve derinin yenilenmesiyle atılırlar. Doping muayenesi için idrarla birlikte ter ve tükürükten de yararlanılmaktadır. Akciğerler 200 m²gibi çok geniş bir alveoler alana sahip olduğundan önemli miktarlarda uçucu maddeler ve gaz pasif difüzyon şeklinde alveoler boşluğa geçer ve buradan da ekspirasyonla atılırlar. Halotan gibi uçucu anestezikler ve siyanür vb. bazı toksik maddeler solunumla dışarı atılırlar. Bazı toksik maddelerin sütle çıkartılmasından dolayı sütü tüketen kişilerin ve süt emen çocukların sağlığını bozarlar. Örneğin, tiyourasil ve İyot-131 gibi ilaçlar % 5 oranında sütle atılırlar. Toksik maddelerin atılım yerleri oluşan toksikasyonun tedavisi ve

tanısında önem arzeder. Adli vakaların tanısında klinik toksikolojinin yetersiz kaldığı durumlarda, birikim yerlerine ve atılma yollarına göre analitik inceleme için örnekler seçilebilir. (Dökmeci ve Dökmeci, 2016; Kaya, 2011; Vural, 1984).

6. ZEHİRLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

İlaçlara benzer şekilde organizmadaki yapı ve sistemlerde toksik etki oluştururlar. Dağlayıcı ve irkiltici toksik maddeler gibi zehirlenme meydana getirenler spesifik etkili olmayan konseptedirler. Toksik maddeler siyanür ve organik fosforlu insektisidlerde olduğu gibi enzim etkinliğini değiştirerek ya da metabolitlerin etki edeceği enzimi işgal ederek işlevsiz bırakma yöntemiyle etki ederler. Atropin gibi muskarinik reseptörlere bağlanarak fizyolojik olayları inhibe eder ya da fazlaştıracırlar. (CO) tarzı toksik maddeler hemoglobini oksijensiz formata dönüştürürler. Ağır metaller şelasyon oluşturarak bakır, çinko ve demir gibi iz elementlerin metabolizmada görev yapmalarını engellerler.

7. ZEHİRLENMELERİN GENEL NEDENLERİ

Canlıların toksik maddeyi direk olarak alması ya da maruz kalma neticesinde oluşur.

7.1. Doğal Koşullardan Kaynaklanan Zehirlenmeler

Toksikasyonun doğal kaynakları zehir ihtiva eden; madenler, bitkiler ve hayvanlardır.

7.1.1. Zehirli Madenler: Fazla nitrat ihtiva eden kuyu suları, flor içeren kayalar ve ağır metaller (bakır, kurşun, selenyum ve molibden vb) bu konseptedirler. Bunlar, yer altı sularında eriyip bitki kökleri tarafından emilerek bitkilere geçerler. Bu bitkilerin değişik bölgelerinde biriken madensel zehirler toksikasyona sebep olurlar.

7.1.2. Zehirli Bitkiler: Zehirli bitkilerin değişik bölgelerindeki; glikozit, alkaloid ve asit niteliğindeki maddeler ya da bu bitkilerin uçucu yağları zehirlenmeye neden olurlar. Ayrıca, ampiriklerin telkini neticesi aktarlardan temin edilen bitkilerin doz kontrolü olmaksızın uzun süreli kullanılması neticesin de de zehirlenme tabloları görülmektedir (Kaya, 2011; Vural, 1984).

7.1.3. Zehirli Hayvanlar: Akrep, yılan, örümcek, arı, deniz hayvanlarının venom ve toksinlerinin bu canlılar tarafından diğer canlıların ısırılması neticesinde zehirlenme oluşur (Kaya, 2011; Vural, 1984; Yarsan ve Aktaş, 2012).

7.2. İnsan Etkinlikleriyle Oluşan Zehirlenmeler

Plastik maddeler, endüstriyel atıklar, zehirli madenler, pestisitler, kimyasal savaş gazları bu kapsamdadırlar (Kaya, 2011; Vural, 1984).

7.2.1. Endüstriyel Kirlenme: Gelişmekte olan toplumlarda, endüstri ve tarım içiçe bulunduğundan endüstriyel kaynaklı atıklarla suyun ve toprağın bulaşma ihtimali daha fazladır. Bu yönüyle; kurşun, arsenik, bakır ve civa gibi madenler ve radyoaktif atıklar çevreye yayılarak toksikasyona sebep olurlar. Bu bölgelere yakın yerde yaşayan insanlar ve endüstride çalışan işçiler direk olarak (içme suları, solunum

ve deri gibi) veya indirek olarak (ineklerin bulaşık suları ve otları tüketmeleriyle neticesi üretilen süt ve denizlerin kirlenmesi neticesi buradan üretilen deniz ürünleri gibi) nedenlerle maruz kalırlar (Paustenbach, 2001).

7.2.2. Pestisitler: Tarım haşerelerine karşı kullanılan pestisidler canlılar için yaygın zehirlenme sebebidir (Katzung, 2016).

7.2.3. Zehirli Maddeler: Evlerin duvarında bulunan metal orjinli boyaların çocuklarca yalanması, açıktaki deterjan ve motor yağlarının yenilmesiyle toksikasyon oluşmaktadır.

7.2.4. İlaçlar: Hekimin ve kullanıcının dozaj hataları, insanların bilinçsizce ilaç kullanımı, eczacı hatası sonucu yanlış ilaç verilmesi ve evlerde açıkta bırakılan ilaçlarının çocuklarca alınması neticesinde toksikasyonlar oluşabilmektedir (Erdem, 2017).

7.2.5. Besinlerde ve Suda Bulunan Zehirler: Besin maddelerinin uygunsuz bir şekilde hasat edilmesi ya da kötü koşullarda depolanması neticesinde oluşan mikotoksinlerle zehirlenmeler oluşabilmektedir. Ayrıca içme sularına çeşitli toksik maddelerin karışması durumunda da çeşitli toksikasyonlar oluşabilmektedir.

7.2.6. Kasıt ve Dikkatsizlik: Kasıtlı olarak veya dikkatsizlik sonucu toksik maddelerin kullanılması neticesinde zehirlenmeler oluşabilmektedir.

7.2.7. Kimyasal Savaş Etkenleri: Fosgen, klor, hardal gazı, kükürt dioksit ve savaşta kullanılan sinir gazlarından; tabun, sarin ve

soman gibi toksik maddeler canlılarda, kitle halinde toksikasyonlara sebep olmaktadır.

8. ZEHİRLENMELERİN TANISI

Toksikasyonların tedavisindeki en önemli faktör doğru teşhistir. Toksikasyon belirtileri klinik yönünden değişik hastalık belirtileri ve zehirlenme tablolarıyla benzerlik gösterebilirler. Bu sebeple, doğru bir teşhis için aşağıdaki sıralamanın izlenmesi gereklidir.

8.1. Olayla İlgili Soruşturma ve İnceleme

Belirli bir sebep olmadan insanların ekseriyetinde toplu ani ölümlerin görülmesi vakalarında zehirlenmeden şüphelenilir. Toksikasyonun sebebini tespit için insanların bu maddeyi temin edebileceği bir toksik maddenin varlığı araştırılır.

8.2. Klinik Muayene

Perakut toksikasyon vakalarında ortada hiçbir bulgu görülmeksizin canlılar ölür. Toksikasyon ile hastalıkların klinik tablosu arasında da bariz bir fark yoktur. Çoğu zaman bir biri ile karıştırılabilirler. Zehirlenen canlılarda vücut ısısının normal olması, çoğu zaman, enfeksiyon olmadığını gösterir.

8.3. Patolojik İnceleme (Nekropsi)

Zehirlenme neticesinde ölen canlıların doku ve organlardaki değişiklikler incelenir. Herhangi bir patolojik durumun bulunmaması, pekçok zehirin ihtimal dışı bırakılması açısından önem arzeder. İnsanlarda mukozalardaki renk değişimleri; sarılık, mide içeriğinin

rengi, karın boşluğu açıldığında algılanan koku gibi tablolarda, toksik madde kalıntıları araştırılır.

8.4. Toksikolojik Analiz

Toksikasyon vakalarında, klinik ve patolojik inceleme ile toksik maddenin tanısının yapılamadığı durumlarda başvurulur. Toksikolojik tetkik, zehirlenme vakalarında kesin teşhis açısından önem arzeder. Bir zehirlenme vakasında toksikolojik tetkik için gönderilmesi gerekenler; toksikasyona sebep olduğundan şüphelenilen kimyasal maddeler, ilaç, besin maddeleri, su, bitki, tüm kan ya da serum, kusmuk, idrar ve sonda ile temin edilen mide içeriği gönderilir. Ölmüş insanlardan öncelikle; böbrekler, karaciğer, bağırsak, mide içeriği, idrar, gerekiyorsa diğer doku ve organ numuneleri gönderilir. Zehirlenme vakasına ait toksikolojik protokol düzenlenerek; klinik, patolojik veriler ile tetkiki istenilen ya da şüphe duyulan zehir ya da zehir grubu yazılır.

9. ZEHİRLENMELERE GENEL YAKLAŞIM

Zehirlenme vakaları, acil tıbbi müdahaleyi gerektirir. Bir zehirlenme olgusuyla karşılaşıldığında ilk yapılması gereken, ivedilikle bozulan fizyolojik fonksiyonların düzeltilmesi amaçlanmalıdır. İlâveten, insanların maruz kaldığı ya da yedikleri toksik maddenin vücuttan uzaklaştırılıp absorpsiyonunun önlenmesidir. Zehirlenmelerin tedavisinde başlıca üç yol takip edilir.

9.1. Zehir Emilmesinin Önlenmesi ve Vücuttan Uzaklaştırılması

Buradaki amaç kontamine olan toksik maddenin ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. İnsan bedenine bulaşmış toksik madde varsa bol su ve sabunla yıkanarak temizlenir. Yağda çözünen toksik maddelerin temizlenmesi için benzin ya da alkol kullanılabilir. Hava yolu açık tutularak, solunum rahatlatılır ve dolaşımının sürdürülmesi sağlanır. Hastanın yaşamsal parametreleri olan; solunum sayısı ve düzeni, kalp atım sayısı, ateş yakından takip edilmelidir. En fazla görülen olgu, akciğer komplikasyonu sonucu solunum depresyonudur. Arteriyel kan gazları takip edilerek gerektiğinde kanüller ve nazal katater aracılığıyla oksijen verilmelidir (Dökmeci ve Dökmeci, 2016; Kaya, 2011).

9.1.1. Zorlamalı Sindirim Eliminasyonu: Bu şekildeki sindirim eliminasyonunun iki yöntemi bulunmaktadır.

9.1.1.1. Kusturma: Hastanın şuuru yerinde ise mekanik olarak farenks üzerine parmak veya bir kaşık sapı bastırılarak kusma sağlanabilir. Çocuklarda, hardal çayı veya sıcak tuzlu su burun tutularak içirilirse 2-3 dakika içinde mekanik kusma oluşur. Fazla içerik çıkarılması istenilen vakalarda ilaçlarla kusturma yaptırılabilir. Bu kapsamda ipeka şurubu içirilerek 15-20 dakikada kusma oluşturulur. Gerektiğinde 30 dakika sonra ikinci bir doz uygulanır. Kusmayı kolaylaştırmak amacıyla ilaçla birlikte 100-200 ml su içirebilir. Yetişkinlerde çok ivedi durumlarda kusma oluşması istendiğinde deri altı yolla apomorfine verilebilir. Kusturma, zehirlenmeden sonraki 2-4 saat içinde yapılırsa faydalı olabilir. Bu zamandan sonraki yapılacak kusturmaların çok faydası yoktur. Çünkü toksik maddeler barsaklara

geçmiş ve azami kısmı emilmiştir. İlaveten hastada konvülsiyonlar varsa ve şuuru yoksa mide rüptürü tehlikesi sebebiyle kusturmak tehlike arzeder (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

9.1.1.2. Gastrik Lavaj (Mide Yıkanması): Çok miktarda toksik madde alındığında sık yapılan bir yöntemdir. Nazogastrik sonda ile absorbe olmamış toksik maddeler dışarı alınır. Aspirasyon tehlikesi sebebiyle mide yıkanması endotrakeal entübasyonla birlikte yapılmalıdır.

- Lavajdan hemen sonra kusma oluşacağından hava yolları titizlikle korunmalıdır.
- Yetişkinlere 200 ml'lik tuzlu su solüsyonu ile başlanmalıdır (küçüklerde 50- 100 ml).
- Bu işlemler lavaj sıvısından parça çıkışı sonlanana kadar devam edilmelidir.
- Katartik pestisidler ve aktif kömür verilmesi amacıyla tüp kullanılmalıdır (Dökmeci ve Dökmeci, 2016; Diaz, J.H.; 2006).

9.1.1.3. Aktif Kömür: Organik maddelerin (odun vb.) distilasyonu ve akabinde yüksek ısıda aktive edici maddelerle emici özelliğinin artırılması neticesi elde edilen genel bir antidottur. Geniş bağlama kapasitesine sahip olup 1 gramının 3000 m² bağlama yüzeyi vardır. Gastrik lavaj veya kusturmadan sonra 0, 5-1 g/kg dozunda aktif kömür rektumdan gelene kadar 4 saatte bir aynı doz tekrar edilir. Verilmesi istenen aktif kömür 4 katı suya katılarak, orogastrik sondadan geçebilen bir bulamaç oluşturulur. Aktif kömür katartik ilaçlarla

birlikte verilebilir. Hastanın kusması durumunda bu işlem tekrar edilebilir. Bilinci yerinde olmayan hastalarda, aspirasyon riski sebebiyle aktif kömür verilmesi endotrakeal entübasyonla birlikte yapılmalıdır (Kayaalp, 2012).

9.1.1.4. Zorlamalı Diyare veya Lavman: Toksik maddelerin sindirim kanalından uzaklaştırılmasını çabuklaştırmak için başvurulan metottur. Magnezyum ve sorbitol gibi katartikler verilmekte ve rektumdan su gelene kadar içerisinde polietilen glikol bulunan elektrolit lavaj solüsyonları oral olarak uygulanmaktadırlar. Komadaki hastalarda ve yutkunma refleksi olmayanlarda kusturmak kontrendikedir. Mide lavajının arkasından aktif kömür gibi bir emici madde midedeki toksik maddelerin adsorbe olmasını engellemede faydalıdır. Bağırsaklara geçen toksik maddelerin atılması amacıyla tuzlu sürgütler verilebilirler. Adsorbe olmuş toksik maddenin vücuttan atılımını arttırmak için çok miktarda su ile idrar çıkarıcılar verilebilir.

9.2. Hızlandırılmış Böbrek Eliminasyonu: Bazik maddelerin atılması için asidifikasyon ve asitlerin atılması için alkalileştirme şeklinde idrar pH'sının değiştirilmesi ya da hiper osmoler solüsyon olan mannitol infüzyonuyla ozmotik diürez oluşturulmasıdır. Barbitürat ve salisilat toksikasyonunda, sodyum bikarbonat uygulanarak elimine olmaları sağlanır. Yüksek hacimde diürez oluşturulması, böbrekle elimine olan nefrotoksik etkili olan sisplatin ve metotreksat gibi ilaçların böbrekte birikerek zararlı etkiler oluşturulması azaltabilir (Dökmeci ve Dökmeci, 2016; Kaya, 2011).

9.2.1. Diyaliz Yöntemleri: Böbrek yetmezliği durumlarında kanda serbest olarak dolaşan küçük moleküllü toksik maddeler için, ekstrakorporal diyaliz yöntemleri yapılır. Bu metotlar toksik moleküllerin total klerensi % 30'dan fazla artırabiliyorsa önemlidir (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

9.2.1.1. Forse (Zorlama) Diürez: Akut zehirlenmelerde toksik maddelerin böbreklerle itirahını artırmak için forse diürez'e yapılır. Arsenik, alkol, lityum ve digoksin vb. toksikasyonlarında etkili olmaktadır.

- Hastalara furosemid veya mannitol yüklenerek 0,5-2 ml/kg/saat olan idrar hacmi, 3-8 ml/kg/saate çıkartılarak saatte 300-500 ml idrar çıkartılması sağlanır.
- Hastalara 3000-3500 ml/m²/gün, fizyolojik serum verilir, daha sonra % 1,25'lik mannitol solüsyonu idame edilir. Günlük alınması gereken mannitol dozajı 100-150 g ile sınırlandırılır (1-3 mg/kg furosemid'de verilebilir).
- Hastaların yaşamsal fonksiyonları ve saatlik idrar hacmi takip edilir (Katzung, 2016).

9.2.1.2. Periton Diyalizi: Bir katater vasıtasıyla fizyolojik sıvının peritondan geçirilmesi şeklinde yapılır. Periton cidarındaki kılcallardan geçen toksik moleküller peritonu yıkayan diyaliz sıvısına geçerler. Zayıf asidik yapıları toksik moleküllerin daha fazla geçmesini temin etmek için diyaliz sıvısı sodyum bikarbonatla alkalileştirilir ve içine % 2-5 oranında serum albumini katılır. Bu durumda peritonit

riskini yok etmek için, diyaliz sıvısına antibiyotik katılır (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

9.2.1.3. Hemodiyaliz (Yapay Böbrek): Azami miktarda toksik maddeye maruz kalınma durumlarında, hastanın boşaltım sistemlerinin yetersiz kalması veya hastanın diğer ağır hastalıklarında, yapay böbrek aygıtı vasıtasıyla kandaki toksik maddeler aygıt daki diyaliz sıvısına geçerek vücuttan atılır. Asit yapılı toksik moleküllerin geçişini artırmak için serum albumini veya sodyum bikarbonat katılabilir. Salisilatlar, alkol ve uzun etkili barbitüratlar gibi ağır toksikasyon durumlarında hemodiyaliz oldukça etkili olabilmektedir (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

9.2.1.4. Hemoperfüzyon: Ağır böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda, karaciğerde metabolize olamayan ve sanal dağılım hacmi küçük olan digitoksin, trisiklik antidepresanlar ve uzun etkili barbitüratlar gibi bazı toksik maddeler bu yöntemle vücuttan atılırlar. Bu yöntemde; heparinize edilmiş hasta kanı, içinde amberlite XAD-5 reçinesi veya aktif kömür gibi adsorban madde içeren kolondan geçirilip tekrar verilir. Çocuk ve bebeklerdeki; barbitürat, mantar, parasetamol gibi toksikasyonlarda plazma ve kan değişimi yöntemleri uygulanır (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

9.3. Destekleyici ve Semptomatik Uygulamalar

Zehirin etkisiyle şekillenen işlev bozukluklarının önlenmesi (solunum ve kalp yetmezliği gibi) ve kaybedilenlerin (elektrolit ve sıvı kaybı gibi) yerine konmasıdır.

9.4. Antidot Uygulanması

Antidot; toksikasyona neden olan maddelerin etkilerini önleyen ve ortadan kaldıran fizyolojik, kimyasal ya da farmakolojik antagonist olarak tanımlanır. Bunlar, yerinde uygulandığında toksikasyona maruz kalan hastanın tedavisinde yaşam kurtarıcı olabilmektedirler. Akut toksikasyonlara sebep olan kimyasalların ancak bir kısmına karşı özgü antidotlar vardır. Toksik maddenin grubu ya da kimliği biliniyorsa panzehiri olan spesifik antidotlarla tedavisi yapılır. Örneğin panzehiri olan; arsenik, kurşun, bakır gibi maddelerle zehirlenme olgularında eğer tedavide geç kalınmadıysa insan tekrar yaşama döner (Kayaalp, 2012).

KAYNAKÇA

- Diaz, J.H. (2006). Color Atlas of Human Poisoning and Envenoming. New York, USA. CRC Press Taylor & Francis Group.
- Dökmeci, İ., ve Dökmeci, A.H. (2016). Sağlık Yüksek Okulları İçin Farmakoloji. İstanbul, Türkiye, İstanbul Tıp Kitabevi. 280 syf.
- Erdem, Ş.R. (2017). Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El kitabı. Ankara, Türkiye, Güneş Tıp Kitabevleri.
- Gupta, R.C. (2007). Veterinary Toxicology. Newyork, USA, Elsevier Inc.
- Güner, U. (2014). Toksikoloji. Tekirdağ, Türkiye, Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Yayını.
- Hodgson, E. (2004). A Textbook of Modern Toxicology. New Jersey, USA, A John Wiley & Sons, Inc.,
- Kayaalp, S.O. (2012). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Türkiye, Pelikan Yayın Evi.
- Kaya, S. (2013). Veteriner Farmakoloji. Ankara, Türkiye, Medisan Yayın Evi.
- Kaya, S. (2014). Veteriner Toksikoloji. Ankara, Türkiye, Medisan Yayın Evi. XXXX
- Kaya, S. (2011). Temel Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji. Eskişehir, Türkiye, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını.
- Katzung, B.G. (2016). Temel ve Klinik Farmakoloji Ankara, Türkiye, Nobel Tıp Kitapevi.
- Paustenbach, D.J. (2001). The practice of exposure assessment. In Principles and Methods of Toxicology, Philadelphia, USA, Taylor and Francis.
- Vural, N. (1984). Toksikoloji. Ankara, Türkiye, Ankara Üni. Eczacılık Fak. Yayınları. 427 syf.
- Yarsan, E., ve Aktaş, İ. (2012). Biyotoksinlerin Ağrı Kesici Olarak Kullanımı. *THVB*, 2(1-2), 128-138.
- Williams, L.P., James, R.C., & Robersts, S.M. (2000). Principles of toxicology Environmental and Industrial Applications. Newyork, USA, A Wiley-Interscience Publication

BÖLÜM 2
HAYVANSAL GIDALARDA İLAÇ KALINTILARI
Dr. Öğr.Üyesi İbrahim AKTAŞ¹

¹ Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü,
Adıyaman, Türkiye. iaktas@adiyaman.edu.tr

GİRİŞ

Hayvan yetiştiriciliğinde, hastalıklardan korunma, sağaltım ve gelişmenin hızlandırılması amacıyla veteriner ilaçları kullanılmak zorundadır. Bu durum kalıntı riskinide beraberinde getirmektedir. Kalıntı; kullanılan bu maddelerin besin değeri olan canlıların doku ve organları ile bunlardan temin edilen et, süt, yumurta, balık ve bal gibi gıdalarda biriken ana madde veya metabolitleri şeklinde tanımlanır. Bunların başında; anabolik, androjenik ve östrojenik etkileriyle büyümeyi geliştirici olan; steroidler, zeranol, stilbenler, tirostatik hormonlar, β -adrenerjik reseptör (β A-R) agonistleri, antibiyotikler ve antelmintik gibi koruyucu veya sağaltıcı ilaçlar gelmektedir. Cinsiyet hormonlarından olan tirostatik hormonlar zooteknik veya tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Antibiyotikler için ise daha çok uzun etkili formülasyonlar (penisilin ve oksitetrasiklinler) daha çok risk oluştururlar (Kaya, 2011; Gökçen, ve Atalay, 2012).

1. İLAÇ KALINTILARININ SEBEPLERİ:

Kalıntıya neden olabilecek uygulama hataları ve suistimallerinden başlıcaları şunlardır: Doz aşımı ilaç uygulamaları (gereğinden fazla miktarda ilaç kullanılması, yem ve suyla aynı zamanda ilaç verilmesi); besin değeri olan canlılara ruhsatsız ilaç kullanılması; ilaç prospektüsüne uyulmadan yapılan uygulamalar; tedavi esnasında hatalı ilaç, müstahzar, uygulama yolu veya formülasyon seçilip uygulanması; insanlar için ruhsatlandırılmış ilaçların hayvan sağlığında kullanılması (bu ilaçlar insanlar için hazırlandığından, besin değeri olan hayvanlar için belirli bir kalıntı süreleride

tanımlanmadığından tehlike arzederler); tedaviye alınan hayvanların ilaçların atılımını uzatan böbrek yetmezliği gibi bir hastalığının bulunması; ilaçlı yemlerin karıştırılma ve yedirilme hataları; canlıların içtikleri suların ve yemlerin bazı maddelere (metaller, insektisidler ve zirai mücadele ilaçları gibi) maruz kalması; ilaçların uzmanlığı olmayan kişiler tarafından yanlış şekilde kullanılması; etiket dışı uygulamalar ve ilaç kalıntı arınma sürelerine (İKAS) uyulmaması önde gelen sebepleri arasındadır. Gıda değeri olan hayvansal ürünlerde (et, süt, bal ve balık vb.) ilaç uygulamasının sonlanması ile tüketime sunulması arasında geçmesi gereken zaman olarak da tanımlanır. İKAS, ilaca ve bu ilaçların farklı hayvan türlerindeki farmakokinetiğine göre de farklılık gösterir. Belirtilen nedenle, İKAS belirlemelerinde türe özel farmakokinetik değerlerin ortaya konulması ve buna uyulması da gerekir. Gıda değeri olan hayvanlarda kullanılan ilaçların formülasyonları, kalıntı riskinin oluşmasında da diğer önemli bir faktördür. Yukarıda bahsi geçenler dışında bazı bitkisel kaynaklı doğal zehir olan alkaloitler ve siyanogenetik glikozidler bitkilerin yapısında doğal olarak bulunmakta ve bunu tüketen canlıların besin değeri olan ürünleride insanlarda toksikasyona neden olmaktadır. Ayrıca su ürünü zehiri (dioksin), kimyasal kirleticilerden (pestisidler) plastikler, gıda maddelerinin korunması amacıyla katılan koruyucular gibi. Bunlardan bir kısmı geçici bir kısmı kalıcı kirliliğe sebep olurlar. Kalıcı kirliliğe neden olan kimyasal maddeler her türlü yıkımlanmaya dayanıklı olmaları nedeniyle canlıdan canlıya geçerek üst halka olan insanda da yüksek oranda birikirler ve bu birikme ‘**biyolojik birikim**’ olarak adlandırılır (Kaya, 2013; Gökçen, ve Atalay, 2012).

2. KIRLENMEYE NEDEN OLAN MADDELERİN SINIFLANDIRILMASI:

- Veteriner Hekimlikte kullanılan ilaçlar (antibiyotikler, antementikler, insektisidler ve hormonlar).
- Çevre kirleticileri (metaller, pestisidler ve halojenli bileşikler).
- Mikroorganizmalar ve zehirleri (mantar, mikotoksinler, bakteri ve alg toksinleri).
- Gıdaların pişirilmesi ve işlenmesi sırasında oluşan maddeler (heterosiklik aminler ve pressör aminler gibi).
- Bitki kaynaklı doğal maddeler.
- Gıdalarda bulunan allerjik maddeler (kazein, yumurta ve albumin gibi).
- Balda bulunan zehirli maddeler.
- Süte geçen maddeler.
- Hayvan zehirleri; yılan ve akrep zehirleri (tetrodotoksin, saksitoksin gibi özellikle su hayvanı zehirleri).
- Radyo aktif maddeler (Kaya, 2013).

