

# ÖNLİSANS TOKSİKOLOJİ III

EDİTÖR

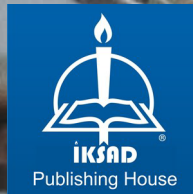
Dr. Öğr. Üye. İbrahim AKTAŞ

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet TEPE

Ar. Gör. Çiğdem DEMİRCİ



# ÖNLİSANS TOKSİKOLOJİ III

## EDİTÖR

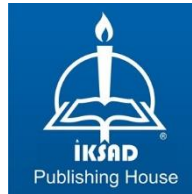
Dr. Öğr. Üye. İbrahim AKTAŞ

## YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet TEPE

Arş. Gör. Çiğdem DEMİRCİ



Copyright © 2021 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 – 2021©

**ISBN: 978-625-7562-83-6**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
September / 2021  
Ankara / Turkey  
Size = 16 x 24 cm

## ÖNSÖZ

Bu kitap ön lisans programlarında eksikliği olan Toksikoloji dersinin kaynak eksikliğini gidermek amacıyla yazılmıştır. Kitapta konu edinilen; İmmuno Toksikoloji, Genetik Toksikoloji ve Anestezi kaynaklı toksikoloji konusunda bilgilendirme ve yeni açılımlar kazandırma amaçlanmıştır. Bu kitap yukarıda konu edilen 3 konuda öğrencileri ve onlar aracılığıyla topluma farklı bir yaklaşım sunmaktadır. Bu kitabın önlisans Toksikoloji dersi veren saygı değer hocalara ve zehir bilimi alanında eğitim gören öğrencilere faydalı bir kaynak olmasını temenni ediyoruz.

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ

## TEŞEKKÜR

Beni kitap yazmaya cesaretlendiren ve ayrıca kitabın hazırlanmasında emeği geçen İKSAD Publishing House yönetim kuruluna ve çalışanlarına da teşekkür ederim.

**Editör**

**İbrahim AKTAŞ**

**Ankara-2021**

**İÇİNDEKİLER**

ÖNSÖZ.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii

**BÖLÜM 1****İMMUNO TOKSİKOLOJİ**

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ <sup>1</sup> .....	9
GİRİŞ .....	11
1. ANTİJENLER.....	12
1.2. Parçalı Çekirdekli Akyuvarlar (pmnl).....	13
1.2.2. Eozonofiller .....	14
1.2.3. Bazofiller .....	14
1.3. Mast Hücreleri.....	14
1.4. Makrofajlar .....	14
1.5. Adhesinler .....	15
1.6. Lenfoid Doku .....	15
1.7. Antikora Bağımlı Lenfositler .....	16
1.7.1. T-lenfositleri ve Etkinleşmeleri.....	16
1.7.2. K-hücreleri .....	16
1.7.4. Sitokinler (lenfokinler, interlökinler ve kemokinler) .....	17
1.8. Antikorlar .....	18
1.9. Antikorların görevleri.....	19
1.9.1. IgG.....	19
1.9.2. IgE.....	19
1.9.3. IgM.....	20
1.9.4. IgA.....	20
1.9.5. IgD.....	20
1.10. Komplement Sistemi .....	20

1.11. Doğal bağışıklık .....	21
1.11.1. Sitokinler .....	21
1.11.2. Fagositoz .....	21
1.11.3. Komplement Proteinleri .....	21
1.11.4. NK-hücreleri.....	22
1.12. Kazanılmış Bağışıklık .....	22
1.12.1. Antijenin Tanınması ve Tanıtılması .....	23
1.12.2. İç Antijenlere Sunulma ve Bağışıklık Cevabı .....	23
1.12.3. Dış Antijenlere Sunulma ve Bağışıklık Cevabı.....	23
2. BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN BASKILANMASI .....	24
2.1. Etkilenme Derecesi ve Tipinin Değerlendirilmesi .....	24
2.2. Özel Olmayan Savunma.....	24
2.3. Sıvısal Bağışıklık.....	25
2.4. Hücre-Aracılı Bağışıklık .....	25
2.5. Bağışıklık Sistemini Baskılanması .....	25
2.6. Enfeksiyon Hastalıklarına Direncin Kırılması .....	25
2.7. Kanser Sıklığında Artış .....	25
2.8. Otoimmünite (Oto-bağışıklık) Bozuklukları .....	26
2.9. İlaç Metabolizmasındaki Değişiklikler.....	26
3. BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN UYARILMASI .....	27
3.1. Levamisol .....	27
3.2. BCG (Bacille Calmette Guerin) .....	28
3.3. İmmünglobulinler .....	28
3.4. İnterferonlar .....	28
3.5. Eritropoietin (EPO) .....	29
3.6. Bağışıklama (İmmünizasyon).....	30
3.6.1. Aşılar .....	30
3.6.2. İmmünoglobulin .....	30

4. BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİ ETKİLEYEN MADDELER .....	31
4.1. İlaçlar .....	31
4.1.1. Genel Anestezikler .....	31
4.1.2. Yerel Anestezikler .....	31
4.1.3. Psikotrop Maddeler .....	31
4.1.4. Narkotik Ağrı Kesiciler .....	31
4.1.5. Narkotik Olmayan Ağrı Kesiciler (Aspirin vb. İlaçlar).....	31
4.1.6. Hormonlar .....	32
4.1.7. Kalp-damar ilaçları.....	33
4.1.8. Kanın Pıhtılaşmasını Etkileyen Maddeler .....	34
4.1.9. Vitaminler.....	35
4.1.10. Antibiyotikler .....	35
4.1.11. Mantar İlaçları .....	37
4.1.12. Antiviral İlaçlar .....	37
4.1.13. Çevre ve Gıda Kirleticileri .....	38
4.2. Bağışıklık Sistemini Baskılayan Diğer Maddeler .....	38
4.2.1. Metaller .....	38
4.2.2. Pestisidler .....	40
4.3. Bağışıklığı Baskı Altına Almak İçin Kullanılan İlaçlar .....	43
4.3.1. Siklosporin A.....	43
4.3.2. Takrolimus (FK 506).....	43
4.3.4. Kanser Sağaltımında Kullanılan İlaçlar.....	44
KAYNAKÇA .....	45

## BÖLÜM 2

### GENETİK TOKSİKOLOJİ

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ <sup>1</sup> .....	47
GİRİŞ .....	49
1. MUTAJENLER.....	49



1.1. Mutasyon Tipleri .....	49
1.1.1. Nokta Mutasyon .....	50
1.1.2. Klastojenez .....	50
1.1.3. Anöploidizasyon.....	50
1.2. Mutajenik Maddeler .....	51
1.2.1. Ames Testi (Salmonella-mikrozomal Testi) .....	52
2. TERATOJENLER.....	52
2.1. Teratojen Etkinin Ortaya Çıkış Şekilleri .....	53
2.1.1. Teratojenik Etki Şekilleri .....	54
2.2. Teratojeniteyi Değiştiren Faktörler .....	55
2.2.1. Tür ve Genetik Faktörler .....	55
2.2.2. Diyet .....	55
2.2.3. Annenin Durumu .....	56
2.2.4. Çevre .....	56
2.2.4. Hormonal Durum .....	56
2.2.5. Doz Alınma Süresi ve Sıklığı.....	56
2.3. Gebelikte Maddenin Farmakokinetiğini Değiştiren Fizyolojik Değişiklikler .....	56
2.4. Plesentayla Ksenebiyotiklerin BT’u ve Taşınması.....	57
2.5. Teratojenite Testleri .....	57
2.5.1. Memeliler .....	58
2.6. Teratojenik Maddeler .....	58
2.7. İnsanda Teratojenizin Önlenmesi Amacıyla Yapılan Uygulamalar ....	59
2.8. İlaçların Teratojenik Risklerine Göre Sınıflandırılması .....	60
3. KARSİNOJENLER.....	62
3.1. Gıda Zehiri (DNA etkin) Kanserojenler.....	63
3.2. Epigenetik Karsinojenler (Gen-zehiri olmayan).....	64
3.3.1. Tür ve Metabolizma Farkı .....	66

3.3.2. Genetik Eğilim .....	67
3.3.3. Doz .....	67
3.3.4. Cinsiyet ve Hormon Dengesi.....	67
3.3.5. Yaş.....	69
3.3.6. Diyet .....	69
3.3.7. Çevre Faktörleri.....	69
3.3.8. Bağışıklık Faktörler.....	69
3.4. Karsinojenite Testler .....	74
3.4.1. Yapı Etki İncelemeleri.....	74
3.4.2. Kısa Dönemli Testler.....	74
3.4.3. Orta Dönem Testler .....	75
3.4.4. Uzun Süreli Testler.....	75
3.5. Kanser Tedavi Yöntemleri .....	75
3.5.1. Primer İndüksiyon Kemoterapisi.....	75
3.5.2. Neoadjuvant Kemoterapi.....	76
3.5.3. Adjuvan Kemoterapi .....	76
KAYNAKÇA .....	77

### BÖLÜM 3

#### ANESTEZİK İLAÇLAR VE TOKSİSİTE

<b>Dr. Öğr.Üyesi. Mehmet TEPE<sup>1</sup> .....</b>	<b>79</b>
<b>Ar. Gör. Çiğdem DEMİRCİ<sup>2</sup> .....</b>	<b>79</b>
ANESTEZİK İLAÇLAR VE TOKSİSİTE .....	81
1.1. Barbitüratlar.....	81
1.2. Benzodiazepinler .....	83
1.3. Flumazenil.....	85
1.4. Propofol.....	86
1.5. Ketamin .....	88
1.6. Etomidat .....	89

2. LOKAL ANESTEZİK İLAÇLAR VE TOKSİSİTELERİ.....	90
2.1. Lokal Anestezi Uygulama Şekilleri.....	92
2.2. Klinikte Kullanılan Lokal Anestezikler ve Toksisiteleri .....	97
2.2.1. Kokain .....	97
2.2.2. Benzokain.....	97
2.2.3. Prokain .....	97
2.2.4. Tetrakain.....	98
2.2.5. Klorprokain .....	98
2.2.6. Lidokain .....	98
2.2.7. Bupivakain .....	98
2.2.8. Prilokain .....	99
2.3. Lokal Anestezik Toksisitesini Erken Fark Etmek ve Önlemek İçin Yapılması Gerekenler.....	100
3. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ.....	102
3.1. Malign Hipertermi .....	103
3.1.1. Halotan .....	105
3.1.2. İzofluran .....	106
3.1.3. Enfluran .....	106
3.1.4. Desfluran .....	106
3.1.5. Sevofluran .....	107
3.1.6. Nitröz Oksit (Azot protoksid).....	107
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>109</b>

**BÖLÜM 1**  
**İMMUNO TOKSİKOLOJİ**  
**Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü,  
Adıyaman, Türkiye. [iaktas@adiyaman.edu.tr](mailto:iaktas@adiyaman.edu.tr)



## İMMUN TOKSİKOLOJİ

İlaç veya zehirli-zararlı maddelerin bağışıklık sistemine etkilerini inceleyen toksikolojinin alt bilim dalıdır. Sağaltımda kullanılan ilaçların, çevre ve gıda kirleticileri gibi çok sayıdaki maddenin bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etkilerinin incelenmesi bu bilim dalının ilgi alanına girer.

### GİRİŞ

Bağışıklık sistemi, kemik iliği, timüs, bursa fabricus gibi birincil lenfoid organlar ile dalak, bademcikler, lenf düğümleri gibi ikincil lenfoid organlardan oluşur. Başlıca görevi canlıyı yabancı canlılara (bakteri, parazitler, mantarlar ve virüsler) karşı korumaktır. Bazı durumlarda ilaçlar ve çevre kirleticileri arasındaki etkileşimler canlı için tehlikeli (bağışıklık sisteminin baskılanması ve alerjik uyarılma gibi) olabilmektedir. Memeli canlılar karşılaştıkları yabancı maddeler ya da hastalık etkenlerine karşı kendilerini birincil veya dış (deri, mukoza, mukus) ve ikincil veya iç savunma sistemleriyle korurlar. Deri (epidermis ve dermis), solunum sistemi (mukoza, mukus, kirpiksi hareketler), sindirim sistemi (mukoza, asit, bakteri topluluğu, safra tuzları) ve ürogenital sistem (mukoza, bakteri topluluğu) gibi dış ortamla ilişkili sistemlerin yüzeylerini örten yapılar birincil savunma sistemini oluştururlar. Bu sistem vücuda yabancı etkenlere karşı bir taraftan geçiş engeli oluştururken diğer yandan da metabolik engel oluşturur. Dış savunma bariyerlerini aşarak vücuda giren yabancı maddeler iç savunma sistemleriyle etkisiz hale getirilmeye çalışılır. Bu olay 5 dönem olarak gerçekleşir:

- Antijenin makrofajlara alınışı ve işlenmesi,
- İmmün mesajın immün sistemin efektör hücreleri olan T ve B lenfositlere transferi ve onların o antijene özgü alt-birimlerinin uyarılması,
- Bu özgül lenfosit klonunun proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşması,
- Özel antikörlerin, interlökinlerin ve diğer immünite mediyatörlerinin salıverilmesi,
- Dokularda antikörlere, diğer mediyatörlere ve aktive edilmiş T hücrelerine reaksiyon oluşması.

Antijenin sataşmasına kadar o antijene özgü efektör lenfositler istirahat halindedir; antijenin sataşması ile yukardaki olaylar zinciri başlatılır. İmmünomodülatör ilaçların etkisine en duyarlı basamak, 3.basamak yani hücre proliferasyonudur. Bu nedenle antiproliferatif yani antineoplastik ilaçların bir kısmı aynı zamanda, immünosüpresif (bağışıklık baskılayıcı) tipteki en önemli baskılayıcı ilaçlardır (Kayaalp, 2012).

## 1. ANTİJENLER

Vücut için yabancı maddedir. Bir maddenin vücut için yabancı madde olarak algılanması için molekül ağırlığının >10000 çözünebilir vücutta bağışıklık sistemini uyuracak kısımlara kadar parçalanabilir olması lazımdır. İlaç, zehir gibi maddelerin molekül ağırlığı küçüktür. Bunların kendileri veya metabolitlerinin önce proteinlere (taşıyıcı protein) birleşerek antijenik bir bileşik oluştururlar. Bu haptten veya yarım- antijen diye bilinir. Molekül ağırlığı <4000 olan maddeler genellikle haptten

olarak nitelenir. Normalde antijenik olmayan penisilin vücutta çok etkin gruba penisillioik asite çevrilir. Bu ise lizin aracılığıyla proteinlere bağlanır ve böylece bağışıklık sistemi tarafından tanınır hale gelir. Antijen uyarımın şekillerine göre T-bağımlı (yumurta albümini ve koyun alyuvarları gibi), T bağımsız (lipopolisakkarit (LPS) gibi) ve süper antijenler (bakteri toksinleri gibi) üçe ayrılır (Williams, 2015).

**1.1. Aşırı Duyarlılık Tepkimeleri:** Bu kimyasal allerji ilaç allerjisi diyede bilinir. Bir maddeye 1,5-2 hafta sonra ikinci kez maruz kalınması sonucu ortaya çıkar. Vücut için son derece tehlikeli olan tepkimelerdir. Bunlar Tip I, II, III ve IV diye ayrılırlar. Bunlarda ilk üçüne antikolar sonuncusunda Tm-hücreleri aracılık eder.

## 1.2. Parçalı Çekirdekli Akyuvarlar (pmnl)

Parçalı ve düzensiz çekirdek taşımaları sebebiyle bu isimle bilinirler. Ayrıca stoplazmalarında granüler taşımaları sebebiyle granüositler diyede adlandırılırlar. Bu grupta nötrofil, eozonofil ve bazofillerde bulunur.

**1.2.1. Nötrofiller:** Bunlar asit ve bazik boyaları almadıkları için bu isimle bilinirler. Kemik iliğinde oluştuktan sonra kan dolaşımına geçerler, 12 saat sonrada dokulara göç ederler. Ömürleri birkaç gündür. Stoplazmasında iki tip granül vardır. Birincil granüllerde miyeloperoksidaz, lizozim gibi bakterileri eriten elastaz gibi proteinleri ayrıştıran katepsin gibi hidrolitik enzimler defeksin gibi proteinler, ikincil granüllerde kollejenaz, lizozim gibi enzimler, laktoferin gibi demiri bağlayan proteinler bulunur. Nötrofiller yabancı cisimi yutarak



parçalarlar burada lizozomal enzimler ve hücre solunumu sırasında hipoklorit iyonlar rol oynar. Bunlar vücudun ilk savunma hattını oluştururlar. Birkaç fagositozdan sonra ölürlür. Çok sayıda madde salgılayarak yangının gelişmesinde rol oynarlar.

**1.2.2. Eozonofiller:** Bu hücrelerin stoplazmasının eozinle (asidik boya) ile boyanması sebebiyle bu isimle bilinir. Tam olgunlaşmadan kemik iliğini geçip dalağa geçerek burada olgunlaşırlar. Özellikle deri ve mukozaya yerleşirler. Fagositoz yapabilirler ve sahip oldukları enzimler aracılığında özellikle parazitlerle mücadelede son derece önemlidir. Hücre zarında fazla miktarda lizofosfolipaz bulunur. Peroksidaz aracılığında hidrobromid iyonu açığa çıkar ve bakteriyi öldürür.

**1.2.3. Bazofiller:** Stoplazmik granülleri bazik boyalarla (hemotoksilen) boyanması sebebiyle bu isimle bilinirler. Fagositoz yetenekleri yoktur. Fazla miktarda histamin içerirler.

**1.3. Mast Hücreleri:** Bazofillerin dokulardaki analoglarıdır. Yuvarlak çekirdekli stoplazma granülleri daha fazla büyük hücrelerdir.

**1.4. Makrofajlar:** Bunlar tek çekirdekli hücrelerdir. Kemik iliğinden köken alırlar. Önce monositler şekillenirler buradan ayrılarak kana geçip 3 gün kaldıktan sonra dokulara yerleşip olgun makrofaj olarak dokulara yerleşirler. Bunlar uzun ömürlü olup 100 gün yaşarlar. Dokularda buldukları yere göre isim alırlar. Beyinde bulunanlar mikroglia, bağ dokusunda histosit, böbrektekiler mezonglial makrofajlar, karaciğerdekiler kupffer, kemik iliğindeki osteoklast gibi. Fonksiyon olarak; mikroorganizmalar, yabancı parçacıklar, vücuttaki hasta ve hücre

artıklarını yutarak vücuttan uzaklaştırırlar. Dolaşıma giren mikroorganizmalar büyük ölçüde karaciğer ve dalaktaki makrofajlar tarafından yakalanırlar. Vücuda ilk kez giren yabancı maddeleri hücre içinde işleyerek bağışıklık sistemine sunarlar. Bağışıklığın çeşitli safhalarında görev yapan 100'den fazla protein sentezlenir. Öldürücülükleri nitrikoksit sentaz aracılığıyla ortaya çıkan nitrik oksitten (NO) ileri gelir. NO'nun hücre-zehiri veya hücre üremesini durdurucu etkisi vardır. Tümör hücreleri, mikroorganizmalar ve parazitlere karşı son derece önem arzederler. Katepsin, defensin gibi proteinler mikroorganizmaların öldürülmesinde yardımcı olurlar. IgE aracılığında hedef hücrelerle temas kurduklarında hedefi hücre dışındada öldürebilirler.

**1.5. Adhesinler:** Bunlar özellikle akyuvarlar olmak üzere vücuttaki tüm hücrelerin birbiriyle temasını kontrol ederler. İntegrinler, selektinler, adresinler gibi tipleri vardır. İntegrinler akyuvarların bağ dokudaki lifli matriks proteinine bağlanmasını sağlarlar. Selektinler, akyuvarlar ve endotel hücrelerde bulunurlar.

**1.6. Lenfoid Doku:** Bağışıklık veya allerji (ilaç allerjisi gibi) görev yapan bu sistemdir. Allerji veya bulaşıcı hastalık etkenleri vücuda herhangi bir noktadan girebildiklerinden lenfatik sistemin doku ve organları her tarafa dağılmıştır. Bunlar timüs ve kemik iliğinde yapılırlar. Timus ve kemik iliğini terk eden hücreler lenf bezleri, dalak ve bademcikler gibi ikincil lenfoid organlarda kalırlar. Sonra kalın endotelli venül adı verilen özel damarlar aracılığında kan dolaşımını terk ederler.

T-hücreleri lenf foleküllerinin germinal merkezleri gibi bölgelerde antikör üreten plazma hücrelerine dönüşürler.

**1.7. Antikora Bağımlı Lenfositler:** Her türlü boya maddesi ile boyanan büyük çekirdekli hücrelerdir. Hücresel bağışıklığa aracılık eden T-lenfositler, sıvısal bağışıklığa aracılık eden B-lenfositlerdir ve moleküler reseptörler bulunur. Başlıcaları; antijen reseptörleri, sitokin reseptörleri, Ig reseptörleri, komplement reseptörleri, MHC- molekülleri, selektinler ve integrinlerdir.

**1.7.1. T-lenfositleri ve Etkinleşmeleri:** Bu hücreler kemik iliğinde lenfatik kök hücrelerinden kaynaklanır. T-lenfosit ön hücresi halinde kemik iliğini terk eden hücreler timusta antijenden bağımsız şekilde olgunlaşır ve çeşitli T- hücrelerine farklılaşırlar. Hücre içinde yerleşen bakteriler (verem basili, brusella gibi) ve virüslerle de savaşır. Lenfokinler (sitokinler) diye bilinen bağışıklık sistemi ile alerjik olaylarda düzenleyici görevleri olan proteinleride salgırlar.

**1.7.2. K-hücreleri:** Antikora (IgG-1, IgG-3) bağımlı şekilde hücreleri öldürürler. Antikora bağımlı ve hücre aracılı sitotoksik (bağışıklık) tepkimelerinden sorumludurlar. İç antijenleri ve hücreleri yok ederler. K-hücrelerinin bir kısmıda antikör yapabilirler.

**1.7.3. NK-hücreleri:** Öldürücü etkinlik için daha önceden duyarlı kılınmaya ve antikora gerek göstermezler. N- ve NK-hücreler hastalık etkenlerine (bakteri ve mantar gibi) ve dokularda kendiliğinden oluşan kötü huylu hücrelere karşı savunma yaparlar. Hedef hücrelerle temas

kurduktan sonra salgıladıkları perforinler ve granzimler vasıtasıyla hücreyi tahrip ederler.

