

T.C.
ADALET BAKANLIĞI
ADLİ TIP KURUMU



ADLİ TOKSİKOLOJİ

Prof. Dr. Nevzat BABAN
Uz. Dr. Keramettin KURT
Uz. Dr. Koray KAPTANOĞLU
Dr. Aysan SUSMUŞ KAPTANOĞLU

Dr. Asuman BABAN
Uz. Dr. Uğur ACAR
Kim. Müh. Ümit KARAKUŞ

İçindekiler

- Adli Toksikolojiye Giriş	1
- Kimya, Adli Tıp ve Biyokimyada kullanılan sayılarla ilgili ön ekler	4
- Ölçülerle ilgili ön ekler bunların sembolleri ve anlamları	5
- Toksikolojide kullanılan bazı hesaplar	6
- Bazı maddelerin Vd değerleri	7
- Toksikolojide kullanılan başlıca cihaz ve yöntemler	9
- Zehirlenmede genel önlem ve tedaviler	33
- Antidotlar, Antidotların kullanımı	41
- İlaç uyumsuzlukları	47
- Zehir Merkezleri, adresleri ve telefon numaraları	54
- Normal vital bulgular	54
- Toksik maddelerin yaptığı bazı genel etkiler	55
- Toksik maddelerin idrarda saptanan letal değerleri	60
- Ağrı kesiciler	61
Acetaminophen	61
Metamizol	64
Salisilik asid ve bileşikleri	65
Kolşisin	68
- Uyuşturucu Maddeler	69
Esrar	69
Opiatlar, Heroin	77
Cocain	84
LSD	89
Dextromethorfan	90
- Genel Anestezikler	93
- Lokal Anestezikler	99
- Trisiklik antidepresanlar	104
- Metilfenidat	106
- Uyku ilaçları ve sedatifler	108
- Paraldehyd ve Acetaldehyd	110
- Amfetaminler	112
- İnsektisidler.	115
Thiocyanat içerenler, Vacor	126
- Antikolinerjikler	129
- Antikoagülanlar	132
- Alkoller	136
Ethanol	136
Methanol	153

Etylen glycol	157
Propyl alcohol ve Isopropyl alcohol	159
- Organik çözücüler (Toluen, Ksilen)	160
- Carbon monoxide	163
- Methemoglobinemi	168
- Nikotin	170
- Kalp İlaçları	172
Kalp glikozidleri	172
Antiaritmik ilaçlar	174
- Kinidin	177
- Kinin	179
- Antihistaminikler	180
- H ₂ reseptör blokerleri	182
- Antibiotikler	183
- Antidiabetikler	186
- Mantar zehirlenmeleri	190
- Besin zehirlenmeleri	198
- Sülfidler	201
- Thalium	203
- Barium	204
- Kurşun	205
- Arsenik	207
- Asidler, korozif ve kostik maddeler	209
- Oxalic acid	212
- Amonyak	214
- Kuaterner amonyum bileşikleri	216
- Koruma spreyleri	218
- Katyonik deterjanlar	220
- Tablolar (İnsan)	221
- Tablolar (Deney Hayvanları)	268
- Uyuşturucu kapsamına alınan maddeler	346
- 5. Kurulun görevleri ile ilgili bazı kanun maddeleri	350
- Rapor örnekleri	357
- Kırmızı ve Yeşil reçeteye tabi ilaçların listeleri	365
- EK 1 Alkolün zamanla orantılı olarak azalması	369



“Beni Türk Hekimlerine Emanet Ediniz.”
K. Atatürk



Adalet işlerinde bilirkişilik görevi yapmak üzere kurulmuş olan Adli Tıp Kurumu, bu görevini yerine getirirken edindiği bilgi ve deneyimi basılı eser haline getirerek Adli Tıp alanında bilimin üretilmesi ve aktarılması konusunda öncülük yapmak zorundadır.

Özellikle hekimlerin ve de hukukçuların karşılaştığı adli sorunlarda başvuru kaynağı bulunmayan Adli Tıp alanlarında onlara yol gösterebilecek basılı eserler hazırlamak Adli Tıp Kurumu'nun temel görevleri arasında yer almalıdır.