2.1. Veteriner Hekim İlaçları

- Hastalıkların önlenmesi, sağaltımı, yemden yaralanmanın arttırılması ve paraziter hastalıkların kontrolü amacıyla çok sayıda ilaç, hormon ve minarel madde kullanılır (Khan, 2010) .
- Hayvansal, bitkisel ve tarım ilaçlarının bir çoğu canlıda BT'ya uğrayarak zararsız hale gelirken bazıları, organik klorlularda

olduğu gibi son derece yavaş BT'ye uğrayarak artan miktarlarda canlıların dokularında birikirler.

- İlaçların çoğu bağışıklık sistemini uyarak allerjik tepkimelere (uygulanan ilaclara karşı oluşan reaksiyon, immün yanıtı bağlı ise ilaç alerjisinden söz edilir) neden olur. Allerjik reaksiyon, antijen-antikor veya antijen-T lenfositleri etkileşmesinden doğan reaksiyon olarak da tanımlanabilir. İlaçlar ya da onlardan oluşan bazı metabolitler vücutta bazı proteinlerle kovalent bağlarla bağlanarak antijen özelliği kazanırlar). Dolayısıyla besin maddelerindeki bu ilaç kalıntıları da benzer allerjik etkilere neden olurlar. Bunlardan başlıcaları; penisilinler, çok az miktarları bile allerjik tepkime sonucu ölüme neden olabilirler. Kloramfenikol; allerjik tepkime ile ölüme götüreceğ ölçüde kemik iliğini baskı altına alabilir (Kayaalp, 2012).
- Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda karsinojenik olduğu tespit edilen maddelerin besin değeri olan hayvanlarda kullanılmasına izin verilmez. Böyle maddelerin uzun süreyle tüketilmesi insanlar içinde karsinogenisite tehlikesi taşır (DDT, kloramfenikol, nitrofuranlar) (Kaya, 2013).
- Anabolik nitelikteki ilaçların kullanılması ile cinsiyet özelliklerinde değişiklikler (dişilerde erkeksi erkeklerde dişimsi özelliklerin ve davranış belirtilerinin ortaya çıkması gibi) sonucu üreme bozukluklarına neden olurlar. Bu ürünleri yüksek miktarlarda ve uzun süre ile tüketilmemesi gerekir (trenbolon, östradiol 17β, progesterone).

- Antibiyogram yapılmadan ve rastgele dozlarda antibiyotik uygulaması ve kaliteli ve etkili ilaçların yerine daha düşük kalitedeki antibiyotiklerin kullanımı neticesinde; bakteri, parazit ve protozoa türleri arasında dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Antibakteriyel kalıntı içeren gıdaların tüketilmesinden sonra sık ve şiddetli gıda zehirlenmeleri ile karşılaşmaktadırlar. Bu olaya dirençli bakteriler neden olmaktadır. Ayrıca bu ilaçların sağaltıcı etkilerinin azalması raf ömrünün kısalmasına neden olmaktadır.
- Antibiyotikler vücudu sütle de terkederler. Bu kalıntılar tolerans düzeyinin altında olsalar bile yoğurt ve peynir yapımını ciddi olarak etkilerler. Antibiyotik kalıntısı içeren etlerin sucuk vb. ürünlerin hazırlanmasına uygun değildir. Bunlar, nitratı nitrite indirgenmesini sağlayacak *nitrat redüktazın* etkinliğini engellerler. Bu olayın neticesinde nitrozomyoglobin şekillenemez ve sucuğun doğal rengi oluşmaz.
- Tüketicilerde ince ve kalın barsaklarda bakteri topluluğunun (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* gibi) aralarındaki dengeyi bozması neticesi süper enfeksiyonlara neden olmaktadır.
- Yenilenebilir dokularda ilaç kalıntıları yasal ve bilimsel denetime tabi tutulacak şekilde kontrole tabi tutulur.
- İlaç kalıntıları besinlerde genelde farmakolojik etkilere neden olacak kadar bulunmazlar. Fakat kesim öncesi bekletme süresine uyulmadığı durumlarda istenmeyen etkilere neden olmaktadır (Kaya, 2013; Yarsan, 2018).

2.1.1. Antibiyotikler

Hayvanlarda, sağıltım ve gelişmeyi arttırarak neticede verimin arttırılması amacıyla kullanılmaktadırlar. Özellikle gelişmeyi arttırıcı amaçlı kullanılması, kalıntı proplemine yol açar. İlaç olarak ise bekletme süresine uyulmazsa kalıntı proplemine neden olur (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

2.1.1.1. Aminoglikozidler: Dihidrostreptomisin, gentamisin ve neomisin (oral uygulamalarını takiben bu hayvanlar 30 gün süreyle kesilmemelidir).

2.1.1.2. Fenikoller: Kloramfenikol (bu madde ülkemizde besin değeri olan hayvanlara uygulaması 1993'den beri yasaklanmıştır). Bu maddenin; et, karaciğer, böbrek gibi dokularda ki kalıntısı kesilmeyi izleyen saatler içinde hızla yıkımlanır. Kızartma ve kavurma gibi işlemler esnasında %50 azalma yaparken, konserveleme işlemi kalıntıların büyük ölçüde parçalanmasına neden olur. Derin dondurucuda (-20°C) üç ay süreli depolama esnasında dikkate değer bir azalma gerçekleşmez. Sütte 2 saat süreli pişirmede ancak %10 kayba neden olur.

2.1.1.3. Kinolonlar: Danoflaksasin, enrofloksasin, sarafloksasin ve flumekuın gibi bu grup ilaçlardan bazılarıdır.

2.1.1.4. Makrolitler: Spiramisin, tilosin ve tilmikosin vb.

2.1.1.5. Nitrofuraneler: Karsijonik etkilerinden dolayı ülkemiz dahil birçok ülkede yasaklanmıştır (furazalidon).

2.1.1.6. Penisilinler: Sağaltımda çok sayıda preparatı tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Uzun etkili kombinasyonları Kİ veya meme içi kullanımları duyarlı kişilerde allerjik reaksiyonlara neden olabilmektedirler. Buzdolabında saklama şartlarında (+1°C) amoksisilin ve penisilin G kalıntıları 45 satte yarıya iner. Kızartma ve kavurma işlemleri ampisilin kalıntısında % 60 azalmaya yol açar. Böbrekteki ampisilin kalıntısı buz dolabı ısısında (+4 °C) 1 haftada parçalanır (Kaya, 2013).

2.1.1.7. Sefalosporinler: Sefaperazon ve seftiofur vb.

2.1.1.8. Sülfonamidler: En çok kullanılıp bilineni sülfadimidindir. İlaç kalıntıları derin dondurucuda saklanmaya oldukça dayanıklıdır. Ayrıca kavurma işlemlerine karşıda oldukça dayanıklılık gösterir. Fakat fırınlama ve haşlama işlemleri sırasında %50 yıkımlanır (Kaya, 2013).

2.1.1.9. Tetrasiklinler: Ağızdan verilip sindirim kanalından emilip vücuda dağıldıktan sonra özellikle dişlere nüfuz ederek dişlerde gelişme ve renk bozukluğuna neden olurlar. Kalıntı olarak, özellikle oksitetrasiklinler; derin dondurucuda (-20 °C) uzun süre (5 ay gibi) saklanan etlerde oksitetrasiklin kaybı pek azdır. Kızartma ve kavurma işlemlerine dayanıklıdır. Netice olarak sıcak ve soğuk işlemlere karşı oldukça dayanıklılık gösterirler ve etkilenmezler (Kaya, 2013; Diaz, 2006).

2.1.1.10. Diğer antibiyotikler: Linkomisin.

2.1.2. Antelmentikler

2.1.2.1. Avermektinler ve Nemadektinler: Abamektin, doramektin, eprinomektin, ivermektin ve moksidektin.

2.1.2.2. Benzimidazol Türevleri: Febantel, febandazol oksfendazol ve tiyabendazol.

2.1.2.3. Diğer Antementikler: Klosantel, nitroksinil ve rafoksanid, levamizol (100 °C de kaynatmaya ve pişirmeye dayanıklıdır. 260 °C'de yağda 5 dk süreli kızartma sırasında %50'ye varan oranda kayba uğrar) (Kaya, 2013).

2.1.3. İnsektisidler: Fenklorfos, fentiyon, klorpirifos, krufomat, metoksiklor, siflutrin, sipermetrin, α -sipermetrin (haricen uygulanır, akut zehirliliği son derece güvenlidir) ve triklorfon.

2.1.4. Böcek Gelişme Düzenleyicileri: Diflubenzuron, fluazuron ve metopren.

2.1.5. Protozoonlara Etkiyen İlaçlar: Diminazen, diklazuril ve imidokarb.

2.1.6. 5-Nitroimidazol Bileşikler

2.1.7. Anabolik Maddeler: Östron, östradiol, testesteron ve progesteron.

2.1.7.1. Östradiol -17 β : Canlılardaki en önemli dişilik hormonudur. Gelişmeyi huzlandırıcı olarak kullanılır.

2.1.7.2. Progesteron: Melengestrol asetat ve trenbolon.

2.1.7.3. Stilben türevleri

2.1.8. B₂- adrenerjik Reseptör Uyarıcıları: Salbutamol, raktopamin ve simaterol.

2.1.9. Hormonlar: Deksametazon.

2.1.10. Ağrı kesiciler: Fenilbutazon ve ksilazin (Diaz, 2006).

2.1.11. Diğer ilaçlar: Azeperon, etoksikuin, karazaiol ve vitamin D.

2.2. Çevre Kirleticileri: Bunlar istenilsede kaçınılmayacak maddelerdir.

2.2.1. Metaller: Çevreye gelişi güzel yayılmış metaller ve bunlarla bulaşık yemlerle beslenen hayvanlarda toksikasyonlara ve kalıntı proplemine neden olurlar. Atık sulara bol miktarda bırakılan ağır metaller, balıkların ani olarak ölümüne neden olurlar. Tarım zararlılarını öldürmek için kullanılan tarımsal ilaçların yapısında bulunan metaller, hayvansal yemlere oradanda hayvansal besinlere geçerek halk sağlığı açısından tehlikeli kalıntı ve toksikasyonlara neden olurlar (Erdem, 2017).

2.2.1.1. Aliminyum, Arsenik, Civa, Kadmiyum ve Krom: Krom (üretim tesislerinin atıklarının bulaştığı otlar ve bitkiler en önemli bulaşma alanlarını oluşturur), nikel ve selenyum (Williams, James, & Robersts. 2000).

2.2.2. Pestisitler: Hedef durumda olmayan, insan ve hayvanlarda; akut ve kronik zehirlenmelere, bağışıklık sisteminin

baskılanmasına, allerjik, teratojenik, mutajenik ve karsijonik etkilere neden olabilirler.

2.2.3. Halojenli Bileşikler: Dioksin, DDT ve heksaklorbenzen (tohum kaplama ilacı olarak kullanılır, klor gazı ve klorlu hidrokarbonların yan ürünü olarak oluşur ve karayara hastalığının oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir).

2.2.4. Penteklarofenol (PCP): Ağaçların toprak üst kısımlarının mantarlarına karşı, koruma amaçlı kullanılan maddedir.

2.2.5. Pentakleronitrobenzen (PCNB): Ağaçların köklerini mantara karşı korumak için kullanılır.

2.2.6. Poliklorobifeniller (PCB): Polibromobifeniller (PBB) ler

2.2.7. N-Nitrozo Bileşikler: Nitrozo piperidin, kanserojenik etki kapsamında; DNA, RNA gibi molekülleri alkilleyerek etki gösterir. Vücut sıvılarında kendiliğinden yıkımlanıp karbonium iyonu oluşturur. Besinlerle alınan nitrat, nitrit, hidroksilamin ve en sonunda toksik yapıda olan amonyak oluşur. Bu oluşan amonyak çevrede üretimi yapılan; ıspanak, şeker pancarı, turpgiller, su, nitratlı etler (sucuk), alkolik içecekler (mayalı içecekler), kozmetikler ve kauçuk üretimi gibi maddelerin yapısına girerek toksik etki oluştururlar. Bazı ilaçlar (kloramfenikol, aminopirin ve oksitetrasiklin vb.) sodyum nitratla verildiğinde nitrozamin şekillenmesi neticesi karaciğer tümörü oluştururlar. Vitamin E, vitamin C gibi yükseltgenmeyi önleyiciler ve kafein, selenyum ve tanen, gibi maddeler, N-nitrozo bileşiklerinin şekillenmesini önlerler.

2.2.8. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar (PAH): Eterin kızartılması, fosil yakıtlarının ısınma amaçlı yakılması, sigara dumanı ve orman yangınları esnasında ortaya çıkarak toksik etki meydana getirirler (Kayaalp, 2012).

2.2.9. Halometanlar: Kloroform, içme sularında ve bazı gıda maddelerinde bulunur. Suyun mikroplardan arındırılması için klorun kullanılması esnasında doğal olarak bulunan humik bileşiklerin klorlanmasıyla oluşur. Bu tür bileşiklerin içilmesi kalın barsak ve düz barsak kanseri riskini artırır ve başlıca karaciğer olmak üzere birçok organda toksik etki oluşturur ve ayrıca bağışıklık sistemini de baskırlarlar.

2.2.10. Etilen Tiyoüre (ETU): Etilenditiyokarbamat türevi mantar ilaçlarının parçalanma ürünüdür. Bu ilaçlar; ıspanak ve patates gibi bitkisel ürünlerin üretimi esnasında çok kullanılır. Bu ürünlerin pişirilmesi sırasında ETU oluşur ve oluşan ETU guatr oluşumunu tetikler ve karsijenik etki gösterir.

2.3. Mikroorganizmalar:

2.3.1. Mantarlar ve Mikotoksinler: Mikotoksinler; mantarlar tarafından meydana getirilen ve bunları içeren yemleri ve gıda maddelerini tüketen insan ya da hayvanlarda toksikasyon ve ölümlere yol açan maddelerdir. Besinlerin üretimi ve saklanması esnasında maruz kalınan ısı ve rutubet bunların oluşumunda önemli faktörlerdir.

2.3.1.1. Aflatoksinler (AF): AF kontamine yemler, hayvanlarda ve insanlarda bir çok sağlık sorununa neden olmaktadır.

Bunlar tüm gıda maddelerinde üreyerek mikotoksin oluştururlar. P450 enzim sistemi ile 2, 3 epoksit türevlerine çevrilirler. Bu oluşan epoksitler; DNA ve RNA proteinlerine etki ederek başta karaciğer olmak üzere diğer organlarda kanserin gelişmesine öncülük ederler. Bu maddenin oral olarak alınması; karaciğerde büyüme ve kanamaya neden olmaktadır. Kronik maruz kalma durumunda; karaciğer kanserinin en yaygın şekli olan hepatoselüler karsinomun (HCC) gelişmesine neden olmaktadır. HCC, her yıl dünya genelinde en az 750.000 ölüme neden olmakla birlikte, tüm HCC vakalarının % 4,6–28,2'sinde tekil olarak rol oynamaktadır. AFB1 (UV ışığı altında mavi floresan vermekte aflatoksin B₁ (AFB₁)'in alt brimi) en yaygın olarak bulunan AF türüdür. AFB₁; nefrotoksik, hepatotoksik, mutajenik, genotoksik ve immünotoksik etki gösterir (Yılmaz, Kaya, & comaklı, 2017; Ellis, 2009; Jedge, Akeem, Daudo, & Adegboye, 2018; Livingstone, Johnson, Roebuck, Kensler, & Groopman, 2017).

2.3.1.2. Okratoksinler: Düşük sıcaklıkta üremeleri nedeniyle özellikle kuzey iklim kuşağında üretilen yem ve gıdalarda karşılaşılan bir türdür. Vücutta yarı ömrü 3-5 gün arasında değişir. Devamlı maruz kalınması durumunda özellikle böbrekler olmak üzere vücutta birikerek tahribata neden olurlar.

2.3.1.3. Trikotesenler: Deri ve mukozalar için son derece irkiltici, kemik iliğinde ise baskı yapıcı etkilere sahiptirler.

2.3.1.4. Patulin: Sülfidril guruplarıyla kolayca tepkimeye girdiği için sebest halde bulunmazlar. Küflü sigaralarda ve meyve öz sularında (asit ortamda iyi ürediklerinden) kalıntıya rastlanmaktadır.

2.3.1.5. Zearelanon: Mısır ve buğday gibi tarım ürünlerinde ve bunlardan üretilen yemlerde östrojenik etkiye sahip doğal kirletici olarak bulunurlar. Gıdaların uygun olmayan şekilde hazırlanması, taşınması ve depolanması ya da saklanması esnasında bakterilerin üremesi ve toksin salgılanması başlıca toksikasyon sebepleri arasındadır. Hayvan gübreleri ve atıklarıyla yetiştirilen su ürünleri; bu mikroorganizmalara veya toksinlere bulaşabilirler. Özellikle et ve et ürünleri ile hazırlanan yiyecekler bakterilerin üremeleri için son derece uygun ortamlardır. Bu durumun önüne geçmek amacıyla; konserveleme tuz ve şeker katılması veya asiditenin yükseltilmesi bakterilerin üremesini baskı altına alacaktır (Gupta, 2007).

Zehirlenme belirtileri: Karaciğer, böbrek ve sinir sisteminde; bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve ateş belirtilerle seyreder.

Sağaltım: Aşırı sıvı kaybı nedeniyle kaybolan sıvının yerine konması gerekir. Sürgün önleyicilerle de sürgünün süresi ve şiddeti kısaltılır.

2.3.2. *Aeromonas ve Plesiomonas* türleri

Sıcak sularda bulunan balıkların yenilmesini takiben insanlarda sindirim sistemi hastalıkları oluşabilir.

2.3.3. *Bacillus cereus*: Gram pozitif aerobik veya fakültatif anaerobik spor oluşturan bakteridirler. Başlıca gıdalar; pirinç, sütlü krema, tarım ürünleri, puding, sebzeli yemekler, sucuk, salam, sosis ve bulaşık sığır ve kanatlı etleri ile hazırlanan çorbalarıdır.

2.3.4. *Campylobacter* türleri: *C. jejuni* insanlarda ishalle seyreden hastalıkların başında gelir. Özellikle kanatlılar olmak üzere

bağırsak, karaciğer ve safra kesesinde bulunur. Ayrıca suda ve su ürünlerinde de bulunur. Bu gıdaların iyi pişirilmeden yenilmesi ya da bu gıdalara çıplak elle temasla da etken bulaşır. Çiğ etin buzdolabı ortamında tutulması üremeyi baskılar. Hastalık 2-5 gün kuluçka süresini takiben şiddetli sürgün, ateş ve karında sancıyla seyreder. Hastalık bir hafta kadar sürer. Bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde dolaşım sistemini istila ederek yaşamı tehdit edebilir.

2.3.5. *Clostridyum botulinum*: Motor sinir zehiri olarak etkiyen çok sayıda toksin salgırlarlar. Evde hazırlanan; fasulye, bezelye ve pancar gibi konserve gıdaların tüketilmesini takiben zehirlenme belirtileri ortaya çıkar. Ayrıca meydana gelen toksinler; insan ve hayvanlar için son derece tehlikelidir. Etki yerleri; asetil kolin (Ak) içeren motor sinir uçlarıdır. Buradan Ak'nin salıverilmesini engelleyerek etki ederler. Molekül yapılarının büyük olması nedeniyle beyne giremezler. Etkileri daha çok çevresel sinirler üzerinedir. Zehirlenme belirtileri; bulaşık gıdaların tüketilmesini takiben 6 saatle-10 gün içinde görülür. Zehirlenme tablosu; çizgili kasların yumuşak felciyle başlar. Ayrıca görme fonksiyonlarının bozulması, yutkunma güçlüğü, ağızda kuruma, arka ayakların kaslarında başlayan felç ve ilerleyen durumlarda solunum kaslarının felci sonucu ölüm oluşur.

2.3.6. *Clostridium perfringens*: Gram pozitif ve anaerobik olan bu bakteri sindirim kanalında üreme esnasında aflatoksin salıverir. Gıda maddesinin alınmasını takiben 6-24 saat içerisinde bulantı, kusma ve köpüklü ishal görülür.

2.3.7. *Clostridium tetani*: Tetanotoksin ve hemolozin adında iki toksin salgırlar. Bunların MSS'ye ve omiriliğe baskısı sonucu nöromedyatör maddeler (NM)'lerin özellikle glisinin salıverilmesini önlerler. NM'lerin salıverilmesinin engellenmesi neticesinde; kaslarda inci şeklinde kas spazmı görülür. İlaveten sporlar hayvanların yattığı yerde, dışkıda ve toprakta yaygın şekilde bulunur. Özellikle de kısırlaştırma, kırkım, plesenta ve ameliyat sonrası hayvanlarda daha çok ortaya çıkar.

2.3.8. *Escherichia coli*: Çiğ ve iyi pişmemiş etler, pastörize edilmemiş sütler, kanalizasyonla bulaşmış içme ve yüzme havuzu suları en büyük üreme yerleridir. Barsak duvarındaki adenilat siklazı etkinleştirip sAMP miktarını arttırarak etki ederler. Barsaklarda doku sıvılarında bulunan; klor, sodyum ve potasyum geçişi ve beraberinde suyun geçişi artarak sulu ishal gelişir. Semptomlar; ateşi olmayan, şiddetli karın ağrısı ile beraber kanlı ishal dikkati çeker. Hemolitik üremik sendrom diye bilinen şiddetli kanama, anemi ve böbrek yetmezliği ile seyreder.

2.3.9. *Listeria monomonocytogenes*: Toprak ve sularda bulunur. Bitkilere gübrelenmiş topraktan bulaşrlar. Hayvanlar bu bakteriyi herhangi bir belirti göstermeksizin taşırlar. Bu bakteriyi taşıyan hayvanlardan elde edilen gıdalarla da insanlara bulaşrlar. Bakteri; süt ve süt ürünleri, kanatlı dahil et ürünleri, yumurta, bitkisel gıdalar ve su ürünlerinde bulunurlar. Sıcak uygulaması bakteriyi öldürür. Fakat buzdolabında muhafaza bakteriyi öldürmez. Gebeler, yeni doğanlar ve

immün sistemi baskı altına alınmış olanlar hastalığa yatkındırlar. Bu bakteri presentata ile anneden yavruya geçme özelliğine sahiptir.

2.3.10. *Salmonella* türleri: Gıda kaynaklı sindirim kanalı rahatsızlıklarından olan; ishal, sancı ve karın ağrısı gibi semptomlar gösterirler. Sinir zehiri olan protein yapıda toksinler salgırlarlar. Bunların çoğu kanatlı ve memelilerin barsaklarında yaşarlar. Çoğu hayvansal ürünler bulaşık olup ısı işleme ile yok olurlar. Yaşlılar, çocuklar ve bağışıklık sistemi zayıf olanlarda dolaşım sistemini istila ederek yaşamı tehdit ederler. Sağaltım amaçlı şiddetli ishalle seyreden durumlarda; iv yoluyla sıvı elektrolit ve antibiyotik (siprofloksasin, gentamisin, trimethoprim ve sülfonamid) verilir. Barsak florasının eski halini alması aylar sürebilir. Korunmada ise; kirli yumurtaların atılması, kirli yumurtalara dokunulduktan sonra ellerin yıkanması, yumurtalar pişirildikten sonra hemen tüketilmesi ve çiğ yumurta tüketiminden kaçınılması gelir.

2.3.11. *Shigella* türleri: Bakteriyel dizanterinin etkenidir. Patates, karides, balık, hindi, tavuk, süt ve fasulye gibi gıdalarda bulunur. Semptomatik olarak; şiddetli sulu ve kanlı ishal ve ateş dikkati çeker. Toksikasyon, bir yaşın altındaki çocuklar ve anne sütünü emmemiş kişilerde daha şiddetlidir. Tedavi amaçlı olarak sürgün önleyicilerden (loperamid, difenoksilat) kaçınılmalıdır.

2.3.12. *Staphylococcus aureos*: Gıda zehirlenmelerinin en tehlikelidir. Tuza karşı dayanıklıdır. Burun boğaz akıntıları, kirli elle bulaşık yara, dışkı ve sivilcede bulunur. Ayrıca işlem görmüş tüm proteinli gıdalarda bulunabilir. Bu gıdaların ısıtma işlemini takiben oda

ısısında büyük kaplarda bir kaç saat tutulmalarını takiben üreyip toksin salgılayabilirler. Bağırsak epiteline doğrudan etkiyerek n. *vagus* vasıtasıyla kusma merkezini uyarıp bağırsak hareketlerini arttırarak hafif sürgüne neden olurlar.

2.3.13. *Vibrio* türleri: Bunlar özellikle tuzlu suların dip tortularında yaşayan yumuşakcalar, kabuklular, planktonlar ve balıklarda bulunurlar. Enfekte çiğ ve pişmemiş su canlılarının (balık ve kabuklu gibi) *v.vulnificus* ile enfekte gıdaların tüketilmesini takiben bulantı, kusma ve sürgün görülür. Ayrıca emilip kan dolaşımına geçen ve kan dolaşımını istila eden bakteri, yaşamı tehdit eder.

2.3.14. Kolera: Etken *v. cholrea* 'dır. Salgılanan toksinler barsak epitelindeki SA etkinleştirerek sAMP oluşumuna ve sonunda şiddetli sürgüne neden olur. *V. cholrea* ile bulaşık su ve gıda maddeleri ile canlılara bulaşır. Genelde patlama şeklinde ortaya çıkar bunun genel nedeni ise kanalizasyonla bulaşan içme sularıdır. Semptomlar; çoğu kez ishal, kusma ve çarpınmalar şeklinde gelişir. Eğer tedavi edilmezse ölüm gelişebilir. Ölümler, genelde sıvı kaybından meydana gelir.

2.3.15. *Yersinia* türleri: Başlıca kontamine gıdalar; (et, çiğ süt ve çikolata gibi) dir. Etken buzdolabı ısısında ürer ve hastalık 5 yaş altı çocuklarda dizanteri şeklinde seyredir.

2.3.16. Siyanobakterler (alg, mavi yeşil-yosun): Özellikle birikinti ve sıcakta depolanmış sularda bulunur. Oral yolla alınan bakteri, midenin asit ortamında hızla erir ve toksin açığa çıkar. Oluşan

toksinler ince barsaktan emilir ve kolinerjik reseptörleri uyararak etkisini gösterir.