#### 1.7.4. Sitokinler (lenfokinler, interlökinler ve kemokinler):

Protein yapılı maddeler olup uyarılmış T- hücreleri olmak üzere birçok hücre türü tarafından salgılanırlar. T ve B lenfositleriyle bağışıklık sisteminin diğer faaliyetini düzenlerler. Bağışıklık sistem kaynaklı yangısel tepkimeler gibi olaylara aracılık ederler: Bağışıklık sistem dışındaki hücrelerin yenilenmesine aracılık ederler. Sitokinlerden bazıları, kıkırdak ve kemik hücrelerinin kolajen ve matris dokusunu bozan enzimleri oluşturan interlökin I'i oluşturmaktadır. Sitokin deyimi "hematopietik büyüme faktörlerini"de içine almaktadır. Bunlar, bazı hücreler tarafından az ya da çok çok özel olarak salgılanan ve büyük çoğunluğu polipeptid yapıda olan moleküllerdir. Bu immün sistem modülatörleri yani sitokinler kendi aralarında da birbirlerine uyarımlar göndermektedirler. Bu uyarımlardan bazıları sitokinlerin birbirleriyle teması sonucu oluşmakta, diğerleri ise hücreler tarafından salgılanan ve kanda dolaşan özel ulaklar tarafından sağlanmaktadır (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

- **İnterlökinler:** Lenfositlerle diğer bağışıklık sistemi arasındaki ilişkiyi düzenlerler.
- **Kemokinler:** Yangı olayında görev yapan ve kimyasal cezbedici özellikteki sitokinlerdir.
- **Monokinler:** Monositlerden salgılananlar.
- **Çoğalma faktörleri:** Hücrelerin çoğalmasını uyarırlar.
- **İnterferonlar:** Virüslere karşı etkilidirler.

- **Tümör nekroz faktörü:** Hücre zehiri olarak etkiyen sitokinlerdir.

**1.7.4.1. IL-1 $\alpha$  ve  $\beta$  (lenfosit etkinleştirici faktör):** Başlıca doku makrofajları (alveoler ve peritoneal makrofajlar, kupffer hücreleri, sinoviyal hücreler).

**1.7.4.2. Kemokinler:** Akyuvarlar ve diğer bağışıklık sistemi hücrelerinin kemotaksisini uyarırlar. Akyuvarların yangı bölgesine çekilmesi ve yangının oluşması ve devamında önemli görevler yaparlar.  $\alpha$ - (CXC) ve  $\beta$ -kemokinler (CC) diye iki gruba ayrılırlar. CXC ler içinde en iyi bilineni IL-8 dir.

**1.7.4.3. B-hücreleri:** B-hücreleri kemik iliğindeki kök hücrelerinden kaynaklanır. B-hücrelerinin yüzeyinde belli bir antijeni tanıyan reseptörler ve antikorlar bulunur. Antijenik uyarıyı takiben B-hücrelerinin çok azı bellek B- hücrelerine (Bm-hücreleri) dönüşürler, bunlar ileride ikinci bir antijen sataşması olduğunda onu tanıyıp kısa sürede çoğalarak IgM salgırlar.

**1.8. Antikorlar:** B-hücresi antijenle karşılaşmadan önce büyük bir çekirdeği ve az miktarda stoplazması olan hücre durumundadır. Antijenle karşılaşp etkinleşince tekrar tekrar bölünerek stoplazmasında antikor yapımını sağlayan ilerce üretim noktası ve oluşan antikorları hücre dışına götüren gelişmiş bir kanal sistemi oluşturulur. Antikorlar T- bağımlı antijenlere karşı birincil ve ikincil bağışıklıktan sorumludurlar. Birincilde çoğunlukta IgM az IgG ikincilde çok IgG az IgM vardır.

**1.9. Antikorların görevleri:** Yabancı maddenin tanınmasını sağlarlar, komplementi etkinleştirirler, makrofajlara ve diğer fagositik hücrelere yardım ederler. Bakteri, virüs ve toksin gibi yabancı maddeleri çöktürürler. Ayrıca bunlara yaklaşarak bunların hücreye bağlanmasını engellerler. IgG ve IgM tipleri genellikle plazmada bulunurlar. Antijenle birleştiklerinde komplement sistemini etkinleştirirler. Bu da yabancı hücre veya mikroorganizmaların parçalanması erimesi ile sonuçlanır. İlaç allerjisine bağlı olarak alyuvarların zarlarına tutunup antijenik özellik kazanan ilaç molekülleri serumdaki IgG'yi buraya bağlayarak alyuvarların kümeleşmeleri, çökmeleri ve parçalanmalarına yol açar. Kanda dolaşan antikor-antijen bileşiğinin komplement aracılığında alyuvarlar üzerine çökmesi de bunların parçalanmasına neden olur.

**1.9.1. IgG:** Çeşitli alt tipleri vardır. Bağışıklık yönünden en önemli protein grubunu oluştururlar. Komplement bağlama, Tip I allerji bakterisi ve virüslere etkili opsonizer görevleri vardır. En küçük Ig sınıfı olduğu için damarları kolay geçer. Doku sıvıları ve bazı mukozal yüzeylerinde bağışıklığa katılır. En çok ikincil bağışıklık cevabı sırasında üretilir. Kemik iliği, dalak ve lenf düğümlerinde fazla miktarda üretilir.

**1.9.2. IgE:** Ekseriyeti, kan ve doku sıvılarında bulunur, diğerleri mast hücreleri ve bazofilik yüzeylerde bulunur. Duyarlı kişi antijene ikinci kez maruz kaldığında antijen iki IgE molekülü ile köprü oluşturarak bağlanır, bu olay mast hücreleri ve bazofillerden etkin maddelerin (histamin, serotonin ve heparin gibi) salıverilmesine ve canlıda yerel ve sistemik tepkimelere yol açar. İlaç allerjisi ve parazitlere karşı alerjik tepkimelerde önemli Ig tipidir.

**1.9.3. IgM:** Molekül ağırlığı büyük olmasından dolayı damar dışına kolay çıkamaz. Antijenik sataşma halinde IgE'den daha önce sentezlenir. Böylece esasta birincil cevap ve bağışıklıktan sorumludur. IgM bakteri ve virüslere etkileri yanında komplementin etkinleşmesi ve çeşitli serolojik testler bakımında önemlidir. T-bağımsız antijenlere karşı üretilen en önemli Ig çeşididir.

**1.9.4. IgA:** Plazma tükrük, süt, kolostrum, ter, sindirim ve solunum salgılarında bulunur. Vücudu yerel- yüzeyel-mukozal hastalıklara karşı korumada etkilidir.

**1.9.5. IgD:** Allerjik maddelerden penisilin, insülin gibi antikor özelliği gösterdiği B-hücreleri üzerinde antijen reseptörü olarak görev yaptığı sanılmaktadır.

**1.10. Komplement Sistemi:** Antikorların etkilerini tamamlamaları nedeniyle bu adı almıştır. Pıhtılaşma proteinleri, fibrin erimesi ve kinin sistemleri ile aynı plazma proteinleri grubunda yer alır. Serumda normal olarak etkisiz şekilde ön maddeler veya ön enzimler halinde bulunur. Antijen-antikor birleşmesi sonucu dolaylı yoldan endotoksinler veya bazı poli sakkaritler tarafından doğrudan etkinleştirilen doku ve organlarda bir dizi olaya sebep olabilen maddelerdir. Komplement sistem tepkimeleri başladıktan sonra her basamakta oluşan maddeler sonrakini etkinleştirir. Olay zincirleme olarak devam eder. Genel olarak karaciğer ve makrofajlar tarafından üretilirler. Komplement etkisi ile parçalanan mast hücreleri ve bazofillerden histaminde dâhil diğer yerel hormonlar salıverilir. Canlı için istenmeyen yerel etkiler ortaya çıkar.

**1.11. Doğal bağışıklık:** Ön karşılama gerektirmez göreceli olarak düşük affinitelidir ve büyük ölçüde reaktiftir. Bağışıklık yanıtının erken evresinde etkindir. Vücut birçok hastalık etkenini daha ilk temasta tahrip edebilir. Bunlar mikroorganizmalara ilaveten, yabancı doku hücreleri, tümör hücreleri ve vücutta diğer yabancı normal olmayan hücrelere de aynı tepkiyi oluştururlar. Başlıca efektörleri; komplement, granülositler, makrofajlar/ monositler, doğal öldürücü hücreler, bazofiller ve mast hücreleridir (Erdem, 2017).

**1.11.1. Sitokinler:** Bağışıklık hücrelerine ilaveten birçok hücre tipi tarafından da oluşturulur. Sitokinler hedef hücreleri bu hücrelerin yüzeyindeki kendilerine özgü reseptörleri uyararak etkilerler. Doğal ve kazanılmış bağışıklık olaylarını düzenlerler. Hücreleri belli görevler yönünden uyaran veya baskılayan araçlar olarak görev yaparlar. Sitokinler, immün sistem hücreleri tarafından iltihap olayı sırasında sentezlenip çevrelerine salgılanan lokal etkili özel peptid veya protein yapıları iltihap araçlarıdır (Kayaalp, 2012).

**1.11.2. Fagositoz:** Nötrofiller, eizonofiller, makrofajlar ve monositler tarafından gerçekleştirilir. Mikroorganizmalar yanında asbest, silika gibi yabancı parçacıkları tanıyarak yutar ve hücre içinde tahrip ederler. Yabancı cisimciğin olduğu yere göç eder orada toplanırlar.

**1.11.3. Komplement Proteinleri:** Bu sistemin en önemli kısmıdır. Bunlar yabancı hücreler tarafından kimyasal olarak uyarıldığından ister mikroorganizmaların isterse vücudun kendi hücreleri üzerinde bulunsun herhangi bir proteine bağanabilir ve diğer komplement moleküllerinin etkinleşmesine yol açabilir. Bu moleküller üzeri komplementle kaplı



mikroorganizmaları ve yabancı cisimleri içine alarak sindiren fagositleri bölgeye çağırır. Komplement lipid yapıdaki hücre zarlarında delikler açarak bakteri ve hücreleri öldürebilir. Vücudun kendi hücrelerinde komplemanı etkisiz hale getiren proteinler olduğundan vücudun kendi hücresine zarar vermez. Sterptekok ve zatürreye sebep olan bakterilerin üzeri şeker moleküllerinden oluşan uzun zincirlerden meydana gelen kapsüllerle kaplıdır. Bu yapı komplemanın bakteriyi doğrudan etkilemesini önler.

**1.11.4. NK-hücreleri:** Salgıladıkları enzimlerle mikroorganizmalarla bulaşık hücreler ve direkt mikroorganizmalar için öldürücü olabiliyorlar.

**1.12. Kazanılmış Bağışıklık:** Antijene özgüdür, antijene maruz kalmayı gerektirir ve ön karşılama gerektirir. Çok yüksek affinite gerektirebilir. Zamanla gidrek kazanılır. Bu belli iç veya dış antijenin tanınması ve bu antijenleri tanıyan özel lenfositlerin uyarılması ve yabancı mikroorganizmaların yok edilmesi aşamalarından oluşur. Hücresel ve sıvısal bağışıklık diye iki kısımdan oluşur. Birçok mikroorganizmalar hücre içine yerleşirler. Antikor şekillenmeden önce hücrelere girmeleri yanında şekillendikten sonra onlar tarafından etkilenmezler. Antikorlar suda çözündüğü için hücre zarını geçemezler. Bağışıklık sistemi belirli hücrelerin içerisinde hastalık etkeni olduğu konusunda haberdar edilir ve bu hücreleri yok etmek için özel görev yapan hücreler harekete geçirilir (Erdem, 2017).

**1.12.1. Antijenin Tanınması ve Tanıtılması:** Vücuda giren T-bağımlı antijen önce makrofajlar, dentritik hücreler veya B- hücreleri tarafından işlenir. İlk ikisi her türlü antijeni işlerken B-hücreleri sadece tek antijeni işlerler. Hücrelerin endoplazmik retikulumunda (ER) hazırlanan bu özel moleküller hücre içinde parçalanan protein moleküllerinde antijenik peptitleri bağlarlar ve hücre yüzeyine taşırlar. Bunlar majör doku uyumu kompleksi (MHC molekülü) proteinleridir. Red nakledilen doku ve organların reddine neden olan faktördür.

**1.12.2. İç Antijenlere Sunulma ve Bağışıklık Cevabı:** Virusla bulaşık hücreler tarafından oluşturulan viral proteinler da dâhil birçok antijen iç antijen olarak nitelendirilir. Hücrenin sitozal bölmesinde bulunan proteinlerden kaynaklanan peptid parçaları sınıf I MHC moleküllerine bağlanırlar veya vücutta şekillenen, bulunan antijenleri sunarlar. Peptit hücreye girmiş bir virüs veya bakteri parçasıysa hücre zarına ulaşan peptid sınıf I MHC molekülü oradan geçen Tc- lenfosit tarafından tanınır ve ya yabancı hücreye karşı bağışıklık cevabı başlatır. T8-proteini taşıyan Tc-lenfositleri yabancı peptid parçaları taşıyan hücreleri öldürmek için programlandıklarından bazen katil hücreler diye de bilinirler.

**1.12.3. Dış Antijenlere Sunulma ve Bağışıklık Cevabı:** Mikroorganizmalar, hayvansal ve bitkisel antijenler dış antijenler diyede bilinirler. Verem basili gibi hücrenin içinde bir zarla diğer kısımlardan ayrılmış keseciklerde çoğalırlar. Kesecikler içinde ki bakteriler parçalanarak antijenik peptidler oluştururlar. Bunlar yapıldıkları ER'den söz konusu keseciklere göç eden sınıf II MHC moleküllerine bağlanırlar.

Bu yapı bağlandığı peptiti hücre yüzeyine taşır. Burada peptit yüzeyinde T4-proteini taşıyan T-hücreleri tarafından tanınır.

## 2. BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN BASKILANMASI

Bağışıklık sisteminin hasara –etkilere (baskı-uyarı)’nın neden olduğu başlıca sonuçlar şunlardır.

- Enfeksiyon hastalıklara direncin kırılması
- Kanser sıklığının artması
- Oto bağışıklık hastalıklar.
- İlaç metabolizmasında bozulma
- Ağır duyarlılık tepkimeleri

İlk dördü baskılama sonucu ise uyarılma tepkimeleri.

**2.1. Etkilenme Derecesi ve Tipinin Değerlendirilmesi:** Bağışıklık sistemindeki değişikliğin derecesinin değerlendirilmesinde genellikle normal değerden %20 sapma ölçütü olarak alınır. Örneğin antikor titresini veya lenfosit sayısında %20 azalma antijenik madde tarafından bağışıklık sisteminin baskılanması veya artma uyarısının ölçütü olarak değerlendirilir.

**2.2. Özel Olmayan Savunma:** Bu makrofajlar PMNL gibi hücreler aracılığında fagositoz hücre içi öldürücü etki kemotaksis şeklinde dikkati çeker. Antijene özel cevap değildir. Fagositleri, NK-hücreleri, sitokinler ve komplement sistemi aracılık eder.

**2.3. Sıvısal Bağışıklık:** T-bağımlı antikor cevabı, B-hücrelerinde çoğalma, antikor üretimi gibi etkiler serumda özellikle IgE ve IgM antikorlarının ölçülmesi ile (RIA, ELISA ve elektroforez gibi metotlarla) yapılır.

**2.4. Hücre-Aracılı Bağışıklık:** Gecikmiş-aşırı duyarlılık tepkimesi testleri B-ve T-hücrelerinde çoğalma-farklılaşma lenfosit etkinleşme testleri monosit- makrofaj testleri, nötrofil görev testleri bunlardandır.

**2.5. Bağışıklık Sistemini Baskılanması:** Bu durum esasta birincil ve ikincil lenfoit organlarda hasarın göstergesi olarak dikkati çeker. Bir maddenin bağışıklık sistemine etkisinin değerlendirilmesinde dozu ve maruziyet süresi son derece önemlidir.

**2.6. Enfeksiyon Hastalıklarına Direncin Kırılması:** Özellikle bakteriyel, viral, iç ve dış paraziter hastalıklar ile kanserli hastalarda ilaçlarla yapılan sağaltım arasında veya organ nakillerinde reddi engellemek için ilaç kullanılması durumunda daha belirgindir. Özellikle kimyasal sağaltım uygulanan kanser hastalarında viral, bakteriyel ve mantar hastalıklarının yaygın olarak görülmesi bağışıklık sistemin baskılanması ile açıklanmaktadır.

**2.7. Kanser Sıklığında Artış:** Uzun süreli kemoterapi kullanan kanserli hastalarda kötü huylu tümör sıklığı dahada artar. İdrar kesesi kanseri, akciğer kanseri gibi kanser vakaları iyileştikten yıllar sonra dahi lösemi gelişmektedir. Bu hastalardaki lösemi sıklığı 5- 100 katı arasındadır. Özellikle radyasyon ve kanser ilaçları bu olayın gelişimini arttırmaktadırlar. Eklem romatizması ve organ nakli sırasında reddi

engellemek için bağışıklığı baskılayan ilaç lenfoma ve lösemi sıklığını arttırmasına neden olmaktadır.

**2.8. Otoimmunité (Oto-bağışıklık) Bozuklukları:** Normalde bağışıklık hücreleri kendi proteinlerini tanır. Bazı olgularda protein ve polisakkarit yapılı büyük moleküller antikorlar tarafından yabancı madde olarak tanınabilir. Kazanılmış bağışıklık sistemi vücudun kendi sistemindedir antikor üretebilir. Bu antikorlar vücudun komplement sistemini o kadar şiddetli etkinleştirir ki komplementin vücudun kendi hücrelerine saldırmalarını engelleyen sistemini yenilgiye uğrattır Vücudun kendine karşı toleransını kaybetmesi veya öz dokularını yabancı hücrelerden ayıramaması sonucu kendine karşı immün yanıt oluşması ile immün hastalıklar meydana gelir. Bu yanıt kendi hücrelerini gözetleyen ve hücrelerine karşı hücreyel ve humoral yanıtların oluşmasına ortam sağlayan T ve B lenfositlerden kaynaklanır. Bu olaylar neticesinde oto immün hastalıklar oluşur. Bunlar arasında; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multiple skleroz ve insüline bağılı diyabetis mellitus. (Tip 1 diyabet) sayılabilir (Katzung, 2016).

**2.9. İlaç Metabolizmasındaki Değişiklikler:** Etkin ilaç molekülleri özellikle karaciğerde olmak üzere vücutta genellikle daha kolay çözünen ve daha zayıf moleküllere dönüştürülürler. Bağışıklık sisteminin uyarılması sırasında ortaya çıkan IL-1 karaciğerde ilaçların BT'a giren enzimlerin etkinliğini baskılar. Bu durum ilaç zehirli madde çevre kirleticisi gibi maddelerin BT'unu yavaşlatır. Bu durum yarı ömrü etkisi veya zehirliliği artarken metaboliti etkin veya zehirli olan maddelerin etkinliği veya zehirlenmenin azalmasıyla sonuçlanır.

### 3. BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN UYARILMASI

İmmunostimulanlar, bir immun yetmezliğe bağlı olarak ortaya çıkan bozukluklarda (kemik iliği depresyonu, AIDS, neoplazmalar ve kronik enfeksiyonlar) bir antijene karşı organizmanın immun reaksiyonlarını başlatan ya da artıran, yani organizmanın savunma sistemini güçlendiren maddelerdir (Dökmeci ve Dökmeci, 2016). Bu durum aşırı duyarlılık tepkimeleri yanında bağışıklık sistemini oluşturan bazı kısımların uyarılması (T- veya B- hücreleri sayısının artması, fagositozun güçlenmesi gibi) sonucu bu sistemin güçlenmesi şeklinde karşımıza çıkar. Bu ilaçlar 4 mekanizma ile etki ederler:

- İmmünosüpresyon (bağışıklığı baskılama; interlökin üretimini ve etkinliğini inhibe eden ilaçlar, glukokortikoidler ve antiproliferatif ilaçlardır).
- Antijenlere karşı tolerans oluşturma (vücut dışında hazırlanmış özgül antikorlu hastaya uygulamak).
- İmmünopotansiyalizasyon (levamisol, adjuvantlar, timus hormonları, interferonlar ve İnterlökin-2).
- İmmünolojik replasman (yetersiz çalışan immünojenik yapıların transplantasyonu (kemik iliği ve timus transplantasyonu gibi) veya eksilmiş olan faktörlerin (gama-globülin ve hiperimmün özgül immün globülinler gibi) uygulanması) (Kayaalp, 2012).

**3.1. Levamisol:** T ve B-lenfositlerin, monositlerin ve makrofajların baskılanmış halini eski haline getirerek immunitiyi güçlendiren antihelmintik bir ilaçtır. Romatoid poliartrit, kolo-rektal kanser ve

Hodgkin hastalığı gibi lenfatik sistemin kanser olgularında kullanılır (Dökmeci ve Dökmeci, 2016; Erdem, 2017).

**3.2. BCG (Bacille Calmette Guerin):** *Mycobacterium bovis*'in canlı suşudur. Hücresel immunitiyi (özellikle T hücreler) uyarır. Ürolojide intravezikal mesane kanserlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılır.

**3.3. İmmunglobulinler:** Sağlam insan serumlarından elde edilen immunglobulinler (Ig), humoral savunmanın desteklenmesi gereken durumlarda profilaktik olarak, Hepatit A ve B, kızamıkçık (özellikle hamile kadınlara), su çiçeği, kızamık, çocuk felci, kabakulak enfeksiyonlarında, immunosupresif ve sitostatik tedaviye bağlı antikor eksikliklerinde, hematolojik ve nefrolojik hastalıklara ve yanıklara bağlı protein kayıplarında ve primer hümoral immun yetmezlik durumlarında kullanılırlar. Tedavide kullanılan başlıca insan immunglobulinleri: Gammaglobulin % 5, İmmunglobulin G, HBs antikor, İnsan tetanoz immunglobulini, İnsan kuduz immunglobulini, Sitomegalovirus immunglobulini, İnsan varisella zoster immunglobulini, Anti Rho Ig

**3.4. İnterferonlar:** Viral replikasyonu inhibe eden doğal glikoproteik sitokinlerdir. Makrofajlar tarafından olduğu gibi, bazı başka hücrelerce de, bakteriyal ürünler, C5a, immün kompleksler, gama interferon ve prostaglandinlerin uyarımı ile salgılanır (Ermol, 2008). Bunlar:

- lökositlerden elde edilen IFN- $\alpha$
- fibroblastlardan elde edilen IFN-b
- antijenlerle uyarılan, duyarlı lenfositlerden elde edilen  $\gamma$ -IFN.

Antiviral etki hücre yüzeyindeki spesifik reseptörler üzerine bağlanmalarıyla başlar. Bu bağlanma viral replikasyonla etkileşen hücre proteinlerinin sentezini uyarır. İnterferonlar virus'a penetrasyon, dekapidasyon, mRNA sentez ve metilasyonu, viral proteinin transplasyonu ve virusun birikmesi ve salgılanmasıyla etkileşmektedirler. Asıl etkisi protein translasyonunun inhibisyonudur. Bazı sistemlerde bu durum viral mRNA'yı parçalayan bir ribonükleazı aktive eden 2,5-oligoadenilatların sentezinin katalize edilmesinden ileri gelmektedir. Serumda 2,5-oligoadenilat bulunuşu interferonun biyolojik yanıtının bir göstergesidir. Diğer virus-hücre sistemlerinde, IFN virusun protein sentezinin başlaması için gerekli bir proteinin fosforilasyonu ve inaktivasyonunu sağlayan bir protein-kinaz sentezini indüklemektedir.