Adli Tıp Kurumu tarafından büyük bir emek harcanarak hazırlanmış olan "ADLİ TOKSİKOLOJİ" kitabının bu alandaki basılı eser boşluğunu önemli ölçüde dolduracağı ve bu konuda karşılaşılan sorunlarda ilk başvurulabilecek temel bir kaynak niteliği taşıyacağı kanısındayım.

Kitabın içeriğinde yer alan "Toksikolojide kullanılan hesaplar, cihazlar, yöntemler", "Zehirlenmede genel önlem ve tedaviler", "Zehir merkezlerinin adresleri", "İlaç uyumsuzlukları", "Toksit maddelerin letal değerleri", "Uyuşturucu maddeler", "Uyuşturucu kapsamına alınan maddeler", "Rapor örnekleri", "Kırmızı ve yeşil reçeteye tabi ilaçlar" gibi konular hekimlerin ve de hukukçuların sıkça karşılaştığı sorunlara cevap bulabilecekleri bilgileri içermektedir.

Bu eseri hazırlayan tüm yazarlara ve kısa bir süre önce görevine başlamasına rağmen bilimsel çalışmalara verdiği yoğun destek ile bu tür eserlerin basılmasında ve hizmete sunulmasında büyük emek harcayan Adli Tıp Kurumu Başkanı Uz. Dr. Kerametdin Kurt'a teşekkürlerimi sunar, bu tür eserlerin devamlı olmasını dilerim.

CEMİL ÇİÇEK
ADALET BAKANI



Adli Tıp Kurumu adalet işlerinde bilirkişilik görevini yerine getirirken dünya standartlarının çok üstündeki sayılarla ifade edilen olguları inceleyip değerlendirmektedir. Bu kadar yoğun iş yükü bulunan Adli Tıp Kurumu'nda çalışan uzmanlar özverili bir çalışma ile hem kurumuna gelen olguları değerlendirmekte, hem de bilimsel çalışmalara devam etmektedirler. Çünkü bilirkişilik hizmeti bilimsel ve objektif yaklaşım gösterdiği oranda güvenilirlik kazanmaktadır.

Adli Tıp Kurumu'nad çalışan uzmanların hazırladığı "ADLİ TOKSİKOLOJİ" kitabı bilgi ve deneyim sonucu ortaya çıkmış bir eserdir. Kariyer kaygısı taşımadan mesleğini doğru ve güncel bilgilerle yapmak isteyen uzmanların ürettikleri ve aktardıkları bu eserin sadece adli tıp dalında çalışan değil, tüm hekimlerin ve de yargı mercilerinin yararlanabileceği bir eser olduğunu düşünüyorum.

Adli Tıp Kurumu'nun görevini yerine getirirken kararını etkileyecek hiçbir müdahaleye izin verilmeyeceğini, sadece bilimi ve bilimsel yöntemleri kullanacağını, kurumda yapılacak her türlü bilimsel çalışmaya destek verileceğini taahhüt ediyor, bu eserin hazırlanmasında başta Prof. Dr. Nevzat Baban olmak üzere tüm yazarlara ve emeği geçen herkese teşekkür ediyorum.

Uz. Dr. KERAMETTİN KURT
ADLİ TIP KURUMU BAŞKANI

ÖNSÖZ

Adli Tıp alanında toksikolojinin özel bir yeri bulunmaktadır. Toksik madde etkisine maruz kalarak hastalanmış veya ölmüş kişilerle ilgili adli olayların çözülebilmesi için toksik maddelerin aranmasında kullanılan yöntemleri inceleyen Analitik Toksikoloji ve zehirlenme belirtileri ile tedavi yöntemlerini inceleyen Klinik Toksikolojiyi de içine alan "Adli Toksikoloji"nin bilinmesi gerekmektedir. Ayrıca, zehirlenmelerde hekimler tarafından uygulanan tedavinin doğru ve yeterli olup olmadığına ve olayda tıbbi uygulama hatası bulunup bulunmadığına karar verebilmek için de "Adli Toksikoloji" bilgisine gereksinim bulunmaktadır.