2.4. Gıdaların İşlenmesi Sırasında Oluşan Maddeler

2.4.1. Heterosiklik Aminler: Fazla miktarda proteinli, şekerli ve nişastalı madde içeren gıdaların pişirilmesi sırasında ısının ≥ 250 °C den yüksek olduğu durumlarda ortaya çıkarlar. Ayrıca bunlar; mutajenik ve karsinogenik etkilidirler. DNA ile tepkimeye girerek vücudun organlarında birleşme ürünleri oluşturarak kansere neden olurlar.

2.4.2. Polisiklik Aromatic Hidrokarbonlar (PAH): En önemli kaynakları; fosil yakıtları, orman yangınları, sigara dumanı, etlerin açık ateşte kızartılması (döner, ızgara gibi), kahvenin kavrulması ve etlerin dumanlanması esnasında oluşur. Su ve tarım ürünlerinde de, kirli havadan çöken dumanlar neticesinde PAH oluşabilir. PAH'lar ön maddelerdir. Bunlar vücutta P448 etkisiyle diol-epoksit türevlerine çevrilirler. Bu ara ürünler; DNA, RNA ve proteinlerin yapısına girerek vücudun değişik organlarında kanserojenik etki gösterirler.

2.4.3. Pressör Aminler: Bu maddeler çeşitli gıda maddelerinin fermentasyonu veya kokuşması sırasında amino asitlerin mikroorganizmalara dekarboksilasyonu sırasında oluşur. Histamin ve tiramin olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Tiramin özellikle; peynir, mayalar, kanatlı ve sığır karaciğerinde bulunur.

2.4.4. Akrolein: Yağların yanması sırasında gliserol gurubundan türeyen bir maddedir.

2.4.5. Lizinoalanin: Bitki ve hayvan kaynaklı proteinlerin hazırlanması sırasında hafif alkali ve ısı şartlarında oluşan maddedir.

2.4.6. 3-Monokloropropan-1, 2-diol: Gıdaların işlenmesi sırasında uygulanan yüksek sıcaklıklarda, depolanma sırasında, gıda maddelerindeki katı ve sıvı yağlarda ve ayrıca klorlu suyun klorlu tuzlarla tepkimesi neticesi oluşurlar. İlâveten ekmek hamuruna katılan; tuz, maya ve undaki gliserolle tepkimedende oluşabilirler. Özellikle soya sosu asitle hidrolize bitkisel proteinler önemli bir kirleticidir. Ek olarak; sucuk, peynir, salam, burger, tost, kavrulmuş çerez, kahve ve ekmek gibi gıda maddelerindedir bulunurlar.

2.5. Bitki kaynaklı doğal maddeler.

2.5.1. Bitki östrojenleri: Bunlardan genistein; soya ve yer altı yoncasında serbest glikozid şeklinde bulunur. Uzun süreyle alınan bitki östrojenlerinin dişilerde foloküler dönemi azaltıcı, regl dönemi geciktirici etkisi vardır. Bitki östrojenlerinin östrojene bağlı kanser (göğüs, yumurtalık ve uterus gibi) koruyucu etkisi vardır. İzoflavin türevi östrojen ve soya fasulyesi tüketen asya toplumlarında bu dikkat çekicidir. Ayrıca bu toplumlarda; kemik erimesi ve menapoz belirtileri daha düşük orandadırlar.

2.5.2. Bitki karsinjenleri:

2.5.2.1. Eğrelti Otu: Ptakuilosid isimli karsinjenik madde içerir. Sığırlarda yenildiğinde idrar kesesi tümörlerine yol açar. Aynı zamanda karaciğer ve böbrekler içinde karsinjenik etkilidirler.

Ptakuilosid sütle çıkartıldığı için tüketiciler için zehirlenme açısından önem arz eder.

2.5.2.2. Karabiber: Olgunlaşmamış meyveleri toplanıp kurutulur ve nitratla birleşerek toksik madde olan N-nitrozopiperidin oluştururlar.

2.5.2.3. Pirrolizidin Alkoloidleri: Monokrotalin ve retrorsin gibi bitkileri yiyen hayvanlar sütleri ile bu zehirli alkoloidi salgırlar. Ayrıca Sitokrom p450 ile oluşan pirrol alkilleyicidirler. Proteinler ve nükleik asitler gibi nükleofilik asitlerle tepkimeye girerek karaciğer de sinusoidal ve endotel hücrelerde hasara ve tıkanmalara ve neticede de bu organda mutajenik ve tümoral etkiye neden olurlar.

2.5.2.4. Siykasın: Glikozid yapılı bir maddedir. Sindirim kanalındaki bakteriler tarafından akciğer, karaciğer ve böbreklerde metilazoksimetanole çevrilirler. Bu bitkiyle beslenen hayvanların sütüne geçerek toksik etki meydana getirirler.

2.5.2.5. Tanenler: Günlük tüketilen; kahve, çay ve kakao gibi maddelerde bulunur ve karaciğer ve yemek borusunda kanserojenik etki gösterirler.

2.5.2.6. Glukusinolatlar: Kolza, şalgam, hardal, lahana ve turp gibi bitkilerde bulunurlar. Bunlardan progoitrin içerenler; tiroit bezinin faaliyetini bozarak, bu bezde büyüme ve sertleşmeye neden olular.

2.5.2.7. Latirojenler: Bezelyelerde bulunurlar. Fazla miktarda yenildiklerinde kemiklerde kalınlaşmalar ve bacak kaslarında felç gibi

sinirsel belirtiler gösterirler. Ayrıca doz artımı durumları, ölümlerle neticelenebilir.

2.5.2.8. Pressör Aminler: Muz ve peynir gibi gıdalarda bulunan neromediyatör (NM) (dopamin, adrenalin, nor adrenalin ve serotonin gibi); otonomik ve MSS'inde uyarıcı ve psikotik etkiler oluştururlar. Bakteriyel bulaşmaya maruz kalan bu gıdaların, fermentasyon, bekletme ve depolanması esnasında tiamin miktarı daha da artar. Meyve ve sebzelerden alınan bu maddeler sindirim kanalından emildikten sonra MAO tarafından hızla etkisizleştirilir. MAO etkinliğini engelleyen ilaçlar olan deprenil ve pargilin birlikte alındığında; kan basıncında hızlı yükselme ve baş ağrısı gibi haller görülür.

2.5.2.9. Siyanogenetik Glikozidler: Kayısı, şeftali, şalgam, badem, kiraz, lahana, soya fasulyesi ve bakla gibi bitkilerde bulunurlar. Bu bitkilerdeki siyanür miktarı akut ya da kronik siyanür zehirlenmelerine yol açabilecek kadar fazladır.

2.5.3. Uyarıcı Maddeler: Kahve, çay, kakao ve kolalı içeceklerde bol miktarlarda (kafein, teofilin, teobramin) bulunurlar. Beyin kabuğunu uyarıp zinde yapan kafeinin aynı zamanda güçlü mutajenik ve teratojenik etkisi de vardır. Bu zararlı etkilerinden dolayı insanlar tarafından günde 1000 mg'dan fazla kafein alınmaması önerilir.

2.5.4. Enzim Etkinliğini Engelleyen Maddeler:

2.5.4.1. Amilaz Etkinliğini Engelleyen Maddeler: Amilaz nişastayı parçalayan bir enzimdir. Amilaz etkinliğini engelleyen maddelerle, buğday esaslı kahvaltılık maddeler birlikte tüketildiğinde amilazın etkinliğini engellediklerinden pankreas amilaz üretmek için fazla çalışmak zorunda kalır ve pankreasta büyüme meydana gelir (Özcan, 2020)

2.4.2. Kolinesteraz Etkinliğini Engelleyen Maddeler: Patates ve domates gibi bitkilerde kolinesterazın etkinliğini engelleyen maddeler (solanin ve kakonin gibi glikoalkoloid maddeler önem taşır) bol miktarda bulunurlar. Bu gıdalarda bu maddelerin miktarları; patatesin tipine, depolanma durumuna göre değişir ve daha çok patatesin filizlerinde bulunur. Bu gıdaların fazla miktarda tüketen insanlarda; bulantı, kusma, sürgün ve terleme gibi belirtiler görülür.

2.4.3. Proteaz Etkinliğini Engelleyen Maddeler: Soya, yer fıstığı, patates, arpa, mısır, yulaf, lahana ve soğan gibi bitkilerde bulunurlar. Patates; kemotripsin, yer fıstığı ise tripsin bakımından oldukça zengindir. Bu bitkilerden özellikle iyi işlem görmemiş soya, tripsin ve kemo tripsin gibi protein ayrıştırıcı enzimlerin etkinliğini engeller. Bu enzimlerin etkinliğinin engellemesi neticesinde; pankreasta büyüme ve pankreasta üretilen enzimlerin salgısında artma gözlenir.

2.5.10. Vitamin Kullanımını Bozan Maddeler:

2.5.10.1. Tiaminaz: Eğrelti otu, soya, hardal tohumu, böğürtlen, bürüksel lahanası, kırmızı lahana ve ıspanak gibi bitkilerde, tiamini parçalayan tiaminaz bulunur. Tiamin miktarının azalması neticesinde; sinir sistemi, kalp ve kas faaliyetlerinin bozulması şeklinde belirtileri olan beri beri hastalığı meydana gelir

2.6. Gıda Allerjisi: Allerji; çeşitli yollarla vücuda giren maddeye karşı vücudun gösterdiği tepkidir. Bir çok gıda maddesinde, insanlarda allerjiye neden olan maddeler bulunur. Bunlar genelde, protein yapılı ve büyük molekülü maddelerdir. Bu maddeler özellikle, bebek ve çocuklarda sindirim kanalından fazla miktarda alındıklarında allerjiye neden olurlar. Bitki öz sularının içerdiği trebentin maddesi ve meyve ağaçlarının çiçeklerinde bulunan sarı polen tozlarında deri ve solunum yollarında allerjiye neden olurlar. Bu allerjik tablonun sağaltımında; glikokortikoidler, vitamin C ve antihistaminikler kullanılır.

2.7. Balda Bulunan Toksik Maddeler: Ballarda; bitki zararlılarına karşı kullanılan pestisid kalıntıları ve bitkinin çiçeğinde kendine has olan zehirli maddesi bulunabilir. Bunlardan bazıları; zakkumda (*Nerium oleander*), ban otunda (*Hyoscyamus niger*), güzel avrat otunda (*Atropa belladone*) gibi maddelerdir. Ayrıca ballarda arıların hastalıklarında kullanılan ilaçlar (amitraz, fumagillin, malathion ve eritromisin gibi) kalıntılarının yanında zirai ilaç olarak kullanılan pestisid kalıntılarında rastlanılır. Bunlar, işçi arıların polenleri alıp kovana taşınmasıyla oluşan balda da kalıntı şeklinde karşımıza çıkmaktadırlar.

2.7.1. Andromedotoksin (Asetilandremadol): Orman güllerinde (*Rhododendron*) bulunan bir alkoloittir. Doğu karadeniz bölgesinde deli bal veya diğer ismiyle de ağulu bal diye bilinen andrometotoksin içeren balın yenilmesiyle insanlarda toksikasyon olmaktadır. Bu balın yenilmesini takiben bir kaç dakika ile 2 saat arasında cilt ve boğazda yanma hissi, ağız ve burunda kaşınma, deride ve gözlerde kızarıklık, halsizlik, görme bulanıklığı veya geçici körlük, malarayı andıran ateş nöbetleri, derin bradikardi, hipotansiyon veya kollaps, delirium hatta koma dikkati çeker (Diatek, 2020).

2.7.2. Arbutin: Koca yemişte (*Arbutus unedo*) hidrokuinon türevi idrar söktürücü etkisi olan bir glikoziddir.

2.7.3. Atropin vb Maddeler: Bu maddeleri içeren balları yiyen kişilerde, MSS'nin muskarinik kısmının felciyle; ağızda kuruma, şiddetli susama, kol ve bacaklarda uyuşma, nabızda hızlanma ve delirium gibi klinik belirtiler gözlenir.

2.7.4. Gelsemin: Bu maddeyi içeren balın tüketilmesini takiben, 1 saat içinde çarpınmalar ve yürüyüş zorluğu görülür. 2 saat için de de ölüm tablosu oluşabilir.

2.8. Süte Geçen Maddeler

Sütün işlenmesi sırasında büyük çoğunluğu yıkımlanır. Fakat küçük hayvancılık işletmeleri ve evde hazırlanan ürünlerde bu işlemlerin büyük bir kısmı tam olarak uygulanmadığı için tüketiciler açısından tehlike arz etmektedirler.

2.8.1. Pestisidler: Özellikle organik klorlü insektisidler olmak üzere karbamatlar süte önemli ölçüde geçme eğilimi gösterirler. Klorlu insektisidlerden, dikloro difenil trikloroethan (DDT) tüketici sağlığını etkileyecek şekilde geçer (Hodgson, 2004).

2.8.2. Metaller: Bakır, civa ve tuzları, kadmiyum, kurşun ve selenyum gibi metaller.

2.8.3. Çevre Kirleticileri: Bakır, civa ve tuzları, DDT ve türevleri, dioksin, kadmiyum, kurşun ve tuzları vb.

2.8.4. İlaçlar: Zayıf organik bazik maddeler (makrolitler ve linkozamitler gibi) (Erdem, 2017).

2.8.5. Mikotoksinler: Alfatoksinler, trikotesenler ve zearelenon (Erdem, 2017).

2.8.6. Bitkisel Maddeler: Bitkilerin yapısında bulunan zehirli maddeler, sindirim sisteminden emildikten sonra kan dolaşımında serbest proteinlere bağlı halde ya da lipidlerle birlikte bulunarak tehlike arz ederler. Meme bezlerini pasif difüzyonla geçerler. Özellikle alkaloitler, meme bezlerine geçme de pasif difüzyon yönetimini kullanırlar. Sütün PH'sı (6, 5) plazmaya göre daha asidik yapıda olması alkali yapıdaki maddelerin süte pasif difüzyonla geçmesini kolaylaştırır. Ayrıca yarı ömrü uzun ve yağda kolay çözünen maddelerin geçişi daha da kolaylaşır.

2.8.7. *Eupatorium rugosum* ve *Happlopappus heterophyllus*: Tremetol ve tremeton süte geçerek süt emen hayvanlar ve süt tüketen insanlarda zehirlenmelere sebep olurlar. Bu maddeler vücutta, sitokrom

P450 etkinleştirerek BT'ye uğratarak etkinsizleştirilirler. Hayvanlardaki zehirlenme “**trembles**” diye bilinir ve zehirlenme tablosu; titremelerle seyrederek ve aşırı zayıflama görülür.

2.8.8. Pirrozlizidin Alkaloitleri: (*Asteraceae = Compositae*) süt hayvanları tarafından tktilen etkin unsurları az da olsa süte geçer. Karaciğer zerine zehirleyici ve karsijenik etkileri vardır.

2.8.9. Glikozidler: Halığillerde (*Brassicaceae = Cruciferae*) bulunan etkin maddeler (progoitrin ve izotyosiyanatlar) nem taşır. Brassica (kolza, hardal ve turp) gibi bitkilerde bulunur. Bu bitkileri yiyen hayvanların sütlerini tkten kişilerin tiroit bezinde aşırı büyüme şekillenir.

2.8.10. Piperidin Alkaloitleri: Bu grupta, *Conium maculatum* nem taşır. Bunlar, iskelet sistemindeki kaslara yönelik deformasyonlara ve teratojenik bozukluklara da neden olurlar.

2.9. Hayvansal Zehirler: Zehirli hayvanların (rmce, yılan ve akrep) sokmalarında ileri yaşam desteği yapıldıktan sonra yara yeri temizliği ve tetanoz uygulaması yapılmalı, uygun bir analjezik ve kısa süreli soğuk uygulaması ile ağrı dindirilmelidir. Özellikle su ürünlerinin toksinleri (tetredotoksin, saksitoksin ve histamine gibi) nemlidir. Bu toksinlerin çok azı bile zehirlenme ve ölüme neden olabilirler (Yarsan, ve Aktaş, 2012; Kayaalp, 2012)

2.9.1. Saksitoksinler: *Dinoflegelleta* genel adı ile bilinen alglerde bulunurlar. Denizlerde kıyıya yakın kesimlerde patlama niteliğinde üremeleri ve suya kırmızı renk vermeleri sebebiyle’’**red**

time” diye bilinirler. Midye, ıstırdıye ve deniz tarağı gibi canlılar bu algerle beslenirler. Bu algeri yiyen canlılarla beslenen insanlarda *paralytic shellfish poisoning* (PSP) adı verilen ve özellikle yaz aylarında görölen zehirlenmeler oluştururlar. Semptomatik olarak; allerji ve sindirim sistemi belirtileri gözlenir. Allerjik olaylarda, anaflaktik belirtiler de görölebilir. Sinir sistemi ile ilgili belirtiler, kabukluların yenilmesini takiben 30 dk içerisinde ortaya çıkar. İlk görölen belirtiler; yüz, ağız, dil ve diş etlerinde parestezi şeklinindedir. Solunum ve diyafram kaslarının etkilenmesi sonucu nefes almada güçlük ve solunum durması görölebilir.

2.9.2. Tetradotoksin: Kirpi balıklarının (*puffer fish*); karaciğer, deri, yumurtalık, böbrek ve bağırsağında bulunan protein tabiatında olmayan alkoloit niteliğinde ısıya dayanıklı bir zehirdir.

2.9.3. Siguatoksin: Isı ve aside dayanıklıdır. Siguatere denen zehirlenme oluştururlar. Tropikal bölgede kaya balıklarının yenilmesiyle oluşurlar. Balıklardan kaynaklanan zehirlenmenin en toksik olanıdır. Balıkların tüketilmesini takiben 16 saat sonra ishal, kusma, karın kırımpı, parestezi, disestezi, baş ağrısı ve sinirsel belirtiler. şeklinde zehirlenme belirtileri gözlenir.

2.9.4. Skombrotoksin: Zehirin histamine benzer saurin denen histidinden şekillenen bir karışım olduğu sanılmaktadır. Zehirlenmeye neden olan balıklarının çoğunluğunu konserve balıkları oluşturur. Skombrotoksin içeren uskumru balıklarının yenmesi neticesinde birkaç saat sonra allerjik belirtiler meydana gelebilir.

2.9.5. Batrakotoksinler: *Phylliobates* (iğneli kurbağa) salgılarında steroid yapıda toksinlerdirler. Nöro müsküler kavşakalarda sodyum kanallarını etkinleştirerek ya da ranvier düğümündeki aksonlarda şişme ve akson boyunca hücre dışı sıvı birikmesine sebep olarak etkilerini gösterirler.

2.10. Radyo etkin maddeler ve Kaynakları:

Radyasyon tıpta, endüstride ve tarımda birçok yararlı uygulaması olmasına rağmen, direkt ve indirekt etki ile hücrelerin kimyasal dengesinde değişikliklere neden olmaktadır. Gelecek nesillere aktarılabilen genetik mutasyonlara neden olan malign değişiklikler ve hasara yol açabilmektedir (Cucinotta, & Durante, 2006). İyonize radyasyon kanser hastalarının % 60'nın tedavisinde kullanılmaktadır. Radyoterapide amaç tümörde sitotoksik etki oluşturarak normal çevre dokuya en az hasar vermektir. Ancak radyasyonun dokudaki etkileri dokunun radyasyon duyarlılığına, radyasyonun dozuna, tedavisi süresi ve cinsiyet gibi faktörlere göre değişebilmektedir. Bu faktörlerden biri olan radyasyon duyarlılığı hücrelerin bölünme kapasiteleri ile doğru, farklılaşma kapasiteleri ters orantı göstermektedir. Direkt etki, radyasyon enerjisinin direkt olarak biyolojik moleküllere (örneğin; DNA, enzim) transferi ve biyoradikallerin oluşumu söz konusudur (Diamond, Dale, Murray, & Grdina, 1996). İyonize radyasyon, metabolizmanın, proliferasyonun ve differensiasyonun bozulmasına, ki buda radyosensitif hücrelerin mutagenezine, apoptozisine ve nekrozuna yol açabilir (Kim et al., 2012). Radyasyon; çeşitli atomları veya molekülleri iyonize edecek miktarlarda enerjiden oluşur. Doğada

bulunan ya da yapay olarak üretilen bazı izotopların çekirdekleri fazla enerji kapsarlar. Kararlı durumda kalmak için bu izotopların çekirdekleri fazla enerjilerini yayarlar. Bu enerjiye iyonize edici radyasyon veya nükleer enerji denir. Nükleer enerji santralleri kazalarında ortaya çıkarak çevrede uzun süre zararlı etkiler meydana getirirler.

Başlıca kaynakları; nükleer denemeler, nükleer enerji santralleri, nükleer araştırma atıkları, nükleer kazalar, bilimsel çalışmalarda kullanılan radyo izotoplar, elektron mikroskoplar ve tıp alanında kullanılan radyo aktif ışınlarıdır. Çevreye kaza sonucu bol miktarda sızıntı yayarlar. Bunlardan bazıları; plutonium, potasyum ve polonium gibi parçalanma ürünleridir. Bunlar buldukları yerlerden; su, hava ve rüzgarla çok uzaklara taşınırlar. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak dayanıklı olduklarından gıda zincirine girerek kalıcı etkiler oluştururlar.

2.10.1. Radyasyon çeşitleri

Radyo etkin maddeler tarafından, tanecik ve elektromanyetik diye iki tip radyasyon yayılır.

2.10.2.1. α - parçacıkları: Bunlar fiziksel olarak 2 proton, 2 nötrondan oluşan bir helium çekirdeğine eşittir. Dokulara 0.1 mm'den daha derine geçemezler. Çok ince tabakalar halinde derinin üst tabakasında tutulurlar. Dışarıdan gelen radyasyon az tehlikelidir. Solunum yolu, açık yaralar ve gıda maddeleri ile alınanlar dokularda iyonizasyona oluşturarak kansere neden olabilirler.

2.10.2.2. β - Parçacıkları: Çekirdekten kaynaklanan enerjetik elektronlar (negatif yüklü) veya pozitronlar (pozitif yüklü) dırlar. Çekirdekdeki nötronun, proton ve elektrona dönüşmesi sırasında açığa çıkarlar. Deride 8 mm derinliğe kadar inip yanıklara neden olabilirler. Çocukların derileri daha az keratinize olduğundan yetişkinlere oranla daha fazla duyarlıdırlar (Diaz, 2006).

2.10. 3. Radyasyonun Zehirliliği

Zehirlilik, tek doz veya tekrarlanan dozlarda maruz kalmaya göre değişir. Akut ve tek doz maruz kalmada 30 gün süreyle ölüm ve iyileşme açısından incelenir. Ölüme yol açmayan miktarları, radyasyona tekrarlanarak maruz kalınması sonucu maruz kalınan dokularda birikmeyle sonuçlanır. Bu birikim, memelilerde sperm üretimini ciddi anlamda etkiler.

Etki Şekli: Solunum, deri ve gıda şeklinde vücuda giren bu maddeler dokularda birikirler. Buralardan çevrelerindeki doku ve organlara zararlı parçacıklar ve ışın yayarak hasara neden olurlar. Radyasyon enerjisi; su, organik maddeler, doku ve organlar gibi duyarlı ortamın atomları tarafından emildiğinde elektron saçarak iyonizasyon oluştururlar. Ayrıca radyasyon, vücutta çeşitli moleküllerin ve atomların elektrik dengesini de bozarlar ve onları pozitif ve negatif yüklü iyon parçacıklarına dönüştürürler. Bu durum iyonize radyasyon diye bilinir.

2.10.4. Radyasyonun etkileri: Su ve gıdalarda az miktardaki radyasyonun kronik etkileri daha önemlidir. Vücuda giren maddeler iç

radasyon yayıcı maddeler diye bilinir. Çoktan aza doğru duyarlı organlar; lenfoit doku, kemik iliği, üreme organları, kıllar ve sindirim kanalı diye duyarlılık azalır.

2.10.5. Radyasyondan korunma ve sağltım.

Çalıştığı ortamda radyasyon bulunanlar, korunma elbisesi giymeli ve radyasyon kaynağından uzaklaşmalıdırlar.

2.10.6. Gıda toksisitesi bakımından radyo etkin maddelerin önemi: Etkin eşik değeri kriterine göre teratojenik, mutajenik ve karsijonik özellik gösterirler. Vücutta metabolize edilemezler. Ömür boyu kalırlar.

2.10.7. Gıdalardaki radyo aktif maddelerin kaynakları: Nükleer denemeler, kazalar, nükleer silah uygulamaları sonucu kalıntılar, çevredeki sular, gıda maddeleri ve bitkilerdir. Bunların hayvanlar veya direkt insan vücuduna girmesiyle toksikasyon oluşur.

2.10.7.1. İyot: Çayır ve meralarda bulunur. Bunlarla hayvan ve insana bulaşır. Tiroit bezi kanserine neden olur.

2.10.7.2. Plutonyum: Hayvansal besinlerde, özellikle kıyı balıklarında yoğun olarak bulunur. Solunum yoluyla vücuda girerek karaciğerde toksikasyona neden olur.

2.10.7.3. Radyum: Toprak alkali elementtir. Vücuda gıda maddeleri ve suyla girer. Kalsiyuma benzer şekilde kemiklerde birikerek kemik iliğini baskılar. Radyuma maruz kalan kemiklerde, şekil bozuklukları ve yumuşama meydana getirir.

2.10.7.4. Sezyum: Bulaşmalar, nükleer sızıntılardan kaynaklanır. Topraktaki serbest kısmı fazla olması nedeniyle bitkilere ve dolayısıyla hayvanlara kolay geçer.

2.10.7.5. Stronsiyum: Sızıntı, nükleer silah ve nükleer reaktörlerden kaynaklanır. Bitkilerin üst kısımlarında daha fazla bulunurlar. Vücutta özellikle kemiklere daha fazla affinite gösterirler ve kemiklerde daha fazla birikim gösterirler. Bir seferde maruziyet durumlarında bile kemik tümörleri oluştururlar.

2.10.7.6. Uranyum: Böbrek ve kemik dokuya ilgi gösterirler. Maruziyet durumunda akciğer epitel hücrelerinde kontrolsüz üreme ve bu üreme sonucu akciğer epitel hücrelerinde sertleşme ve tümör oluşumu görülür.

2.10.7.7. Fosfor: Meme kanseri ve polisemi sağlıtımında kullanılır. Nükleik asitler dahil vücutta tüm inorganik ve metabolik olaylara katılır. Fazlalığı durumunda; kemik iliği, karaciğer, timus, dalak ve lenf düğümlerinde hasar neticesi ölüme neden olur.