**Endikasyonları:** Hepatit B, D (delta) ve C, kondilom, papilom, virustan ileri gelen larenks juvenil papillomatozunda, Hairy cell lösemi, yaygın malign melanom, AIDS'te Kaposi sarkomu, kronik miyeloid lösemi, metastazlı böbrek kanseri ve bazal hücreli karsinom'da kullanılır. İnterferonlar i.m. ya da nazal pulverizasyonla da uygulanırlar.

**3.5. Eritropoietin (EPO):** 2 disülfür köprüsünden oluşan 165 aminoasitten kurulu bir glikoproteindir. Eritropoietin, retikülosit sayısını artırır ve hemoglobin sentezini hızlandırır. Kemik iliğinde ve periferik kanda eritrositlerin olgunlaşmasının çeşitli evrelerinde etkilidir. EPO böbrek kaynaklı olmayan anemilerin tedavisinde de kullanılabilir. Ameliyat öncesi hastaların kan rezervlerini artırmak için, kan nakli gereksinimini azaltmak ve ameliyat sonrası eritropoezi hızlandırmak için EPO uygulanabilir. Prematüre gelişen aneminin giderilmesi



amacıyla EPO uygulanmasına başvurulabilir. Ayrıca böbrek naklinden önce ve sonra görülen anemilerde, kanserlerde, miyeloma'da, AIDS'de, proksimal noktürnal hemoglobinüri'de, artritlerde görülen anemilerde ve orak hücreli anemi tedavisinde EPO kullanılabilir (Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

**3.6. Bağışıklama (İmmünizasyon):** *Aktif bağışıklama*; gelecekteki bir maruz kalıma karşı immünolojik savunma oluşturmak için bir antijenle uyarındır. *Pasif bağışıklama*; önceden bir antijene maruz kalmış veya kalmak üzere olan bireylere önceden oluşturulmuş antikorların uygulanmasını da kapsar. İmmunojen olarak ölü organizmalar kullanıldığında tekrarlayıcı dozların kullanılması gerekebilir. Yeni tasarlanan aşılar özgül kanserlerden ve otoimmün hastalıklardan tümüyle veya kısmen korunmayı hedeflemiştir (Hodgson, 2004).

**3.6.1. Aşılar:** Aktif bağışıklama aşılama bir antijenin bir bütün halinde ölü, organizma olarak zayıflatılmış, organizmanın yapısında özgül bir protein veya peptid parçası olarak uygulanmasıdır.

**3.6.2. İmmunoglobulin:** Bir bireyde doğuşsal ve edinilmiş bağışıklık yetmezliği nedeniyle antikor eksikliği varsa yüksek risk altındaki birey aktif bağışıklama için zaman yoksa zaten bir enfeksiyon varsa pasif antikorlarla hafifletilebiliyorsa endikedir. Koruma 1-3 ay sürer ve büyük oranda IgG (%95) içerir. Başlıcaları Rho (D) Annenin Rh-negatif olduğu durumlarda endikedir. İntravenöz immuno globülin (IVIG) (Erdem, 2017).

## 4. BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİ ETKİLEYEN MADDELER

### 4.1. İlaçlar

**4.1.1. Genel Anestezikler:** Fagositozda zayıflama, komplement miktarında azalma ve ilaç allerjisi dikkati çekmektedir. Halotanda1/34000'inde karaciğer hasarı görülmektedir. Bu etkinin trikloroasetil klorür aracılığında bağışıklık sisteminin etkilenmesi ve böylece antijen-antikor tepkimesi sonucu olduğu tahmin edilmektedir.

**4.1.2. Yerel Anestezikler:** Lidokain, bupivakain, tetrakain gibi ilaçlar sıvısal ve hücrel bağışıklığı zayıflatırlar. Prokain alerjik deri tepkimelerine neden olur.

**4.1.3. Psikotrop Maddeler:** Bu maddeler gerilim, ruh bozuklukları, endişe halleri durumlarında kullanılırlar. Adrenal bezlerden fazla miktarda glikokortikoidler (GK) salgılanırlar. GK'lar bağışıklık sistemini baskı altına alırlar. Adrenalin seviyesindeki artış bağışıklık sistemini etkiler, lenfositlerin mitojenlere cevabında zayıflama antikor üretiminde ve fagositlerin tümör hücrelerini yok etme faaliyetlerinde azalma görülür.

**4.1.4. Narkotik Ağrı Kesiciler:** Opioidler, endorfinler ve enkefalinler bağışıklık sistemini etkiler.

**4.1.5. Narkotik Olmayan Ağrı Kesiciler (Aspirin vb. İlaçlar):** Salisilatlar (aspirin), anilin türevleri (asetaminofen, fenasetin), pirazolon türevleri (fenilbutazon, antipirin) gibi ilaçlar prostaglandin (PG) sentezini engeller. PGE serisi hücrel bağışıklığı zayıflatırken sıvısal bağışıklığı düzenler. Aspirin ve fenilbutazon, T- ve B- hücrelerini ve

fagositozu çeşitli oranlarda engelleyip indometasin da bağışıklık sistemini baskılayıp sönük enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olur. Mefenaik asit, oto bağışıklık hastalık olan hemolitik anemiye neden olur.

#### **4.1.6. Hormonlar**

**4.1.6.1. Glikokortikoidler:** GK'ler hem hücre sel hemde sıvısal bağışıklığı zayıflatır. Bakteri, viral ve paraziter hastalıklara karşı duyarlılığı artırır lar. Lenfokinlerin üretilmesi veya görevlerini bozarak lenfositler arasında iletiyi kesmeleriyle ilgilidir. Bağışıklığın başlaması sırasında GK'ler makrofajların görevini birçok yollarla bozarlar. Başlıcaları.

- Makrofaj göçünü engelleyen faktörün (MGÖF) etkisini engelleyerek makrofajların yangılı bölgeden çıkışını hızlandırır lar.
- Lenfosit reseptörleri ve tek çekirdekli hücrelerin sayısını azaltır lar.
- Lenfositler tarafından IL-2'nin sentezini engeller ve monosit kemotaksis faktörü azaltır lar.
- IFN- $\gamma$ 'nin kolaylaştırıcı etkilerini bozarak antijenik maddelerin sunulması ve işlenmesini engellerler.
- IL-1'in sentezi ve salgılanmasını engellerler. IL-1 B-hücrelerinin çoğalmaları, plazma hücrelerine çevrilmeleri ve antikor sentezlenmelerine iştirak ederse de GK'ler antikor oluşumunu çok az etkilerler.

GK'ler hücrelerde makrokortin (lipokortin ve lipomodulin diye de bilinir) isimli bir proteinin sentezini arttırır lar. Bu maddeyse fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin etkinliğini engellerler. IL-2 sentezini bu şekilde dolaylı olarak

engellemesine binaen GK'ler IL-2 tarafından Tc-hücrelerinin etkinleşmesini ve NK-hücrelerinin görevlerini de önlerler.

**4.1.6.2. Tiroit Bezi Hormonları:** Bu hormonların bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici rolü vardır. Antitiroit ilaçlar bağışıklık sistemini baskı altına alırlar. Karbimazol timüs bezinin küçülmesine sebep olur.

**4.1.6.3. Cinsiyet Hormonları:** Dişilerde oto bağışıklık hastalıkları daha kolay gelişir. Erkeklik hormonlarından testesteron bağışıklığı baskılarken nandrol gibi zayıftır. Östrojen sıvısal ve hücre sel cevabı bozar. Enfeksiyon hastalıkları ve tümöral oluşumlara direnci değiştirir ve fagositik etkinliği artırır. Progesteron T-hücreleri ve makrofajların etkinliğini güçlü bir şekilde baskılar. Bu etkisi gebeliğin devamını sağlar

#### **4.1.7. Kalp-damar ilaçları**

**4.1.7.1. Kalp Glikozidleri:** Kalp glikozidlerinden bazıları (digitoksin, strofantin-G gibi) hücre aracılı bağışıklığı baskılar. Strofantin-G IL-2'nin sentezi ve görevini engeller. Lanatosid-C B-hücrelerinin üremesini güçlü bir şekilde uyarır.

#### **4.1.7.2. Kan Basıncını Düşüren İlaçlar**

**4.1.7.2.1.  $\beta$ -Adrenerjik Reseptör Blokörleri:** Praktolol göz-mukoza-deri sendromuna; propranolol, labetalol, pindolol, asebutalol, sistemik lupus eritemozaya (SLE) neden olmaktadır. Praktolol bu sebeple sağıltımdan çekilmiştir.

**4.1.7.2.2.  $\alpha$ -Adrenerjik Reseptör Uyarıcıları:** Merkezi etkili (klonidin,  $\alpha$ -metil dopa gibi) bulunur.  $\alpha$ -metil dopa oto bağışıklık tipte hemolitik anemiye sebep olur. Ts hücrelerinin görevlerini baskı altına alınması sonucu B- hücreleri tarafından kontrolsüz şekilde oto antikorların üretilmesi durumu kabul edilir.

**4.1.7.2.3. Çevresel Etkili Damar Genişleticiler:** Hidralazin verilen hastalarda SLE ile karşılaşmaktadır. Bu ilacın metabolitinin nükleoproteinlerle birleşerek bunları antijen haline getirdiği bilinmektedir.

**4.1.7.2.4. Antianginal İlaçlar:** Kalsiyum kanal blokörleri (verapamil, diltiazem gibi) IL-2'nin kendi reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek T- hücrelerinin çoğalmasını bozarlar.

**4.1.8. Kanın Pıhtılaşmasını Etkileyen Maddeler:** Fibrin erimesi, komplement sistemi ve kininler arasında yakın ilişki bulunması nedeniyle pıhtılaşma veya fibrin erimesini etkileyen ilaçların çoğunun bağışıklık sistemini etkilemektedir.

**4.1.8.1. Heparin:** Gecikmiş aşırı duyarlılık tepkimelerini engeller. Komplement sisteminin doğrudan ve dolaylı yollarla etkileşmesini önler. Lenfosit parçalanmasında neden olur.

**4.1.8.2. Kumarin ve Varfarin:** Kumarin makrofajları uyarır. Varfarin tümör gelişmesini ve yayılmasını bozabilir.

**4.1.8.3. Antasit İlaçlar:** H<sub>2</sub> reseptör blokörleri (simetidin, ranitidin gibi) önem taşırlar. Simetidin sıvısal bağışıklığı baskımlarken hümmoral bağışıklığı uyarır. T-hücrelerinin çoğalmasını ve gecikmiş aşırı

duyarlılık tepkimelerini artırır. Lenfoma gibi bazı kanser çeşitlerine konakçının direncini yükseltir.

**4.1.9. Vitaminler:** Bağışıklık sistemini güçlendirir. Vitamin B<sub>12</sub>'de benzer etkilidir. Vitamin D bağışıklık sistemi üzerine düzenleyici rol oynar. Vitamin E bağışıklık sistemini uyarır. Vitamin C gecikmiş aşırı duyarlılık tepkimelerini artırır. Canlının özel olmayan savunma sistemlerini uyarır. Canlının kortizon kaynaklı savunma sistemine olan olumsuz etkisini önler.

#### 4.1.10. Antibiyotikler

**4.1.10.1. Aminoglikozidler (Gentamisin, Streptomisin ve Amikasin):** Özellikle fagositoz olmak üzere hücrel ve sıvısal bağışıklığı ciddi biçimde baskırlar.

**4.1.10.2. Fenikoller:** Kloramfenikol bağışıklık sistemini baskırlar. T-bağımlı antikor üretimini, T-hücrelerinin çoğalmasını, fagositozu, kemotaksisi belli oranda baskırlar. Allerjik tepkimeyle kemik iliğini baskı altına alırlar. Aplastik anemiye neden olurlar.

**4.1.10.3. İmidazol Bileşikler:** Metronidazol, niridazol, tinidazol gibi ilaçlar hücrel ve sıvısal bağışıklığı baskı altına alırlar. Kinolonlar: Nalidiksik asit, norfloksasin, ofloksasin, pefloksasin ve siprofloksasin lenfositlerin farklılaşmasını baskırlar. Siprofloksasin normal dozlarda mitokondrial DNA kopyası çıkarılması ve oksidatif fosfarilasyonu ve protein sentezini baskırlar.

**4.1.10.4. Linkozamidler:** Klindamisin T-hücrelerinin çoğalmasını, fagositozu belli oranda baskırlar. PMNL'de hücre içi öldürücü etkinliği arttırır.

**5.1.10.5. Makrolidler:** Eritromisin sağaltım dozunda kemotaksis ve nötrofillerin göçünü baskırlar. Ayrıca T-hücrelerin çoğalmasını da belli oranda baskırlar. PMNL'de hücre içi öldürücü etkinliği arttırır.

**4.1.10.6. Polipeptitler:** Polimiksin- B ve E (kolistin) gibi antibiyotikler sıvısal bağışıklığı ve fagositozu ciddi biçimde baskırlar Polimiksin-B fagositozu baskırlar. Polimiksin E-T bağımlı antikor üretimini engeller.

**4.1.10.7. Penisilinler:** En güçlü alerjik maddelerdir. Bu etkisine penisilloik asit ile proteinlerin birleşmesi sonucu penisillioil –polilizin aracılık eder. Bu bileşik mast hücrelerine IgE'ler aracılığında tutunarak bu hücrelerin parçalanmasına ve neticede çok sayıda etkin maddenin (histamin, lökotrienler, PG'ler ve kemotaksis maddeler) salıverilmesine sebep olurlar. Duyarlı kişilerde 3µg penisilin böyle bir etkiye anaflaktik şoka ölüme neden olur.

**4.1.10.8. Rifamisin:** Bunlar bağışıklık sistemini ciddi bir şekilde etkilerler. Verem hastalarında rifamisinin uzun süre kullanılması fagositoz yanında hücresel ve sıvısal bağışıklığı önemli derecede baskı altında tutar. Lenfoit doku aralığında azalma, T- bağımlı ve bağımsız antikor üretiminde azalma, B- hücresi üremesinde ciddi azalma, gecikmiş tip aşırı duyarlılıkta zayıflama, mitojenlere cevap olarak T- hücresi

üremesinde azalma, fagositozda baskılama, kemotaksiste zayıflama gözlenir.

**4.1.10.9. Sefalosporinler:** Bunlarda penisilinler gibi güçlü alerjik maddelerdir. T- bağımlı antikor cevabını ve T- hücrelerinin çoğalmasını hemen hepside arttırır.

**4.1.10.10. Sülfonamidler:** Sulfonamid-trimetoprim karışımları bağışıklık sistemini (sıvısal, hücrel ve fagositik) ciddi bir biçimde baskı altına alırlar. Ayrıca SLE'ye neden olurlar. T- bağımlı antikor üretiminde azalmaya T- hücresinde çoğalmasında baskılanmaya, NK- hücrelerinin etkinliğinde azalmaya neden olur.

**4.1.10.11. Tetrasiklinler:** Fagositoz, sıvısal ve hücrel bağışıklığı ciddi bir şekilde baskı altına alırlar.

#### 4.1.11.Mantar İlaçları

**4.1.11.1. Amfotersin-B:** Bu maddeler T- bağımlı antikor cevabını arttırır ama B-hücrelerin çoğalmasını ciddi biçimde baskılar. T- hücrelerin çoğalmasını engeller. Fagositozu arttırır ama kemotaksisi zayıflatır.

**4.1.11.2. Nistatin:** Hem T- ve B- hücrelerinin çoğalmasını hem de T- hücresine bağımlı antikor cevabını güçlendirir.

**4.1.11.3. İmidazol Bileşikleri:** Bağışıklık sisteminin tümünü baskı altına alırlar.

**4.1.12. Antiviral İlaçlar:** Esasta viral DNA veya RNA'nın kopyasının çıkmasını engeller. Bazıları bağışıklık sistemini hem hücrel



hem humoral baskılarken (sitosin, arabinosid, asiklovir gibi), Bazıları da (tiloron, inosipleks ve idosuridin gibi) uyarıcı etkileri vardır.

**4.1.13. Çevre ve Gıda Kirleticileri:** Çevrede ve gıdalarda kirletici olarak bazı metaller, radyo etkin maddeler, pestisidler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)'lar, halojenli bileşikler (dioksinler, dibenzofuranlar ve poliklorobifeniller gibi), aromatik aminler, plastikler, gıda ve yem katkı maddeleri, mikotoksinler gibi çok sayıda madde grubu canlıda bağışıklık sisteminde zayıflamaya neden olur.

## 4.2. Bağışıklık Sistemini Baskılayan Diğer Maddeler

**4.2.1. Metaller:** Kurşun, civa, nikel, organik kalay bileşikleri ve aliminyumun gibi ağır metaller bağışıklık sistemini baskılayıcı ve düşük dozlarda selenyum, çinko ve manganez immüno-uyarıcıdır. Bu ağır metaller direk (protein sentezi, membran bütünlüğü ve nükleik asit replikasyonu nu) olduğu gibi yardımcı faktör olarak girdiği enzimlerin etkinliğini bozarak da dolaylı yoldan da etki oluştururlar (Johnson et al., 2000).

**4.2.1.1. Aliminyum:** PMNL'nin yangı alanına kemotaksisini %50 oranında engeller.

**4.2.1.2. Bakır:** Hücresel ve hücresel bağışıklığı zayıflatır.

**4.2.1.3. Arsenik:** Hücresel ve humoral bağışıklığı zayıflar. Glutasyon (GSH) ve sisteini etkisiz kılar. Karsijonik maddedir. Deri ve akciğer kanserine neden olur.

**4.2.1.3. Civa:** Bağışıklık sisteminin tüm kısımlarını olumsuz yönde etkiler. Lenfoit dokuların ağırlığını, T-bağımlı antikor üretimi, B-hücrelerinin çoğalmasını mitojen lere cevap olarak T- hücrelerinin çoğalmasını zayıflatır. Kimyasal maddelere yönelik savunma sisteminin görevlerini bozar.

**4.2.1.4. Çinko:** Bu bağışıklık cevap için gerekli bir maddedir. Kemik iliğinde öncü hücrelerin üremesini artırır. T- bağımlı antikor üretimi, T- ve B-hücrelerinin çoğalmasını fagositozu ve NK hücrelerinin etkinliğini baskılar.

**4.2.1.5. Demir:** Eksikliği ya da fazlalığı bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkiler. Fazlalığı durumunda fagositik etkinlik zayıflar. Özellikle fırsatçı bakterilerin yol açtığı hastalıklara karşı vücudun verdiği direnç kırılır.

**4.2.1.6. Kadmiyum:** Hücre içi öldürücü etkiyi önemli ölçüde zayıflatır. Hastalıklara dirençte kırılma gözlenir.

**4.2.1.7. Kalay:** Timus olmak üzere lenfoit dokuların ağırlığında önemli azalmaya T- bağımlı antikor ve fagositoz etkinliğinde zayıflamaya neden olur.

**4.2.1.8. Krom:** Potasyum dikroromat halinde deri için güçlü duyarlı maddedir.

**4.2.1.9. Kurşun:** Bağışıklığın tüm kısımlarını etkiler. Lenfoit doku ağırlığında azalma. Serum Ig miktarında düşmeye neden olur.

**4.2.1.10. Selenyum:** Bağışıklık sistemini uyarıcı olarak etkir. T-bağımlı antikor üretimi, fagositozu ve NK- hücrelerinin etkinliği artar.

**4.2.2. Pestisidler:** Bu grupta bulunan çok sayıda madde doğrudan çevreye uygulandığından temas dermatiti oluşturmaktadır. Bağışıklık sistemi üzerinde baskılayıcı özelliği vardır (Williams *et al.*, 2015).

#### **4.2.2.1. Halojenli Bileşikler**

**4.2.2.1. Dioksin:** Bağışıklık sistemini önemli oranda baskırlar ve çevresel faktörler o baskılanan canlı için önemli bir tehdit oluşturur. Timus ve dalak olmak üzere çevresel lenf düğümlerinde küçülmeye yol açar. Hücre aracılı bağışıklık baskılanır. Komplement sistemi ve sıvısal bağışıklık etkilenir. Kemik iliği baskılanır. Gebelik döneminde bu maddeye maruz kalan annelerin yavrularında bağışıklık sistemi baskılanır.

#### **4.2.2.2. Aromatik Hidrokarbonlar**

**4.2.2.2.1. Benzen:** Kemik iliği hedef organdır. Burada oluşan etkin metabolit olan kuinon bileşiği ciddi biçimde baskı altına alır. Aplastik anemiye neden olur. lenfoit organ ağırlığında azalma, T-bağımlı antikor ve T- hücresi çoğalmasında azalma gözlenir.

**4.2.2.2.2. PAH'lar:** Bağışıklık sistemini önemli oranda baskırlar.

**4.2.2.2.3. İzosiyanatlar:** Tolüen diizosiyanat alerjik etkilidir. Alerjik astıma yol açabilir.

### 4.2.2.3. Hava Kirleticileri

**4.2.2.3.1. Zehirli gazlar:** Solunan havada kükürtdioksit, azodioksit, amonyak, ozon ve sülfirik asit gibi gazlar akciğerler için oldukça zehirlidir. Uzun süreyle kükürt dioksite maruz kalma goblet hücrelerinde büyümeyle sonuçlanır. Azot dioksit timüs ve dalakta küçülmeye alveolar makrofajların sayısı ve fagositik etkinliği ve interferon salgılanmasında azalmaya neden olur. Ozon akciğer makrofajları ve nötrofilleri için yıkımlayıcıdır. Mitojenlere cevap olarak t- hücresi çoğalmasını azaltır (Kaya *et al.*, 2014).

**4.2.2.3.2. Tanecikler:** Solunan havada bulunan  $\leq 1\mu\text{m}$  olanlar alveollere ulaşırlar. Burada Tip I ve Tip II alveolar epitel hücreleri, alveolar makrofaj, uyarıyı takiben bölgeye göç eden lenfositler ve akyuvarlarla mücadele edilir.

**4.2.2.3.3. Asbest:** Havayla solunum yollarına giren  $<10\mu\text{m}$  uzunluğundaki lifler makrofajlar tarafından yutulurlar. Demir içeren proteinli maddelerle kaplanırlar. Bu cisimciklere aspestozis olarak bilinir. Bu durum T- lenfosit sayısı azalır. Çeşitli alerjenlere derinin duyarlılığı baskılanır. Mitojenlere T- lenfositlerin duyarlılığı azalır. Th/Ts oranı düşer. NK- hücrelerinin etkinliği zayıflar.

**4.2.2.3.4. Slika:** Solunum hava ile alveollere gelen slika makrofajlar tarafından yutulur. Buradan bölge lenf düğümlerine veya yumrularına geçer ve burada birikebilir. Sıvısal ve hücresele bağışıklığı baskılar. T- hücrelerin çoğalmasını engeller.