2.10.7.8. Kurşun: Su canlılarının tüketilmesi neticesinde maruz kalınır. Fazla miktarda balık yeme alışkanlığı olan kişilerde rutin olarak maruziyet oluşur (Erdem, 2017).

2.10.7.9. Karbon ve Tiryum: Karbon; atmosferdeki kozmik ışınların azot ile etkileşmesi neticesi toksikasyon meydana gelir. Tiryum ise yüksek enerjili kozmik ışınların azot ve oksijene maruziyeti ile oluşur.

2.10.7.10. Potasyum: Kişilerde birikerek toksik etki meydana getirirler. Özellikle 20 yaşın üstündekilerde altındakilere oranla %15 daha fazla birikirler.

3. TERİM VE TANIMLAR

3.1. Kalıntı: İnsan gıdası olarak kullanılan; evcil hayvan ürünleri, bitkisel ürünler ve deniz canlılarının ürünlerinin üretiminde kullanılan kimyasallar ve bu gıdalarda biriken metabolitleri, parçalanma ürünleri ve onlara ait serbest ve bağlı haldeki maddeler kalıntı olarak adlandırılır. Canlıların doku ve organlarında tespit edilen tolerans seviyesinin üzerindeki tüm kalıntılar toksikoloji açısından önem arzederler.

3.2. Tolerans Düzeyi: İlaç veya kimyasalın, canlı tarafından tüketilene kadar (hayvanlar için kesilene kadar) besinlerde bulunmasına izin verilen en fazla miktarı veya yoğunluğuna denir. Mg/kg (ppm) veya µg/kg (ppb) olarak ifade edilir.

3.3. Kabul edilebilir günlük alım (KGA): İlaç ya da kimyasal madde kalıntısı bakımından tüketici açısından tehlike oluşturmayan besinlerle alınabilecek en yüksek miktara denir. Bu tanım antibiyotikler için mikrobiyolojik KGA miltarı (m-KGA) olarak adlandırılır.

3.4. Kesim öncesi bekletme süresi (KÖB): Besin değeri olan canlılar da toksik etkide önem arzeden ilaç veya kimyasal madde kalıntılarının tüketiciler için güvenli bir değere inene kadar bekleme süresini ifade eder. Bunu etkileyen başlıca faktörler şunlardır;

- Kullanılan ilaç çeşidi,
- Üretici firma,
- İlaç formülasyonu ve şekli,
- İlacın vücuttaki hareketi,
- Uygulama yolu
- Hayvanın türüne göre çeşitli faktörlere göre birkaç günle bir kaç hafta arasında değişir. Bir etken madde için birden fazla bekletme süresi vardır. Aynı durum et, süt, yumurta içinde geçerlidir.

Başka bir ifade ile; tedavi ile kesim arasında geçen sürenin adıdır. Genel anlamda elde her hangi bir bilgi yoksa; kesim için 28 gün;

3.4.1. Sütün ve yumurtanın kullanılmama süreleri: Sağaltıcı ve koruyucu olarak ilaç uygulanan süt hayvanları ve yumurtacı tavuklarda ilaç kullanımı devam ettiği sürece ve uygulama kesiminden sonrada belli bir süre ilaç ya da metabolit kalıntıları süt ya da devam eder. Bu besinlerdeki kalıntıların insan sağlığını etkilemez hale gelene kadar bu maddelerin tüketilmemesi gerekir. Organik bazik ilaçlar süte kolay geçer ve uzun süreyle de kalırlar. Süt ve yumurta için süre 7 gündür.

3.4.2. Balıkların avlanmama süreleri: Balıklar soğuk kanlı canlılardır. Bu nedenle beslenmesi, metabolizması ve ilaçların metabolizması suyun sıcaklığıyla yakından ilgilidir. İlaç kullanımı takiben ilaçların tek tanımlanması zordur. Bunun için genel bir tanım 500 derece gün baz alarak yapılır. 500 rakamı ortalama su sıcaklığına

bölünerek ya da su sıcaklıkları toplanarak 500 oluncaya kadar geçen süredir. Örneğin ortalama sıcaklık 30 °C ise $500:30=16$ gündür.

3.4.3. Farmasötik şekil: Başta enjeksiyonluk müstahzarlar olmak üzere tabletler, yem katkı maddeleri ve meme içi preperatlar diğerlerine göre daha fazla önem taşırlar. Enjeksiyonluk çözeltilerden Kİ veya DA preperatların uzun etkili olan penisilin, amoksisilin ve tetrasiklin grubu ilaçlar yavaş salındığı için atılma hızını başlıca uygulama yerinden emilme hızı belirler.

2.1.3.5. Güven faktörü (GF): Karsinojenik etkisi olmayan ilaç ya da gıda katkı maddelerinin kalıntılarıyla ilgili en az 2 memelinin yaşam boyu veya kronik yedirme denemelerinden elde edilen sonuçlara göre en yüksek etkisiz miktarının genellikle 1/100'ü olması gerektiği kabul edilmektedir.

2.1.3.6. Etkisiz miktar (EM): Bir ilaç veya kimyasal maddelerin hedef yapı olan biyolojik sistemlerde herhangi bir etkiyi oluşturması için uyarı eşik değeri vardır. Bu eşik değerinin altındaki miktarlar uyarı sonucu etkiye yol açmazlar. Bir ilaç ya da kimyasalın etki sonucu uyarı başlatması için ortamda belli miktarda ve belli süre bulunması gerekir. Karsijonik maddeler için etkisiz miktar belirlenmez. Karsijonik maddenin çok az miktarına bile bir tek maruziyeti takiben DNA ile etkileşme ve bu etkileşme neticesi karsijonik etkinin başlamasına neden olabilir (Kaya, 2011).

2.1.4. Kalıntı içeren besinlerin değerlendirilmesi:

Labaratuvar sonuçlarına göre tolerans düzeyinin üzerinde olan gıdalar tüketiciler açısından sakıncalı kabul edilir. Bu besinler işlenerek hayvansal yem maddesi olarak değerlendirilir. Diğer bir yöntem ise; çeşitli sıcak, soğuk ve salamura işlemlerine tabi tutularak insanların tüketimine sunmadır. Besin maddeleri çığ doku ya da sıvı esasına göre değerlendirilir. Hayvansal besinlerdeki ilaç kalıntıları pişirme, kavurma, kızartma ve soğukta saklama gibi işlemler sırasında etkisiz metabolitlerine dönüşerek zararsız hale getirilir. Bazı maddeler dayanıklı maddelerdir; aminoglikozitler, tetrasiklinler ve makrolitler gibi. Bunlar kesilmiş hayvanların etlerinde uzun süre kalırlar (Kaya, 2013).

2.1.5. Kalıntının izlenmesi ve önlenmesi: Hayvansal besinlerde Veteriner hekimliği ilaçlardan ileri gelebilecek kalıntıların önlenmesi.

2.1.5.1. Hayvan yetiştiricisi ve gıda üreticisi: Toplum sağlığı açısından hayvan yetiştiricileri ve gıda üreticileri insan sağlığı açısından tehlike oluşturmayacak gıda maddesi üretmek zorunda olduğunun bilincinde olmalıdırlar. Bu konuda öncelikli olan konu, kesim öncesi bekletme süresine uyulmadır. Hayvan yetiştiricileri ilaç uyguladıkları hayvanları yasal arınma süresinden önce satmak zorunda kaldıklarında bunu alıcıya iletmelidirler. Hayvansal gıda üreticileri ve büyük oranda hayvansal gıda tüketen oteller, restoranlar ve yemek imalatıyla uğraşanlar hammadde ve ürün alım esnasında hayvansal ürünleri kalıntı yönünden de incelemeli ve güvenilir ürünler kullanmalıdırlar (Gökçen, ve Atalay, 2012).

2.1.5.2. Veteriner Hekim: Başlıca uyması gereken kurallar şunlardır:

- Kullandığı ilacın hayvansal ürünlerdeki kalıntısının insan sağlığına olabilecek zararlı etkilerini göz önünde bulundurmalıdır.
- Hayvansal ilaçlar, veteriner hekim gözetiminde kullanılmalıdır.
- Tedavi esnasında, kesin tanı konularak ilaç uygulamasına geçilmelidir.
- İlaçlar, prospektüslerine uygun kullanılmalıdır.
- İlaçların son kullanma talimatına uygun kullanılması.
- İlaç uygulamasında en çok etkinlik ve en az risk oluşumu sağlanmaya çalışılmalı ve böylece gereksiz ilaç uygulamalarının önüne geçilmelidir.
- Hastalığın tedavisine uygun ilaç ve uygulama yolu seçilmelidir.
- Farmakolojik faydaları kesinleşmemiş olan kombine ilaç uygulanmasından kaçınılmalıdır.
- İlaç uygulaması yapılan hayvanlarla sağlam hayvanların ayrılmasına özen göstermeli ve uygulamalar kayıt altına alınmalıdır, böylece bunlardan elde edilen ürünlerin yanlışlıkla tüketime sunulması önlenmelidir.
- İyi bakım ve besleme ile koruyucu hekimlik uygulamalarıyla ilaç kullanımını en aza indirmeye çalışmalıdır.
- İlaç kalıntıları ve bekletme sürelerinin önemi konusunda hayvansal gıda üreten yetiştiricileri bilgilendirilmelidir.

- Kalıntılar hususundaki, kanun ve yönetmeliklerdeki güncel düzenlemelerin takibatı ve uygulaması konusunda yasal olarak sorumludurlar.
- Reçetenin uygun şekilde düzenlenmesi.
- İlaçların uygun şekilde muhafazası ve bertaraf edilmesi.
- Uygulayıcı personel için olası risklerin dikkate alınması (Yarsan, 2018).

2.1.5.3. İlaç firması: Üretim hayvan sağlığında uygulamaya koydukları ilaçlarının yararlarının yanında kalıntı oluşturma riski gibi negatif yönlerini de ifade etmekle yükümlüdürler. Ayrıca bunların; kutularına, şişelerine, kaplarına ve prospektüslerine bekleme sürelerini büyük puntolarla yazılmalıdır. Tanıtım toplantılarında kullanıcılara, ilaçların halk sağlığını ilgilendiren konularına da yer verilmeli ve zararlı etkilerine karşı bilinçlendirilmelidirler.

2.1.5.4. Kamu: Tüketiciler için gıda güvenliğinin tam güvencesi olmalıdır. İlaç etkinliği ve güvenli kullanımı yanında gıda güvenliği bakımından kalıntı izleme programı dahil kalıntıya yol açabilecek tüm uygulamalar ve uygulama hatalarının tespiti ve ilgili kurumların bilgilendirilmesi ilgili politikaların tespit edilmesi ve uygulamaya konulmasından birinci derecede sorumludur. Hayvan sağlığında uygulamaya konulan ilaçları, kalıntı yönüyle incelemeli, sınıflandırmalı ve eksiklikleri gidermek amacıyla gerekli tetkikleri yapmalıdır. Bu ilaçların üretimden dağıtıma, uygulamasından gıda güvenliğinin sağlanmasına kadar her safhasını kontrol etmelidir (Kaya, 2013; Gökçen, ve Atalay, 2012).

2.1.6. Gıda kaynaklı zehirlenmelerden korunma yolları:

- Markalı ürünlerin tüketilmesi.
- Ellerin ve gıda hazırlamada kullanılan malzemelerin hijyenine dikkat edilmesi.
- Gıdaların iyice pişirilmesine özen gösterilmesi.
- Gıdaların saklama koşullarına özen gösterilmesi.
- Pişirilmiş soğutulup dondurulmuş gıdaların çözdürüldükten sonra hemen tüketilmesine özen gösterilmeli ve ikinci kez dondurulup çözüldürülen gıdalar tüketimde kullanılmamalıdır.
- Hayvansal üretimin tüm aşamalarında yer alan (Veteriner Hekim, hayvan üreticileri, hayvansal ürün imalatıyla uğraşanlar) kişiler ve tüketiciler bu konuda son derece titiz olmalıdırlar.
- Hayvanlara reçetesiz ilaç kullanım alışkanlığından (hastalık etkenlerine karşı direnç oluşumunu önlemek için bilinçsiz, gereksiz, rastgele) vazgeçilmelidir.

KAYNAKLAR:

- Cucinotta, F.A., & Durante, M. (2006). Cancer risk from exposure to galactic cosmic rays: implications for space exploration by human beings. *Lancet Oncol*, 7, 431–5.
- Diamond, A.M., Dale, M.P., Murray, J.L., & Grdina, D.J. (1996). The inhibition of radiation induced mutagenesis by the combined effects of selenium and the aminothiols WR-1065. *Mutation Research*, 356, 147-154.
- Diatek, (2020). <https://www.diatek.com.tr/Makale-Yontem/Genel/Deli-Bal-Zeh>
- Diaz, J.H. (2006). *Color Atlas of Human Poisoning and Envenoming*. New York, USA. CRC Press Taylor & Francis Group. irlenmesi_107.htm.
- Dökmeci, İ., ve Dökmeci, A.H. (2016). *Sağlık Yüksek Okulları İçin Farmakoloji*. İstanbul, Türkiye, İstanbul Tıp Kitabevi. 280 syf.
- Ellis, E.M. (2009). Protection against Aflatoxin B1 in Rat A New Look at the Link between Toxicity, Carcinogenicity, and Metabolism. *Toxicol Sci*, 109, 1–3.
- Erdem, Ş.R. (2017). *Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El kitabı*. Ankara, Türkiye, Güneş Tıp Kitabevleri.
- Gökçen, A. ve Atalay M. (2012), Ette ve Sütte Paraziter İlaç Kalıntısı. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, Cilt 1, Sayı 2, 117 - 124
- Gupta, R.C. (2007). *Veterinary Toxicology*. Newyork, USA, Elsevier Inc.
- Hodgson, E. (2004). *A Textbook of Modern Toxicology*. New Jersey, USA, A John Wiley & Sons, Inc.,
- Jegede, H.O., Akeem, A.O., Daodu, O.B., & Adegboye, AA. (2018). Aflatoxicosis in African greater cane rats (*Thryonomys swinderianus*). *Vet World*, 11, 1001–5.
- Kim, J.S., Heo, K., Yi, J.M. Gong, E.J., Yang, K., Moon, C., & Kim S.H. (2012). Genistein mitigates radiation-induced testicular injury. *Phytother Res*, 26, 1119–25.
- Kayaalp, S.O. (2012). *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Türkiye, Pelikan Yayın Evi.
- Kaya, S. (2014). *Gıda kirliliği. Veteriner Toksikoloji*. Ankara, Türkiye, Medisan Yayın Evi.

- Kaya, S. (2013). Gıda kirliliği. Veteriner Farmakoloji. Ankara, Türkiye, Medisan Yayın Evi.
- Kaya, S. (2011). Temel Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji. Eskişehir, Türkiye, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını.
- Katzung, B.G. (2016). Temel ve Klinik Farmakoloji Ankara, Türkiye, Nobel Tıp Kitapevi.
- Khan, D.A. (2010). Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 125, 126.
- Livingstone, M.C., Johnson, N.M., Roebuck, B.D., Kensler, T.W., & Groopman, J.D. (2017). Profound changes in miRNA expression during cancer initiation by aflatoxin B1 and their abrogation by the chemopreventive triterpenoid CDDO-Im. *Mol Carcinog*, 56, 2382–90.
- Özcan, C. (2020). Amilaz. Retrieved from <https://www.medicalpark.com.tr/amilaz/hg-2193>
- Yarsan, E. (2018). Veteriner İlaçları ve İlaçtan Kaynaklanan Sorunlar. *Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg*, 58, 64-68.
- Yarsan, E., ve Aktaş, İ. (2012). Biyotoksinlerin Ağrı Kesici Olarak Kullanımı. *THVB*, 2(1-2), 128-138.
- Yılmaz, S., Kaya, E., & Comakli, S. (2017). Vitamin E (α tocopherol) attenuates toxicity and oxidative stress induced by aflatoxin in rats. *Adv Clin Exp Med*, 26, 907–17.
- Williams, L.P., James, R.C., & Robersts, S.M. (2000). Principles of toxicology Environmental and Industrial Applications. Newyork, USA, A Wiley-Interscience Publication.

BÖLÜM 3
BİTKİ VEYA BESİN İÇERİĞİNDE BULUNAN
TOKSİKOLOJİK AÇIDAN ÖNEMLİ BAZI MADDELER

Doç. Dr. Ömer KILIÇ¹

¹ Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi. Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Adıyaman, Türkiye. okilic@adiyaman.edu.tr

GİRİŞ

Bitkilerin zehirli özellikleri, taşıdıkları zehirli özellikteki bileşiklerden kaynaklanmakta olup, bu bileşiklerin ve sokender metabolitlerin bitkilerde neden oluştuğu konusunda farklı düşünceler bulunmaktadır. Sekonder metabolitlerin bitkilerdeki önemli işlevleri olup ekolojik şartların olumsuz koşullarına karşı bitkinin daha dayanıklı olmasını sağlar. Bitki stresli bir alanda yetişiyor ise hayatını sürdürebilmek, neslini devam ettirebilmek ve korunmak için adaptasyonunu hızlandırarak savunmaya geçer. Bitkiler genelde morfolojik ve fiziksel olarak diken, emergensler, tüyler, odunlaşma ve silisle kaplanma gibi durumlarla savunma sağlarken, metabolizma ürünü olan çeşitli kimyasal maddelerle ve özellikle de yapısındaki organik özellikte olan toksik maddelerle de savunmasını (Allelopati) gerçekleştirir (Taylor ve Ralphs, 1992). Diğer bir görüş ise bitkiler, temel metabolizma ve yaşamlarını sürdürebilmek için gerekli olan primer metabolizma bileşiklerinin (karbonhidratlar, yağlar, proteinler, organik asitler, vitaminler, nükleik asitler ...) yanı sıra, temel metabolizmaları sırasında ara ürün olarak ortaya çıkan sekonder metabolizma bileşiklerini (alkaloidler, uçucu yağlar, saponinler, glikozidler, reçineler ...) de içerirler. Sekonder metabolitlerin büyük bir kısmı insanlar ve hayvanlar için zehirleyici özellik gösterir, ancak bu bileşiklerin zehirleyici etkileri içerdikleri zehirli bileşiklerin miktarı, bileşiğin etki derecesi, alınmış doz miktarı, yoğunlukları, kullanım şekli, kullanıcı özellikleri gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bitkilerde bulunan toksik bileşikler (zehir unsurları); uçucu yağlar,

alkaloidler, toksik amino asitler, glikozidler, reçineli bileşikler, bitki asitleri (oksalatlar), polienler, tanenler, proteinler ve peptitler, saponinler, terpenler ve diğer toksik maddeler olarak sınıflandırılabilir. Çoğu bitkide, toksik maddeler meyve, tohum, kök, rizom, bulb, çiçek, gövde, sap, yaprak ve kabuk olmak üzere bitkinin farklı organlarında bulunabilip, bitkilerde toksik madde miktarı bitkinin organlarına göre farklılık gösterebilir. Örneğin; *Hyacinthus* (sümbül) türlerinin soğanları diğer organlarına göre daha fazla toksik madde içerir. Fizyolojik bakımdan zayıf ve stresli ortamlarda bulunan bitkiler genellikle toksik maddelere karşı yüksek duyarlılık gösterirler. Bitki hücresinin metabolizmasını bozan herhangi bir şey; mono ve dihidrik fenoller, fenolik glikosidler, flavonit, antosiyanin, aromatik amino asitler ve kumarin gibi bileşiklerin üretimini tetiklerler ve bu aromatik sekonder bileşikler bitkiyi mikroorganizmaların neden olabileceği enfeksiyonlara ve diğer hastalılara karşı korurlar. Bitki hücrelerinin toksik maddelere, hatta bazı ağır metallerin iyonlarına maruz kalması fitoaleksinin oluşumuna da sebep olabilir. Fitoaleksinler, bitki hücrelerinin enfekte olduktan sonra ürettiği maddeler olup, bu maddeler bitkide enfeksiyonları önlerler. Bunlara ek olarak bitki hücrelerinin metabolizmasındaki enfeksiyonlar, lezyonlar ve buna benzer stres sebepleri hücrelere yeni madde akışını teşvik eder ki bu stres koşullarına bitkinin dayanma yüzdesi artsın ve bitkideki stres koşulları minimum seviyeye insin (Duffus, 1980).

Hastalık etmeni olan toksik madde, bitki üzerindeki patojenik bir mantar veya bakteriden salınırsa, enfeksiyon yakın bölgedeki hücreler üzerinde etkili olur. Toksik madde toprakta ve havada bulunan çevresel bir atıksa, bitki bu toksik maddeleri kök (toprak çözeltisinden) ve yapraklarıyla (havadan) emer. Toprakta emiliş daha çok inorganik iyonlar ve suda çözülebilir bileşikler şeklinde olup, bu tür emiş yüksek oranda toprak çözeltisinin yapı ve özelliğine bağlıdır. Toprak çözeltisinin yapı ve özelliği, çözüntüler için gereken toprak parçacıklarının benzeşme derecesi ile bu çözüntüleri metabolize eden toprak mikroorganizmalarının aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Köklerin emdiği zehirli maddeler yaprak veya gövdeye nazaran toprakaltı organlarda daha fazla birikirler. Atmosferde veya havada asılı halde bulunan zehirli maddeler ise yağmur vasıtasıyla inip toprak ile suya karışmakta, stomalar vasıtasıyla havadan emilmekte veya kullanılan pestisitlerin bitki kökleri vasıtasıyla absorbe edilmesiyle gerçekleşir. Bitki yaprağının zehirli maddeye temas etmesi ve bu maddeleri bünyesine alması bitkinin morfolojik özellikleriyle doğrudan bağlantılıdır. Örneğin bitki sık yapraklı ise zararlı maddelerin daha içteki yapraklara nüfuzu azalır; dar, yapışkan, oyuk yapraklar, geniş ve tüylü yapraklara göre daha az kalıntı madde tutarlar; yapraktaki stoma sayısı, yeri ve özellikleri de bitkinin atmosferden zararlı maddeleri alım derecesini etkilerler. Sulu damlacıkların tutulması ise daha çok ıslanabilme derecesine bağlıdır. Taze filiz yapraklar olgunlara göre daha az ıslanabilme eğilimi gösterirler; yaprakların alt yüzeyleri üst yüzeylerine göre daha zor ıslanır; monokotiledon (tek çenekli) bitkiler dikotiledon (çift çenekli)

bitkilerden daha kolay ıslanır; dolayısıyla ıslanabilme derecesi arttıkça suda bulunan zehirli maddelerin de bitkiye girişi kolaylaşır. Toksikantlar birçok tohumun tohum zarına da sızabilirler ve tohumlar olgunlaştıkça bu sızma derecesi de artmaktadır. Dolayısıyla kullanılan suni gübrelerde bulunan zehirli özellikteki maddelerin tohuma en az seviyede geçmesi için gübreleme tohumlar olgunlaşma öncesinde yapılmalıdır. Bitkilerin zehirli maddeleri bünyelerine alma dereceleri; gün uzunluğu, ışık kalitesi, ışık yoğunluğu, ışığın açısı, sıcaklık, toprak ile havanın nem oranı ve edafik özellikler gibi ekolojik şartlara bağlı olup, konuyla ilgililerin ve özellikle de bitki üreticilerinin, bitki korumacıların bu konuları ayrıntılı bilip buna göre üretim, koruma ve diğer faaliyetlerini sürdürmeleri önemlidir (Duffus, 1980).

1. UÇUCU YAĞLAR

Uçucu yağlar bitkilerin ve özellikle de tıbbi-aromatik-kokulu-bol salgı tüylü bitkileri içeren familya (Lamiaceae, Myrtaceae, Apiaceae, Rutaceae...) üyelerinin yaprak, meyve, kabuk veya kök kısımlarından elde edilen, oda sıcaklığında sıvı halde olan, kolaylıkla kristalleşebilen, genellikle kokulu, renksiz veya açık sarı renkli, doğal ürünler olup, zeytin yağı gibi sabit yağlardan en önemli farkları, emici kağıda damlatılıp açığa bırakıldıklarında iz bırakmadan uçmalarıdır. Kimyasal yapılarında en büyük grubu terpenler oluşturmakta, bununla birlikte az miktarda alkoller, aldehitler, esterler, fenoller, azot ve kükürt içeren bileşikler de bulunmaktadır. Uçucu yağların bitkide hastalık ile zarar vericilerden koruma, böcekleri cezbederek tozlaşmayı kolaylaştırma, yaraları onarma ve bağışıklık sistemini

koruma gibi önemli işlevleri vardır. İnsanlar uçucu yağları kozmetik, fitoterapi ile gıda sektörü başta olmak üzere birçok alanda kullanmaktadırlar. Uçucu yağların toksikolojik etkileri özellikle fenilpropan türleri ve birkaç terpen grubunun bitkide fazlaca bulunmasından kaynaklanmakta ve bu tür bitkilerin yanlış kullanımı ciltte tahrişe, allerjen etkiye, zehirlenmeye ve kan akışında hızlanmaya sebep olabilmektedir.