**4.2.2.4. Mikotoksinler:** Besinlerin üretimi ve depolanması esnasında oluşan mikotoksinler (aflatoksin B<sub>1</sub> ve fusarium T-2 toksini gibi); kortikosteroid hormonu salınımını arttırarak bağışıklık fonksiyonlarını baskırlar. Ayrıca mikotoksinler direk bağışıklık hücrelerinin oluşumu esnasında protein sentezini ve bağışıklık hücrelerinin hücre proliferasyonunu inhibe ederek etkilerini gösterirler. İlâveten; bağışıklık hücrelerinin hücre membranlarındaki reseptörlerle iletişim kurarak bağışıklık hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik etkide gösterirler (Gupta, 2007).

**4.2.2.4.1. Aflatoksin:** Hem doğal hemde kazanılmış bağışıklığı baskı altına alırlar. Sıvısal bağışıklığı baskılaması daha fazladır. Karaciğere oranla timusta hedef organdır. Komplement (C<sub>4</sub>), IFN, IgG ve IgA'nın oluşumunu, akyuvarların göçünü, lenfoblastların gelişmesini, fagositlerin etkinliğini baskı altına alırlar. Aşılamaya karşı birçok viral hastalık ortaya çıkabilir (Aktaş, 2020).

**4.2.2.4.2. Okratoksinler:** Hem hücrenel hemde sıvısal bağışıklığı baskı altına alırlar. Monositler ve heterofillerin hareketlerini ve fagositozu engeller. Kemik iliğinde makrofaj granülosit öncüsü hücreler ile dalak baskı altına alınır.

**4.2.2.4.3. Trikotesenler:** Kemik iliği hedef dokudur. Kan şekilli hücreler (akyuvar ve trombositlerde) azalma, kansızlık ve bağışıklık sisteminde zayıflama (kemik iliğinin baskı altına alınması, lenfoit dokuda nekroz, IgA, IgM ve C<sub>3</sub> miktarında azalma ve fagositoz etkinliğinde zayıflama görülür (Kaya, 2013).

**4.3. Bağışıklığı Baskı Altına Almak İçin Kullanılan İlaçlar:** Organ naklinde doku reddini engellemek amacıyla bağışıklık sistemini baskılamak amacıyla birçok ilaç kullanılır. Bunlardan kanser sağültımında kullanılan siklosporin A oluşturur.

**4.3.1. Siklosporin A:** T-hücrelerinin etkinleşmesini önler. Uyarıları T-hücrelerine gelmeden erken dönemde engellemektedir. Siklosporin, IL-2 sentezinden başka IL-3 ve IL-4, GM-CSF ve TNF gibi özellikle doku reddinde rol oynayan sitokinleri de inhibe eder.

**Endikasyonu:** Organ nakilleri ve kemik iliği nakilleridir. Doku reddinin önlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca, nefrolojide, glomerüler lezyonlu nefrotik sendromun ikinci döneminin tedavisinde, dermatolojide, diğer tedavilere dirençli ağır ve yaygın şekildeki psöriyazis tedavisinde, romatolojide, diğer tedavilerin etkisiz kalması ya da intolerans durumlarında romatoid artritini çok aktif ve ağır şekillerinin tedavisinde de kullanılır (Kaya et al., 2014; Dökmeci ve Dökmeci, 2016).

**4.3.2. Takrolimus (FK 506):** Bir tür Streptomyces'ten izole edilen hidrofob makrosiklik bir lanton'dur. Siklofilin yerine FKBP (FK binding protein adı verilen bir proteine bağlanır. Takrolimus-FKBP kompleksi, Nuclear factor of activated T cell (NF-AT) oluşumunu inhibe eder (Nomura, 2001). Takrolimus, T lenfosit stimülasyonundan sonra ortaya çıkan erken kalsiyum bağımlı T hücre aktivasyonunu ve çok sayıda sitokinin üretimini inhibe eder. Takrolimus, T hücre proliferasyonunu, IL-2, IL-3, IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF ve GM-CSF sentezlenmesini inhibe ederken, T hücrelerin bu sitokinlere olan yanıtını bozmaz (Sottle, 2008).

**Endikasyonları:** Organ nakillerinin reddi tehlikesine karşı kullanılmaktadır. Takrolimus düşük doz steroidlerle birlikte karaciğer transplantasyonunda, primer sürdürme immünsüpresyon tedavisinde oldukça etkilidir. Ayrıca fokal glomeruloskleroz ve psöriyazis tedavisinde de oldukça etkili bulunmuştur.

**4.3.4. Kanser Sağaltımında Kullanılan İlaçlar:** Azotiyoprin, metotreksat, siklofosamid gibi ilaçlar kemik iliğini baskı altına alarak baskırlar.

**KAYNAKÇA**

Aktaş, İ. (2020). Ön Lisans Toksikoloji Dersine Kaynak Olacak Bazı Temel Konular. Ankara, Türkiye, İksad Yayın Evi, s.96.

Dökmeci İ. ve Dökmeci A.H. (2016). Sağlık Yüksek Okulları İçin Farmakoloji.2. Baskı. İstanbul, Türkiye, Tıp Kitabevi, s.279.

Erdem, Ş.R. (2017). Goodman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El kitabı. Ankara, Türkiye, Güneş Tıp Kitabevleri. 614-630 pp.

Ermol, C. (2008). *900 ve 1800 mhz mobđl telefonların oluşturduğu elektromanyetđk alanın tendon đyđleşmesđne etkđsd: Ratlarda deneysel çalışma (Uzmanlık tezi)*. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Isparta, Türkiye

Hodgson, E. (2004). A Textbook of Modern Toxicology. New Jersey, USA, A John Wiley & Sons, İnc. 327-343 pp.

Johnson, V.J., Tsunoda, M., & Sharma, R.P. (2000) Increased production of proinflammatory cytokines by murine macrophages following oral exposure to sodium selenite but not to seleno-L-methionine. *Arch Environ Contam Toxicol.* 39, 243–50.

Katzung, B.G. (2016). Temel ve Klinik Farmakoloji Ankara, Türkiye, Nobel Tıp Kitabevi. 977-1000 pp.

Kayaalp, S.O. (2012). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Türkiye, Pelikan Yayın Evi.363-375 pp.

Kaya, S. (2013). Veteriner Farmakoloji. Ankara, Türkiye, Medisan Yayın Evi.

Kaya, S., Pirinçci, İ., Ünsal, A., Tıraş, B., Ferda, A., & Yarsan, E. (2014). Veteriner Toksikoloji. S. Kaya (Ed.). İmmuno toksikoloji (s. 547-560). Ankara, Türkiye, Medisan Yayın Evi. 662 s.

Nomura, Y. (2001). Cellular and Molecular Pharmacological Studies on Membrane Receptor-Signaling and Stress-Responses in the Brain. *Yakugaku Zasshi*, 121 (12), 899—908.



Sottile, A., Venza, I., Venza, M., Valenti A., & Teti D. (2008). Pge2-Induced Immunoregulation Mediated by Cytokine Production from Cultures of Human Peripheral Lymphocytes. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 18 (1), 27-36.

Williams, P.L., James, R.C., & Roberts, S.M. (2015). Immunotoxicity: Toxic Effects on the Immune System. *Principles of Toxicology: Third ED.* Newjersey, USA. John Willy and Son. 189-207 pp.

**BÖLÜM 2**  
**GENETİK TOKSİKOLOJİ**  
**Dr. Öğr. Üyesi İbrahim AKTAŞ<sup>1</sup>**

---

<sup>1</sup> Adıyaman üniversitesi, Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hiz. ve Tek. Bölümü,  
Adıyaman, Türkiye. [iaktas@adiyaman.edu.tr](mailto:iaktas@adiyaman.edu.tr)



## GİRİŞ

Hücresinin yapısı, gelişmesi, görevleriyle ilgili tüm genetik bilgiler DNA'da kaydedilmiştir. **Genetik toksisite**; çekirdek, kromozom ve DNA'da oluşan uzantılar, gen mutasyonları, kromozom anormallikleri, DNA kırıkları, anöploid ve klastojenite gibi deformasyonları içine alan tanımdır. DNA ya da genomun kopyasını çıkaran, enzimlerle etkileşen ve mutasyona sebep olan genotoksik ajanların DNA'da deformasyon oluşturması ya da bazı değişikliklere neden olması ise genotoksik etki diye isimlendirilir. DNA yapısında mutasyonlara neden olan maddeler, DNA üzerindeki etkilerini ya direk ya da proteinlere bağlanarak gösterirler. DNA hasarı ve bununla birlikte oluşan bozukluklar; infertilite, doku hasarı, kanser, yaşlanma, genetik ve multi faktoryal hastalıklara neden olurlar. Kimyasal ve fiziksel etkenlerin gen- zehirli etkileriyle DNA moleküllerinde yaptıkları kalıcı yapı değişikliklerine *mutasyon* denilir. Buna sebep olan maddeye de *mutajen*, mutasyon sonucu oluşan yapıya (gen, hücre, kromozom ve birey) *mutant* ve mutajenik etkiyede *gen-zehirli etki* denir. Mutasyon birinci derecede bozulma hücrenin çekirdeğinde olsa da hücrenin değişik kısımlarına da yansır. Bu iş DNA tarafından yapısı belirlenen enzimler ve diğer proteinlerin bozulması şeklinde oluşur (Atlı Sekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011; Güner, 2014; Kaya *et al.*, 2014).

### 1. MUTAJENLER

**1.1. Mutasyon Tipleri:** Gen zehirli etkenler mutajenez, klastojenez, anöploidizasyon diye isimlendirilen üç tip mutasyona neden olurlar.

**1.1.1. Nokta Mutasyon:** Bir gen lokusun da kısıtlı kalması ile diğer iki mutasyon tipinden ayırt edilir. DNA üzerinde meydana gelen ve kopmaya yol açmayan çok küçük bir DNA zedelenmesi sonucu ortaya çıkar. Bunlardan başlıcaları; hidrojen peroksit, nitrit tuzları, bazı virüs ve bakteriler, akridin türevleri, kömür, yanma ürünleri, hava kirleticileri, epoksitler, kükürt ve azot. DNA bazlarında meydana gelen birincil zedelenme, bozulan bazın çıkarılmasından sonra DNA zincirinin tekrar bağlanması ile giderilir. Ancak bu olay aşağıdaki ikincil kalıcı bozukluklara neden olur:

- Baz çifti değişimi,
- Baz çifti saplama veya çıkarma (kalıp kayması) (Akıcı *et al.*, 2012).

**1.1.2. Klastojenez:** Bu mutasyon tipi kromozom kırılması ve büyük parça çıkarılması ve değiş tokuşu sonucu şekillenir. Mitozda kromozomun veya iki homolog kromozomun kromatidleri arasında da olabilir. Temel olay kromatidin veya zincirin kırılmasıdır. Kromatidler de kırılmaya neden olan mutajenlere **klastojen** denir. Kromozomlar arasındaki DNA parçası değiş tokuşuna karşılıklı **translokasyon** denir. Kopan parçanın ters yönde kaynaşmasına ise **inversiyon** denir. Bu tip mutasyon hücrede genelde önemli bozukluklara ve ölüme neden olur. Başlıcaları; vinca alkoloitleri, mitomisin C ve alkilleyici kanser ilaçlarıdır.

**1.1.3. Anöploidizasyon:** Kromozomların yavru hücreler arasında eşitsiz bölüşümü olarak tanımlanır. Sonuçta hücre çekirdeği bir veya daha fazla kromozom kaybeder veya kazanır ve çekirdek normal diploit

durumdan anöplöid durum a geçer. Normal hücre çekirdeği diploid (2n)'dir. Bir kromozomun kaybedilmesine monozomi (2n-1) bir kromozomun kazanılmasına trizomi (2n+1) denir. Bu tablolar kalıtsal ve genetik hastalıkların ortaya çıkmasından sorumludur. Kimyasal etkenlere bağlı anaploidi genellikle kolşisin gibi metafaz zehiri ilaçlar ve diğer bazı etkenler tarafından meydana gelmektedir (Akıcı *et al.*, 2012).

**1.2. Mutajenik Maddeler:** Kimyasal maddelerin genetik değişime neden olmalarında çeşitli etkenler rol oynamaktadır. Başlıcaları; ortamdaki miktarı, vücuda giriş yeri, dağılımı, dokudaki metabolik sistemlerin duyarlılığı, DNA'yla tepkimeye girecek etkin metabolitlere dönüşebilme yeteneği, hücrenin hasarı onarma yeteneği, dokuların normal olmayan hücre çoğalmasını baskılama yeteneği gibi faktörler rol almaktadır. **Furilfuramid** gibi besin koruyucu olarak kullanılan bazı nitrofuran türevlerinin mutajenik ve karsijenik etkinliği vardır. Kozmetik ürünlerin yapısında bulunan **fenilendamin** türevleri D-C orange No 17 isimli maddeler da mutajeniktir. Bunlar rujlara ve saç boyalarına katılırlar. Besin maddelerinin ızgara yapılması ve kızartılması esnasında bazı amino asitlerde mutajenik bileşiklere dönüşür. Aşırı kahve tüketimi DNA onarım mekanizmasını bozarak mutasyona neden olabilir. İlaveten kavrulmuş kahvedeki klorojenik asitin de mutajenik etkisi vardır. Yağların acılaşıma ürünlerinin karsijenik ve mutajenik özellikleri vardır. İnsanda karsijenik etkisi olduğu bilinen tüm maddelerin aynı zamanda mutajenik etkisi de vardır. Bu maddelerdeki kanserojenik etkinliği tespit için genoto toksik testler yapılır. Bu testler genomu etkileyebilecek; ir radyasyon ve ultra viyole gibi fiziksel etkenler, paraziter enfeksiyonlar,

sigara, pestisitler ve gıda katkı maddeleri gibi birçok kimyasalın kanserojenik ve genotoksik etkilerinin tespitinde, ilaçların üretim aşamasında ya da ilaç kullanan kişilerdeki genetik etkilerini araştırmada kullanılır. Bunlardan en yaygın ve güvenilir olanı AMES testidir (Güner, 2014; Kaya *et al.*, 2014).

**1.2.1. Ames Testi (Salmonella-mikrozomal Testi):** Bu test, *Salmonella. typhimurium*'un suni mutasyonla oluşturulan histidin sentezleme kabiliyetini kaybetmiş suşlarının, sitokrom P-450 enzimlerini kapsayan memeli karaciğer post mitokondriyal süpernatant (S9)'lu ya da onsuz test bileşeni ile işleme tabi tutulduktan sonra ikinci bir mutasyon geçirip histidini sentezleyebilen ve histidinden bağımsız bir alanda üremesi esasıdır. Histidinsiz alanda çoğalabilmelerine neden olan kendiliğinden geri mutasyona uğrayan koloniler sayılarak mutajenite edilebilmektedir. Alanda pozitif mutajen bir kimyasal varsa, geri mutasyonla üreyen bakteri koloni sayısı istatistiksel olarak anlamlı artmaktadır. Ames testinde mutajenik etkinliği ortaya konan maddelerin (>%80) karsijenik etkisi de vardır. İn vitro tarama testlerinde kullanılan diğer bakteriler *E.coli* ve *B.subtilis* suşlarıdır (Güner, 2014; Kaya *et al.*, 2014; Becit *et al.*, 2017).

## 2.TERATOJENLER

Doğumsal anormallikleri incelerler. Gebelerce kullanılan ilaç ve ksenobiyotiklerin plasentadan fötusa geçerek gelişme bozukluğuna ve morfolojik bozukluklara ya da ölüme kadar varan daimi deformasyonlara sebep olmasına **teratojenezis** denir. Bu olaya sebep olan etkene

**teratojen** denir. Bunlar doğrudan teratojen değildirler. Vücutta var olan metabolite bağlı olarak teratojen etkiye neden olurlar. Teratojenik etki oluşumunda fötüs dokusundaki enzimlerinde rol oynaması muhtemeldir. Küçük molküllü ve yağda iyi çözünen maddeler placentayı kolay geçerler. Teratojenik etkili maddeler fötüsün somatik hücrelerinde bozukluk yaparlar. Başlıcaları; alkol, radyasyon, ilaçlar, hormonlar, sigara, kıyamıkçık, kurşun ve civa dır (Hodgson, 2004; Akıcı *et al.*, 2012).

**2.1. Teratojen Etkinin Ortaya Çıkış Şekilleri:** Yavrunun şekil bozukluklu doğması teratojen maddenin embriyo veya fötüs üzerindeki istenmeyen etkisinin sadece bir kısmını oluşturabilir. Teratojen maddenin dozuna ve çeşidine bağlı olarak zigot veya embriyo ölebilir. Ölen embriyo emilerek ortadan kalkar. Gebeliğin ileriki dönemlerinde düşük veya erken doğuma neden olabilir. Fötüs da şekil bozukluğuna neden olabilir. Şekil bozukluğu olan gebelerde erken doğum sık görülür. Şekil bozukluğu olan yavruların yaşam oranı kısadır. Genelde bunlarda perinatal ölüm oranı yüksektir. İnsanın gelişmesindeki kritik dönemler iki kısma bölünebilir: embriyojenezis devresi ve fötal gelişme (organojenezisi de içerir) devresi. İlk iki hafta, hücrelerin bölünerek üremesi evresidir. Bu evrede teratojenler embriyonun ölümüne sebep olmazlarsa başka bir deformasyona neden olmazlar. Embriyojenezis devresi (farklılaşma: 3-7'nci haftalar arası) teratojen etkinin görüldüğü devredir. Bir çok morfolojik değişmeler bu dönemde olur. Fizyolojik anormallikler ise daha ziyade gelişme dönemi olan 8-36'nci haftalarda gözlenir. Embriyo, teratojenik etkiye en fazla organojenezis ve



farklılaşma aşamasında duyarlıdır. Bu safhada organların oluşumu belirli günlere rastlar. Bu sebeple teratojenik ajanın vücuda girdiği gün hangi organ için kritik günse, en fazla o organ da bozukluk oluşur. Örnek olarak; talidomidin teratojenitesi, embriyo da 34-50'nci günler periyodun da gözlenir. Kulak deformasyonları 34-38'inci, kol anomalileri ise 40-44'üncü günler periyodun da gözlenir (Vural, 1984).

### 2.1.1. Teratojenik Etki Şekilleri

**2.1.1.1. Hücre-Zehiri Etki:** Gen zehirli maddeler DNA yapısını bozarak veya DNA sentezini engelleyerek ya da mitoz esnasında içcik oluşmasını bozarak etki gösterirler. DNA üzerinde etkili maddeler embriyo hücreleri gibi hızlı çoğalan hücrelerde öldürücü etki oluştururlar. Bu maddelere maruz kalınma esnasında en fazla üreyen doku ve organlar üzerinde etki gösterirler. Bu maddeler tek dozda dahi teratojenik etki gösterirler. Antimetabolit etkili kanser ilaçlar (metotreksat, sitarabin ve florourasil gibi) gen zehiri etkileriyle teratojeniteye neden olurlar.

**2.1.1.2. Temel Besin Maddelerinin Alınması veya Enerji Üretiminin Bozulması:** Gebelik esnasında dengeli beslenilmemesi neticesi yeterli kalori, protein vitamin (vitamin A ve B) alınamaması büyümenin gecikmesi, MSS gelişmesinin gecikmesi tiroit bozukluğuna yol açar. Kloramfenikol gibi mitokondriyal protein sentezi döngüsünü bozan ve hipoksi oluşturan etkenler fötal hücrelerin enerji metabolizmasını da bozarlar. Bu tipte büyümenin gecikmesi ve ölüm oluşur.

**2.1.1.3. Plesental Kan Dolaşımın Bozulması:** Plesentaya gelen maternal kan akımını azaltan fötusta kan dolaşımını bozan maddeler embriyonun ölümü, şekil bozukluğu ve büyümenin gecikmesine neden olurlar. Ergot alkaloidleri, damar daraltıcılar ve oksitoksik yani uterus kasıcı ilaçlar bu gurubu oluştururlar.

**2.1.1.4. Farklılaşmayla İlgili Özel Olayların Bozulması:** Bu maddeler gebelikte organ ve dokuların şekillenme ve gelişme döneminde verildiklerinde değişik organların kendilerine has bozukluklar oluşturur. Aşırı doz glikokortikoid; damak yarığına, nitrojen; kalp ve damarlar da iyodürler, cinsiyet organlarında deformasyonlara neden olurlar.

**2.1.1.5. Doku Osmolaritesinin Bozulması:** Embriyo dokularının osmolaritesini değiştiren etkenler doku ve organların şekillenmesini de bozabilirler. Tripan mavisi ve benzhidrilpiperazinin bu türden etkileri vardır.

## **2.2. Teratojeniteyi Değiştiren Faktörler**

**2.2.1. Tür ve Genetik Faktörler:** Örneğin; kortizon, tavşan ve farelerde teratojeniktir, ama sıçanlarda değildir. İnsanlar da kullanılacak yeni ilaçlar öngörülen teratojenik testler için en az 2 hayvan türünde 3 deneme yapılması zorunludur.

**2.2.2. Diyet:** Vitamin ve mineraller (çinko, mangan ve kobalt gibi)eksik veya fazla olma durumu ilaçların etkisini değiştirebildiği gibi direkt olarak kendileri de teratojen olabilirler.

**2.2.3. Annenin Durumu:** Annenin ileri yaşta olması, kan basıncının yüksek veya düşük olması gibi durumlar şekil bozukluğu doğum oranını arttırır. Şeker hastası olan gebelerin yavrularında teratojenit etki yüksektir.

**2.2.4. Çevre:** Çevrenin kirlenmesine neden olan etkenler ilaç ve benzeri maddelerin BT'ye giren enzimlerin etkinliğini arttırarak ya da baskılayarak teratojeniteyi değiştirebilirler.

**2.2.4. Hormonal Durum:** Kortizon sıçanlarda yüksek dozlarda vitamin A'ya teratojenik etkiyi arttırırken insülin ise azaltır.

**2.2.5. Doz Alınma Süresi ve Sıklığı:** Difenilhidantoin gebe farelerde <50 mg/kg dozda etkisiz iken 50-75 mg/kg arası damak yarığına, >75 mg/kg fötüsün ölümüne neden olur.

**2.3. Gebelikte Maddenin Farmakokinetiğini Değiştiren Fizyolojik Değişiklikler:** Bu durum ilaçların emilimini arttırır. Mideden boşalma ve ince bağırsaklardan taşınma gecikir. Bu durum emilimi arttırır. Artık akciğer basıncı ve tidal hacmin artışı uçucu özellikteki maddelerin emilimini arttırır. Gebeliğin erken dönemlerinde kalbin atım hacmi %30 artar bu durum emilen zehirli maddenin plesenta ve uterus gibi fazla kanlanan dokulara olmak üzere doku ve organlardaki yoğunluğunu arttırır. Gebelikte plazma hacmi %50 ama alyuvar sayısı %18'e varan oranda artar. Hücre dışı sıvı (HDS) hacmi %70'e varan oranda arttığından ödem gözlenir. Bu durum kimyasal maddelerin dağılım hacminin arttığını gösterir. Gebe kadınların vücut yağının yaklaşık 3-4 kg mı deri altında depolanır. Bu kitle ilk 6 ayda kazanılır ve son 3 ayda

serbest bırakılır. Yağ kitlesi yağda eriyen maddeler için depo görevi görür. Bu durum hem anneye hem de yavruya aşırı miktarda ksenebiyotik olarak yansır. Plazma hacminin artması plazma proteinlerinin azalması neticesi plazma proteinlerine bağlanabilme özelliğine sahip maddelerin yoğunluğunu artırır. Gebeliğin son zamanlarında yağ depolarını erimesi yağ asitlerinin plazma proteinlerine bağlanması için ksenebiyotiklerle yarışa girmesi serbest ksenebiyotik oranını artırır. Gebelik süresince plazma albümin miktarı annede düşerken fötusta artar. Gebeliğin erken döneminde emilen bileşikler fötusta birikir. Gebelik süresince maddenin emilimini ve dağılımını artırırken karaciğerde BT'yi azaltır. Bu değişiklikler ksenebiyotiklerin alıkonulmasına neden olur. Fakat bu durum böbrek görevindeki artışla düzeltilmeye çalışılır.

**2.4. Plesentayla Ksenebiyotiklerin BT'ü ve Taşınması:** Plesentadan taşınma 3 tip olayla oluşur. Plesentanın tipi, bileşiğin fiziko-kimyasal özellikleri ve plesentanın BT. İnsanlarda korio-allontoik tip plesenta yaygındır.

**2.5. Teratojenite Testleri:** Yeni geliştirilen bir ilacın tratojen olup olmadığı önce memeli deney hayvanlarında yapılır. Birisi kemirici olmak üzere en azından 2 memeli türünde 3 nesil boyu yedirme denemeleri yapılır. Kesin kanıtı şekil bozuklu yavru doğuran anneler üzerinde yapılan gözlem ve incelemelere dayanır. Epidemiyolojik incelemeler, khort incelemeleri veya olgu-kontrol incelemeleri şeklinde yapılır. Khort incelemelerinde ilaca maruz kalan hayvanlardan elde edilen yavrulardaki

bozuklukların oranı (A) ve maruz kalmayanlardakine (B) oranı belirlenir. Elde edilen A/B nisbi riski gösterir.

**2.5.1. Memeliler:** Denenecek bileşik gebe hayvanlara verilir. Deneş hayvanlarında gebelik oluşturulur. Kimyasal uygulanır. Teratojen etki belirlenir. Bu işlem azami iki hayvan türünde çeşitli gruplara en az üç doz aralığında uygulanır. Genelde fare ve sıçanlar kullanılır. Fare ve sıçanlara gebeliğin 7-15'nci günleri arasında uygulama yapılır. Gebeliğin sonunda öldürölerek anne ve fötüs patolojik incelemeye alınır ve şekil bozukluğu olup olmadığı araştırılır.

## 2.6. Teratojenik Maddeler

- Antineoplastikler (Nöral bozukluklar, damak ve ektremite bozukluğu),
- Anti epileptikler (Yüz, damak, kalp, üreme organları ile ilgili bozukluklar, mental bozukluk ve neonatal kanama ölüm),
- Lityum (Sağ kalp bozukluğu),
- Cinsiyet hormonları ve türevleri (Sex hormonları türevleri),
- Tiyöüre türevleri iyot (Guatr ve tiroit gelişiminin bozulması),
- Pıhtılaşmayı engelleyen maddeler (Damak yarığı, dudak, nazal hipoplazi, kemik bozukluğu, büyümenin gecikmesi, körlük, beyinde su toplanması ve mental gecikme).
- Aminoglikozidler (Sağırılık),
- Teterasiklinler (Kemiklerde kireçlenme bozukluğu ve dişlerde renk bozukluğu),
- Sülfanamidler (Kernikterus anemi),

- Nitrofurantion (Alyuvarlarda parçalanma),
- Aspirin (Kernikterus, kalp ve damar bozukluğu),
- Sentetik retineoidler ve yüksek dozda A vitamini (Beyin, kafa ve yüzde bozukluklar),
- Alkol ve sigara (Kas zayıflığı, yoksunluk sendromu, yavru atma, gelişme geriliği, perinatal ani ölüm),
- OF ve karbamat ilaçlar (Geçici kas zafiyeti),
- Kokain (Yavru atma, plesenta bozuklukları ve gelişme geriliği),
- Yatıştırıcılar ( Davranış bozukluğu),
- Fenobarbital (Neonatal kanama ölüm),
- Klordiazepoksid (Yoksunluk sendromu),
- Organik çözücüler (Yavruda baskı),
- Vitamin K analogları (Bilirubin düzeyinde artış),
- Anestezikler (Yavruda baskı),
- Fenbendazol, kambendazol (Kol ve bacaklarda bozukluklar).

**2.7. İnsanda Teratojenezin Önlenmesi Amacıyla Yapılan Uygulamalar:** Gebelerde ilaç uygulanırken dikkatli olunmalı, uygulanmak zorunda kalınan ilacın prospektüsü iyi incelenmeli, yeni geliştirilen ilaçları hamilelere uygulamaktan azami derecede kaçınılmalı ve fötusun teratojenlere en hassas olduğu zamanın, kadının gebeliğini bilemeyeceği zamanı kapsadığı unutulmamalıdır. Çocuk bekleyen kadınlarda gebe olduklarının bilinmesi haricinde çevresel etkenlere maruziyette ve ilaç uygulamasında temkinli olunmalıdır.

## 2.8. İlaçların Teratojenik Risklerine Göre Sınıflandırılması:

Plasentadan ilaç geçişini ve fötüs üzerinde etkiliğini etkışleyen faktörler.

- İlacın fiziko kimyasal özelliği
- İlacın plasentadan geçiş hızı ve plasentaya ulaşan miktarı
- İlacı maruziyet süresi
- Farklı fetal dokulara dağılım özellikleri
- İlacı maruziyet aşamasında fetal ve plasental gelişim evresi.
- Kombinasyon kullanılan ilaçların etkileşimleri (Katzung, 2016).

Sistemik emilime uğrayan ve bu sebeple embriyoya zarar verme ihtimali olan ilaçlar, teratojenik etki noktasından incelenme derecelerine ve böyle bir etki oluşturma risklerine göre 5'e ayrılırlar.

### A kategorisi

- Gebeliğin ilk ve daha sonraki dönemlerinde ilacın fötüsüne zararlı olduğuna dair bir bulgu yoktur. Bu ilaçlar gebelerde kullanımda en güvenilirlerdir.

### B kategorisi

- Deney hayvanlarında üremeye ilgili incelemelerde, ilacın fötötoksik bir etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir; ama gebelerde yapılan kontrollü inceleme ya da gözlemlerde bulunmamaktadır.
- Deney hayvanlarında ki, tetkikler ilacın fertilitate eksilmesinden başka fötötoksik etkili olduğu da gözlenmiştir; ama gebelerde ilk dönemde yapılan kontrollü tetkikler fötötoksiteyi teyit etmiş ve

daha sonraki dönemlerde toksik olduğuna dair delil yoktur. Bu ilaç gebelerde rahatça kullanılabilir.

### **C kategorisi**

- Hayvan deneylerinde, ilacın embriyo öldürücü ya da teratojenik veya başka üremeyle ilgili toksitisenin olduğu gözlenmiştir; ama gebelerde yapılmış kontrollü bir inceleme yoktur
- Gebelerde ya da deney hayvanlarında ilacın tetkikini belirten bir çalışma yoktur. Bu durumdaki ilaçlarda, hekim ilacın gebeye sağlayacağı faydanın, embriyodaki potansiyel riskinden fazla olacağına inanıyorsa kullanılmalıdır.

### **D kategorisi**

- İlacın embriyoda toksik etkisi ispatlanmıştır. Ama gebelerde kullanılmasının, fötusa zararından fazladır. Gebelerde hayatı tehdit eden bir durum veya bir mecburiyet hâsıl olmuşsa bu kategorideki ilaç kullanılabilir.

### **E kategorisi**

Bu gruptaki ilaçlar aşağıdaki koşullara uyarlar

- Deney hayvanı veya gebe kadınlardaki incelemeler ilacın fötotoksik etkisi olduğunu göstermiştir ve insanlar üzerindeki deneyimlere göre fötusa zararlılığı gösteren kanıtlar vardır.
- Gebelerde uygulanmasının faydası, embriyoya zararına kıyasla önemsizdir. Böyle bir ilaç gebelerde ya da gebe kalma ihtimali bulunanlarda kontrendikedir. İlacın hasta kullanma talimatına



bahsi geçen kontrendikasyon büyük harflerle yazılmalıdır (Akıcı *et al.*, 2012).

### 3. KARSİNOJENLER

**Kanser;** hücrelerin zamansız ve aşırı üremeleri, immun sistemin denetiminin dışına çıkmaları ve sonunda da uzaktaki dokularda metastazlar oluşturan davranışsal ve metabolik değişimlere uğrayan, çok aşamalı sürecin adıdır. DNA yapısındaki bozulma nedeniyle kaynak aldığı somatik hücreden şekil ve biyokimyasal olarak farklıdır. Kansere neden olan maddelere kanserojen denir. Kansere neden olan değişimler; hücre üremesi ve üreyen hücrenin ömrü, komşu hücrelerle ilişkileri ve immün sistemin dışına çıkma potansiyelini denetleyen genetik programlardaki modifikasyonların birikimiyle meydana gelir. Büyüme faktörlerin otokrin bir haberleşme ile sürekli olarak kanser hücrelerinde sentezlenir. Bu sürecin neticesi; regülasyonu bozulan, normal hücre üremesi ve davranışına uymayan “**asi**” hücrelerden oluşan bir kitlenin oluşumuna neden olur. Örneğin otokrin faaliyet ile gerekli büyüme faktörleri kanser hücresinden sentezlenir. Sentezleme büyüme faktörleri sentezlenen hücreyi ve diğer kanserleşmiş dokuların büyümesini teşvik eder hızla büyüyerek, fizyolojik işlevleri altüst eder. Ayrıca kanser hücreleri dağılım yaparak asıl dokularından farklı yerlerde hızla çoğalıp büyüyebilir. Kimyasal etkenler yanında bazı fiziksel unsurlar (UV, X-ışınları) ile virüslerinde kanserojenik etkisi vardır. Kimyasallar insan ve hayvanlarda kanser oluşturabilen özel ve belirli yan etkileri olan maddelerdir. Doz-cevap etkisi gösterirler, BT’a uğrarlar ve etkileri canlının cinsiyeti türüne göre değişir. Diğerlerinden farklı olarak DNA

ile tepkimeye girme yeteneğine sahiptir. Etkileri dönüşümsüz, birikici, geç şekillenen niteliktedir. Etkileri özellikle genetik yapılar ve hücrelerin diğer molekülleriyle ilişkilidir. Kimyasal kanserojenler kanser oluşturma yeteneklerine göre tanımlanır. Bu etkiler

- Kontrol hayvanlarında görülmeyen tümör tiplerinin gelişmesine neden olmaları
- Kontrole göre tümör oluşturma sıklığını arttırmaları
- Kontrole göre tümör gelişiminin daha erken şekillenmesine neden olmaları.
- Tümör çeşidinde artışa neden olmaları şeklinde sıralanır

Bu etkilerden herhangi birine neden olan maddeler kanserojen olarak kabul edilir. Kanserojen DNA'nın yapısını bozup bozmama durumuna göre 2 kategoriye ayrılırlar.

- DNA etkin gen zincirli kanserojenler.
- Epigenetik karsinojenler ve diğerleri (Vural, 1984; Güner, 2014; Kaya et al., 2014).

**3.1. Gıda Zehiri (DNA etkin) Kanserojenler:** Bu maddeler doğrudan veya BT'ları sonucu oluşan metaloitleri veya ara ürünleri hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını çeşitli aşamalarıyla ilgili genlere kovalent bağlanarak kanserojenik etki başlatırlar. Bu tip kimyasal maddelerin mutajenik etkileri de vardır. Bazıları tek ve küçük dozda etkilidir ve birikici etkileri vardır. Diğerleriyle sinerjistik etkileri vardır. Etkileri karsinojenler ve geliştiriciler tarafından hızlandırılırlar. Bu maddelerin büyük bir bölümü vücutta enzimatik tepkimelerle etkin

şekle dönüştükten sonra karsinojenik etki gösterirler. Buna **ön-karsinojen** denir. Bunlardan oluşan metabolitlere elektrofilik (Elektronca yoksun yapılar) özelliktedirler. DNA ve diğer hücre kısımların nükleofilik (Elektronca zengin yapılar) gruplarına kovalent olarak bağlanırlar. DNA’da onarım söz konusu olmadıkça hasar kalıcıdır.

**3.2. Epigenetik Karsinojenler (Gen-zehiri olmayan):** Genellikle DNA ile etkileşmeyen ve mutajenik olmayan maddelerdir. Hücre membran, sitoplazmasını ve ribozomlarını etkileyerek bölünmenin stimülasyonuna, bölünmenin kontrolü ve farklılaşma ile ilgili sitokinlerin, reseptörlerin ve aracı (mediyatör) maddelerin kontrolsüz büyüme yönünde değişmesine neden olurlar. Genotoksik kanserojenlerin etkilerinin gelişmesi için zemin hazırlarlar ve böylece kanser gelişmesi olasılığını artırır. Bunlar etkin oksijen grubu oluşturarak dolaylı şekilde DNA’ya etkir. Mutajenik etkileri yoktur. Bazıları; kromozomal bozukluklara, hatalı metilasyon, etkin oksijen grupları aracılığıyla hatalı DNA şekillenmesine neden olarak genetik değişimlere ve neoplastik dönüşüme neden olabilirler. İmmün baskılama, sitotoksik etkiye maruz kalma ve kronik doku zedelenmesi gibi yardımcı faktörler epigenetik kanserojenlerin etkinliğini artırır. Bunlar üç gruba ayrılırlar;

- **Körükleyiciler;** sigara dumanı.
- **Kokanserojenler;** asbestin karsinojenik etkinliği, sigara içenlerde tütün dumanı içindeki maddelerle artırılır; bu madde tiryakilerde daha sık kanser yapar.

- **Cinsiyet hormonları;** androjenik hormonlar prostat kanserini ve estrogenik hormonlar uterus ve over de kanser gelişmesini uyarırlar (Akıcı *et al.*, 2012).

### 3.3. Kanser Oluşmasında Rol Oynayan Faktörler

- Beslenme %35,
- Tütün ve mamülleri %30,
- Hastalıklar %10,
- Üreme ve cinsel aktivite %7,
- Meslek %4,
- Coğrafik faktörler %3,
- Alkol %3,
- Kirlilik %1,
- Besin katkı maddesi %1,
- İlaçlar %1,
- Endüstriyel ürünler %1 (Doll & Peto, 1981).

Kimyasal maddelerin kanser yapmasında rol oynayan başlıca mekanizmalar şunlardır:

- Mutasyon oluşturma ve DNA onarımını bozma yanında, ikinci bir etkenin hücre proliferasyonunu uyarması.
- T lenfositlerin baskılanması sonucu bunların vücutta doğal olarak gelişen kanser hücrelerini yok etme fonksiyonunun ortadan kalkması.
- Normal hücre profliferasyonuna katkıda bulunan büyüme faktörlerinin, onların reseptörlerinin ve mitozda rol oynayan diğer

etkenlerin sentezini kontrol eden ve onkogen denilen genlerin aktive edilmesi.

### **Kimyasal Karsinogenezis Üç Dönemde Tamamlanır**

- **Başlatma Dönemi:** Bir karsinojen veya prokarsinojenin genotoksik etkisiyle hücre, potansiyel veya latent bir kanser hücresi haline geçer. Protoonkogenlerin onkogenlere dönüştürülmesi ve baskılayıcı genlerin mutasyonla bozulması veya kaybolması bu döneme ait olaylardır.
- **Geliştirme veya Evrim Dönemi:** Bu dönemi tetikleyen maddelerin çoğu genotoksik veya mutajenik değil, sitotoksiktir. Sitotoksikite sonucu hücre ölümü, hücre proliferasyonunu teşvik ederek malignite potansiyeli olan (başlatıcı etkiye maruz kalmış) mutant hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına yol açar. Bu dönem, birinci dönem gibi çok kısa veya kısa değil, uzun süre (aylar ve yıllarca) devam eder. Karsinojenlerin çoğu hem başlatma ve hem de geliştirme dönemini meydana getirirler; bunlara tam karsinojenler denilir. Bazı karsinojenler lokal etki yaparlar. Bunu uygulandıkları ciltte kanser oluşturular ya da insidensini artırırlar.
- İmmün savunma mekanizmalarının zayıflaması (Akıcı *et al.*, 2012).

**3.3.1. Tür ve Metabolizma Farkı:** Afla toksinler yetişkin farelerde kansere neden olmazken kuşlar, balıklar, sıçanlar ve maymunlarda karaciğer kanserine neden olurlar. Bu durum türler arasında metabolizma farklılığından ileri gelir.

**3.3.2. Genetik Eğilim:** Hayvan türünün ırkları arasında karsinojenlere karşı duyarlılık farkı bulunabilir.

**3.3.3. Doz:** Karsinojenik etki için eşik doz değeri vardır. Bazıları düşük dozda başlatıcı, yüksek dozda hem başlatıcı hem geliştirici etki yaparlar.

**3.3.4. Cinsiyet ve Hormon Dengesi:** Amerika'da 2002 yılında yapılan bir araştırmada erkeklerde gözlenen kanser görülme ve ölüm yüzdesi;

Prostat (%30-11),

Akciğer ve bronş (%14- 31),

Kolon ve rektum (%11-10),

İdrar torbası (%7-3),

Deri melanomu (%5),

Non-Hodgkin lenfoma (%4-5),

Böbrek (%3-3),

Ağız boşluğu (%3-3),

Lösemi (%2-4),

Pankreas (%2-5)

Karaciğer (%...-3).

**Kadınlarda;**

- Meme (%31-15),
- Akciğer ve bronş (%12-25),
- Kolon ve rektum (%12-11),
- Rahim (%6-2),
- Non-Hodgkin lenfoma (%4-4),
- Deri melanomu (%4),
- Yumurtalık (%4-5),
- Tiroit (%2),
- Pankreas (%2-6),
- İdrar torbası (%2),
- Lösemi (%-4),
- Beyin (%-2),
- Çeşitli myelom (%-2).

Doğal östradiol veya sentetik östrojen, dietilstilbestrolün, kronik olarak yüksek miktarda uygulandığı veya fizyolojik hormonal dengesinin bozulması halinde kansere neden olduğu kabul edilir. Etki mekanizmasının ise, geliştirici olarak etki gösterdiği karaciğer enzim etkinliğini arttırması veya azaltması şeklindedir (Vural, 1984; Hodgson, 2004).

**3.3.5. Yaş:** Genç hayvanlar genellikle erişkinlere göre karsinojenlere daha duyarlıdırlar. İnsanlarda meme, prostat, kalın bağırsak kanseri yaşlılarda daha sık görülür. Bunun nedeniyse; savunma mekanizmasında zayıflama, DNA onarım kapasitesinde azalma ve genetik dayanıksızlıkta artma. Kanser oluşumu için uzun süre beklenmesine gerek olmasıdır.

**3.3.6. Diyet:** Protein ve yağ bakımından zengin gıdalar tümör oluşumunu artırır. Glikoz ve sükroz gibi çözünebilir karbonhidrat ihtiva eden diyetler karsinojen maddelerin emilimini arttırabilir. Vitamin A'nın epitel dokunun farklılaşmasını etkiler. Pek çok dokuda tümör oluşumu üzerine etkilidir. Vitamin A seviyesi düşük kişilerde serviks, idrar kesesi ve akciğer kanseri sıklığı yüksektir.

**3.3.7. Çevre Faktörleri:** Ülkenin bölgeleri arasında kanser sıklığı arasında farklılıklar gözlenmektedir. Bu durumu; göç eden insanların oradaki beslenme alışkanlıkları, çevre kirliliği ve iklim gibi önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çevredeki radyo etkin elementler, sigara dumanı ve hava kirliliği gibi faktörlerde kanser oluşumunu etkiler.

**3.3.8. Bağışıklık Faktörleri:** Normal hücreler neoplastik hücrelere dönüşerek antijen üretirler. Bunlar teşhis ve sağaltım açısından yararlıdır. Yeni doğanlarda bağışıklık önemlidir. Metastaz olayları sırasında bağışıklık önem arz eder. Bazı karsinojenler bağışıklığı baskı altına alırlar.



**3.3.8.1. Halo-Eterler:** Bu grubun en önemli üyesi bis-(krometil) eterdir. Çok düşük yoğunlukta dahi insanlarda kansere neden olur. Diğerleri; benzil klorür, metil iyodür ve dimetil karbamil'dir.

**3.3.8.2. Ön Karsinojenler (Dolaylı-Etkili Karsinojenler):** Bunlar PAH'lar hariç uygulandığı yerlerde kansere neden olmazlar. Metabolik değişikliğe uğradığı yerlerde güçlü karsijenik etki gösterirler.

**3.3.8.3. Polisiklik ya da Heterosiklik Aromatik Hidrokarbonlar:** Kömür katranı, sigara dumanı ve petrol gibi kirleticilerde fazla miktarda bulunurlar. Katran dumanı gibi maddeler çeşitli maddeleri de ihtiva ederler. Deriye yerel olarak uygulamaları kansere neden olurlar. Vücutta BT'ü sonucu oluşan diol metaloitlerinin epoksi türevleri gen zehiri etki gösterirler. Bu guruptakilerin hava kirliliğinde de büyük katkıları vardır. Solunumla ilgili kanser oluşumunda %5-10 katkıda bulunmaktadır. Sigara dumanının katkısı daha fazladır.

**3.3.8.4. Aromatik ve Heterosiklik Aminler:** Genellikle yanma esnasında oluşurlar. Boya ilaç yapımı, antioksidan olarak kullanılan sentetik maddelerdir.

**3.3.8.5. Kuinolinler:** Doğrudan kanserojenlik etkiye sahiptir. Bu madde aynı zamanda tütün dumanında da bulunur. Azarenler homosiklik metabolizma ile epoksite dönüşerek mutajenik etki gösterirler. Proteinli maddelerin pişirme ve yanma ürünü olarak mutajenik heterosiklik madde şekillenir.