2. ALKOLOİTLER

Alkaloitler bitkilerin yapısında genelde organik asit ve tuzlar şeklinde bulunan, genellikle kuvvetli fizyolojik ve farmakodinamik aktivite gösteren toksik maddeler olup, yapılarında bir veya birden fazla azot taşıyan, az veya çok bazik karakterli ve azot içerikli bileşiklerdir (Baydar, 2005). Genellikle kokusuz-renksiz (berberin ile sanguininin hariç), kristalize (koniin ile nikotin haricinde) halde, bazik haldeyken suda çözünmeyen (koniin, nikotin, efedrin haricinde), acı lezzette olan bileşiklerdir ve bitkilerde en yüksek oranda bulunan toksik maddelerdir. Alkaloitler, bileşimlerinde azot (N) atomu bulunmasından dolayı bazik özellikte olup, asitlerle birlikte tuzları meydana getirirler. Alkaloitlerden, oksijen içermeyen koniin ve nikotin oda sıcaklığında sıvı halde olup, baz halinde iken suda hemen hiç çözünmezken organik çözücülerde kolayca çözünebilme özelliğindedirler. Alkaloitler asitlerle birlikte tuzları oluşturduklarında, bu tuzlar suda çözünüp, organik çözücülerde çözünmez özelliktedirler. Alkaloitlerin etki mekanizmaları farklı şekillerde olabilmektedir. Morfin ve afyon alkaloitleri merkezi sinir

sistemini, Solanaceae (banotu, güzelavratotu, Datura, tütün, Solanum..) familyasında bulunan bitki alkaloitleri ise daha çok otonom sinir sistemini, pirrazolidin alkaloitleri ise daha çok karaciğer üzerinde toksik etkilidirler. Alkaloitler düşük dozlarda bile kuvvetli etki gösterebilen bileşikler olup özellikle sinir sistemi ve karaciğeri olumsuz etkileyerek ölümlere sebep olabilirler (Ergün vd., 2002). Bitkilerin genellikle belli bir organında (kök, kabuk, yaprak, meyve, tohum gibi) daha yüksek oranda alkaloit bulunup, bitkinin her organında alkaloit bulunmayabilir. Bitkilerde nadiren tek alkaloit görülmekte, genellikle küçük farklarla aynı yapıya sahip bir grup alkaloit birlikte görülmekte, bunlardan da biri diğerlerinden daha yüksek oranda veya daha aktif özellikte bulunmaktadır (Ceylan, 1983). Alkaloitlerin çoğu bir tür, cins ve bir kısmı ise familyaya özgü olup, Apocynaceae (zakkumgiller), Berberidaceae (karamukgiller), Fabaceae (baklagiller), Papaveraceae (haşhaşgiller), Ranunculaceae (dügünçiçeğigiller), Rubiaceae (kökboyasıgiller), Solanaceae (patlıcangiller), Amaryllidaceae (nergisgiller), Fumariaceae (şahteregiller), Buxaceae (şimşirgiller), Poaceae (buğdaygiller), Liliaceae (zambakgiller) alkaloit oranı yüksek olan bitkilerin buldukları bazı familyalardır. Farklı özellikte olan alkaloitler olup, gliko-alkaloitler (solanin, tomatin, rubijervindir..) hidroliz sonucunda şekerler ve steroid yapılı aglikonlara ayrışabilen bileşikler olup, özellikle Solanaceae (Patlıcangiller) ve Liliaceae (Zambakgiller) familyalarına ait bazı türler bu tip bileşikleri fazlaca taşımaktadırlar. Bitkilerde bulunan en önemli alkaloitlerin bazıları şöyledir; *Koniin* (Konisin) alkaloiti Apiaceae/Umbelliferae (Maydanozgillerden)

familya üyesi olan *Conium maculatum* (baldıran) bitkisinde bulunan sıvı bir alkaloid olup “Sokrat zehiri” olarak da bilinir. Baldıran bitkisinin fare idrarına benzer bir kokusu olup, zehirlenmede durumunda zayıflama, sendeleyerek yürüme, nabızda önce yavaşlama sonra hızlanma, solunumda yavaşlama ile düzensizlik gibi temel klinik belirtiler görülür. *Delfinin*, yerel isim olarak hazeran veya bitotu denilen *Delphinium consolida*, *Delphinium peregrinum*, *Delphinium staphysagria* türlerinde yoğun bulunup, tükürük artışı, sık yutkunma, solunum zayıflığı, titreme temel klinik zehirlenme belirtilerinden bazılarıdır. *Afyon alkaloidleri* (morfin, tebain, kodein, papaverin, noskabin, narsein ..) haşhaşgiller (*Papaveraceae*) familyasından olan *Papaver somniferum* (haşhaş) bitkisinin kurutulmuş öz suyunda bulunmaktadır. Morfin ve afyon alkaloidleri insanlarda merkezi sinir sistemini olumsuz etkilerken, sindirim sisteminde de spazma neden olurlar. *Koşisin*, acı çiğdem (*Colchicum atticum*) bitkisinin tüm kısımlarında özellikle de toprakaltı soğanlı kısmında bol bulunan bir alkaloid türüdür. Koşisin toksik özellikte olup vücutta yüksek oranda biriktiğinde mitozu olumsuz etkiler, hücre bölünmesini engeller, kapillar damar endotel hücrelerine zarar verir, solunum dengesini bozar. *Nikotin*, *Solanaceae* (patlıcangiller) familyasında olan *Nicotiana tabacum* (tütün) türünün yapraklarında bulunan sıvı özellikte bir alkaloid olup, akut zehirlenmelerde baş ağrısı, solunum düzensizliği, kusma, koma, depresyon, göğüs kasları felci gibi ana belirtiler gözlenir. *Veratrum alkaloidleri*, (*veratrin*, *veratrum*) *Veratrum* (Dokuztepedi) cinsinin *Veratrum officinale*, *Veratrum album*, *Veratrum viride*, *Veratrum californicum* türlerinde bulunur.

Akonitin, Ranunculaceae familyasından olan özellikle kurtboğan (*Aconitum* sp.) türlerinde bulunup, en zehirli maddelerden arasındadır. *Taksin* ile *Taxol*, daha çok porsuk ağacında (*Taxus baccata*) bulunan zehirli maddeler olup bitkinin genç sürgün, yaprak ve tohumlarındaki alkaloiddir. *Taxus baccata* yapraklarında az miktarlarda efedrin ve hidrosiyamik asit de bulunup, zehirlenmenin en belirgin semptomu kalp aktivitesini direkt olumsuz etkileyerek ani ölüme sebep olabilmektedir. *Atropin* ve *skopolamin* yapı ve farmakodinamik etkileri birbirine benzer özellikte alkaloidler olup, daha çok Solanaceae familyasından güzel avratotu (*Atropa belladonna*), banotu (*Hyoscyamus niger*), tatula (*Datura stramonium*) ve adamotu (*Mandragora officinarum*) türlerinde bulunan zehir etkileri yüksek bileşiklerdir. *Purin alkaloidleri* (kafein, teofillin, teobromin) *Thea sinensis* (çay), *Coffea arabica* (kahve), *Theobroma cacao* (kakao) gibi bitkilerde bulunan temel etken maddelerdir.

3. TOKSİK AMİNOASİTLER

İnsan metabolizması için önemli olan aminoasitlerden bazıları biyolojik fonksiyonlarına göre, protein metabolizmasıyla ortaya çıkan zehirli özellikte olan amonyağın üreye dönüştürülememesiyle ve denatürasyon gibi sebeplerle zehirli olabilmekte ve bu tür aminoasitler yalnızca kronik alımlarda ya da belirli olumsuz şartlar altında metabolik rahatsızlığa sebep olmaktadır (Frohne ve Pfander, 1984). Canlılar için önemli besin kaynağı olan proteinlerin bazıları toksik etki göstermekte olup, bu tür proteinler sindirim sisteminde kısmen ya da tamamen hidrolize edilmezler ve büyük ölçüde absorbe

edildiklerinden kendi özel etkilerini ağızdan alındıktan sonra gösterirler. Toksalbümin bazı bakteri ile bitkilerde, risin (ricin) hintyağı bitkisi (*Ricinus* sp.) tohumları ile sütünleğengiller (Euphorbiaceae) familya üyelerinde; abrin, robin, phasin baklagil (Leguminosae-Fabaceae) tohumlarında; modeccin çarkıfelekgiller (Passifloraceae) familyasındaki *Modecca digitata* bitkisinde bulunan toksik özellikte protein yapılı maddeler arasındadır. Ek olarak *Viscum album* (ökseotu) bitkisinde de toksik proteinler bulunmaktadır.

4. GLİKOZİTLER

Glikozitler, fotosentez olayı sonucunda ilk meydana gelen maddeler olup, şeker ile karbonhidrat olmayan bir grubun ester bağları ile bağlanmasından oluşup, su ile alkolde çözünen birçok pigmentleri içermektedirler. Glikozidler, alkaloidlerden sonra bitki bünyesinde bulunan ikinci önemli toksik maddelerdir. Glikozidler şeker bulunduran (glikon) ve şeker bulundurmeyen (aglikon) ana moleküllerden oluşup, bunlardan aglikon kısımlarının toksik özelliği bulunmaktadır. Aglikonlar çok farklı bileşikler olup, alkoller, fenoller, antresen, flavon ve sterol türevleri olmak üzere beş grup altında toplanmaktadır (Bakirel, 1998). Türkiye’de glikozid oranı en fazla olan türleri bulunduran bazı bitki familyaları şöyledir: Caryophyllaceae (karanfilgiller), Ranunculaceae (dügünçiçeğigiller), Rosaceae (gülgiller), Fabaceae (baklagiller), Araliaceae (sarmaşıkgiller), Ericaceae (fundagiller), Primulaceae (çuhaçiçeğigiller), Solanaceae (patlıcangiller), Apocynaceae (zakkumgiller), Scrophulariaceae (sıracaotugiller), Cucurbitaceae

(kabakgiller), Araceae (yılanyastığıgiller) ve Liliaceae (zambakgiller). Kalp glikozitleri, Sıracaotugillerden (Scrophulariaceae), yüksükotu (*Digitalis*) türlerinde (*Digitalis purpurea*, *Digitalis orientalis*, *Digitalis ferruginea*, *Digitalis lanata* ...) bol miktarda bulunur. Özellikle *Digitalis purpurea* yapraklarında digitoksin, *Digitalis lanata* yapraklarında ise lanatosit bulunur. Zehirlenmede kusma, iştahsızlık, kalp atımında yavaşlama, zayıflama ve karın ağrısı gibi belirtiler görülebilir. Siyanogenetik glikozitler veya siyanojenler (amigdalin, dhurrin, izolinamarin, linamarin, lotoustralin, prunasin, sombunigin) kimyasal yapı bakımından alkol glikozitleri grubuna dahil olup, renksiz ve kristalize bileşiklerdir. İnsanlarda görülen zehirlenmeler genellikle tohumlarında siyanogenetik glikozitler bulunan bitki tohumlarının fazla miktarda yenilmesi sonucu meydana gelip, bunların en önemlileri *Prunus amygdalus* var. *amara* (acıbadem), *Prunus laurocerasus* (taflan), *Prunus persica* (şeftali) ve *Prunus armeniaca* (zerdali)'dir. Zehirlenme etkileri önce oksijen ihtiyacı çok olan dokularda (merkezi sinir sistemi, kalp kasları gibi) görülmekte ve zehirlenme belirtileri ise daha çok solunum hızlanması, nefes darlığı, koma ve ölüm şeklinde görülmektedir. Birçok bitkide ve özellikle de Fabaceae (baklagiller) familyası üyelerinde siyanojenik glikozitler daha fazla olup, özellikle yenilebilen bitki türlerinde, amigdalin (badem, erik, limon, kiraz, kayısı çekirdeklerinde) ve dhurrin (süpürge darısında) gibi siyanojenik glukozitler tanımlanmıştır. Gülgiller (Rosaceae) ve Buğdaygillerde (Poaceae/Gramineae) bulunan bitki taksonlarında da fazla miktarda siyanogenetik glikozitler bulunur. *Linum* (keten) cinsi üyelerinin tohumları ve küşpesi; Poaceae

familyasında bulunan *Sorghum* (süpürge darısı) türleri (*Sorghum halepense*, *Sorghum vulgare*) önemli siyanogenetik glikozit kaynaklarıdır. Glikozit halinde iken bu maddeler zehirli olmayıp; enzimlerin etkisiyle parçalanarak hidrojen siyanür (HCN) oluşmasıyla zehirlenmeler meydana gelir. Siyanür zehirlenmelerinde ani ölümler meydana gelir. Antikoagulan glikozitler, Baklagiller (Fabaceae/Leguminosae) familyasından *Melilotus* (taşyoncası) türlerinin özellikle *Melilotus albus* (ak taşyoncası), *Melilotus officinalis* (kokulu yonca) bitkilerinde melilotozit adı verilen bir glikozit şeklinde bulunup, bu madde glikoz ve kumarik aside parçalanarak koumarini meydana getirir. Bitkinin çürüme ve küflenmesi durumunda koumarin dikoumarole dönüşmekte, dikoumarol ise kanda protrombin oluşumunu önleyerek, kanın pıhtılaşma süresini uzatır ve iç kanamalara yol açar. Kükürt glikozitleri, şeker ile aglikon arasında kükürt bulunduran glikozitler olup, Cruciferae (Brassicaceae-Turpgiller) familyasındaki bazı türlerinde bulunurlar. Bu tür glikozitler, *Brassica nigra* (Kara hardal), *Sinapis alba* (Beyaz hardal), *Cochlearia armoracia* (Bayırturbu), *Nasturtium officinale* (Suteresi) ve *Raphanus sativus* (Turp) gibi türlerin daha çok tohum ve yapraklarında bulunmaktadır. Bu türlerin taşıdıkları glikozitlerin aglikon kısmı su buharı ile taşınabilen, kuvvetli, tahriş edici, kokulu ve sıvı özellikte olup, cilt üzerinde kızartıcı, tahriş edici ve yakıcı etkileri bulunmaktadır. Steroit glikozitleri, kalp glikozitleri ve saponinler olarak ikiye ayrılmaktadır. Kalp glikozitleri, kalp üzerine etki eden bileşikler olup, özellikle *Digitalis* (yüksükotu), *Helleborus* (karaçöpleme) ve *Nerium* (zakkum)

türlerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Antraglikozitler, baklagiller (Fabaceae/Leguminosae) familyasından sinameki bitkisinin (*Cassia angustifolia*) yapraklarında sennosit; (Xanthorrhoeaceae) çirişgiller familyasından sarısabır cinsi bitkilerde (*Aloe forex*, *Aloe barbadensis*, *Aloe perryi*) aloin adlı antraglikozitler şeklinde bulunur. Bu tür glikozitler genellikle irkiltici etkilerinden dolayı, genellikle karın ağrısına, sindirim ile boşaltım sistemi rahatsızlıklarına neden olurlar.

5. SAPONİNLER

Bitkilerde bulunan toksik özellikteki maddelerden olup, toksikolojik açıdan özelliği, hemolizi tetiklerler, cildi ve mukoza zarını tahriş ederler ve mukozadaki tahrişten dolayı da absorbe edilirler. Saponinler özellikle Caryophyllaceae (Karanfilgiller) familyasındaki bitkilerde daha fazla bulunup bunlarla zehirlenmede boğulma hali, bitkinlik, kusma, merkezi sinir sistemini olumsuz etkileme gibi belirtiler görülebilir. Ayrıca saponinler, atkestanesi (*Aesculus* sp.) türleri, sabun otu (*Saponaria* sp.) türleri, duvar sarmaşığı (*Hedera helix*), şekerci otu (*Phytolacca americana*), sıklaşmen (*Cyclamen* spp.) türleri, karamuk (*Agrostemma githago*), sütotu (*Polygala* sp.) türleri, *Tubera cyclaminis*, çuha çiçeği (*Primula* sp.) türleri, cezayir menekşesi (*Vinca minor*), yonca (*Medicago sativa*), sığır kuyruğu (*Verbascum* sp.) türleri, çöplene (*Helleborus* sp.) türleri gibi bitkilerde yoğun olarak görülürler. Saponinler, amorf ve renksiz, suyla çalkalandığında kalıcı köpük oluşturan maddeler olup, alyuvarları parçalayıcı, irkiltici, yangı ve hemoliz yapıcı, merkezi sinir sistemi ile kalbi etkileyen maddelerdir (Smith, 1992).

6. REÇİNELİ BİLEŞİKLER

Bitkilerin özel salgı kanalları ve salgı torbalarında bulunan, karmaşık kimyasal yapılı, sıvı veya katı özellikte, genellikle amorf maddeler olan bu bileşikler; kimyasal yapılarına göre oleoresina, resina, balsamlar ve oleogummiresina olarak dört gruba ayrılırlar. Çok az bir kısmı zehirli kimyasal madde ihtiva eden reçineli bileşikler özellikle açık tohumlularda (*Pinus*, *Picea*, *Cedrus*, *Cupressus*, *Juniperus*, *Abies*...) ve *Laurus*, *Rhododendron*, *Azalea* ve *Melia* üyelerinde fazlaca bulunmaktadır. Andromedotoksin (asetotoksin), erikolin ve rhododendrin maddeleri daha çok *Rhododendron* sp. türlerinde bulunmaktadır (Yılmaz, 1990). Kendirgiller (Cannabaceae) familyasından olan kendir bitkisinde (*Cannabis sativa*) ise esrar adlı reçine vardır.

7. POLİENLER (POLİASETİLEN BİLEŞİKLER)

Bu toksik grup Sarmaşıkgiller (Araliaceae), Maydanozgiller (Apiaceae) ve Papatyagiller (Asteraceae) üyelerinin bazılarında ve doğal toksinler yönünden önem taşıyan mantarlarda daha çok görülmektedir (Frohne ve Pfander, 1984). Mantarlar klorofil taşımayan, parazit veya saprofit olarak yaşamını sürdüren, sporla üreyen canlılardır. Ekolojik koşullar uygun olduğunda yenebilen ve zehirli mantar sporları çimlenerek birlikte yetişirler. Bu nedenle mantar zehirlenmesini önlemenin en önemli yolu mantarın tam ve kesin yenilebilir olduğu bilinmeden bunların tüketilmemesidir. Zehirlenmeler genelde şapkalı mantarların içerdiği toksik etkili olan

amanitinler ile halkalı peptidler vasıtasıyla gerçekleşir (Frohne ve Pfander, 1984).

8. TERPENLER

Terpenler bitkiler tarafından biyosentezlenen özler olup, molekül yapısına katılan izopren birimlerinin sayısına bağlı olarak, monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler ve triterpenler olmak üzere 4 farklı grupta incelenirler. Monoterpenler 10 karbonlu, seskiterpenler 15 karbonlu, diterpenler 20 karbonlu, triterpenler 30 karbonlu, tetraterpenler 40 karbonlu ve politerpenler daha çok sayıda karbon içeren terpenlerdir. Adaçayı yağındaki thujon, biberiye deki kamfor, defne yağındaki mirsen, gül yağındaki sitronellol, kekik yağındaki timol ile kavrakrol, nane yağındaki mentol, ökaliptus yağındaki 1,8 sineol bilinen en yaygın monoterpenlerdir. Artemisinin özellikle *Artemisia* (pelinotu - yavşanotu) cinsi üyelerinde görülen en bilinen seskiterpenlerden olup anti-malarial etkiye sahiptir. Çoğu bitki türlerinin kendine özgü kokuları içerdikleri mono ve seskiterpenlerden kaynaklanmaktadır. Diterpenler daha çok reçinelerin yapısında bulunan ve özellikle açık tohumlu bitkilerde görülmektedir. Tetraterpenler, karotenoitler olarak da adlandırılıp, renk pigmentleridirler.

9. FENOLİK BİLEŞİKLER

Fenolik maddeler bitkisel kaynaklı besinlerin lezzetine ve rengine etki eden madde grubu olup çoğu, herbivor ve patojenlere karşı savunma

bileşikleridir. Bazıları ise bitkiye mekanik destek veren (lignin), polen, meyve ve tohumların dağılmasını sağlayan, tozlaşmayı kolaylaştırmak için böcekleri çeken veya aynı ortamda yetişen rakip bitkilerin büyümesini azaltan işlevlere sahiptirler. Basit fenolik bileşiklerden olan kafeik ve ferulik asitler toprağa salınabilir ve komşu bitkilerin büyümesi engellenebilir (allelopati). Bu bileşikler labaratuvar koşullarında birçok bitkinin çimlenmesini de engelleyici etki gösterirler.

Flavonoitler, fenoliklerin en büyük grubu olup, güçlü birer antioksidan olarak hücreleri antiradikallere karşı korurlar. Bakteri ve virüslerin çoğalmasını engeller, kanser oluşumuna ve kalp krizine karşı direnç sağlar. Baklagil köklerinden salgılanan flavonoitler azot bağlayıcı bakterileri kendilerine çeker. Meryemana dikenini (*Silybum marianum*) tohumlarında bulunan silimarin bir flavondur ve tıpta karaciğer rahatsızlıklarında kullanılır. Antosiyanlar hayvanları cezbeden, nektar veya meyve özü karşılığında polen ve tohumların etrafa saçılmasına yardım ederler. Gossipol, pamuk (*Gossypium*) türlerinin lifleri ve tohumlarında bulunan önemli fenolik bileşenlerden birisidir. Tanenler azotsuz, polifenolik yapıda ve genellikle amorf bileşikler olup, kimyasal olarak suda çözünmeyen kompleksler ve proteinlere bağlanarak suda çözünebilir fenollerini oluştururlar (Reed, 1995). Özellikle Coniferae (kozalaklı bitkiler), Fagaceae (Kayıngiller), Leguminosae (Fabaceae-Baklagiller), Myrtaceae (Mersingiller), Polygonaceae (Madımgiller), Rosaceae (Gülgiller) ve Rubiaceae (Kökboyasıgiller) familyalarına ait türler tanen bakımından zengindir.

Cins ve tür düzeyinde ise özellikle meşe (*Quercus*) türleri, ceviz (*Juglans regia*), kasıkotu (*Agrimonia eupatoria*), aslan pençesi (*Alchemilla vulgaris*), sumak, okaliptüs, sardunya gibi bitkiler tanen bakımından zengindir. Bu bileşikler yüksek oranda tüketildiğinde veya yüksek oranda vücutta biriktiğinde insan ve hayvanların protein ve karbonhidrat alımını azaltarak, gelişmeyi azaltıcı etki yaparlar (Bakirel, 1998). Tanen tıpta damarları ve mukozayı büzücü etkilerinden dolayı bademcik, faranjit, basur ve bazı deri hastalıkları ilaçlarının bileşimine girer.

Özellikle endüstri merkezlerinin çevresinde arsenik, flor, bakır, kalsiyum, selenyum gibi ağır metaller bitkilerde birikebilir ve buradan diğer canlılara da geçerek akut veya kronik tipte zehirlenmelere yol açabilirler (Özyurt, 1986). İnsanlarda zehirlenmelere yol açabilen ve insan sağlığına zararlı olabilecek en bilinen metaller ve minerallerden bazıları şöyledir; kadmiyum (Cd), antimon (Sb), arsenik (As), çinko (Zn), bakır (Cu), civa (Hg), kurşun (Pb), selenyum (Se), molibden (Mo), flor (F), alüminyum (Al), baryum (Ba), bizmut (Bi), bor (B), kalay (Sn), kobalt (Co), krom (Cr), kalsiyum (Ca), kükür (S). İnsanlarda zehirlenmelere yol açabilen ve insan sağlığına zararlı olabilecek metaller ve mineraller çevremizde ve özellikle de kirletilmiş ekosistemlerde bulunmaktadır. Bu maddeler tüketme, çeşitli yollarla vücuda geçme ve uzun süre maruz kalma yoluyla canlıların vücutlarında birikebilir, zamanla hücrelere zarar verir ve besin zincirinde biyomagnifiye olmalarına sebep olur. Biyolojik sistemlerin ağır metallere maruz kalması, DNA hasarı, mutasyon,

protein modifikasyonu, lipid peroksidasyonu ve diğer olumsuzlukları indükleyebilecek oksidasyon stresine ve zehirlenmelere yol açabilir.

10. ALÜMİNYUM (Al)

Alüminyum doğada iyonik formda yaygın olarak bulunup, yer kabuğunun yapısına katılan önemli katyon özelliğinde hafif metallere biridir. Kişinin alüminyuma maruziyeti çevresel ve mesleki etkilenme sonucu meydana gelebilir ve ayrıca hemodiyaliz hastalarında kemikte alüminyum birikmesine bağlı toksisite de görülebilir. Alüminyum toksisitesine bağlı olarak kişide koordinasyon zayıflığı, kalsiyum alımı azlığı, kemik ağrısı, hafıza kaybı, kas güçsüzlüğü, denge problemleri, mental durum değişiklikleri, iskelet ve kas sistemi sıkıntıları gibi sağlık problemleri görülebilir. Alüminyumun organik türevleri ile çözünür mineral tuzları tahriş edici özellikte olup, alkali türevleri ise yanıcı ve patlayıcı özelliktedirler (Mahieu et al., 2004).

11. ARSENİK (As)

Arsenik gümüş-gri renkte, kırılabilir kristal, doğada organik ve inorganik formda yaygın olarak bulunan toksik bir yarı metal olup, birçok metal cevherinde de bulunur. Metal ve cevherlerin işlenmesi sırasında arsenik toz halinde dumanla taşınarak çevredeki bitki ve suların kirlenmesine yol açar ve böylece canlı sağlığı için tehdit oluşturur. Arsenik maruziyeti çevresel, endüstriyel nedenlerle olabilir, özellikle su ile yayılmakta ve zamanla gastrointestinal sistem,

solunum sistemi ve parenteral yollarla vücuda alınmakta ve toksisiteye neden olmaktadır. Toksikite belirtileri olarak ateş, cilt kanseri, halsizlik, yorgunluk, irritabilite, baş ağrısı, uyku hali, ağrılı kas spazmları, santral sinir sistemi üzerinde olumsuz etkiler, kusma, böbrek ile karaciğer hasarı, paraliziler, ishal, kardiyak aritmiler, konvülsiyonlar görülebilir (Sinczuk-Walczak et al., 2010). Arsenik deri tabaklama, pestisit yapısında, yem katkı maddelerinde, tarım ilaçlarında, cam, pigment, tekstil, deterjan, defoliant, kağıt, seramik, metal yapışkanı, boya, lastik imalatı, insektisit, ahşap koruyucu ve askeri teçhizat üretimi gibi endüstriyel alanlarda kullanılmaktadır (Yılmaz ve ark., 2004). Kullanım sırasında veya doğadaki mevcudiyetinden dolayı su ve besinler arsenikle kontamine olabilmekte ve böylece insanların maruziyeti gerçekleşebilmektedir. İnsanlarda arsenik maruziyeti daha çok doğal ya da jeolojik anorganik arsenik kaynaklarıyla kontamine olmuş suların kullanılmasıyla gerçekleşir. Arsenik, dünyanın farklı bölgelerinde doğal süreçlerle ya da insan faaliyetleri sonucunda yer altı sularına geçebilmekte ve dünyanın pek çok bölgesinde yeraltı sularının yüksek konsantrasyonda arsenik ile kontaminasyonu, çevre ve insan sağlığı açısından toksisite riski oluşturmaktadır. Arsenik, insan vücudunda dokuya, doza, maruz kalma süresine ve metabolizmasına bağlı olarak farklı ve geniş çerçevede olumsuz biyolojik etkiler gösterir. Arsenik yüksek toksik etkilerine sahip olmasından dolayı, Türkiye’de de 2008 yılından itibaren sınır değeri 10 µg/L olarak belirlenmiştir (Sahilli, 2019). Özellikle su vasıtasıyla insan vücudunda birikici etki göstermekte ve bu nedenle içme sularında dünya sağlık örgütü

tarafından 10 µg/L yoğunluğuna kadar bulunabileceği, 50 µg/L üzerinde arsenik içeren suların kesinlikle kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (Yılmaz ve ark., 2004). Hem akut hem kronik zehirlenme mide yoluyla olursa ölüme yol açar. İnsanların arseniğe maruziyeti hem doğal hem de mesleki olmaktadır. Maruziyetin doğal sebepleri genelde volkanik faaliyetler ve yeraltı suları olup, insanların çeşitli amaçlarla arseniği kullanılması ise mesleki nedenleri oluşturmaktadır. İnorganik arsenik formu organik arsenik formundan daha zehirli olup, arseniğin insan bünyesine alınmasının ana yolu su ile ve mide barsak sistemi vasıtasıyla olmaktadır. Arseniğin ldrc dozu akut alınımda 100-200 mg civarında olup, kronik zehirlenmelerde belirtilerin başlangıcı 2-8 hafta içinde başlayıp, tipik semptomlar deri-tırnak değişiklikleri, hiperkeratoz, hiperpigmentasyon, dermatitler, nöropatiler olarak özetlenebilir (Klaassen, 2009).