**3.3.8.6. Nitro Aril Bileşikler:** Dizel motorların eksoz gazında bulunur. Nitro bileşikler önce hidroksilamine sonra âmine indirgenirler

**3.3.8.7. Nitrofuran ve Nitro-heterosiklik Bileşikler:** Zirai mücadelede ve özellikle idrar yolu hastalıklarında kullanılacak antibiyotiklerin kimyasal yapıları araştırılırken çok sayıda nitro furan türevi sentezlenmiştir. Bunların farklı organlarda kanserojenik etkileri vardır.

**3.3.8.8. Azo Bileşikleri:** Renklendirici özelliklerinden dolayı yaygın şekilde kullanılır. Karaciğer ve idrar kesesi kanseri olduğu tespit edilmiştir.

**3.3.8.9. N-Nitrozo Bileşikler:** Nitrozaminlerin temsilcisi dimetilnitrozamin (DMN)'dir. Bu grubun tümü kanserojeniktir. Simetrik dir alkoller verildiği organlarda kansere neden olurlar.

**3.3.8.10. Aldehidler:** Hekimlik ve ilaç yapımında kullanılan formaldehit, içki yapımında ara ürün olarak ortaya çıkar. Büyük oranda içki tüketen ülkelerde sirozla birlikte karaciğer kanseride yüksektir.

**3.3.8.11. Karbamatlar:** Bu bileşikler zirai mücadelede yaygın olarak kullanılırlar. Başta akciğer olmak üzere diğer dokulara da kanserojenik etkisi vardır.

**3.3.8.12. Mikrobiyolojik Karsinojenler:** Bunlar doğada mikro organizma veya bitkilerce oluşturulur. Bunlar metabolik etkinleşmeye uğrayarak DNA ile tepkimeye giren karsinojenlere dönüşürler. Mikro organizma (Aflatoksinler ve sterigmatosistin). Bitkisel (Tütün ve mantar).

**3.3.8.13. Mikotoksinler:** En önemlisi AFB<sub>1</sub>'dir. Karaciğer kanserojenidir. Aflatoksin ihtiva eden gıdaları tüketen insanlarda karaciğer, böbrek, kalın barsak kanseri gözlenir.

**3.3.8.14. Antibiyotikler:** Doksorobisin, daunomisin, daktinomisin adriamisin ve azaserin karsinojendir.

**3.3.8.15. Bitkisel Karsinojenler:** Tütün bitkisidir. Yanmadan önce bile nitrozomikotin gibi karsinojenleri ihtiva eder. Dumanı çok miktarda ko-karsinojenleri kanser hızlandırıcıları ihtiva eder. Çiğneme ve enfiye şeklinde kullanılan tütün de ağız boşluğunda üst solunum yollarında kansere neden olur. Tütünde bulunan önemli toksik ve kanserojenik bileşimler; karbon monoksit, nikotine, aseton, arsenik, hidrojen siyanür, radon, kadmiyum, formaldehit, metanol, amonyak, bütan ve tardır. Pirazalidon alkoloitleri karaciğer kanserine neden olur. Eğrelti otu yiyen ineklerinin sütlerini tüketenlerde de idrar kesesi kanserine neden olur (Güner, 2014).

**3.3.8.16. İnorganik Karsinojenler:** Uranyum, polonyum, radyum ve radon gazının karsinojenik etkileri vardır. Maden ocağında çalışan işçilerde bu maddeler akciğer kanserine neden olabilirler. Sigara içenlerde bu tehlike daha fazladır. İyot türevleri tiroit bezinde strozonyum kemikte kansere neden olur. Titanyum, krom, nikel, kobalt, kurşun ve manganez gibi maddeler bunlardan titanyum ve nikel tuzlarıdır. Arsenik kanserojeniktir. Üç değerli arsenik lenfoma, deri ve akciğer kanseri arasında ilişki vardır. DNA sentezini engellemeleriyle ilgilidir.

**3.3.8.17. Sitotoksinler:** Hücre ölümüne neden olan destekleyici hücre çoğalmasını teşvik ederek kansere neden olurlar. DNA kalıbının çıkması süresince mutasyon ve yanlış metilasyona neden olurlar, kromozomların duyarlılığını arttıırırlar. Geliştirici olarak kabul edilen klorlu hidrokarbonların çoğu hücre zehiri olarakta etkirler.

**3.3.8.18. Asbest:** Uzun süre tek başına maruz kalınması mezotelioma neden olur. Asbest BT'uğramaz ve atılmaz uzun süre dayanıklı olarak kalır. Gemi inşaat alanları, asbestçe zengin coğrafik bölgelerde akciğer kanserine çok sık rastlanılır. Sigara içenlerde asbeste maruz kalma kanser riskini her ikisinin maruz kalmasına oranla 60 katı arttırır. Ağızdan fazla miktarda alınması neticesi mide barsak kanalı kanserine de yol açabilir (Adams *at al.*, 2015).

**3.3.8.19. Östrojenler:** Doğal olan östradiol yüksek dozlarda uzun süre kullanılırsa endometriyal kansere neden olabilir. Oral olarak kullanılan gebelik önleyici maddeler karaciğer tümörüne neden olurlar. Hamile kadınların normal dozlarda dietilstilbesteron uygulandığında bu kadınların kız çocuklarında özellikle cinsel olgunlaşma döneminde vajinada kansere neden olurlar.

**3.3.8.20. Bağışıklık Sistemini Baskılayan İlaçlar:** Azotiyoprin ya da 6-merkaptopurin gibi bağışıklık sistemini baskı altına alan ilaçların verilmesi lösemi ve lenfomaya neden olurken seyrek olarakta solid tümörlere neden olurlar.

**3.3.8.21. Etilentiyöüre:** Plastik endüstrisinde kullanılır. Doza bağlı olarak tiroit bezi tümörlerine neden olur.

**3.3.8.22. Sakkarin:** Sun'i tadlandırıcı olan sakkarin özellikle erkeklerde idrar kesesinde kanser sıklığını artırır. Diyetteki sakkarin kör barsaklardaki protein metabolizmasının değiştirilmesine bağlı olarak indol metabolitlerinin idrarla atılmasını hızlandırır. Triptofan idrar kesesi kanserini geliştirici etkisi vardır.

**3.3.8.23. Benzen:** Kötü çevre şartlarında benzene maruz kalınması lösemiye yol açar. Bağışıklığı baskılayan ilaçlar ya da virüslere maruz kalan insan ve hayvanlarda benzen hızla lösemiye neden olur. Bu etki ise bağışıklık sistemini hızla baskı altına alarak oluşturur.

**3.3.8.24. Halojenli Hidrokarbonlar:** Klorlu hidrokarbonlar, hücre zehiri olarak etkirler. Zehirlilikleri genellikle karaciğer ve böbreklere yöneliktir. Kloroform anestezi olarak kullanılan güçlü bir endüstriyel çözücüdür. Kloroform içme sularının klorlanması sırasında da şekillenir. Trikloretan, trikloretan, tetrakloretan ve vinil klorürden oluşan epoksit gen zehiridir.

### **3.4. Karsinojenite Testler**

**3.4.1. Yapı Etki İncelemeleri:** Kimyasal maddenin moleküler yapısı ön fikir verebilir.

**3.4.2. Kısa Dönemli Testler:** Mutagenез ve karsinogenез arasındaki ilişki göz önüne alındığında kısa dönemli invitro testlerle kimyasal madde ile bakterilerde mutagen etkisi ames testi ile hücrelerde değişmeye neden olup olmadığı DNA değişimi ve tamiriyle memelilerdeki mutajenik etkisi ortaya konmaya çalışılır.

**3.4.3. Orta Dönem Testler:** Lezyonların erken tanımlanması tümör değişmesini doğrulamasında orta dönemli testler geliştirilmiştir. Kimyasal madde hayvanlara (8-36 hafta) uygulandıktan sonra gerekli incelemeler yapılabilir. Genelde fare ve sıçan kullanılır.

**3.4.4. Uzun Süreli Testler:** 3-18 aylık dönemlerde yapılır. Sıçan ve farelerde 3 ayrı dönemde yapılır.

- 21-24 aylık
- 30 aylık süre üzerinde hayatta kalanlar üzerinde
- Kimyasal maddeye maruz kalmış guruplardan ölen hayvanlardan veya ölmek üzere olanlara ötenazi yapılarak inceleme yapılır.

**3.5. Kanser Tedavi Yöntemleri:** Tanı esnasında tümörü olan lokalize olan hastaların üçte biri cerrahi müdahale veya radyoterapi yöntemiyle iyileşir. Erken tanı %50 hastada bu tür lokal tedavi yöntemleriyle iyileşir. Kemoterapi üç evrede iyileşme sağlar.

- İlerlemiş hastalıkta ve başka bir yöntem olmayan vakalarda primer indüksiyon amaçlı uygulanır.
- Lokalize tedavi olan hastalarda cerrahi ve radyo terapinin yeterli olmadığı durumlarda neoadjuvan tedavi uygulanır.
- Cerrahi ve radyo terapite destek amaçlı adjuvan tedavi uygulanır.

**3.5.1. Primer İndüksiyon Kemoterapisi:** İlerlemiş kanser vakalarında alternatif tedavinin olmadığı durumlarda kemoterapi uygulamasına başvurulmasıdır. Aynı zamanda metaztatik durumlarda da

bu yöntemle başvurulur. Ama hastalığın ilerlemiş olgularından çok az bir kısmında bu yöntemden sonuç alınır.

**3.5.2. Neoadjuvant Kemoterapi:** Lokalize kanserli hastalarda cerrahi operasyonun başarılı olunmadığı durumlarda başvurulur. Anal kanser, mesane ve özefagus gibi kanserlerde başvurulur.

**3.5.3. Adjuvan Kemoterapi:** Kanser tedavilerinde cerrahi operasyon ve radyoterapi gibi lokal tedavilere yardımcı olmak amacıyla uygulanır. Bu tedavide hastalığın nüksetme ve sağ kalımı arttırma amacıyla uygulanır. Genel olarak ilerlemiş vakalarda cerrahi operasyonu takiben uygun doz ve zamanda kemoterapi iyileşmeyi arttırır (Katzung, 2016).

**KAYNAKÇA**

Adams L., Bean, J.A., Borgert, C.J., Britt, J.K., Budinsky, R.A., Dallas, C.E., ... Yost, GS (2015). Principles of Toxicology. In P.L. Williams R.C. James & S.M. Roberts (Eds), *Chemical carcinogenesis* (pp. 265-325). Newjersey. USA, John Willy and Son, 603 pp.

Akıcı, A., Akova, M., Duman, D.K., Erdemli, İ., Babaoğlu, M.Ö., Birincioglu, M. ... Yıldırım, İ.A. (2012). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp S.O. (Eds), *İlaçların Toksik Tesirleri ve Toksikolojinin Temel Kavranulan* (s. 114-122) Ankara, Türkiye, Pelikan Yayın Evi, 1604 s.

Akkoyun, İ., Aksu, F., Altundağ, Ö., Anacak, G.Y., Aydın, S., Aydınoglu, F., ... Özşarlak Sözer, G. (2017). Gooldman ve Gilman'ın Farmakoloji ve Tedavi El kitabı. R. Erdem (Edi.), *Nörofarmakoloji* (s.111-401), Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi, s.1177.

Atlı Şekeroğlu, Z., ve Şekeroğlu, V. (2011). Genetik Toksisite Testleri. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 4 (3), 221-9.

Becit, M., Aydın, S., & Baydar, T. (2017). Mikotoksinlerin Genotoksik Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*, 6(2), 59-76.

Doll, R., & Peto, R. (1981). The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, 66, 1191-308.

Güner, U. (2014). Toksikoloji. Edirne. Türkiye, Trakya Üniversitesi Basım Evi, 204 s.

Hodgson, E. (2004). A Textbook of Modern Toxicology. New Jersey, USA, A John Wiley & Sons, Inc. 557 pp.

Katzung, B.G. (2016). Temel ve Klinik Farmakoloji Ankara, Türkiye, Nobel Tıp Kitabevi. 977-1000 pp.



Kaya, S., Pirinçci, İ., Ünsal, A., Tıraş, B., Ferda, A., & Yarsan, E. (2014). Veteriner Toksikoloji. S. Kaya (Ed.). *Genetik Toksikoloji* (s. 521-540). Ankara, Türkiye, Medisan Yayın Evi. 662 s.

Vural, N. (1984). Toksikoloji. Ankara, Türkiye, Ankara Üni. Eczacılık Fak. Yayınları No: 56, 393 s.

## **BÖLÜM 3**

### **ANESTEZİK İLAÇLAR VE TOKSİSİTE**

**Dr. Öğr.Üyesi. Mehmet TEPE<sup>1</sup>**

**Ar. Gör. Çiğdem DEMİRCİ<sup>2</sup>**

---

<sup>1</sup>Adıyaman üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon ABD, Adıyaman, Türkiye. drmehmettepe@hotmail.com

<sup>2</sup>Adıyaman üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon ABD, Adıyaman, Türkiye. cigdem\_cirik@hotmail.com



## ANESTEZİK İLAÇLAR VE TOKSİSİTE

İntravenöz anestezi ilaçları, genel anestezi indüksiyonu, genel anestezi idamesi, sedasyon gerektiren durum ve girişimlerde tek başlarına yada birden fazla ilaç kombinasyonu ile kullanılabilir. Hatta status epileptikus tedavisinde de kullanılmaktadırlar. İntravenöz anestezi ilaçları ile elde edilmek istenen etki, ilacın kana verilmesinden sonra kan-beyin bariyerini geçip beyne ulaşması ile oluşur. Proteine bağlı olmayan serbest ilaç ve non iyonize ilaç sadece kan beyin bariyerini geçebilir. Plazma protein konsantrasyonu düştüğünde serbest ilaç miktarı artacağı için ilacın anestezi etkinliği de artar. Ortamın pH değeri ve ilacın pKa değeri ilacın iyonizasyonunu yani gücünü etkiler. İlacın yağda çözünür olması beyne geçişini artırır. İntravenöz ilaçların etkinliğinin sonlanması ise beyinden diğer dokulara distribisyonu ile olur. İntravenöz olarak uygulanıp hızla beyne geçmesinden sonra kan konsantrasyonunun düşmesi ile ilaç beyinden redistribisyona uğrayarak tekrar dolaşıma geçer ve bilincin geri dönmesi sağlanır. İv anestezi ilaçlarının büyük kısmı karaciğerde metabolize edilirken çok az kısmı ise metabolize olmadan idrarla atılır (Alkış et al., 2016c).

### 1.1. Barbitüratlar

Barbitüratlar bilinç de dahil olmak üzere beyin sapında bulunan retiküler aktive edici merkezi inhibe ederler. Santral sinir sisteminde ana inhibitör nörotransmitter GABA (gama amino butirik asit) dır. Barbitüratlar GABA<sub>a</sub> reseptörü üzerinden etki göstererek aktivitesini kuvvetlendirmektedir. Tiyopental, metohexital, fenobarbital gibi ilaçlar

bu gruptadır. Barbitüratlar arasında en çok kullanılan ve deneyim kazanılmış olan ilaç pentobarbitalin türevi tiyopentaldir (Uzbay, 2012b).

Tiyopental hızlı etki başlangıçlı ve kısa etkilidir. İstenmeyen eksitator yan etkileri yoktur. İçerisinde 0.5 ve 1 g olan ampullerde steril toz şeklinde bulunur. Kullanılacağı zaman en fazla %2.5 (25mg/cc) olacak şekilde sulandırılmalıdır. Çünkü yüksek konsantrasyonlarda damarda oluşturacağı iritasyon etkisi artar. Ayrıca yüksek pH ya sahip olan yani bazik olan tiyopental asidik olan opioid, nöromusküler bloker ve katekolamin gibi ilaçlarla karıştırıldığında çökelti oluşturur. Barbitüratların EEG de yavaşlama, ATP tüketiminde azalma ve serebral iskemiye karşı koruma özellikleri mevcuttur. Serebral damarlarda vazokonstriksiyon yaparak serebral kan akımını azaltır ve intrakranial basıncı düşürürler. Özellikle intrakranial basıncı düşürmek istediğimiz durumlarda yüksek doz barbitürat kullanıldığında olumsuz etki olarak hipotansiyon gelişir ve yeterli perfüzyon sağlanmasını engelleyebilir. Barbitüratlar periferal vazodilatasyon yapar. Hücrelerde kalsiyum akışını azaltarak negatif inotropik etki oluşturur. Bu nedenlerden dolayı kardiyak hastalığı olanlarda ve hipovolemik kişilerde eğer hızlı ilaç uygulanırsa tiyopentalle bağlı olumsuz etkiler daha fazla şiddetlenir. Bu tür hasta grubunda ilaç yavaş ve bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır. Bu gruptaki ilaçlar laringoskopi ve entübasyon işlemlerine hava yolunun göstermiş olduğu refleks yanıtı deprese etmezler ve bu durumda bronkospazma ya da yüzeysel anestezi altındaki bir hasta ise laringospazma neden olabilir. Barbitüratlar hepatik enzim induksiyonu yapar bu nedenle diğer ilaçların eliminasyonu ve metabolizmasını

artırabilir. Sülfür içeren tiyobarbitüratlar mast hücrelerinden histamin salınımını artırması nedeni ile astmatik ve atopik hastalarda alerjik ve respiratuar sistem üzerine etkilerinden kaçınılarak diğer anestezi ajanlar tercih edilebilmektedir. Barbitüratlar eksituar semptomlar dediğimiz öksürük, hıçkırık, tremor, seğirme gibi hareketlere sebep olabilir. Bu bulgular metoksiheksital kullanımında daha fazla görülür. Ortaya çıkan öksürük, hıçkırık gibi bulgular antikolinergik ilaçlar ile ortadan kaldırılabılırken istemsiz kas hareketleride opioid kullanılarak ortadan kaldırılabılır. Yalnızlıkla intraarterial enjeksiyon yapılırsa ciddi hasarlara neden olabilir. Arterin beslediği dokuda nekroz oluşabilir. İlacın verildiği damarda hem nörepinefrin salınımına neden olarak vazokonstriksiyon oluşur hemde ilaç orada kristalleşerek tromboz oluşmasına sebep olur. İntraarteriyel enjeksiyonda hastada şiddetli bir şekilde yanıcı ağrı hissederek ve yapılan yerde solukluk ve büller oluşur. Bu durumlarda ilaç enjeksiyonu hemen durdurulmalı ve ilacın verilmiş olduğu artere serum fizyolojik verilerek ilacın dilue olması sağlanmalıdır. Ayrıca ilacın yapılmış olduğu damarda vazodilatasyon da sağlamak için aynı enjeksiyon yerinden papaverin 20 mg yapılmalıdır. Trombozu önlemek için ise hasta heparinize edilmeli ve oral antikoagülan tedavi başlanmalıdır (Alkış et al., 2016c; Morgan et al., 2015a; Uzbay, 2012b).

## 1.2. Benzodiazepinler

Barbitüratlar gibi benzodiazepinlerde GABA<sub>A</sub> reseptörü üzerinden ancak farklı bölgesine bağlanarak etki gösterir. Bu gruptaki ilaçları uzun etkili olan diazepam, orta etkili olan lorazepam ve kısa etkili olan midazolam oluşturur. Benzodiazepinlerin anksiyoliz, sedasyon, antikonvülzan, kas

gevşetici, antegrad amnezi etkileri mevcuttur. Düşük pH da midazolamın imidazol halkası suda çözünürlüğünü artırır. Diazepam ve lorazepam suda çözünmemesi nedeni ile parenteral preparatlar hazırlanırken suda çözünür hale gelebilmesi için içerisine propilen glikol katılmakta ve bu da damar irritasyonuna, ağrıya neden olabilmektedir. Benzodiazepinler içerisinde hem hızlı başlayan etkisi nedeniyle hemde venöz irritasyon yapmaması nedeniyle en çok midazolam kullanılmaktadır. Midazolamın lipit çözünürlüğü diğerlerine göre daha fazladır. Tüm benzodiazepinler proteine yüksek oranda bağlanır. Midazolam diazepamı göre daha hızlı okside olur hepatic klirensi fazladır ve daha kısa etkilidir. Metabolitleri konjuge edilerek idrarla atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaçların etki süresi uzar. Uzun süre benzodiazepin kullanılan hastalarda tolerans gelişir bu yüzden uzun süreli benzodiazepin tedavisi almış hastalarda anestezi sağlamak için daha yüksek doz ilaç kullanılmalıdır. Benzodiazepinler serebral oksijen tüketimini ve serebral kan akımını azaltırlar. Düşük dozlarda anksiyete durumlarında etkilidirler. Benzodiazepinlerin terapötik doz aralığı oldukça geniştir. Bu yüzden güvenli ilaçlardır. Ancak sedasyon amacı ile kullanıldıklarında veya opioid türevi ilaçlar ile birlikte kullanıldıklarında solunum depresyonu yapabilir. Dikkatli kullanılmalıdır. Midazolam uzun süreli sedasyon amacı ile kullanıldıklarında ise metabolitlerinin birikmesi sonucu etkisinin uzamasına neden olur. Yaşlı, ek hastalığı bulunan kişilerde, opioid, tiyopental veya propofol gibi ilaçlarla kombine kullanılacağına doz azaltılmalıdır. Benzodiazepinlerin allerjik etkisi yoktur ve adrenal bezi suprese etmezler. Güvenli ilaçlardır. En önemli problemi solunum

depresyonu yapıcı etkisidir. Bu ilaçların doz aşımında antidotu olan flumazenil kullanılır (Morgan et al., 2015a; Taşar, 2012a; Uzbay, 2012b).

### 1.3. Flumazenil

Benzodiazepin antagonisti olan flumazenil yüksek spesifite ve yüksek afinite ile benzodiazepin reseptörüne bağlanırlar. Kompetitif antagonisttir ve geri dönüşümlüdür. Kompetitif antagonizma da aslında antagonist belli bir afinite ile reseptöre bağlanır ancak uyarı oluşturamaz ama agonistlerin reseptöre bağlanma şansını ve etkililiğini azaltırlar, böylece agonistlerin yanıt oluşturmalarını engellerler. Bundan dolayı bu maddelere yarışan/rekabet eden anlamında ‘kompetitif antagonistler’ denir. Benzodiyazepinlere göre flumazenilin yarı ömrü daha kısadır ve daha hızlı klirens sahiptir. Bu nedenle uzun süre ve yüksek doz benzodiyazepin kullanıldığında ve hastada istenilen bilinç düzeyine ulaşılan kadar resedasyonu engellemek için flumazenil dozu tekrarlanmalı veya infüzyon ile verilmelidir. Flumazenilin kullanılma amacı agonist maddenin istenmeyen etkilerini geri çevirmektir. İlk olarak 0.15 mcg/kg iv uygulanır. İstenilen bilinç düzeyine gelene kadar 0.1 mg flumazenil 60 sn aralıklarla tekrarlanır. Max hastaya verilecek doz 1 mg olmalıdır. Diğer veriliş amacı ise bilinci kapalı olarak karşılaşılan hastada benzodiazepin ilaç intoksikasyonundan şüphe ediliyorsa dışlamak için flumazenil verilebilir. 0.2-0.5 mg artan dozlarla verildiği takdirde hala bilinçde açılma yoksa benzodiazepin intoksikasyonu olmadığını düşündürür. Tek başına kullanıldığında solunum üzerine etkisi yoktur. Kardiyovasküler sistemi etkilemez. Santral sinir sistemi depresyonuna neden olmaz. İrritan bir ilaç değildir



ve bilinen toksik bir özelliğide yoktur.Güvenli bir ilaçtır.En önemli dikkat edilmesi gereken husus benzodiazepinlerden daha hızlı elimine olduğu için resedasyon yapma ihtimalinin olmasıdır (Alkış et al., 2016c; Taşar, 2012a).

#### 1.4. Propofol

GABA<sub>a</sub> reseptörleri üzerinden etki gösteren propofol anestezi indüksiyonu, idamesi ve ameliyathane dışı sedasyon amacıyla sık kullanılan bir intravenöz anestezik ilaçtır. Maliyeti yüksek olmasına rağmen hızlı derlenme sağlaması, rezidüel santral sinir sistemi etkisinin az olması ve antiemetik özelliğinin bulunması nedeni ile günümüzde yaygın kullanılmaktadır. Yağ formunda bulunan propofol suda çözünmezken yüksek lipit çözünürlüğüne sahiptir. İçeriğinden kaynaklı sebeplerle propofol içerisinde bakteri üreme ihtimali vardır. Bunu önlemek için ilacın hazır solüsyonlarına %0.005 disodyum edetat ve %0.025 metabisülfid eklenerek yeni formlar oluşturulmuştur. Yinede mikroorganizmalara karşı besiyeri özelliği taşır ve ilaç hazırlanırken aseptik tekniklere dikkat edilmelidir. Şişe formunda bulunan propofol açıldıktan sonra 12 saat içerisinde kullanılmalıdır. Eğer ilaç enjektöre çekilmiş veya solüsyon hazırlanmışsa 6 saat içinde tüketilmelidir. Bu koşullara uyulmadığı takdirde içerisinde bir çok mikroorganizma üreyebilmektedir ve hastaya uygulandığı takdirde sepsis ve ölüme kadar neden olabilmektedir. Propofol hastaya enjekte edilirken şiddetli ağrı oluşabilir. Bunu önlemek için ise lokal anestezik ilaç olan lidokain ile propofol karıştırılarak kullanılsa da çok önerilen bir teknik değildir. Çünkü ilacın içerisinde yağ damlacıklarının oluşmasına neden

olmaktadır ve bu karışım pulmoner emboliye sebep olabilmektedir. Propofol preparatları içerisinde yumurta lesitini mevcuttur. Fakat bu durum yumurta alerjisi olan kişilerde kullanımında bir sakınca oluşturmamaktadır. Çünkü yumurta alerjisi yumurtanın beyazına karşı gelişirken propofol içerisindeki yumurta lesitini yumurtanın sarısından çıkarılmaktadır. Propofol karaciğerde metabolitlerine ayrıştırılarak böbrekler yolu ile atılır. Metabolitlerinin aktif olmadığı düşünülmektedir ve böbrek yetersizliği gibi durumlar eliminasyonunu etkilemez (Alkış et al., 2016c; Morgan et al., 2015a).

Uzun süreli propofol infüzyonu alan hastalarda özellikle çocuklarda 'propofol infüzyon sendromu' ortaya çıkmaktadır. Bu tablo lipide mi, metabolik asidoz, hiperkalemi, hepatomegali, rabdomiyeliz, çoklu organ yetmezliği, kalp yetmezliği, bradikardi ve ölümle sonuçlanabilmektedir. İlac 5mg/kg altında ve en fazla 48 saat kullanılması önerilmektedir. Propofolün hipotansiyon etkisi tiyopentale göre daha belirgindir ve hızlı enjeksiyon yapıldığında, yüksek dozda yapıldığında ve ileri yaşdaki hastalarda bu etki belirgindir. Propofol tiyopentale göre direkt laringoskopi, entübasyon ve laringeal maske yerleştirilmesi gibi işlemlerde açığa çıkan sempatik stimulasyona bağlı hemodinamik etkiyi ve refleks yanıtları daha fazla baskılar. Propofol serebral kan akımını ve kafa içi basıncını azaltır. Propofolün önemli bir özelliğide antipruritik olmasıdır. Antikonvülzan etkilere de sahip olması nedeni ile status epilepticusun tedavisinde tercih edilebilir. Uzun süreli kullanımında tolerans oluşturmaz. Propofolün bronkodilatör özelliğide vardır. Propofol malign hipertermiyi tetiklemediği için riskli grupta anestezi

indüksiyonu ve idamesi için güvenli bir şekilde kullanılır. Propofol kullanılan hastalarda çok az görülsede vende flebit veya tromboz oluşabilir. Myoklonus olabilir, vücutta döküntü görülebilir. Uzun süreli kullanımında ise hastalarda pankreatit ve hiperlipidemi gelişebilir (Alkış et al., 2016c; Morgan et al., 2015a).

### 1.5. Ketamin

Ketamin non-kompetitif olarak N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörüne bağlanarak etkisini inhibe eder. non-kompetitif antagonistler genellikle agonistin maksimum yanıtını azaltarak etki gösterirler. Bazen ise kompetitif antagonizma gibi davranırlar (Morgan et al., 2015a).

Ketamin diğer indüksiyon ajanlarından analjezik etkisinin olması, respiratuvar ve kardiyovasküler sistem depresyonu yapmaması yönüyle farklıdır. Ketamin duyuşal impulsları serebral kortekse ileten talamusu, duyuşların farkında olunması ile ilişkili olan limbik korteksten ayırır. Bu duruma ‘disosiyatif anestezi’ denmektedir. Bu anestezi hastanın gözleri açıktır uyanık gibi görünür ancak iletişim kurulamaz. İstemsiz kas hareketleri olabilir. Derlenme döneminde ise ajitasyon, kabus ve halusinasyon görülebilir. Ancak günümüzde tek başına ketamin genelde kullanılmadığından sedasyon ve amnezi için özellikle midazolam olmak üzere başka bir ajanla birlikte kullanıldığından bu etkiler artık pek görülmemektedir. Ketamin karaciğerde metabolize edilerek norketamine dönüştürülür ve böbrekler yolu ile atılır. Norketamin aktif bir metabolittir ve ketaminin tekrarlayan doz veya infüzyondan sonraki uzamış analjezik özelliğinden sorumludur. Uzun süreli ketamin uygulanması tolerans gelişmesine sebep olmaktadır. Ketamin uygulanan hastalarda pupiller bir

miktar dilate olur, gözlerde nistagmus görülür, salgı artışı meydana gelir. Salgı artışı önlemek için glikopirolat kullanılabilir. Ketamin serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımı ve kafa içi basıncını artırır. Düz kas gevşemesine neden olabildiğinden astım krizinde bronkodilatör etkisinden yararlanılabilir. Diğer anestezi ilaçlarının çoğu kardiyak depresyona ve vazodilatasyona neden olurken, ketamin kardiyak sistemi stimüle eder kan basıncını, kalp hızını ve kalp debisini artırır. Bu nedenle hemodinamik olarak stabil olmayan, özellikle hipovolemik veya travma gibi hastalarda anestezi indüksiyonunda ideal bir ajanken hipertansiyon veya kalp hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Vasküler anevrizması olanlarda, intraoküler basınç artışının sakıncalı olduğu durumlarda kullanılmamalıdır (Morgan et al., 2015a).

### **1.6. Etomidat**

Etomidat retiküler aktive edici sistemi GABA<sub>a</sub> reseptörünün alt ünitesine bağlanarak inhibe eder. Hemodinamik stabilite, minimum solunum depresyonu, serebral koruma ve hızlı derlenme gibi özelliklerinden dolayı kritik hastalarda tercih edilmektedir. Ancak etomidat aldosteron ve kortizol sentezindeki enzimleri geçici olarak inhibe etmektedir. Adreno-kortikal süpresyon yan etkisinden dolayı kullanımı sınırlanmıştır. Etomidat kullanımında; enjeksiyon yerinde ağrı, tromboflebit, miyoklonus, bulantı-kusma ve hıçkırık gibi olumsuz etkilerde görülebilmektedir. Miyoklonusun ortaya çıkmasını önlemek ve etomidat dozunu düşürebilmek için opioid, benzodiazepin ve barbitüratlarla premedikasyon yapılabilir. Etomidat enjeksiyonundan 48-72 saat sonra tromboflebit ortaya çıkabilir. Etomidat propofole göre daha

az enjeksiyon ağrısı ve tromboflebite neden olmaktadır. Karaciğer tarafından metabolize olup idrar yolu ile atılır. Ana metaboliti inaktiftir. Etomidat kan basıncında düşme meydana gelmeden vazokonstriktör etkisi ile beyin kan akımında ve serebral oksijen gereksiniminde azalmaya neden olur. Etomidat EEG de tiyopentale oranla daha fazla eksituar deşarj yapabildiğinden nöbeti tetikleyebilir Epileptik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Epilepsi cerrahisi yaparken ise lokalizasyon belirlemek için kullanılır. Etomidatın analjezik özelliği mevcut değildir (Alkış et al., 2016c; Morgan et al., 2015a).

## **2. LOKAL ANESTEZİK İLAÇLAR VE TOKSİSİTELERİ**

Lokal anestezik ilaçlar anestezi uygulamalarında sıklıkla kullanılan ilaç grubudur. Lokal anestetikler uygulandığı yerden absorbe edilir ve birçok organı etkileyebilir. Böylece birçok istenmeyen yan etkiye neden olur. Kanda lokal anestezik ilacın konsantrasyonu arttığında santral sinir sistemi (SSS), kalp ve solunum merkezi gibi önemli olan yapılar konsantrasyon ile ilişkili olarak etkilenirler. İlacın kanda konsantrasyonunun artmasının sebebi ya ilacın lokal olarak uygulandığı bölgeye aşırı uygulanması ile emilimin artması ve dolaşıma fazla miktarda geçmesi ya da yanlışlıkla ilacın damar içine enjekte edilmesinden dolayı meydana gelir (Alkış et al., 2016b; Morgan et al., 2015b).

Lokal anestetikler ara zincirin yapısına göre amid yapılı lokal anestetikler ve ester yapılı lokal anestetikler olarak ikiye ayrılır. Ester yapılı lokal anestetikler plazma psödokolinesterazı ile yıkılır. Amid yapılı lokal anestetikler ise karaciğerde metabolize olur. Karaciğer

hastalığı olanlarda veya genel anestezi gibi hepatik kan akımını azaltan durumlarda lokal anestezinin metabolizması yavaşlar ve sistemik toksisiteleri artar (Morgan et al., 2015b).

**Tablo 1.** Amid yapılı lokal anestezikler (Morgan et al., 2015b).

	Yağda çözünürlük	Proteine bağlanma%	pKa	Maksimum doz (mg/kg)
Bupivakain	8	96	8,2	3
Etidokain	16	94	8,1	
Lidokain	1	64	8,2	4,5 7(Epinefrin ile)
Mepivakain	0,3	78	7,9	4,5 7(Epinefrin ile)
Prilokain	0,4	53	8	8
Ropivakain	2,5	94	8,2	3

Ester yapılı lokal anestezikler (Morgan et al., 2015b).

	Yağda çözünürlük	Proteine bağlanma%	Pka	Maksimum doz (mg/kg)
Klorprokain	2,3	NA	9.1	12
Kokain	NA	91	8.7	3
Prokain	0,3	NA	9.1	12
Tetrakain	12	76	8.6	3

NA:mevcut değil

pKa değeri; ilacın yarısının suda çözünür yarısının yağda çözünür yapıda olduğu pH değerini gösterir. Lokal anestezi ilaçların pKa değeri 8,0-9,0 dır. Yani ortam asidik ise suda çözünen form artarak sinir dokusuna giren lokal anestezi miktarı azalır. Ortam pH sı bazikleştikçe çözünen lipid yapının artmasına ve membrandan geçen ilaç miktarının artmasına neden olur (Alkış et al., 2016b; Morgan et al., 2015b).

Yağda çözünürlük; lokal anestezi ilaçların gücü en çok lipit çözünürlük oranına bağlıdır. Çünkü sinir membranları lipoprotein yapıdadır ve böylece lokal anestezi membranlardan daha kolay geçer. Yağda çözünürlük, potansi artırırken yağ yapısındaki dokulara sekestrasyonda artacağı için; etkisinin daha geç başlamasına neden olur. Proteine bağlanma; lokal anesteziğin etki süresi ile ilişkili bir değerdir. Yüksek proteine bağlanma oranı etki süresinin uzun olduğunu gösterir (Alkış et al., 2016b; Morgan et al., 2015b).

Lokal anestezi ilaçlar uygulanırken belirli oranlarda vazokonstriktör maddeler anestezi derinliğini artırmak, etki süresini uzatmak, kanamayı önlemek ve sistemik toksisite olasılığını azaltmak için ilave edilebilmektedir. Vazokonstriktör ilaçlar sistemik toksisite olasılığını, anestezi uygulanan bölgede, lokal kan akışını azaltarak ve buna bağlı olarak absorpsiyonu yani emilimi geciktirerek gerçekleştirir (Morgan et al., 2015b).

### **2.1. Lokal Anestezi Uygulama Şekilleri**

Uygulanma şekline ve yerine göre dört çeşit lokal anestezi tipi vardır (Taşar, 2012b).

1. Yüzeysel Anestezi (topikal blok): İşlem yapılacak olan mukozaya yüzeyine uygulanır. Topikal anestezi işleminde ilacın mukozaya yüzeyinden absorpsiyonunu azaltmak için vazokonstriktör ilaçlar fazla etkili değildir. Bu yüzden sistemik toksik etki ihtimali fazladır. Topikal anestezi için kullanılan lokal anestezikler sprey, solüsyon, jel veya merhem şeklinde hazırlanır ve uygulanır.

2. İnfiltrasyon Anestezisi (sınırlı alan bloğu): Lokal anestezi ilaç uygulanmak istenilen yer ve çevresinde cilt altına ilacı infiltre ederek uygulanır. Ayrıca eğer gerekiyor ise cilt altına infiltrasyon sonrasında daha derindeki dokulara da bu işlem yapılabilir. Bu anestezi tipinde anestezi ilacının geniş bir alana absorpsiyonu olabileceğinden sistemik toksik etkiler sıklıkla görülebilirler. Toksikiteyi önlemek için ilacı etkili en düşük konsantrasyonda ve yeterli olacak en az hacimde kullanılmasına dikkat edilmelidir. İnfiltrasyon anestezisinde eskiden prokain ve klorprokain kullanılır iken günümüzde onlar gibi çabuk hidrolizle inaktive edilen fakat toksisitesi daha düşük veya etki süresi onlara göre uzun olan ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların vazokonstriktör olarak adrenalin eklenmiş şekilleri de mevcuttur.

3. Sinir Bloğu (bölgesel anestezi): Lokal anestezi ilacının işlem yapılacak olan bölgeyi innerve eden sinir gövdesinin yanına, düşük hacim, yüksek konsantrasyon ile enjekte edilerek yapılan anestezi yöntemidir. Bu yöntemde örnekler periferik blok, epidural blok, kaudal blok verilebilir. Sinir bloğunun en önemli komplikasyonu, sinir yanında büyük damarlar bulunabildiğinden yanlışlıkla damar içi enjeksiyon yapılması ve şiddetli sistemik toksisite oluşabilme ihtimali olmasıdır. Sinir bloğunda lokal



anestezik ilaç, eğer ki sinir gövdesinin yanına enjekte etmek yerine yanlışlıkla sinir gövdesinin içine enjekte edilirse nöroma oluşma ihtimaline sebep olur.

4. Spinal (intratekal) Anestezi: Bölgesel bloğun özel bir türüdür. Bu yöntemle lokal anestezik ilaç subaraknoid aralığa (serebrospinal sıvı = BOS) enjekte edilir (Taşar, 2012b).

Lokal anestezikler toksik etkilerini lokal ve sistemik olarak göstermektedirler.

Lokal toksisite etkileri;

Lokal anestezik ilaçların tümü nörotoksiktir ve fazla dozları kalıcı nörolojik hasara neden olabilir. Periferik sinirlerde fasiküllerin içine lokal anestezik uygulandığında hasar oluşturma ihtimali artar. Nörotoksistede önemli bir rolde; lokal anesteziklerin hücre içi kalsiyum düzeyini artırmalarıdır. Özellikle spinal anestezi sonrası geçici nörolojik sendrom olarak da bilinen alt ekstremitte ve kalçada ağrı ve uyuşukluğa sebep olabilirler. Bu şikayetler 1-2 hafta sürmektedir. Bu duruma en çok lidokain sebep olmaktadır. Delikli kateter kullanılan sürekli spinal anestezi uygulamasında yüksek dozlarda ilaç infüzyonunu takiben ilaç kauda ekina bölgesinde göllenebilmektedir. Yüksek konsantrasyonları kauda ekina sendromuna neden olarak kalıcı hasarlar bırakabilmektedir (Alkış et al., 2016b; Morgan et al., 2015b).

Lokal anesteziklerin kondrotoksisite (kıkırdak dokuda toksik etki) ve miyotoksisite (kaslarda toksik etki) gibi etkileride mevcuttur. Miyofasial ağrı tedavisine kas içi lokal anestezik enjeksiyonu yapılan durumlarda

doz aşımı olduğunda miyotoksik etkilerini görürüz. Lokal anesteziik ilaç ile birlikte steroid ve epinefrin gibi vazokonstriktör bir ilaç uygulanması miyonekrozu kötüleştirir. Lokal anesteziğin yağda çözünürlük oranı ile miyotoksik etki doğru orantılıdır (Taşar, 2012b).

Sistemik toksisite etkileri;

Lokal anesteziiklere karşı alerjik reaksiyonlar nadir de olsa gelişebilmektedir. Bu reaksiyonlar hafif cilt bulgularından anafilaktik şoka kadar gidebilir. İlaç uygulandıktan sonra ilk 30 dk içinde alerjik reaksiyon gelişebilir. Alerjik reaksiyonlar amid yapıdaki lokal anesteziiklerin aksine ester yapılu lokal anesteziik ilaçlarda daha sık görülmektedir. Bu alerjik reaksiyonlardan ester tipi ilaçların metaboliti olan para-amino benzoik asit (PABA) sorumlu tutulmaktadır. Alerjik reaksiyonlar Amid grubunda çok daha nadir görülür. Bu durumdan içinde bulunan metil paraben sorumludur. Gruplar arasında ise çapraz reaksiyon izlenmemektedir. Ester tipi lokal anesteziik alerjisi gelişen kişilerde rahatlıkla amid grubu lokal anesteziikler kullanılabilir (Alkış et al., 2016b; Ring et al., 2010).

Lokal anesteziik ilacın potansi artıka toksik etki gösterecek volüm azalır. Eğer ki enjekte edilecek olan dokunun vaskülaritesi artarsa absorpsiyonu yani emilim artacağı için toksisite riski artar. Lokal anesteziikler ile birlikte kullanılabilen vazokonstriktör ilaçlar kana geçecek olan ilaç miktarını azalttığından ilacın plazma düzeyini düşürürler. Sistemik toksisite ile hastaya ait olan kan-asit baz durumu yakın ilişki içindedir. Hastada asidoz olması ve P<sub>CO2</sub> artması toksisite olasılığını artırır. Bunun nedeni P<sub>CO2</sub> arttığında serebral kan akımı artar ve bu durumda ilacın

beyin tarafından daha fazla alınmasını kolaylaştırır. Uygulanan lokal anestezi dozunun fazla miktarında plazma düzeyinin hızla yükselmesi veya lokal anestezinin yanlılıkla damar içine verilerek ilacın sistemik dolaşıma katılması ile santral sinir sistemi toksisitesi oluşabilmektedir. Lokal anestezi toksisitesinin ilk belirtileri nörolojik belirtilerdir. İlk ortaya çıkan semptomlar ağız etrafında uyuşma, dilde parestezi, baş dönmesi, kulakta çınlama ve etrafı bulanık görmedir. Bunların yanı sıra huzursuzluk, sinirlilik, ajitasyon görülebilir. Tonik klonik nöbetlere neden olabilir. Lokal anestezi ile işlem yaptığımız hastalarda sedasyon amacıyla benzodiazepinler kullanılabilir. Bu ilaçlar konvülsiyon eşiğini yükselttiklerinden dolayı lokal anestezi toksisitesinin erken belirtilerini kapatabilir. Toksikitenin daha kolay anlaşılabilmesi için sedasyon dozunun hastanın kooperasyon kaybına sebep olmayacak düzeyde olması gerekir (Alkış et al., 2016b; Morgan et al., 2015b; Taşar, 2012b).

Lokal anestezi ilaçların yüksek dozları kardiyovasküler sistemde etkilemektedir. Kardiyovasküler sistemi etkilemesi için gereken ilaç dozu santral sinir sistemini etkileyen ilaç dozundan daha fazladır. Lokal anestezi toksisitesinin kalp üzerine etkilerinde ilk başta kalp atım hızı ve kan basıncı artar. Lokal anestezi ilacın plazma konsantrasyonu artmasıyla vazodilatasyona bağlı olarak hipotansiyon gelişir. Aritmi, bradikardi gelişir ve kardiak arreste ilerleyebilir. Bu etkilere sebep olan en büyük etken; myokardiyumdaki sodyum kanallarının inhibe edilmesidir. En sonunda ise solunum arresti gelişebilir. Lokal anestezi ilaçların artmış doz veya plazma konsantrasyonları kalpten önce santral

sinir sistemini etkilemektedir. Yani santral sinir sistemi daha düşük konsantrasyonlarda etkilenir. Ancak SSS ve kardiyak toksisite bupivakain için, aynı plazma konsantrasyonlarında meydana gelmektedir (Alkış et al., 2016b; Morgan et al., 2015b; Taşar, 2012b).

## **2.2. Klinikte Kullanılan Lokal Anestezikler ve Toksisiteleri:**

### **2.2.1. Kokain**

Ester grubu lokal anesteziktir. Karaciğerde metabolize olur. Günümüzde kullanımını sınırlıdır. Kanamayı azaltmak için kulak burun boğaz cerrahisinde ve topikal anestezik ilaç olarak kullanılabilir. Vazokonstriktör etkisi olmasına rağmen mukoza yüzeyinden kolay bir şekilde absorbe edildiğinden sistemik etki oluşturur. Bu yüzden toksisite oranı fazladır ve bağımlılık yapıcı etkisinden dolayı kötüye kullanım olasılığı nedeniyle, günümüzde pek tercih edilmemektedir ((Morgan et al., 2015b; Taşar, 2012b).

### **2.2.2. Benzokain**

Suda çözünürlüğü azdır. Bu nedenle mukoza ve cilt analjezisinde topikal anestezi olarak kullanılır. Toksik doza ulaşıldığında prilokain gibi methemoglobinemi yapma ihtimali vardır (Alkış et al., 2016b).