12. BAKIR (Cu)

Bakır yerkabuğundaki kayaçlarda doğal bakır veya bakır içeren sülfür ve karbonat mineralleri halinde bulunmakta ve bakır tuzları tarımda ve veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılıp, bunlardan en iyi bilineni bakır sülfattır. Bakır geçiş metali özelliğinde ve yüksek reaktif yapısından dolayı hücre içinde serbest iyon olarak bulunduğunda toksik olmakta ve oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif stres ise hücrede hasara sebep olmaktadır. Bakır karaciğer hücrelerinde ve böbreklerde birikerek zehirlenmeye neden olur ve

karaciğerin tolerans düzeyinin üzerine çıktığında ise kan dolaşımına geçerek alyuvar zarında hasara ve hemoliz sonucu hemoglobiniye neden olur. Hücrelerde oksijen yetersizliği karaciğerde ek olarak sentilobular nekroz ve bakır salınımına neden olur. Dolaşımda bulunan fazla miktarda bakır, böbreklerde birikir.

13. CİVA (Pb)

Civa endüstride, alkali fabrikalarında, pil, boya, termometre yapımı gibi alanlarda kullanılmaktadır. Tarım sektöründe fungusit olarak da kullanılmaktadır. Zehirleyici özellikte olan civa; sindirim, solunum ve deri yoluyla emilebilmekte ve zehirlenmeye sebep olmaktadır. Civa bileşikleri çoğunlukla insan bünyesine besinler vasıtasıyla girmekte ve birikerek kronik toksik bozukluklar ve zehirlenmelere sebep olmaktadır (Ekici ve Yarsan, 2004). Kronik zehirlenme döneminde santral sinir sistemi olumsuz etkilenerek, sinirlilik, aşırı duyarlılık hali, unutkanlık, kas güçsüzlüğü gibi bozukluklar gözlenen ana semptomlardır. Civanın insan sağlığı açısından riski insan faaliyetlerine bağlı olarak ortaya çıkmakta olup, bu faaliyetler yüksek miktarda civanın ekosisteme salınmasına neden olmakta ve çevreye kontrolsüz salınan civa yıllar boyunca serbestçe çevre ve ekosistemde dolaşabilmektedir. Civanın canlılar için zehirlilik derecesi yüksek olup, su, yeryüzünden çıkan gazlar, volkanik faaliyetler ile çevreye yayılmakta ve diğer canlılarca alınıp bunlardan da insanlara geçebilmektedir. Civa buharı, civa tuzları ve organik civa, civanın kimyasal formları olup, bu bileşiklerin insanlara maruziyeti çoğunlukla meslekseldir (Klaassen, 2009). Kapalı ortamlarda, yetersiz

havalandırma olan yerlerde yapılan çalışmalarda civa buharına bağlı kronik maruziyet olabilmekte ve sonuçta bununla ilgili sağlık problemleri oluşabilmektedir (Sarkar, 2002).

14. FLOR (F)

Flor doğada madenlerle kombine halde yaygın olarak bulunur. Toprakta ve suda yüksek yoğunlukta flor bulunan yerlerde, kronik flor zehirlenmesi (florozis) görülebilir. Akut zehirlenmelerde mide-barsak yangısı, iskelet sistemi problemleri kusma, sancı, sürgün, kas güçsüzlüğü ve ölüm meydana gelebilir.

15. KADMİYUM (Cd)

Yaygın olarak volkanik tozlarda, fosfatlı gübrelerde ve kömürde bulunan kadmiyum, doğada genelde kurşun ve çinko maden filizleriyle birlikte görülmektedir. Kadmiyumun özellikle yüzeyleri koruma özelliğinin olması nedeniyle atmosfer, yağış ve özellikle tuzlu ortamın korozyon etkilerini minimum seviyeye indirmek için ilgili yüzeylere (ateşli silahlar, vapor yüzeyleri ...) uygulanır. Bakır ve alüminyum alaşımlarının kadmiyumla çok iyi örtülebilmesi ve korozyonu azaltması nedeniyle birçok elektrik ve uçak malzemesi kadmiyumla kaplanır. Ayrıca kadmiyum nikel alaşım halinde alkali pillerde, dayanıklı plastik malzemelerde, plastik boyalar ve araba boyalarında, maden alaşımlarında ve nükleer reaktörler gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Ağız yoluyla kadmiyumla akut zehirlenme durumunda tükürük salgısı artışı, mide ve karın rahatsızlıkları görülür. Kadmiyum çevresel ile endüstriyel kirlenme ve toksikolojik açıdan

önemli metallerden biri olup, daha çok kadmiyumlu mineral yatakları, metal arıtma tesisleri, kadmiyum içeren plastik ve metal atıklarından çevreye yayılmakta, toprak, su, hava ile tarım ürünlerine geçmekte ve insan ve hayvanlara da geçmektedir (Acker ve ark., 2005). Kadmiyuma maruziyet çevresel ve endüstriyel yollarla gerçekleşmekle birlikte sigara da önemli bir çevresel kadmiyum kaynağıdır. Kadmiyum vücuda genelde solunum sistemi ve gastrointestinal sistem yoluyla alınmakta ve insan vücuduna alındıktan sonra 10-30 yıl vücutta kalabilmektedir. Akut maruziyette üst solunum yolu rahatsızlıkları, öksürük, yutma zorluğu, göğüs ağrıları, terleme nöbetleri, üşüme, akciğer ödemi gibi semptomlar görülebilir. Kadmiyumun çok düşük miktarları dahi hemen tüm organizmalar için zehirli özellikte olup, insan vücudunda normal olarak bulunmaz ama hayat boyu maruziyet sonucu özellikle böbrek ve karaciğerde birikmekte ve zamanla kanser, doğum anomalileri, ve genetik mutasyonlara sebep olabilmektedir. Atmış üç farklı metalle yapılan bir çalışmada en zehirli metal olarak bulunmuştur (Levit, 2010). Kadmiyum nikel ile birlikte pil içeriğinde, fosfatlı gübrelerde, deterjan ve petrol rafineri ürünlerinde kullanılan kirletici bir ağır metal olup, çeşitli yollarla alyuvarlar ile karaciğer, böbrek, beyin ve testis gibi dokularda lipit peroksidasyonunu artırarak oksidatif strese ve apoptozise de neden olmaktadır (Stohs ve ark., 2000).

16. KALAY (Sn)

Kalay elementinin bazı bileşikleri tarımda fungusit, veteriner hekimlikte antelmintik ve bakır kapları kalaylamada yaygın şekilde

kullanılır. Organik ve inorganik tuzlar şeklinde bulunan kalay akut, subakut ve kronik zehirlenmelere neden olabilir.

17. KROM (Cr)

Doğada demir-krom filizi (kromit) şeklinde bulunan krom, endüstride kromla kaplama, krom çeliği imalatı, dericilik, fotoğrafçılık, boya ve pil endüstrisinde kullanılır. Tıpta kromik asit harici yolla dağlayıcı olarak da kullanılır. Yüksek oranda mazuriyette toksik etkili olmaktadır.

18. KURŞUN (Pb)

Kurşun, kurşun sülfür, kurşun karbonat ve kurşun sülfat içeren mineraller halinde doğada yaygın olarak bulunan bir elementtir. Kurşun akümülatör, seramik, boya sanayii, benzin içeriği, kauçuk üretimi, matbaacılık, pestisit gibi birçok alanda yaygın şekilde kullanılmakta olup, özellikle benzine eklenen kurşun ekzoz gazlarıyla çevreye yayılır ve canlı bünyesine geçip zamanla birikerek insan ve hayvanlarda kronik zehirlenmelere sebep olur. Çevresel ve endüstriyel yolla en çok maruz kalınan ağır metallere birisi olan kurşun içeren aerosollerin solunum yoluyla ve kontamine besin maddelerinin alımı sonucu oluşan serbest radikaller, lipit peroksidasyonuna neden olarak hücre zarının yapısını bozar ve hücre hasarına sebep olurlar. Eski çağlardan beri özellikle de su sistemlerinde yoğun olarak kullanılmış olan kurşunun zararlı etkileri o günlerden fark edilmeye başlamıştır. Ekosistemde metal ve bileşik hallerinde bulunur ve her durumda

toksik özellik taşır. Kurşun, hava, su ve toprakta az miktarda bulunup, solunumla ve besinlere karışarak biyolojik sistemlere giren son derece zehirleyici özelliklere sahiptir. İnsanın kurşuna ana maruziyet yolları solunum, boyalar, konserveler, su tesisatı ve kurşunlu benzin vasıtasıyla. Kurşun ile kontamine olmuş topraklarda yetişen sebzeler ile endüstriyel olarak inşaat, akü üretimi, boyacılık ve seramik sanayisinde hem çalışanlar hem de çevredekiler için akut ve kronik dönemlerde farklı ve zararlı etkileri olduğu bilinmektedir (Kahvecioğlu ve ark., 2009). Kurşun zehirlenmelerinin önlenmesinin en önemli yolu kurşun ile temasın ortadan kaldırılmasıdır.

19. ÇİNKO (Zn)

Çinko, maden yatakları ve toprakta çinko sülfür ve çinko karbonat şeklinde bulunur ve genelde kadmiyumla birlikte görülür. Bazı boya türleri %50-55 oranında çinko içerir ve zehirlenme yönünden en önemli tehlikeyi de bunlar oluşturur. Hayvan yemlerinde katkı maddesi olarak kullanılan çinko oksit ve çinko sülfat gibi inorganik çinko kaynakları ve çinko metiyonin şeklinde kullanılan organik çinkonun gerektiğinden fazla kullanılmasında toksisite semptomlarının geliştiği bilinmektedir (NRC, 2001).

20. MOLİBDEN (Mo)

Bu bileşiğin de zehirlenme özelliği olup, toprakta yüksek miktarlarda bulunduğu, bitkilere, hayvanlara ve insanlara geçerek zehirlenmelere sebep olur. Molibdenin toksik etkisi özellikle bakır düzeyi ile ilgili olup, vücutta bakır düzeyi normalin altına indiğinde

ve sülfat düzeyi artığında 1–2 ppm molibden bile zehirlenmeye sebep olur.

21. SELENYUM (Se)

Selenyum toprakta organik ve inorganik elementler halinde bulunup, insektisit, fungusit, böcek kovucu, cam, seramikçilik, boya ile vernik üretimi ve çelik yapımında kullanılır. Selenyum içeren atıklar çevreyi kirletmekte ve dolayısıyla da canlı sağlığı için tehdit oluşturmaktadır. Bu element çok düşük miktarlarda yararlı bir madde iken, yüksek miktarlarda olduğunda toksik etkili olmaktadır.

22. DİĞER TOKSİK MADDELER

Bazı bitkilerdeki mineral maddelerden olan oksalatlar toksik etkilerini kalsiyumu bağlayarak göstermekte ve insan metabolizmasında oksalat çökelince kan hücreleri ve sinirler tahrip olur ve bu durumdan sinir sistemi ve böbrekler de olumsuz etkilenir. Araceae, Vitaceae, Begoniaceae, Poaceae, Araceae Aceraceae, Chenopodiaceae, Polygonaceae ile Portulaceae familyalarında ve *Amaranthus*, *Beta*, *Atriplex* ve *Rumex* cinsi türlerinde oksalatlar, kalsiyum iyonu ile çözünmeyen kalsiyum oksalat bileşikleri oluşturarak hipokalsemiye ve böbrek lezyonlarına sebep olmaktadır (Hakimoğlu, 1992). Kalsiyum oksalat kristallerini içeren bitkiler ağızda çiğnendiğinde ağız ve boğazı tahriş eden özellikleri bulunmaktadır (Harborne, 1982). Özellikle meyvelerde bulunan bazı bitki asitleri zehirli değildir ve bu sebeple tatlandırıcı (malik, tartarik, sitrik, askorbik asitler) olarak

kullanılırken; oksalik asit gibi bazıları da yalnızca kendi asitlik derecelerinden kaynaklanmayan, metabolik süreçler içerisinde toksik tepkimelere sebep olabilirler. Metabolik süreçlerde oksalik asitten çözülebilir kalsiyum tuzlarının (sodyum, potasyum ve amonyum tuzları) oluşması insan vücudunun kalsiyum dengesinde ve daha da önemlisi kanın pıhtılaşma mekanizmasında rahatsızlıklara neden olabilirler (Frohne ve Pfander, 1984). Solaninler, Solanaceae familyasındaki patates (*Solanum tuberosum*), domates (*Solanum lycopersicum*), it üzümü (*Solanum nigrum*), sofur (*Solanum dulcamara*) gibi birçok bitki taksonunda bulunmaktadır. Fazla miktarda tüketildiklerinde metabolizmada problemler ortaya çıkmaktadır. Fotodinamik maddeler, insan ve hayvanları güneş ışığına karşı aşırı duyarlı hale getirebilen maddeler olup, *Heracleum* (Öğrekotu), *Tribulus* (Demirdikeni) ve *Hypericum* (kantaron) türlerinde daha fazla bulunurlar (Şanlı ve Kaya, 1992). Bu maddeleri içeren bitkileri yüksek oranda tüketen insanlarda, karaciğer bozuklukları, derinin pigmentsiz bölgelerinde, özellikle güneş ışığı altında belirginleşen deri lezyonları görülebilmektedir.

Lektinler, özellikle baklagil tohumlarında hemaglutininler karakterinde azotlu maddeler olup, soya fasulyesinde soya fasulyesi hemaglutini, fasulye türlerindeki fasin gibi. Bakla, mercimek, bezelye, patates, muz, mango, bazı sümüklü böcekler, balık yumurtası, salyangozlar ve bazı çayır mantarları da lektin içeriğine sahiptir. Birçok fasulye türleri ve özellikle de kırmızı fasulyelerde lektin miktarı daha yüksek olup bunlar fazla miktarda çiğ tüketilecek olursa

toksik etki yaparlar (Ayaz & Yurttagül, 2008). Latirojenler, latirizm denilen hastalığa sebep olan ve *Lathyrus* (mürdümük) cinsinin bazı türlerinde bulunan toksik maddelerdir. Favizm, insanların baklayı (*Vicia faba*) fazla tüketmesiyle etki gösteren, bir hastalık olup, kuru bakla, tazeye göre daha az toksiktir. Antitirod bileşikler veya guatrojenler, iyot eksikliğine neden olan bileşikler olup, guatr hastalığına neden olurlar. Guatrojenler özellikle karalahana, şalgam, karnıbahar, turp, hardal, kolza gibi bitkilerde bulunan kükürtlü glikozitler olup yüksek oranda tüketilmemesi gereklidir. Glisirizin, meyan (*Glyrrhiza*) bitkisinin daha çok kök kısmında bulunan glikozit özelliğinde bir maddedir. Meyan kökü, meyan şerbeti ve kolanın hammaddesi olup, uzun süre fazla miktarda tüketildiğinde kan basıncını ile sodyum klorür ve su retansiyonuna (tutulmasına) artırır, kandaki potasyum miktarını yükseltir, başağrısı, yorgunluk yapar ve kalp büyümesine neden olur (Ayaz & Yurttagül, 2008).

KAYNAKLAR

- Acker, L.A., McMahan, J.M., Gawel, J.E. (2005). The Effect of Heavy Metal Pollution in Aquatic Environments on Metallothionein Production in *Mytilus* sp., Proceedings of the 2005 Puget Sound Georgia Basin Research Conference
- Ayaz, A., Yurttagül, M. (2008). Besinlerdeki Toksik Öğeler- I. Şubat - 2008 Ankara.
- Bakırel, T. (1998). Veteriner Toksikoloji Yönünden Trakya Bölgesi'nin Zehirli Bitkileri Üzerine Çalışmalar. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul.
- Baydar, H. (2005). Tıbbi, Aromatik ve Keyf Bitkileri Bilimi ve Teknolojisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, Yayın No: 51, Isparta
- Ceylan, A. (1983). Tıbbi Bitkiler (Genel Bölüm), Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, No:312, İzmir.
- Duffus, J.H. (1980). Environmental Toxicology, Edward Arnold Ltd., London, England.
- Ergün, A., Çolpan, İ., Yıldız, G., Küçükersan S., Tuncer, D. Ş., Yalçın, S., Küçükersan, M.K., Şehu, A. (2002). Yemler Yem Hijyeni ve Teknolojisi. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, S: 12-55, 318-344. Ankara.
- Frohne, D., Pfander, H.J. (1984). A colour Atlas of Poisonous Plants: A Handbook for Pharmacists, Doctors, Toxicologists and Biologists, Wolfe Publishing Ltd., Stuttgart, Germany.
- Hakimoğlu, F. (1992). Zehirli Bitkiler ve Hayvanlarda Meydana Getirdikleri Hastalıklar. Pendik Vet. Kont ve Araş. Enst. Der., 5 (1): 84-106.
- Harborne, J. B. (1982). Introduction to Ecological Biochemistry, 2 nd ed. Academic Press, New York. Chapter 3 deals with types of Toxic Plant Chemicals and Their Effects on Animals in Ecological Context, That is, Animal Predation of Plants.

- Ekici, H., Yarsan E. (2009). Akuakültür Canlılarında Zehirli Etki Oluşturabilecek Maddeler. E.U. Journal of Fisheries & Aquatic Sciences. 26,3: 229-233
- Kahvecioğlu, Ö., Kartal, G., Güven, A., Timur, S. (2009). Metallerin Çevresel Etkileri-I, Metalurji, 136.Sayı,
- Klaassen, CD. (2009). Ağır Metaller ve Ağır Metal Antagonistleri. Nobel Tıp Kitapevleri, 2009
- Levit, SM. (2010). A Literature Review of Effects of Cadmium on Fish.
<https://www.conservationgate>.
- Mahieu, ST., Navoni, J., Millen, N, Carmen C, Gonzalez M, Elías MM. (2004). Effects of phosphate metabolism in rats: a possible interaction vitamin D3 renal production. Arch Toxicol. 78:609-16
- NRC. (2001). Nutrient Requirements of Dairy Cattle. National Academy Press, Washington, DC: National Research Council.
- Özyurt, S.M. (1986). Ekonomik Botanik, A.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Yay., No:299, Erzurum, Türkiye.
- Reed, J.D. (1995). Nutritional toxicology of tanins and related polyphenols in forage legumes. Journal Anim. Sci. 73: 1516-1528.
- Sarkar, B. (2002). Heavy Metals in the Enviroment, Marcel Dekker, Inc. New York.
- Sinczuk-Walczak H, Szymczak M, Halatek T (2010). Effects of occupational exposure to arsenic on the nervous system. Int J Occup Med Environ Health, 3:347-55
- Smith, G.S., (1992). Toxification and Idetoxification of plant compounds by ruminant: an overview. J. Range Manage., 4: 25-30.
- Stohs SJ, Bagchi D, Hassoun E, Bagchi M. (2000). Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 19:201-13.
- Şanlı, Y., Kaya, S. (1992). Veteriner Klinik Toksikoloji. Medisan Yayınevi.
- Taylor, C. A., Ralphs, M. H. (1992). Reducing livestock losses from poisonous plants through grazing management. J. Range Manage., 45: 9-12.
- Yılmaz O, Ekici K. (2004). Van yöresinde içme sularında arsenikle kirlenme düzeyleri. Van Vet J. 15:47-51.

Yılmaz, O. (1990). Bursa Yöresinde Yetişen Önemli Zehirli Bitkilerin Toksikolojik Özellikleri, Doktora Tezi, U.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

BÖLÜM 4
ZEHİRLİ MADDELER İÇEREN BAZI BİTKİLER

Doç. Dr. Ömer KILIÇ¹

¹ Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi. Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Adıyaman, Türkiye. okilic@adiyaman.edu.tr

1. GİRİŞ

Ülkemiz, bitki çeşitliliği ve zenginliği açısından dünya ülkelerinin başında gelir ve bugüne kadar yapılmış olan araştırmalar gösteriyor ki ülkemiz bitki çeşitliliği ve zenginliği açısından Avrupa'dan zengin olup, güncel rakamlara göre ülkemizdeki bitki taksonu sayısının 13.000'den fazladır. Ülkemizin bu derece zengin bitki türü ve çeşitliliğine sahip olmasının bazı önemli sebeplerini şöyle sıralayabiliriz; çok çeşitli habitat tiplerini içermesi ve üç fitocoğrafik bölgenin (İran-Turan, Avrupa-Sibirya ve Akdeniz) kesiştiği yerde olması; ekolojisinin orijinal olması, birçok cinsin gen merkezi konumunda olması; Asya ile Avrupa kıtalarını birbirine bağlayan konumunda olması; iklimsel, topoğrafik, jeolojik ve jeomorfolojik farklılıklara sahip olması; zengin su kaynaklarına (deniz, göl ve akarsu gibi) sahip olması; 0-5000 metreler arasında değişen yükseklik farklılıklarına sahip olması; buzul çağında Türkiye'de ki bitki örtüsünün diğer ülkelere göre daha az zarar görmesi; Anadolu'nun doğusu ve batısı arasında ekolojik farklılıklar bulunması ve bu ekolojik farklılıkların bitki türü ve çeşitliliğine yansımaları (Kılıç ve Bağcı, 2011).

İnsanlar ve hayvanlar için hastalık veya ölüme neden olabilecek miktarda toksik maddeleri içeren bitkilere *zehirli bitkiler* denip, ülkemizdeki bitkilerden yaklaşık 250-300 kadarı yüksek oranda toksik maddeler içermekte ve dolayısıyla zehirli etki göstermektedir. Zehirli bitkiler tarih boyunca insanların dikkatini çekmiş olup, Eski Yunan ve Romalılarda, eski Hitit ve Çin uygarlıklarında bitkilerden elde edilen

zehirlerin ve ilaçların sınıflandırılması yapılmaya çalışılmıştır (Blackwell, 1990), günümüzde de bu bitkilerden farklı şekillerde ve özellikle de tıp alanında yararlanılmaktadır. Farklı tür sekonder metabolitler olup, bitki toksinleri de sekonder metabolitler (fitotoksinler) olarak üretilen maddelerden olup, tüketim oranı ve insan bünyesine göre kaşıntı, ishal, ciltte tahriş, titreme, mide ağrısı, baş ağrısı, göz bebeklerinde büyüme, solunum güçlüğü, bulantı, kusma, psikoz, ciltte kızarıklık, felç gibi olumsuz etkilere sebep olabilirler. Zehirli maddeler arasında hem doğal olarak üretilen bileşikler hem de sentetik bileşikler bulunur. Doğal zehirler bakteri, mantar, protist, bitki ve hayvan türleri tarafından üretilir. Zehirli bitkiler dünyanın birçok yerinde çok eskiden beri farkında olmayarak hayvanlarda ve insanlarda büyük kayıplara neden olmuşlardır. Bitkilerin çoğunda ve özellikle de zehirli bitki sınıfındakilerde metabolizma sonucu oluşan alkaloidler, amino asitler, peptitler, proteinler, glikozitler, reçine, mineraller, asitler, oksalatlar, terpenler, fenolikler, tanenler, fitotoksinler, fotosensitize edici bileşikler, reçineler ve uçucu yağlar belli başlı zehirli maddelerdendir (Frohne ve Pfander, 1984). İnsanlar tüm zamanlarda bitkilerden faydalanmış olup, özellikle de zehirli bitkiler tarih boyunca insanların dikkatini çekmiş, ancak bunları kullanırken bazı bitkilerin farklı ve yüksek dozlarda kullanılması ve yeterince tanınmaması gibi sebeplerle zehirlenmeler de görülmüştür. Ayrıca zehirli bitkiler insanların kullandıkları bitkilerle birlikte biçildiği, toplandığı veya diğer tüketilen bitkilere karıştığı zaman insanlar zehirsiz olanlarını kolay ayırt edemez ve çoğunlukla zehirlenme meydana gelir. Çoğu zehirli bitkide alkoloit

oranı yüksek ve tatlarının da acımsı olmasından dolayı az sayıda zehirli bitki türünün lezzeti yenilebilecek düzeydedir. Çevremizdeki binlerce bitki arasında, yüksek dozajda tüketildiğinde hayatı tehdit eden az sayıda bitki olmasına rağmen, bitkilerden kaynaklanan zehirlenmeler insanları tarih boyunca rahatsız etmiştir. Zehirli bitkiler iç ve dış mekanlarda hayatımızın bir parçası haline gelmiştir. Tükettiğimiz ve zehirli madde oranı yüksek olan bu bitkilerden bazıları çeşitli hastalıkların tedavisi ve hayatımız için farklı yararlı olsa da, zehirli olanları belli oranlarda tüketildiğinde insan bünye, yaş, tüketilen dozaj ve metabolizmasına bağlı olarak çeşitli sağlık problemlerine sebep olabilir (Anonymous, 2003).

Bitkilerin toksik etkileri bitki türleri ile bu türlerin kısımlarına, toksik etkili madde miktarına, kullanılan gübre türü ile miktarına, bitkinin organlarına, edafik koşullara, lokalitesine, ekolojik şartlara, bitkinin yaşına, mevsimlere ve günün belirli saatlerine göre farklılık gösterebilir (Kaiser, 2003). Zehirli bitkilerin bazıları o kadar yaygın ve diğer bitkilere benzemektedir ki, toksik özelliklerini bilmemiz zordur, bu nedenle bunlardan yaygın kullanılanlarının kontrollü şekilde yetiştiriciliğinin yapılması hem daha fazla droğun elde edilmesini sağlayacak hem de zehirli ve zehirsiz bitkileri karıştırmanın önüne geçecektir. Bitki türlerine bağlı olarak, bitkilerin zehirli kısımları kök, köksap, toprak altı gövde, gövde, dal, yaprak, çiçek, meyve, tohum, polen, nektar veya sap olabilir (Seçmen ve Leblebici, 1987). Zehirin dozu ve niteliği canlı grubuna göre değişmekte ve bunlar yüksek oranda vücuda alındıklarında veya vücutta

biriktiklerinde normal vücut fonksiyonlarına karışır ve genelde temas, yutma, emilim veya inhalasyon ile zehirlenmelere neden olurlar. Zehirli bitkilerin etkilerine göre, kardiyak etkililer, antikolinergikler, santral sinir sistemi etkililer, lokal iritanlar, kemik iliği süpresanları, hepatotoksikler, mineralokortikoid, hipoglisemikler, siyanojenikler, antikoagulan etkililer şeklinde sınıflandırılabilir (Mert ve ark., 2008).