### **2.2.3. Prokain**

Plazma kolinesterazı ile metabolize olur. Subkutanöz enjeksiyon amacı ile kullanılsa da çok kısa etkili olması nedeni ile spinal anestezide ve epidural anestezide kullanılmaz. Metaboliti olan para amino benzoik asit(PABA) alerjik reaksiyonlara neden olur (Alkış et al., 2016b).

#### **2.2.4. Tetrakain**

Karaciğer ve dokuda prokaine göre daha yavaş hidroliz edildiği için daha toksik etkilidir. Doku içine enjekte edilemez ve bu yüzden infiltrasyon anestezi ve sinir bloku işlemlerinde kullanılmaz (Alkış et al., 2016b; Taşar, 2012b).

#### **2.2.5. Klorprokain**

Prokain derivativesidir. Etkisi çabuk başlar, kısa sürer ve toksisitesi daha azdır. Bu yüzden günü birlik cerrahilerde ve postoperatif ağrının az olduğu durumlarda hala kullanılabilir (Alkış et al., 2016b).

#### **2.2.6. Lidokain**

Hızlı etkili olan ve yan etkilerinin hızlı başladığı orta etki süreli amid yapılı lokal anesteziktir. Geçici nörolojik semptomlara neden olduğundan dolayı spinal anestezide kullanımı nadirdir. Akut lidokain zehirlenmelerinde eksitasyon bulguları yerine SSS depresyonuna ait bulgular görülür; zehirlenmenin ileri döneminde konvülsiyon görülebilir. Santral sinir sistemi ile ilgili toksik belirtiler, kalple ilgili olanlara göre daha erken yani genellikle daha düşük plazma konsantrasyonlarında meydana gelir (Alkış et al., 2016b; Taşar, 2012b).

#### **2.2.7. Bupivakain**

Amid yapılı bir lokal anesteziktir. Uzun etki sürelidir. Lidokainden 4 kat daha güçlü olup etki süresi 2-3 kat daha uzundur. Tüm anestezi şekillerinde kullanılabilirken tek kullanılmayan anestezi yöntemi rejyonel intravenöz anestezidir. En önemli özelliklerinden biri de

toksisitesidir. Diğer lokal anestezipler ile karşılaştırıldığında daha çok kardiyotoksiktir ve intravenöz verildiğinde kardiyak arreste sebep olabilir (Alkış et al., 2016b; Morgan et al., 2015b; Taşar, 2012b).

### **2.2.8. Prilokain**

Klinik olarak lidokaine benzerdir. Lidokaine göre daha az vazodilatasyon yapar, anestezi etkisi daha geç başlar ve daha uzun sürer. Yaygın kullanım alanı rejyonel intravenöz anestezi dir. Normal dozlarda kullanılmış olsa bile metabolizması sonucunda ortaya çıkan a-toluidin e bağlı olarak methemoglobinemi oluşabilir. a- toluidin maddesi hemoglobini methemoglobine okside ederek methemoglobinemi oluşur. Methemoglobinemi periferik oksijen saturasyonu ile arterial oksijen parsiyel basıncı arasında uyumsuzluk oluşmasıdır. Kan kahverengi-çikolata rengini almıştır. Bu ilacın oluşturduğu methemoglobinemi geri-dönüşlüdür. Methemoglobinemi oluştuğunda en kısa sürede ortadan kaldırılması için 1-2 mg/kg dozunda ve % 1 'lik solusyon halinde metil tioninyum klorür (metilen mavisi) i.v. olarak verilir. En az 5 dakika da yavaş enjeksiyonla verilmelidir. Ayrıca hastaya oksijen inhalasyonu yaptırılır. Metilen mavisi; methemoglobini hemoglobine indirger. Metilen mavisi yerine intravenöz olarak askorbik asid de kullanılabilir. Prilokain 6 aydan küçük bebeklerde,hamilelerde ve oksidan ilaç kullananlarda kullanılmamalıdır (Alkış et al., 2016b; Morgan et al., 2015b; Taşar, 2012b).

### 2. 3. Lokal Anestezik Toksisitesini Erken Fark Etmek ve Önlemek İçin Yapılması Gerekenler

İşlem yapılırken mutlaka kalp atımları, kan basıncı ve oksijen saturasyonu monitörize edilmelidir. Hastalara işlem başlamadan önce ilk karşılaşılabilecek toksisite bulguları hakkında bilgi verilmelidir. Ağız çevresinde uyuşukluk, kulaklarda çınlama, ağıza metalik tat gelmesi, baş dönmesi gibi bulgular oluştuğunda haber vermesi söylenmelidir. Lokal anestezik ilaçlar aralıklı dozlar halinde yavaş yavaş verilmelidir. Lokal anestezik enjeksiyonu yapılırken direnç hissedildiğinde işleme ara verilmeli ve iğne lokalizasyonu değiştirilmelidir. Epidural anestezi işlemi yapıldığında lokal anestezik ilacı vermeden önce epinefrin ile hastaya test dozu yapılmalıdır. Test dozu için sıklıkla 5 µg/ml adrenalin (1:200.000) içeren 3 ml %2 lidokain kullanılmaktadır. Test dozu yapılmasındaki amacımız yapılan işlemde ilaç damar içine enjekte ediliyorsa kalp atım hızında artış meydana gelecektir. Epidural anestezide de yüksek doz lokal anestezik kullanıldığı için işlem sonrasında test dozu verilip yeri doğrulandıktan sonra lokal anestezik ilacımız verilmelidir. Lokal anestezik ilaç toksisitesi aditifdir. Yani birden fazla lokal anestezik ilaç kombinasyonu ile toksik etkisi azalmaz. Özellikle unutulmaması gereken bir nokta yeni doğan bebeklerde alfa1 asit glikoprotein seviyesi düşük olduğundan plazmada serbest olan ilaç miktarı artacaktır (Alkış et al., 2016b).

Lokal anestezik ilaç toksisitesi durumunda ilk yapılacak işlem hastanın hava yolu kontrolü sağlanmalı, oksijen desteği verilmeli, periferik damar yolu açılmalı, işleme başlanmadan önce tüm resusitasyon malzemeleri ve

ilaçlar hazır edilmelidir. Hastada nöbet meydana gelirse hemen benzodiazepin kullanılması önerilir. Eğer benzodiazepin yok ise propofol veya tiyopental kullanılabilir. Kullanılan ilaçlar veya kardiyak toksisiteden dolayı kardiyak depresyon oluşabilir. Kardiyak outputu düzeltmeye yönelik epinefrin 1 mcg/kg dan az olacak şekilde küçük dozlarda verilebilir. Eğer hastada aritmi gibi kardiyovasküler sistemi etkileyen bulgular ortaya çıkmış ise; tedavi olarak intralipid solüsyonu verilmelidir.

%20 lipid emülsiyon tedavisi;

Lipid solüsyonunun mekanizması hastaya verildiğinde plazmanın hidrofobik yapısını değiştirerek myokard hücrelerine bağlanan hidrofobik yapıdaki lokal anesteziklerin ayrılarak tekrar plazmaya dönmesine neden olurlar. Yani hastaya verilen lipid solüsyonu lipide çözünen lokal anestetik kalp dokusundan çekerek kalp iletimini, kasılmayı ve koroner perfüzyonu iyileştirir. İlk olarak 1,5 mL / kg bolus % 20 lipid emülsiyonu iv verilir. Ardından dakikada 0,25 ml / kg infüzyon şeklinde verilir. Hastada stabilite sağlanmazsa infüzyon hızı dakikada 0.5 ml/kg a yükseltilir. Uygulanacak maksimum lipid solüsyon miktarı 30 dakika boyunca yaklaşık 10 ml/kg dır. Hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra lipid emülsiyon tedavisine 10 dk daha devam edilmelidir. Tekrarlayan lokal anestezik ilaç dozlarından sonra ise hastalarda taşiflaksi (tekrarlanan ilaç dozlarında etkinlik azalmasını ifade eder) gelişebilmektedir. Bu durumda ya ilaç dozu artırılmalıdır yada başka bir lokal anestezik ilaç kullanılmalıdır. (Alkış et al., 2016b).



### 3. İNHALASYON ANESTEZİKLERİ

İnhalasyon anesteziği gazların alveol kan ve beyin dokusuna geçişleri ile birlikte, beyinde santral sinir sistemini etkileyecek konsantrasyona ulaşması ile etki gösterirler. İnhalasyon anesteziği arasında indüksiyon hızları, anesteziği etki güçleri, analjezik özelliği ve kas gevşetici etki gösterip göstermemeleri bakımından farklılıklar bulunur. Anesteziği etki güçlerini minimum alveolar konsantrasyon MAC değeri belirler. MAK, 1 atmosfer basınç altında, anestezi alan hastaların % 50'sinde, cerrahi uyarana cevabı ortadan kaldıran alveol havasındaki anesteziği ilaç konsantrasyonunu ifade eder. İnhalasyon anesteziği santral sinir sisteminde EEG değişiklikleri yapmaktadır. Serebral metabolik hızı(CMR) azaltır. Böylece beyin oksijen gereksinimi azalır, serebral kan akımını ise doza bağımlı bir şekilde artar. inhalasyon anesteziği, solunumu tidal volümü azaltarak baskırlar. Normalde desfluran dışındaki inhalasyon anesteziği bronkodilatasyona yol açarken keskin kokusu nedeni ile desfluran bronkokonstriksiyona neden olabilir. İnhalasyon anesteziği kardiyak outputu ve ortalama kan basıncında azaltırlar. Yalnız azot protoksit sempatik aktiviteyi ve sistemik vasküler direnci artırır. İnhalasyon anesteziğinin beyin gelişimine zarar verebileceği, kognitif bozukluklara yol açabileceği düşünülse de kanıtlanmamıştır. İnhalasyon anesteziği her ne kadar nörotoksisiteye neden olabileceği düşünülse de bu ilaçların iskemik reperfüzyon hasarına karşı kardiyak ve nörolojik koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Tüm inhalasyon anesteziği malign hipertermiye gidişi tetikleyebilmektedir (Alkış et al., 2016a; Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., Larson, 2015).

### 3.1. Malign Hipertermi

İnhalasyon anesteziği ve süksinil kolin maruziyeti ile ortaya çıkabilen malign hipertermi genetik bir kas hastalığıdır. Halojenli anesteziği ajanlar malign hipertermiyi tek başına tetikleyebilir. Vücutta bulunan rıyanodin reseptörü sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını sağlayan iyon kanalıdır. Malign hipertermiye neden olan bir çok mutasyonun olduğu düşünülmekte ve en çok rıyanodin reseptöründeki mutasyondan dolayı kalsiyumun ani salınmasına bağlı olarak meydana gelen kas kasılmasına neden olmaktadır. Bu hipermetabolik bir olaydır ve oksijen tüketimini artırır, Co<sub>2</sub> üretimini artırır ve laktik asidoz ile birlikte hipertermiye neden olur. Malign hiperterminin ilk ortaya çıkan bulguları kas rigiditesi, taşikardi ve hiperkarbidir. Hipertermi geç belirti olabilir. Hipertermi meydana geldiğinde iç ısı her 5 dk da 1 c artabilir. Koyu renkli idrar miyoglobinemiyi gösterir. Laboratuvar bulgusu olarak belirgin bir baz açığı olur. Hiperkalemi ve hipermagnezemi azalmış mikso venöz oksijen saturasyonu olan respiratuvar veya metabolik asidoz görülür. Tipik olarak kanda serum miyoglobin değerleri, kreatin kinaz, laktik dehidrogenaz ve aldolaz düzeyleri artar (Alkış et al., 2016d; Morgan, G.E., Mikhail, M.S., Murray, M.J., & Larson, 2015).

Hasta takibinde end tidal Co<sub>2</sub> değerinin ani 2-3 kat artması malign hiperterminin en duyarlı göstergesidir. Malign hipertermi de hastada akut böbrek yetersizliği ve dissemine intravasküler koagülasyon, serebral ödem ve karaciğer yetersizliği ortaya çıkabilir. Kas hastalıkları olan kişilerde malign hipertermiye duyarlılık artmaktadır. Acil tedavi gerektiren bir durumdur. Tedaviye rağmen mortalitesi %5-30

aralığındadır. Tedavisinde ilk ve en önemli şey sebep olan ajanın kesilmesidir. Sonra vakit kaybetmeden dantrolen verilmesidir. Hasta %100 oksijen ile havalandırılmalıdır. Dantrolen rıyanodin reseptör lerine bağlanarak kalsiyum iyonlarının sarkoplazmik retikulumdan salınımını inhibe edip kas kontraksiyonlarını doğrudan engeller. Dantrolen 2.5mg/kg dozunda verilir ve atak sonlanana kadar her 5 dk da bir tekrarlanır. Maksimum dozu 10 mg/kg dır. Dantrolenin yarı ömrü yaklaşık olarak 6 saattirMalign hipertermi atagı kontrol altına alındıktan sonra 24 saat içinde tekrarlama olasılığı vardır bu nedenle 24-48 saat içinde tekrarlama ihtimalini önlemek için 6 saatte bir 1 mg/kg intravenöz dantrolen yapılması önerilmektedir. Hastada meydana gelen metabolik asidoz, sodyum bikarbonat ile tedavi edilmelidir. Hiperkalemi glukoz, insülin ve diürez yapılarak düzeltilmelidir. Dantrolen uygulanan hastaya hiperkalemiyi artıracagından dolayı kalsiyum kanal blokörü verilmemelidir. Myoglobinürü gelişen hastalarda akut böbrek yetmezliğini önlemek ve diürez sağlamak için furosemid kullanılmalıdır. Hastada ateş meydana geldiyse hemen soğutmaya başlanmalıdır. Soğutucu battaniyeler kullanılarak büyük arterlere buz torbası konularak soğutma işlemi yapılmalıdır. Mide veya cerrahi yapılan açık vücut kavitelelerinden buzlu salin ile lavaj yapılmalıdır. Bu işlemler soğutma için yetersiz olursa hastaya hipotermik kardiyopulmoner bypass yapılabilir (Alkış et al., 2016d; Morgan, G.E., Mikhail, M.S., Murray, M.J., & Larson, 2015).

Halojenli inhalasyon anestezikleri, karaciğerde kısmen biyotransformasyona uğramaktadırlar. Oluşan bazı reaktif ara ürünler

(serbest radikaller) kovalent bağlar ile proteinlere, membran lipidlerine ve diğer makromoleküllere bağlanarak hücrelerde zedelenmeye neden olabilirler. İnhalasyon ajanlarının neden olduğu toksisitenin temel nedeni metabolizmaları sonucu oluşan reaktif metabolitleridir. İnhalasyon anesteziplerinin, uçucu olmayan metabolitleri ise böbreklerden atılır. uzun süre florlu anesteziplerin kullanılması böbrek fonksiyonlarında bozukluklara yani nefrotoksositeye neden olabilir (Alkış et al., 2016a; Morgan, G.E., Mikhail, M.S., Murray, M.J., & Larson, 2015).

### 3.1.1. Halotan

Halojenli bir anesteziptir. Ana metaboliti olan tri-floro asedik aside karaciğerde sitokrom p450 izoenzimi ile okside edilir ve sonucunda bromür ve klorür açığa çıkar. Halotanla ilişkili olarak iki tür hepatik bozukluk vardır. Biri halotan metabolitlerinin direkt toksik etkisi veya kişinin farmakogenetik özelliği ile ilgili olan ve hepatik enzimlerin plazma düzeyinin yükselmesi ile kendini gösteren hafif hepatik disfonksiyon'dur. Bulantı, ateş ve hafif transaminaz artışı görülebilir. Ortalama 1-3 gün içinde ortaya çıkar ve hafif seyirli olup geçicidir. Diğerisi ise daha nadir olarak görülen, ağır seyirli olan, fulminant karaciğer nekrozu olarak ortaya çıkan halotan hepatitidir. Halotan uygulanan hastalardaki 4 hafta sonra görülen karaciğer hasarında diğer nedenler dışlandıktan sonra halotan hepatiti düşünülmelidir. Klinik bulguları döküntü, artralji, ateş ve eozinofilidir (Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., Larson, 2015; Uzbay, 2012a).

### 3.1.2. İzofluran

Halojenli bir anesteziik olup trifloro asidik aside metabolize edilir. Flor düzeyi yükselse bile nefrotoksisite düzeyi çok düşüktür. Karaciğer kan akımını da halatona göre daha az düşürür (Uzby, 2012a).

### 3.1.3. Enfluran

Etki gücü halotanın yarısı kadardır. Diğer inhalasyon anesteziikleri EEG aktivitesini azaltırken, enfluran EEG de nöbete benzer diken dalga aktivasyonuna neden olur (Alkış et al., 2016a; Uzby, 2012a).

### 3.1.4. Desfluran

Halojenli bir anesteziik ajandır. Metabolizmaya uğraması önemsiz sayılacak kadar azdır. Bu yüzden serum ve idrarda florür düzeyleri değişmez. Diğer anesteziik ilaçlara göre karbondioksit absorbanları (özellikle baryum hidroksit lime yada sodyum ve potasyum hidroksid) ile karbonmonoksite daha fazla parçalanır. Bu nedenle desfluran kullanılırken karbon monoksit zehirlenmesinin tanınması güçtür. Kuru absorban olarak kalsiyum hidroksit kullanılması veya absorbanın çıkarılmış olması karbonmonoksit zehirlenme riskini en aza indirir. Diğer inhalasyon anesteziikleri bronkodilatasyon özelliğine sahipken; desfluran keskin kokusu nedeniyle hava yolu irritasyonuna sebep olup bronkokonstriksiyon yapabilir bu nedenle maske ventilasyonu için uygun değildir (Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., Larson, 2015; Uzby, 2012a).

### 3.1.5. Sevofluran

Halojenli inhalasyon anesteziklerindedir. Karaciğer sitokrom p450 sevofluranı halotandan daha az, izofluran ve enflurandan çok daha fazla metabolize eder. Anestezi cihazındaki ventilasyonda karbon dioksidi bağlamak için kullanılan sodalaym (sodyum hidroksid) ile reaksiyona girerek compound A denen son ürün oluşur. Compound A nefrotoksik etkisi olan bir maddedir. Fakat bu etkisi deneysel olarak gösterilmiş olsa bile insanlarda henüz kanıtlanamamıştır. Yine de bu etkisinin en aza indirilmesi için sevofluran en az 2 lt taze gaz ile hastaya verilmesi önerilmektedir (Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., Larson, 2015; Uzbay, 2012a).

### 3.1.6. Nitröz Oksit (Azot protoksid)

Genel anestezi etkisi zayıf, analjezi etkisi güçlü olan bir ajandır. Nitröz oksit iritan değildir, öksürük veya laringospazma neden olmaz. Hatta nitröz oksit güldürücü gaz olarak da bilinir. Bu ilaçla indüksiyon sırasında hastada gülme ve kahkaha nöbetleri oluşabilir, halüsinasyon görmesine neden olabilir. Vücutta çok az metabolize edilip, büyük kısmı değişmeden akciğerlerden atılır. Nitröz oksit, kobalt atomunu oksitleyerek b12 vitaminini inaktive eder. Hastanın nitröz okside üç günden daha fazla maruz kalması megaloblastik anemi (kemik iliği depresyonu) ve polinöropati gibi nörolojik bozukluklara sebep olabilir. Gebelerde teratojeniktir. Fötusun gelişimine zarar verebilir; gebeliğin ilk aylarında kullanılmamalı hatta maruz kalınmamalıdır. Diğer inhalasyon ajanları gibi kas gevşemesine katkısı yoktur. Hatta yüksek

konsantrasyonda kaslarda rijide yapabilir (Alkış et al., 2016a; Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., Larson, 2015; Uzbay, 2012a).

**KAYNAKÇA**

- Alkış, N., Yörükoğlu, D., & Alanoğlu, Z. (2016a). İnhalyon Anestezikleri. In Y. Keçik (Ed.), *Temel Anestezi*. (2. Baskı, pp. 81–87). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Alkış, N., Yörükoğlu, D., & Alanoğlu, Z. (2016b). Lokal Anestezi. In Y. Keçik (Ed.), *Temel Anestezi* (2.Baskı, pp. 121–129). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Alkış, N., Yörükoğlu, D., & Alanoğlu, Z. (2016c). Nonopioid İntrevenöz Anestezikler. In Y. Keçik (Ed.), *Temel Anestezi*. (2. Baskı, pp. 99–119). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Alkış, N., Yörükoğlu, D., & Alanoğlu, Z. (2016d). Termoregülasyon. In Y. Keçik (Ed.), *Temel Anestezi* (2. Baskı, pp. 363–376). Güneş Tıp Kitabevleri.
- Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., Larson, C. P. (2015). İnhalyon Anestezikleri. In F. H. Cuhruk (Ed.), *Klinik Anesteziyoloji* (6. Baskı, pp. 153–173). Güneş Kitabevi.
- Morgan, G.E., Mikhail, M.S., Murray, M.J., & Larson, C. P. (2015). , Termoregülasyon, Hipotermi Ve Malign Hipertermi Güneş Kitabevi, Ankara, Türkiye. In F. H. Cuhruk (Ed.), *Klinik Anesteziyoloji* (6. Baskı, pp. 1185–1189). Güneş Kitabevi.
- Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., & Larson, C. P. (2015a). İntrevenöz Anestezikler. In F. H. Cuhruk (Ed.), *Klinik Anesteziyoloji* (6. Baskı, pp. 175–187). Güneş Kitabevi.
- Morgan, G. E., Mikhail, M. S., Murray, M. J., & Larson, C. P. (2015b). Lokal Anestezikler. In F. H. Cuhruk (Ed.), *Klinik Anesteziyoloji* (6. Baskı, pp. 175–187). Güneş Kitabevi.
- Ring, J., Franz, R., & Brockow, K. (2010). Anaphylactic Reactions to Local Anesthetics. In *Anaphylaxis* (Vol. 95, pp. 190–200). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000315952>
- Taşar, F. (2012a). Hipnosedatif İlaçlar I: Genel Özellikleri Ve Benzodiazepinler. In S. O. Kayaalp (Ed.), *Tıbbi Farmakoloji* (13. Baskı, pp. 741–760). Pelikan Yayınevi.



Taşar, F. (2012b). Lokal Anestezikler. In Kayaalp S.O. (Ed.), *Tıbbi Farmakoloji* (13. Baskı, pp. 717–719). Pelikan Yayınevi.

Uzbay, İ. T. (2012a). İnhalasyon Anestezikleri. In Kayaalp S.O. (Ed.), *Tıbbi Farmakoloji* (13. Baskı, pp. 694–702). Pelikan Yayınevi.

Uzbay, İ. T. (2012b). İntravenöz Anestezikler. In S. O. Kayaalp (Ed.), *Tıbbi Farmakoloji* (13. Baskı, pp. 703–706). Pelikan Yayınevi.







ISBN: 978-625-7562-83-6