1.1. *Atropa belladonna* L. (Solanaceae – Patlıcangiller)

Yerel olarak güzelavrat otu olarak bilinen çok yıllık otsu bitki olup, daha çok orman kenarlarında ve gölgelik yerlerde doğal yayılışlıdır. Tüm bitki alkaloid içerip zehirli özellikleri özellikle atropin ve skopolamin alkaloidlerinden ileri gelmektedir (Hageman ve ark., 1992).

1.2. *Hyoscyamus niger* L. (Solanaceae – Patlıcangiller)

Banotu olarak bilinen bitki 20-90 cm kadar boylanıp daha çok çorak taşlık habitatlarda daha çok görülür. Hyosiyamin, tropan, skopolamin, atropin içerdiklerinden dolayı tüm bitki toksik etkilidir (Clarke, 1981).



(Kılıç, 6423).

1.3. *Solenanthus stamineus* J.F.Macbr. (Boraginaceae – Hodangiller)

Yayla tütünü olarak bilinen bitkinin tüm kısmı zehirlidir.



(Kılıç, 5875)

1.4. *Arum* L. (Araceae - Yılyastyığıgiller)

Yılyastyığı olarak bilinen bitkinin kırmızıdan turuncuya değışen çilek şeklindeki meyveleri saponin ve arin maddelerince zengin olup zehirli özelliğindedir. Araceae familyasındaki *Biarum*, *Dracunculus*, *Eminium*, *Arisarum* cins üyeleri de toksik özelliğindedir (Öztürk ve ark., 2008).



(Kılıç, 5860)

1.5. *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae - Kenevirgiller)

Kültürü yapılan, 1-3 metre kadar boylanabilen tek yıllık bir bitkidir. Kannabinoids ve tetrahidrokanibinol içerip bu bileşikler sinir sistemi için toksik olup bitkinin özellikle çiçek ve yapraklarında daha yüksek oranda bulunur (Narayanaswamy ve ark., 2014).

1.6. *Colchicum* L. (Colchicaceae - Acıçiğdemgiller)

Çiğdem cinsi türlerinin özellikle toprakaltı kısımları daha yüksek oranda kolşisin ve türevlerini içerip, bu kısımları daha toksiktir (Öztürk ve ark., 2008).



(Kılıç, 5445)

1.7. *Viscum* L. (Loranthaceae - Ökseotuğiller)

Yarı parazit özellikte olan ökseotu ve güvelek isimleriyle de bilinen bitki *viscetoxin* etken maddesi içeriğinden dolayı zehirlidir (Öztürk ve ark., 2008).

1.8. *Ligustrum vulgare* L. (Oleaceae - Zeytingiller)

Çalimsı özellikte ve kurtbağrı olarak bilinen bitkinin meyve ile yaprakları helleberin ve glikozit içeriklerinden dolayı toksiktir (Öztürk ve ark., 2008).

1.9. *Nerium oleander* L. (Apocynaceae - Zakkumgiller)

Bilinen eski zehirli bitkilerden olup ağı çiçeği, kan ağacı, zıkkım, zakkum ağacı olarak bilinmekte tüm kısmı zehirlidir. Oleandrosin, oleandrogenin, neriosid, digitoksin, rozagenin ile kardiyak glikozitleri (oleandrin, nerin) bakımından zengindirler (Baytop, 1999).



(Kılıç, 5245)

1.10. *Aesculus hippocastanum* L. (Sapindaceae - Akçaağaçgiller)

Atkestanesi olarak bilinen bitkinin zehirli kısımları yapraklar, tohumlar ve filizlerdir. İçerdiği glycoside aesculin, saponin ve aescin özellikle toxic özelliğe sebep olur (Tamilselvan ve ark., 2014).

1.11. *Cynanchum acutum* L. (Apocynaceae - Zakkumgiller)

Yöresel isimleri değişmekle birlikte daha çok sütlü sarmaşık, bacırğan gibi isimlerle anılmaktadır. Glikozit ve pyridine grubuna giren alkaloidler (vincetoksin) içermekte olup bitkinin tüm kısmı ve özellikle de kök kısımları zehirlidir (Aydın, 2010).

1.12. *Hedera helix* L. (Araliaceae - Sarmaşıkçiller)

Duvar sarmaşığı hederagenin ve hederin gibi saponin-glikozitleri içerip özellikle yaprak ve meyveleri zehirlidir (Gez, 2001).

1.13. *Vincetoxicum* N.M.Wolf (Asclepiadaceae)

Zilasur olarak bilinen bitkiler fenantroindolizidin alkaloidleri içerip cins isminden de anlaşıldığı gibi bitkinin tümü zehirli özelliktedir.



(Kılıç, 4982)

1.14. *Aristolochia clematitis* L. türleri (Aristolochiaceae)

Siyah asma, ya da Lohusaotu olarak da bilinip, aristolohik asit ve aristolohin alkaloidi bulundurlar ve tüm kısımları zehirlidir (Aydın, 2010).

1.15. *Saponaria officinalis* L. (Caryophyllaceae)

Rizomlu, çok yıllık otsu bir bitki olup, halk arasında sabunotu olarak bilinir. Bitki özellikle de tohumları zehirli olup, saporubin ve saporubrinik asit isimli saponinler, uçucu ve sabit yağlar, reçine, zamk, müsilaj maddeleri ihtiva etmektedir (Aydın, 2010).

1.16. *Equisetum arvense* L. (Equisetaceae - Atkuyruğugiller)

Atkuyruğu çok yıllık otsu, çiçeksiz olup sporla çoğalır. Nemli ve gölgelik habitatları sevip, equisetin, nikotin, palustrin olarak adlandırılan alkaloidler ve tiaminaz etken maddelerinden dolayı toksik özelliktedir (Aydın, 2010).



(Kılıç, 5980)

1.17. *Euphorbia* L. (Euphorbiaceae - Sütleğengiller)

Beyaz özsuğu (süte benzer salgı) bulunan yöresel olarak sütleğen, sütlüceotu ve nebulotu olarak isimlendirilmektedir. Sütleğenlerin tamamı özellikle de latexi daha fazla toksik özelliktedir. Resinler, gallik asit, evtorbino asidi, xanthoramin alkoloiti, gallic acid, fenolik maddeler, anhidrit, evtorbin, resinoidler, siyogenetik glikozitler içerip,

sütlü kısmında öforon, öforbon ve resin gibi tahriş edici özellikte bileşikler de bulunmaktadır (Kinghorn, 1986).



(Kılıç, 5880)

1.18. *Chelidonium majus* L. (Papaveraceae- Haşhaşgiller)

Yöresel olarak kırlangıçotu, temreotu olarak isimlendirilen bitki gölgelik yerlerden hoşlanır, chelidonin, homochelidonin, sanguinarin, berberin, spartein gibi alkaloidler içermekte ve bitkinin tüm kısmı toksik özellik göstermektedir (Aydın, 2010).

1.19. *Datura stramonium* L. (Solanaceae - Patlıcangiller)

Tatula, boruçiçeği, datura, şeytanelması etken madde olarak belladonna alkaloidleri (atropin, hiyosiyamin, skopolamin) içerirler. Bitkinin yaş veya kuru bütün bölümleri zehirli olup özellikle tohumları daha da toksiktir (Bakırel, 1998).

1.20. *Solanum nigrum* L. (Solanaceae - Patlıcangiller)

İt üzümü olarak adlandırılan bitki etken madde olarak tanen, saponin, solanin taşımakta ve bu sebeple bütün bitki ve özellikle de yaprakları

ve olgunlaşmamış yeşil renkteki ve olgunlaştığında siyaha dönüşen meyvaları toksik özelliğe sahiptir (Seçmen ve Leblebici, 1987).

1.21. *Ricinus communis* (Euphorbiaceae – Sütlegengiller)

Hintyağı bitkisinin özellikle tohum ve yapraklarındaki risin türevi fitotoksini sebebiyle zehirli etki gösterir (Öztürk, 2008).



(Kılıç, 5281)

1.22. *Nicotiana tabacum* L. (Solanaceae – Patlıcangiller)

Tütün bitkisinin yaprak, gövde, kök ve çiçekleri yüksek *nicotine* alkaloiti nedeniyle toksik etkili olup, sigarada da yüksek oranda bulunmaktadır (Öztürk, 2010).

1.23. *Taxus baccata* L. (Taxaceae – Porsukgiller)

Porsuk otu taksin, efedrin, berberin gibi etken maddelerden dolayı yapraklar, tohumlar, genç filizler ve özellikle de kırmızı renkli meyveleri toksik özelliktedir (Öztürk, 2010).

1.24. *Xanthium* sp. (Asteraceae-Papatyagiller)

Pıtrak olarak bilinen bitkiler xantostruman, xantostrumarin gibi etken maddelerden dolayı zehirlidir (Öztürk, 2010).



(Kılıç, 5281, 5286)

1.25. *Digitalis* L. (Plantaginaceae - Sinirotugiller)

Yüksük otu olarak adlandırılan bitki gitoksin, digitoksin, digoksin, digitalis, kardiak glikozitler içerip tüm kısmı toksiktir (Bakırel, 1998).

1.26. *Senecio vernalis* Waldst et Kit (Asteraceae)

Kanarya otu olarak bilinen bitki birçok pirolizidli alkaloidler ihtiva eder. Örneğin, yakobin, yakolin, yakonin, silvasenesin gibi. Kanarya otu çiçek solduktan ve kuruduktan sonra zehirliliğini devam ettirmektedir (Töngel, 2005).



(Kılıç, 5481)

1.27. *Echium italicum* L. (Boraginaceae – Hodangiller)

Bu bitkiler bol çiçekli ve yoğun tüylü olup, bitkinin zehirliliği sinoglosin ve konsolidin alkaloidlerinden ileri gelir, bu alkaloidler merkezi ve kenar sinirleri paralize eder (Töngel, 2005).



(Kılıç, 5371)

1.28. *Agrostemma githago* L. (Caryophyllaceae)

Yerel olarak karamuk, buğday karamuğu olarak isimlendirilen bu türün başta gelen zehirli maddesi gitagin saponinidir. Özellikle tohumları zehirli olup hem hayvanlar hem de insanlar için zehirlidir. (Töngel ve Ayan, 2005).

1.29. *Delphinium* L. (Ranunculaceae)

Hezaren türleri delphinin, delphonin, simarin gibi etken maddelerden dolayı tüm bitki toksik etkilidir (Bakırel, 1998).

1.30. *Conium maculatum* L. (Apiaceae-Maydanozgiller)

Baldıran, ağı otu, şeytan tersi isimleriyle bilinen bitki konin, konisein, konihidrin alkaloidinden dolayı çok zehirlidir (Panter ve ak., 1988).

1.31. *Adonis aestivalis* L. (Ranunculaceae)

Kandamlısı olarak bilinen bitki simarin, adonitoksin, cymarin, ranunculin gibi etken maddelerden dolayı tüm kısmı ve özellikle de çiçekler, toksiktir (Bakırel, 1998).

1.32. *Ecballium elaterium* (Cucurbitaceae-Kabakgiller)

Acı kavun olarak adlandırılıp, ekbalin, kukurbitasin etken maddelerinden dolayı özellikle meyveleri toksik özelliklidir (Öztürk, 2008).

1.33. Diğer Bitkiler

Cycas revoluta, *Ficus benjamina*, *Opuntia ficus-indica*, *Dianthus caryophyllus*, *Begonia semperflorens-cultorum*, *Rhododendron simsii*, *Primula obconica*, *Cyclamen persicum*, *Crassula ovata*, *Kalanchoe blossfeldiana*, *Euphorbia lactea*, *Euphorbia milii*, *Euphorbia pulcherrima*, *Euphorbia resinifera*, *Codiaeum variegatum*, *Pelargonium* sp., *Schefflera arboricola*, *Solanum pseudocapsicum*, *Gardenia jasminoides*, *Dahlia variabilis*, *Alocasia macrorrhizos*, *Anthurium andraeanum*, *Anthurium scherzerianum*, *Monstera deliciosa*, *Philodendron scandens*, *Epipremnum aureum*, *Dieffenbachia seguine*, *Aglaonema commutatum*, *Spathiphyllum wallisii*, *Syngonium podophyllum*, *Zantedeschia aethiopica*, *Zamioculcas zamiifolia*, *Lilium longiflorum*, *Tulipa gesneriana*, *Asparagus densiflorus*, *Clivia miniata*, *Narcissus pseudonarcissus*, *Hyacinthus orientalis*, *Aloe vera*, *Sansevieria trifasciata*, *Yucca elephantipes*, *Draceana fragrans* süs bitkisi olarak kullanılan ve zehirli özellikte olan bazı bitkilerdir (Aydın, 2010).

KAYNAKLAR

- Anonymous, (2003). Toxic Or Poisonous Plants, www.Guidelinetoxic-Or-Poisonous-Plants.Pdf.
- Aydın N. (2010). Edirne’de Yetişen Bazı Zehirli Bitkilerin Yaprak Ve Gövdesindeki Kalsiyum Oksalat Kristallerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi Biyoloji Anabilim Dalı.
- Bakırel T. 1998. Veteriner Toksikolojisi Yönünden Trakya Bölgesinin Zehirli Bitkileri Üzerine Araştırmalar. İstanbul Ün., Sağlık Bil. Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Baytop, T. (1999). “Türkiye’de Tıbbi Bitkiler İle Tedavi”, Nobel Tıp Kitabevleri, 2. Baskı.
- Blackwell, H. (1990). Poisonous And Medicinal Plants. A Division Of Simon & Schuster Englewood Cliffs.
- Frohne, D. & J. Pfander. (1984). A Colour Atlas Of Poisonous Plants. Wolfe, ISBN 0723408394.
- Gez, S. (2001). “Çivril’in Tıbbi Bitkileri”, Çivril Kaymakamlığı Bildiri Yazıları.
- Hagemann, K., Piek K., Stökigt J., Weiler EW. (1992). Monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for the quantitative determination of the tropane alkaloid, scopolamine. *Planta Med.* 58, 68-72.
- Kaiser Permanente-Northwest. (2003). Common Poisonous Plants Non-Poisonous Plants. University California, Healthcare Web Site.
- Kılıç O & Bağcı E. (2011). Aşağıçakmak Köyü ile Keban Baraj Gölü Arasındaki Sahanın Florası. *Herb J Bot*, 18, 2, 79-130.
- Kılıç, 6423, 6320, 5892, 5875, 5860, 5445, 5245, 4982, 5980, 5880, 5281, 5286, 5481, 5371 (Ö. Kılıç, Bitki Toplama Numaraları)
- Kinghorn, A.D., 1986. Skin-irritant and TumorPromoting Compounds of Plants of the Euphorbiaceae. *Her. Abst. Vol: 56. No: 4.*
- Narayanaswamy T, Thirunavukkarasu T, Prabakar S, Ernest D. (2014). A review on some poisonous plants and their medicinal values. *Journal of Acute Disease*, 85-89.

- Panter KE, KEELER DC, Baker DC. (1988). Toxicoses in livestock from the hemlocks. (Conium and Cicuta). J. Anim., Sci. 66, 2407-2413.
- Ozturk Munir, Ismet Uysal, Salih Gücel, Tuba Mert, Eren Akcicek And Sezgin Celik. Ethnoecology Of Poisonous Plants Of Turkey And Northern Cyprus. Pak. J. Bot., 40(4): 1359-1386, 2008.
- Secmen, O. & E. Leblebici. (1987). Poisonous Plants. Ege Univ. Sci. Fac., Book Series, 103, Pp. 102.
- Mert, T., Akcicek, E., S. Celik, I. Uysal and M. Ozturk. (2008). Ethnoecology Of Poisonous Plants From West Anatolia İn Turkey. European J. Sci. Res., 19:4, 828-834.
- Tamil, S., Thirunavuk, K., Prabakar S, David, E. (2014). A Review On Some Poisonous Plants And Their Medicinal Values Narayanaswamy. Journal Of Acute Disease, 85-89.
- Töngel, M.Ö., Ayan İ. (2005). Samsun İli Çayır Meralarında Yetişen Bazı Zararlı Bitkiler Ve Hayvanlar Üzerindeki Etkileri. J. Of Fac. of Agric., 20 : 84-93.

BÖLÜM 5
OKSİDATİF STRES VE TOKSİK ETKİLERİ
Dr. Öğr. Üyesi Sedat BİLGİÇ¹

¹ Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü, Adıyaman, Türkiye. sbilgic@adiyaman.edu.tr

GİRİŞ

Serbest radikaller vücudumuzda oksijen kullanımı yoluyla besinlerin enerjiye dönüştürülmesi sırasında meydana gelen yan ürünlerdir. Aynı zamanda bu radikaller kararsız bir yapıda olup kararlı hale gelmek için hücrelere saldırarak hasar oluşturabilirler. Diğer taraftan antioksidanlar ise oluşan bu zararlı radikalleri etkisiz hale getirmek suretiyle hücreleri hasardan korurlar. Bu etkisizleştirme durumunun olabilmesi için serbest radikaller ve antioksidanlar vücutta dengede olması gerekir. Eğer serbest radikal seviyesi, antioksidan seviyesinden daha fazla artar ise hücrelerde oksidatif hasar oluşur ve oluşan bu duruma oksidatif stres denir.

Oksidatif stres bir hastalık olmamakla birlikte hastalığa yol açabilecek veya hızlandırabilecek bir etkidir. Genelde koruyucu sağlık önlemleri için ciddi bir uyarı niteliğindedir. Ayrıca toksik maddelere maruziyet, zayıflamış antioksidan savunma sistemi, düzensiz yaşam şekli, aşırı yoğun egzersiz ve günlük metabolik ürünler oksidatif strese neden olabilirler.

1. OKSİDATİF STRES NEDİR?

Metabolik işlevler sırasında vücudumuz birtakım kararsız moleküller üretmektedir. Bunlar arasında en yaygın görülenleri serbest radikallerdir. Atom ya da moleküller en dış yörüngelerinde çiftleşmemiş elektron bulundurarak serbest radikalleri oluştururlar. Bu moleküller eksik elektronlu olmakla beraber kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkindirler (Turna ve ark. 2011). Aynı

zamanda oluşan bu radikaller tek elektronlarını çiftlemek için diğer moleküller ile hızla reaksiyona girme eğilimindedirler. Sonuçta onların da kimyasal yapılarını değiştirerek kararsız (reaktif) bir atom haline getirmek isterler (Ji ve Leichtweis 1997). Sağlık açısından çok tehlikeli olmalarının sebebi radikal olmayan maddelerle kolay etkileşime girebilmeleridir. Daha sonrasında onları da radikal haline getirebilir ve bir dizi zincir reaksiyonlarını başlatabilirler (Abdollahi ve ark. 2004).

Serbest radikaller ve reaktif oksijen türevleri (ROT) hücreler tarafından metabolik işlevlerin bir sonucu olarak daima üretilmektedirler (Stanković ve Radovanović 2012). Bu radikaller kontrolsüz bir şekilde üretilirlerse; nükleik asit, protein ve lipit gibi biyomolekülleri oksitler ve genetik bilginin değişmesine sebep olurlar. Aynı zamanda protein yapısını bozar, enzim aktivitesini engeller ve hücre membranının zedelenmesine yol açarlar.

Aerobik metabolizmanın fizyolojik bir ürünü olan bu radikaller, aynı zamanda sinyalizasyon, programlanmış hücre ölümü (apoptosis) ve antioksidan savunma sisteminin aktivasyonunda da rol oynarlar (Atabek ve Özdemir 2010). Ayrıca bunların; enzim aktivitesi, antibiyotik maddelerin sentezi ve birçok hastalığın patofizyolojisi gibi değişik süreçlerle ilişkileri bulunduğu tespit edilmiştir. Aşırı üretimleri durumunda nükleik asitler, proteinler ve lipitler gibi molekülleri oksitleyerek genetik bilginin (DNA) değişmesine sebep olurlar. Dolayısıyla proteinlerin yapılarındaki değişiklikler neticesinde enzim aktivitesinde kısıtlanma ve hücre membranında zedelenme meydana

gelir (Forman et al. 2010). Bilimsel çalışmalar sonucu serbest radikallerin olumsuz etkileri biyolojik moleküllerde (lipitler, proteinler ve DNA) net bir şekilde ispatlanmıştır. Bu moleküllerin etkileri sonucu proteinlerin yıkım hızlarında ve gen mutasyonlarında hızlanma ile beraber hücre membranlarında geçirgenlikte de artış olduğu tespit edilmiştir. Bu radikaller, genelde hem indirgen hem yükseltgen olarak etki etmekle beraber bazen de her iki etkiyi birlikte göstererek birçok hasara sebebiyet vermektedirler (Martinović ve ark. 2009).

Bazı durumlarda serbest radikaller ile savunma sistemlerinin kapasiteleri arasındaki dengede bir bozulma meydana gelebilir. Dolayısıyla serbest radikallerin aşırı üretimleri; hücrelerde lipit, protein, DNA, karbonhidrat ve enzimlerde hasara yol açarlar. Bunun yanı sıra bu moleküller kalsiyum metabolizmasında etkileyebilirler. Hücre içi serbest kalsiyumun kontrolsüz artışına ve sonrasında hücrenin hasar görmesine ya da hücre ölümüne yol açabilirler (Valko ve ark. 2007).

Serbest oksijen radikalleri birçok toksik etkilerinin yanı sıra vücut için gerekli olan çok sayıda fonksiyonunda gerçekleşmesini sağlamaktadırlar. Metabolik işlevlerde oksijeni kullanabilmemiz için reaktif formlara çevirmemiz gerekmektedir. Dolayısıyla aerobik solunumda kullanılmakta olan oksijenin %2-5'i bu radikallere çevrilirler. Biyokimyasal tepkimelerde oluşan serbest radikallerin en önemlileri oksijen radikalleridir (Urso ve Clarkson 2003). Kısacası moleküler oksijenin zararlı etkisi olmamakla birlikte aerobik hücre metabolizması neticesinde, serbest oksijen radikalleri oluştururlar.

2. REAKTİF OKSİJEN TÜREVLERİ

Biyolojik sistemlerde değişik fizyolojik ve patolojik işlevlerde reaktif oksijen türevleri (ROT) meydana gelmektedir. Oksijenden türeyen bu önemli radikallere ROT denilmektedir. ROT, hem serbest oksijen radikallerini hem de oksitleyici ajanlarla kolayca radikallere dönüşebilen non-radikalleri kapsamaktadır. ROT molekülleri çok yüksek reaktivite kapasitesine sahiptirler. Bunlar mitekondriyum gibi hücre organellerinde meydana gelen normal metabolizasyon, iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruziyet gibi nedenler sonucu üretilebilirler (Dokuyucu ve ark. 2014). Oksidatif stres, öncelikle kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi çok sayıda hastalıkların altyapılarında yer almaktadır (Motor ve ark. 2014). Doğada yer alan oksijen, moleküler oksijen (O_2) veya dioksijen olarak ifade edilmektedir. Metabolik işlevler sırasında oksijen; mitekondri ve hücre kompartımanlarında indirgendikten sonra ROT oluşturulur.

Metabolik olaylar sonucu oluşan başlıca ROT'lar şunlardır.

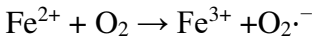
Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^{\cdot}), singlet oksijen, hipokloröz asit ($HOCl$), alkoksil (RO^{\cdot}), peroksil (ROO^{\cdot})'dir (Navarro ve Boveris 2004).

2.1. Süperoksit Radikalleri (O_2^-)

Bu radikal hücrelerde O_2 'nin bir elektron aldıktan sonra indirgenmesi neticesinde meydana gelir. Genellikle iç mitokondri zarı gibi elektron bakımından zengin ortamlarda ve ksantin oksidaz gibi flavoenzimler tarafından endojen olarak üretilirler.

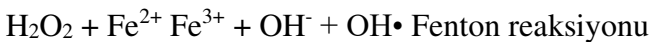


O_2^- oluşturmanın bir diğer yolu ise indirgenmiş geçiş metallere otooksidasyonudur (Valko ve ark. 2005).



2.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

H_2O_2 normalde serbest radikal kapsamında görülmediği halde ROT olarak bilinir ve serbest radikallerin üretilmesinde belirli fonksiyonlara sahiptir. Çok sayıda enzimler (ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz) hücrel kompartımanlarda iki elektronun oksijene transferi sonucu doğrudan H_2O_2 meydana getirirler. Fenton reaksiyonu ile Fe^{2+} veya geçiş metallere varlığında ve Haber-Weiss reaksiyonu ile O_2^- varlığında çok güçlü bir radikal olan hidroksil radikali ($OH\bullet$) üretilir (Jomova ve Valko 2011).



H₂O₂, yağda çözünme özelliğine sahip olduğundan üretildiği alandan uzak ve Fe²⁺ bulduran hücre membranlarında hasar meydana getirebilirler.

2.3. Hidroksil Radikalleri (OH•)

OH• radikali oldukça reaktif olan bir radikaldır ve 10⁻⁹ saniyelik kısacık bir yarılanma ömrüne sahiptir. Dolayısıyla çok güçlü bir ROT kapasitesi bulunmaktadır (Ayala ve ark. 2014). Aynı zamanda bu radikal, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu neticesinde H₂O₂ ile üretilebilir. Üretildiği alanda değişik moleküllerden (tiyol ve yağ asiti) bir proton kopararak yeni radikaller meydana getirebilir. Dolayısıyla bulunduğu hücrede çeşitli hasarlar oluşturabilir (Yin ve ark. 2011).

ROT üretiminde ekzojen ve endojen kaynaklar şunlardır.

2.4. Ekzojen Kaynaklar

Bu kaynakların başlıcaları şunlardır. Hava kirleticiler, doğal olarak zararlı gazlar (ozon, oksijen), iyonize ve non-iyonize radyasyon, ilaçlar, alkol, patojenik bakteri ve virüsler.

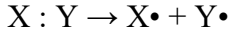
2.5. Endojen Kaynaklar

Bu kaynaklar genellikle biyolojik sistemlerdeki metabolik olayları kapsamaktadır. Mitokondriyal, endoplazmik ve nükleer elektron transport sistemlerinde (Sitokrom P-450), peroksizomlarda, monosit ve

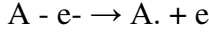
nötrofillerin fagositozu gibi metabolik olaylarda önemli ölçüde serbest radikaller üretilmektedir.

ROT moleküllerinin genellikle 3 yolla üretildiği bilinmektedir.

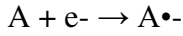
1- Kovalent bağlı olan bir molekülde, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalması kaydıyla homolitik bölünme meydana gelmesi.



- Normal bir molekülde bir elektron kaybının oluşması



- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi durumu



Yapılan bilimsel çalışmalar neticesinde ROT moleküllerinin membran lipitleri, hücre içi proteinleri ve nükleik asitleri etkilediği tespit edilmiştir. Dolayısıyla bunlar; makromoleküllerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduktan sonra hücrel hasarlara yol açabilirler (Kılınç ve Kılınç 2002).

3. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ

ROT'un hücrelere verebileceği zararı ortadan kaldırmak veya durdurmak için biyolojik sistemler tarafından geliştirilmiş olan antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır. Genel olarak endojen antioksidanlar (enzimler vb.) ve ekzojen antioksidanlar (vitaminler vb.) olarak iki grupta sınıflandırılırlar (Gupta ve ark. 2014).

3.1. Ekzojen Antioksidanlar

- Askorbik asit: OH• radikallerini temizler.
- Beta-karoten: Yağda çözünebilen radikalleri ve singlet oksijeni temizler.
- Vitamin E: Yağda çözünebilir ve zincir kırıcı etkiler gösterebilirler.

3.2. Endojen Antioksidanlar

- Albümin: Bir antioksidan olarak albümin; bakır ve Hem gruplarını bağlayabilir, ayrıca HOCl'u ortamdan temizleyebilir.
- Seruloplazmin: Bu protein bakır iyonlarını bağlayabilir ve H₂O₂ radikalini kullanarak bakırın reoksidasyonunu gerçekleştirir.
- Transferrin: Bu protein ferrik halde bulunan demir iyonlarını (Fe³⁺) bağlama kapasitesine sahiptir.
- Laktoferrin: Laktoferrin proteini ferrik halde bulunan demir iyonlarını (Fe³⁺) eğer ortamda pH değeri düşük ise bağlayabilir.
- Haptogloblin: Bir antioksidan olarak bu protein hemoglobini bağlama kapasitesine sahiptir.
- Hemopeksin: Hemopeksin proteini ortamda bulunan Hem gruplarını bağlama kapasitesine sahiptir.
- Bilirübin: Bilirübin ortamda bulunan peroksil radikallerini temizleyebilir.
- Glikoz: Glikoz ortamdaki OH• radikallerini temizleme kapasitesine sahiptir.

- Ürat: Ürat ortamdaki radikalleri temizleme ve metalleri bağlama kapasitesine sahiptir.
- Melatonin: Melatonin bulunduğu ortamdaki OH• radikallerini temizleyebilir.
- Mukus: Mukus ortamdaki OH• radikallerini temizleyebilir.

Hücrelerdeki oksitlenebilecek olan maddelerden; protein, lipit, karbonhidrat ve DNA'nın oksidasyonunu önleyebilmek için kullanılan maddelere antioksidanlar denir. Oluşturulan bu sistem ise antioksidan savunma sistemi olarak adlandırılmaktadır. Bu sistemler, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese karşı şu mekanizmaları bulundurmaktadır.

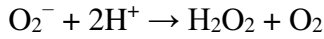
- 1-Önleyici mekanizmalar,
- 2-Onarıcı mekanizmalar
- 3-Fiziksel savunma mekanizmaları

Savunma sisteminde kullanılan antioksidanlar genellikle moleküllerin oksidasyonunu yavaşlatma veya önleme kapasitelerine sahiptirler. Ayrıca bu moleküller, serbest radikallerin ürettiği ara ürünleri temizleyerek zincir reaksiyonları sonlandırabilirler. Aynı zamanda kendileri de okside edilerek diğer oksidasyon reaksiyonlarının inhibisyonu sağlanmış olur. Dolayısıyla antioksidan savunma mekanizması toksik radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak ve dengelemek için kullanılırlar. Bu sistem enzimatik olan antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

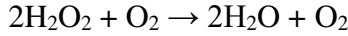
3.3. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), sitokrom oksidaz ve paraoksonaz gibi enzimler.

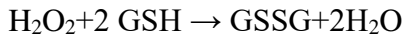
- **SOD:** Bu antioksidan enzim ortamdaki O_2^- radikallerini temizleme kapasitesine sahiptir.



- **CAT:** Bu antioksidan enzim ortamda bulunan H_2O_2 radikalleri eğer yüksek konsantrasyonda ise ortamdan uzaklaştırabilir.



- **GSH-Px:** Bu antioksidan enzim ortamda bulunan H_2O_2 radikalleri eğer düşük konsantrasyonda ise ortamdan uzaklaştırabilir.



- **Sitokrom oksidaz:** Bu enzim oksijenin suya indirgenmesi sırasında aktif oksijenin ortama salınımını engelleyebilir. Bununla beraber ROT'un (H_2O_2 , OH^\bullet , O_2^-) oluşumunu engelleyebilir.

3.4. Non-Enzimatik Antioksidanlar

A vitamini (karotenoid), E vitamini (α -tokoferol), C vitamini (askorbik asit), retinol, bilirubin, ürik asit, indirgenmiş glutatyon, tioller, koenzim Q10, stres proteinleri, albumin, transport proteinleri.

Toksik etkili serbest radikaller antioksidan savunma mekanizması tarafından nötralize edilirler. Antioksidatif kapasiteli moleküller, oksidatif hasara karşı dokuların savunmasında önemli rolleri bulunmaktadır. Ayrıca antioksidan savunma mekanizması, serbest radikalleri dolaşımda önemli ölçüde kontrol altında tutarak hücre hasarında azaltabilmektedir. Organizmalarda bu zararlı radikallerin oluşum hızı ile bunların temizlenme hızı bir denge içerisinde yürütülmektedir. Bu durum oksidatif denge olarak bilinmektedir. Eğer organizmalarda oksidatif denge sağlanırsa organizma, serbest radikallerin oluşturduğu zararlardan etkilenmemektedir.

3.5. Antioksidanların Etki Mekanizmaları

1. Antioksidanlar buldukları ortamlarda oksijeni uzaklaştırabilirler veya lokal olarak buldukları yerlerde konsantrasyonunu azaltabilirler.
2. Antioksidanlar katalitik metal iyonları buldukları yerlerden uzaklaştırabilirler.
3. Antioksidanlar buldukları yerlerde $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 gibi önemli fonksiyonları bulunan ROT'u ortamdan temizleyebilirler veya daha az zarar veren moleküllere dönüştürebilirler.

4. Antioksidanlar bu radikallerin oluşturabilecekleri zararlara neden olabilecek zincirleme reaksiyonların başlamasını engelleyebilirler.

5. Antioksidanlar ROT'un oluşturabileceği zararları tamir edici etkiler sergileyebilirler.

4. OKSİDATİF STRESİN HÜCRESEL YAPILAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile enzimatik ve non-enzimatik antioksidan savunma sistemleri arasında bir denge bulunmaktadır. Diğer bir ifade ile bu sistemlerde oluşan serbest radikaller ile bunları temizleme kapasitesine sahip antioksidanlar arasında var olan dengenin bozulmasına oksidatif stres denir. Eğer mevcut denge serbest radikaller lehine bozulur ise oksidatif stres meydana gelir. Bu stres durumu ise çok sayıda patolojik problemlere neden olabilir (Kahraman ve ark. 2003). Yapılan çalışmalar neticesinde oksidatif stresin doğal bir süreç olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum, oksijen alan bütün canlılarda, değişik basamaklarda meydana geldiği görülmektedir. Organizmalar, oluşan bu stresi kontrol edebilmek için kendilerine özgü mekanizmalar geliştirmişlerdir. Oluşturulan kontrol mekanizmalarının yetersiz kalması oksidatif hasar yol açabilir.

Hücrelerin canlılıklarını sürdürebilmeleri için belirli bir düzeyde serbest radikale ihtiyaç duydukları bilimsel çalışmalarla tespit edilmiştir. Diğer taraftan aşırı ROT üretimi hücrelerde çok sayıda toksik etkiye sebep olmaktadır (Bouzid ve ark. 2015). Son zamanlarda

yapılmış bazı çalışmalarda hücrelerin faaliyetlerini sürdürebilmeleri için belirli düzeyde protein ve lipit oksidasyonunun faydalı olduğu ‘pozitif oksidatif stres’ terimi ile ifade edilmektedir (Yan 2014). Dolayısıyla oksidasyon ürünleri belirli düzeyde oksidatif stresin bir neticesi olarak ortaya çıkmakla beraber oksidatif hasarın ve hücre ölümlerinin genel sebepleri arasında yer almaktadır.

Değişik sebeplerle hücre içerisinde ROT’un artışı kaydedilirse veya antioksidanların bu radikallerle başedemeyecek derecede azalması söz konusu ise oksidatif dengede bir bozulma meydana gelir (Sies 1991). ROT miktarında meydana gelen bu artış neticesinde hücrelerin membranlarında hasarlar, hücre içi proteinlerin yapıları ve fonksiyonlarında bozulmalar oluşabilir. Aynı zamanda DNA’da değişik boyutlarda yapısal hasarlar oluşturarak hücresel birtakım zedelenmelere neden olabilirler.

4.1. Oksidatif Stresin Değerlendirilme Yöntemleri

Değişik ölçüm metodları ile oksidatif stres değerlendirilebilir.

1. Serbest radikallerin seviyelerini değerlendirmek.
2. Enzimatik antioksidanların aktivasyonu değerlendirmek.
3. Serbest radikal üretimi nedeniyle meydana gelen lipit, protein ve DNA moleküllerinin hasarını değerlendirmek.

4.2. Oksidatif Stresin Hücresel Lipit Yapıları Üzerine Etkisi ve Lipit Peroksidasyonu

ROT hasarına karşı lipitler çok hassas yapıdadırlar. Dolayısıyla oksidatif stresin asıl değerlendirme metodlarından biride hücre membranındaki lipit peroksidasyon düzeyinin belirlenmesidir. Lipitler peroksidasyon durumunda çeşitli oksidatif ürünlere ayrışırlar. Bunlar arasında lipit hidroperoksidaz (konjuge çift bağlar), melondialdehit (MDA), ekshale edilen pentan, heksan ve ethan bulunmaktadır. En sık başvuru oksidatif stres parametreleri konjuge çift bağlar (konjuge dien) ve MDA ölçümüdür. Bunun yanı sıra sıkça kullanılan parametreler arasında thiobarbiturik asit ve thiobarbiturik reaktif türevleride (TBARS) yer almaktadır (Cubrilo ve ark. 2011).

ROT lipit peroksidasyonunu başlatabilmek için biyolojik membranlarda yer alan poliansatüre yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonuna neden olur. Bu radikaller arasında en fazla reaktiviteye sahip molekül $\text{OH}\cdot$ radikalidir. Bununda Fenton veya Haber Weiss reaksiyonu ile meydana geldiği tespit edilmiştir. Asıl süreç fazla reaktif olan radikallerin, hücrelerin membranlarında yer alan PUFA'yı etkilemesi sonucu bir hidrojen atomunu metilen gruptan ($-\text{CH}_2\cdot$) kopartmasıyla başlayabilir. Hidrojen atomu tek bir elektrona sahip olduğundan metilen gruptan bir elektron kopması neticesinde karbon üzerinde eşleşmemiş bir elektron kalır.

Yağ asitlerinde yer alan çift bağlar, kendilerine komşu karbonlar ile hidrojenler arasındaki bağları (C-H) zayıflatabilirler. Böylece

hidrojenlerin koparılması işlemlerini de kolaylaştırmış olurlar (Gutteridge 1995). Dolayısıyla hücrelerin membran lipidlerindeki PUFA zincirlerinin, peroksidasyona daha çok duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Bir sonraki aşamada hidrojen kaybeden yağ asiti molekülleri yeniden düzenlenirler ve konjuge dien yapılarını meydana getirirler. Üretilen konjuge dien yapıları oksijenle birleştikten sonra lipid peroksil radikallerine (LOO•) dönüşüm gerçekleşir. Neticede oluşturulan bu peroksil radikalleri diğer yağ asitlerinden hidrojen koparabilirler ve zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarında başlatabilirler (Girotti 1998). Lipit peroksidasyon reaksiyonları neticesinde lipit peroksit, siklik peroksit ve siklik endoperoksit gibi peroksitler meydana gelirler. Reaksiyon sonunda son ürünler olarak malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal (HNE) ve hegzenal isimli aldehitlere dönüşürler (Esterbauer ve ark. 1991). Reaksiyonların olduğu ortama bir antioksidan eklenince membranlarda oluşan zincirleme peroksidasyon reaksiyonları sonlanabilir. Eğer ortamda antioksidanlar yok ise peroksil radikalleri aralarında kovalent bağ meydana getirerek membranların yapılarını bozabilirler. Dolayısıyla membranlarda da hasar oluşturulmaya elverişli durumlar oluşur. Biyolojik membranlarda oluşturulan bu peroksidasyon reaksiyonları neticesinde; membranların akışkanlıklarında bozulmalar, membranların potansiyellerinde azalmalar, mebranların H⁺ ve diğer iyonlara karşı geçirgenliklerde artışa neden olurlar. Ayrıca membranlarda rüptür gelişmesine ve organellerin içeriklerinin sitoplazmaya aktarılmasına yol açarlar. Dolayısıyla bu durum hücrelerde hasara ve ölüme neden olabilir (Catalá 2006).

Bütün bu peroksidasyon reaksiyonları neticesinde lipid hidroperoksitleri, aldehitler ve TBARS (ThioBarbituric Acid Reactive Substances) meydana getirilirler. Ayrıca bunlar MDA'nın eşdeğerleri olarak kabul edilirler ve spektrofotometrik, florometrik metotlarla dokuda veya vücut sıvılarında ölçümleri gerçekleştirilebilirler (Esterbauer ve Cheeseman 1990).

4.3. Oksidatif Stresin Hücresel Protein Yapılar Üzerine Etkisi

ROT'lar yaptığı değişiklikler neticesinde proteinlerde karbonil gruplarının oluşumuna yol açarlar. Karbonil grupların seviyesi oksidatif stresi belirlemede önemli bir göstergedir. Dolayısıyla proteinlerde oksidatif stresin oluşturduğu zararın en belirgin göstergesi karbonil miktarının ölçümüdür.

Oksidatif stres neticesinde meydana gelen radikaller hücre içi proteinlerde birtakım geri-dönüşümlü veya geri-dönüşümsüz olarak oksidatif değişikliklere ve hasarlara neden olurlar (Rao ve Moller 2011). Protein yapıların yan zincirlerinde (prolin, arginin, lizin ve treonin) hücre içi oksidasyonlarda karbonil grupları meydana gelirler. Bununla beraber α -amidasyon yolağı ve glutamil yan zincirlerin oksidasyonu neticesinde proteinlerin parçalanması vasıtasıyla da protein karbonil yapılar meydana gelebilirler.

Ayrıca yan zincirlerdeki sistein, histidin ve lizin amino asitlerin kalıntıları, lipidlerin peroksidasyonları neticesinde üretilen MDA, HNE gibi aldehitler, indirgeyici şekerler vasıtasıyla üretilen ketoamin,

ketoaldehit gibi karbonil türevleri ve proteinlerde lizin kalıntılarının oksidasyon ürünleri vasıtasıyla sekonder reaksiyon geçirmeleri proteinlerde karbonil gruplarını meydana getirilebilirler (Dalle-Donne ve ark. 2003). Ayrıca oksidatif stres hücrelerin iskeletlerini meydana getiren proteinlerde ve enzimlerde birtakım yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara neden olurlar. Bu değişiklikler içerisinde protein karbonilasyonu geri-dönüşümü olmayan bir modifikasyon olarak kabul edilmektedir. Ancak sisteinlerde olan değişimler ise geri-dönüşümlü olanlar arasında kabul görmektedir (Prokai ve ark. 2007). Dolayısıyla bu değişimler çok sayıda hastalığın altyapısının oluşmasında görev almaktadırlar.

Protein karbonil türevleri oksidatif stres neticesinde meydana getirilen protein oksidasyonunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda bu gösterge değişik hastalıklar neticesinde meydana gelen oksidatif stres seviyesinde tespit etmek için kullanılabilir. Ölçüm yöntemleri genellikle karbonil grupların 2,4-Dinitrofenilhidrazin (DNPH) ve türevi dinitrofenol (DNP) üretimine dayalı olarak yapılmaktadır. Üretilen son ürünler yaygın olarak spektrofotometrik, ELİSA ve Western Blotting gibi ölçüm yöntemleri ile tespit edilmektedir. Oksidatif stres seviyelerini tespit ederken protein karbonil türevlerinin lipit peroksidasyon ürünleri ile kıyaslandığında daha avantajlı oldukları görülmektedir. Bunun nedeni daha erken oluşmaları ve daha stabil olmalarıdır. Dolayısıyla yarılanma ömrü dakikalarla sınırlı ve çok kısa olan lipit peroksidasyon ürünlerine kıyasla çok daha avantajlı durumdadırlar (Levine ve ark. 1990).

4.4. Oksidatif Stres ve DNA Hasarı

ROT'lar neden oldukları değişiklikler sonucu DNA moleküllerinde de çok sayıda hasarlara yol açmaktadırlar. Bunlar arasında; zincirlerde kırılmalar, proteinlerin oluşturduğu bağlarda çeşitli hasarlar ve temel yapılarda bozulmalar yer almaktadır. DNA'da meydana gelen zararı tespit etmek için değişik göstergeler kullanılmaktadır. Bu göstergeler içerisinde en çok başvurulanı nükleotid 8-hidroksi-2-deoxiguanozin (8-OHdG) belirteçdir.

Oksidatif stresin DNA'da oluşturduğu hasar karsinogenezis gibi çok sayıda hastalığın alt yapılarında çok ciddi payı olduğu kabul edilmektedir. Oldukça reaktif olan OH• radikalleri diğer moleküllerde yaptığı gibi DNA bazlarında da çift bağlara H atomu ekleyebilir. Ayrıca bu radikal, 2-deoksiribozun C-H bağlarından ve timindeki metil gruplarından H atomu çıkarmak yoluyla DNA molekülü ile reaksiyon gerçekleştirebilir (Breen ve Murphy 1995).

Aynı zamanda OH• radikalleri, DNA'da bulunan şeker kalıntılarından H atomu koparma yoluyla şeker modifikasyonlarına ve zincir kırılmalarına sebep olabilirler. Dolayısıyla hücrelerin çeşitli serbest radikallere ve oksidan maddelere maruziyeti sonucu replikasyonda ve transkripsiyonda olumsuz etkiler meydana gelebilir. Bu durum DNA tamir mekanizmalarında da baskılanmaya yol açıp DNA'da çeşitli hasarlar meydana getirebilir (Hu ve ark. 1995).

Oksidatif stresin DNA’da gerçekleştirdiği hasarda en ciddi patolojik aşamanın karsinogenezis olduğu kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra oksidatif hasarın karsinogenezisin her evresinde ve malign dđnüşümünde çok belirgin fonksiyonları olduğu bilinmektedir. Oksidatif stresin DNA’da oluşturduğu hasarın en önemli belirteci olarak artmış 8-OH-dG (8-hidroksiguanin) düzeylerine bakılmaktadır (Hardie ve ark. 2000).

4.5. Oksidatif Stresin Diğer İndirek Belirteçleri

Bugüne kadar oksidatif stres hakkında yapılmış olan bilimsel araştırmalarda genellikle protein, lipit ve DNA yapısında meydana gelen bozulmalar incelenmiştir. Bunların dışında dolaylı şekillerde oksidatif stresi tespit etmek için başvurulan göstergelerde bulunmaktadır.

4.6. Kreatin Kinaz (CK) ve Myoglobin

Oksidatif stresin kaslarda oluşturduğu hasarın indirek göstergelerinden biridir. Bunun nedenleri arasında lipit peroksidasyonunun hücre membranında oluşturduğu hasarda yer almaktadır.

4.7. Antioksidanların Ölçümü

1. Antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GSH-Px) aktivitelerini belirlemek.
2. Antioksidan vitaminlerin (A, C, E) miktarlarını tespit etmek.

3. Oksidatif stresi belirlemek için sıklıkla kullanılan diğer antioksidanların (tiol proteinler (GSH, GSSH), ürik asit, allatoin) seviyelerini belirlemek.
4. Total antioksidan kapasiteyi (TAC) tespit etmek.

5. SONUÇ

Oksidatif stres, patolojik bir durum olup hücrel metabolizma vasıtasıyla meydana gelmektedir. Ayrıca bütün aerobik hücrelerde görülebilir ve ROT üretimi ile sonuçlanmaktadır. ROT'un değişik etkenler vasıtasıyla aşırı üretimi gerçekleştirilebilir veya antioksidan sistemlerin yetersiz kalması sebebiyle detoksifikasyonlarda yavaşlamaya yol açabilir. Dolayısıyla bu radikallerin birikimleri; lipitlerde, proteinlerde ve DNA'da çeşitli modifikasyonlara ve hasarlara neden olmaktadır.

ROT, kan içerisinde dolaşarak tüm organlara ve dokulara ulaşabilir. Bunun yanı sıra ROT hücrelerde saldırıp tüm vücutta çeşitli toksik etkiler ve hasarlar oluşturabilirler. ROT'un meydana getirdiği problemler arasında; erken yaşlanma, tromboz oluşumu, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar, kronik enfeksiyonlar (artrit, alerji), karaciğer, böbrek ve akciğer hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar (parkinson, alzheimer) ve kanser hastalıkları da yer almaktadır.

Ayrıca bu serbest radikaller hücre içi ve dışı bileşenlere saldırarak hücrelerin çeşitli fonksiyonlarına hasar verebilirler. Dolayısıyla

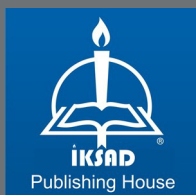
bunların üretimleri ve aktiviteleri kontrol altında tutulması gerekmektedir. Bununla beraber bu reaktif türlerin ve reaksiyon mekanizmalarının bilinmesi, kontrol altına tutulabilmeleri için oldukça gereklidir.

KAYNAKÇA

- Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., Rezaiee, A. (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Medical Science Monitor*, 10 (6), 141-147.
- Atabek, H. Ç., Özdemir, F. (2010). C vitamini katkısının egzersiz performansına etkisi. *BESBD*, 5 (2), 60-69.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*, 360438.
- Bouزيد, M. A., Filaire, E., McCall, A., Fabre, C. (2015). Radical oxygen species, exercise and aging: An Update. *Sports Med*, 45 (9), 1245-1261.
- Breen, A. P., Murphy, J. A. (1995). Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med*, 18, 1033-1077.
- Catalá, A. (2006). An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol*, 38, 1482-1495.
- Cubriilo, D., Djordjevic, D., Zivkovic, V., Djuric, D., Blagojevic, D., Spasic, M. et al. (2011). Oxidative stress and nitrite dynamics under maximal load in elite athletes: relation to sport type. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 355 (1-2), 273-279.
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarini, D., et al. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta*, 329, 23-38.
- Dokuyucu, R., Karateke, A., Gokce, H., et al. (2014). Antioxidant effects of erdosteine and lipolic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 183, 23-27.
- Esterbauer, H., Cheeseman, K. H. (1990). Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol*, 186, 407-421.
- Esterbauer, H., Schaur, R. J., Zollner H. (1991). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*, 11, 81-128.

- Forman, H. J., Maiorino, M., Ursini, F. (2010). Signaling functions of reactive oxygen species. *Biochemistry*, 49 (5), 835-842.
- Girotti, A. W. (1998). Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res*, 39, 1529-1542.
- Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., et al. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 4405-4409.
- Gutteridge, J. M. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 41, 1819-1828.
- Hardie, L. J., Briggs, J. A., Davidson, L. A., et al. (2000). The effect of hOGG1 and glutathione peroxidase I genotypes and 3p chromosomal loss on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in lung cancer. *Carcinogenesis*, 21, 167-172.
- Hu, J. J., Dubin, N., Kurland, D., Ma, B. L., Roush, G. C. (1995). The effects of hydrogen peroxide on DNA repair activities. *Mutat Res*, 336, 193-201.
- Ji, L. L., Leichtweis, S. (1997). Exercise and oxidative stress: sources of free radicals and their impact on antioxidant systems. *Age*, 20 (2), 91-106.
- Jomova, K., Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283, 65-87.
- Kahraman, A., Çakar, H., Vurmaz, A., Gürsoy, F., Koçak, S., Serteser, M. (2003). Ağır egzersizin oksidatif stres üzerindeki etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 4 (2).
- Kılınç, K., Kılınç, A. (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33, 110-118.
- Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C.N., et al. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*, 186, 464-478.
- Martinović, J., Dopsaj, V., Kotur Stevuljević, J., Nešić, G. (2009). The physiological significance of oxidative stress in elite volleyball players. In V. Koprivica and I. Juhas (Eds.), 365-369.
- Motor, S., Ozturk, S., Ozcan, O., et al. (2014). Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in patients with alopecia areata. *Int J Clin Exp Med*, 7, 1089-1093.

- Navarro, A., Boveris, A. (2004). Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287, 1244-1249.
- Prokai, L., Yan, L. J., Vera-Serrano, J. L., et al. (2007). Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria. *J Mass Spectrom*, 42, 1583-1589.
- Rao, R. S., Moller, I. M. (2011). Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. *Proteomics*, 11, 4166-4173.
- Sies, H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*, 91, 31-38.
- Stanković, M., Radovanović, D. (2012). Oxidative stress and physical activity. *Sportlogia*, 8 (1), 1-11.
- Turna, G., Kılıç, N., Sarı, Z. Y. S. (2011). Ehrlich asit solid tümör modeli oluşturulmuş farelerde thymus sipyleus ve taurinin karaciğer MDA, GSH, AOPP düzeylerine ve SOD aktivitesine etkileri. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 31 (5), 1153-1159.
- Urso, M. L., Clarkson, P. M. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189 (1-2), 41-54.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39 (1), 44-84.
- Valko, M., Morris, H., Cronin, M. T. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 12, 1161-1208.
- Yan, L. J. (2014) Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox biology*, 2, 165-169.
- Yin, H., Xu, L., Porter, N. A. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev*, 111, 5944-5972.



ISBN: 978-625-7897-42-6