"Adli Toksikoloji" kitabının çok kapsamlı "Toksikoloji" bilgisi içerdiğini ileri sürmüyoruz. Ancak gerek hekimlerin ve gerekse hukukçuların zehirlenme olaylarında adli olgunun çözümü için izleyecekleri yöntemleri belirlemek açısından ilk baş vurabilecekleri bir kaynak olacağı inancındayız. Bu kitabın bir deneme kitabı olduğunun bilincinde olarak ileride çok daha kapsamlı bir "Adli Toksikoloji" kitabı yazılması gerektiğini biliyoruz.

Bir çok kitapta olduğu gibi çok yoğun bir şekilde kontrol edilmesine rağmen gözden kaçmış olabilecek bazı hatalardan ve eksikliklerden dolayı okurlarımızdan özür diliyoruz.

Kitabın hazırlanmasında bilgi ve katkılarından çok yararladığımız Adli Tıp Kurumu 5. İhtisas Kurulu üyelerine teşekkürü bir borç biliyoruz.

Saygılarımızla
Yazarlar

Adli Toksikolojiye Giriş

Kimyasal maddelerin bir kısmı canlılar üzerinde zehirli etkiler meydana getirir. Bu zehirlenmelerin bir kısmı, özellikle uygun şekilde tedavi edilmedikleri takdirde ölüme sonuçlanır. Bazı zehirlenmeler, uygun tedavi edilseler bile, bir takım komplikasyonlara, ya da sekeller kalmasına neden olurlar.

Kimyasal maddelerin bir kısmı da ilaç olarak, tedavi amacıyla kullanılır. Şüphesiz bunların da önemli bir kısmı, özellikle doz aşımında, zehirlenmelere ve ölüme neden olabilmektedir.

Gerek zehirli maddeler, gerekse ilaçlar ya yanlışlıkla, özellikle çocuklar tarafından şeker zannedilerek içilmekte, ya da intihar amacıyla alınmaktadır. Bazen da bu maddeler cinayet amacıyla da kullanılmaktadır. Adli tıp açısından önemli bir husus da, birbiri ile uyuşmayan, birlikte alındıklarında toksik etki gösteren ilaçlarla olan zehirlenme ve ölümlerdir. Bu gibi durumlarda ilacı veren tıp görevlisi (hekim, hemşire, hasta bakıcı) sorumlu duruma düşmektedir.

Örneğin digitalize edilmiş bir hastaya, reçetesinde calcium ampulü yazan bir hekim kusurludur. Bu durumda hekimin kusur derecesi 8/8'dir. Aynı şekilde, digital tedavisi altındaki bir hastaya hekim reçetesi olmaksızın, hastanın arzusu, ya da kendi insiyatifi ile calcium enjekte eden bir hemşire de 8/8 kusurlu sayılmalıdır.

Damar yoluyla, hızlı yapılan bazı ilaçlar da ölüme neden olabilir [Aminophylline, benzodiazepinler (diazepam, midazolam...) gibi] Bu gibi ilaçlar içeren reçetede, hekim ilacın kullanma şekli kısmına "damardan çok yavaş zerk edilecektir" talimatını muhakkak yazmalıdır.

Hekimler ilaçların dozlarını daha iyi bir şekilde ayarlamalı, yazdıkları reçeteyi tekrar, iyice okuyarak yanlışlık yapıp, yapmadıklarını kontrol etmelidir. Eczacı da yüksek dozda yazılmış ilacı hastaya vermeden önce, hekimi ikaz etmeli, hekim yazılı dozu özel bir amaç için vermiş ise, imzasını alarak onaylatmalıdır. Reçetede, birbiri ile uyuşmayan ilaçlar varsa, hastaya ilaçları vermemeli ve uygun bir şekilde ilacı veren doktorla, örneğin telefonla görüşerek, hatanın giderilmesine çalışmalıdır.

Hekimlerin sıklıkla yaptıkları bir hatada sırf ilaçların jenerik isimlerini bilmeleri, içeriği (bileşimi) hakkında fikir sahibi olmamalarıdır. Bu durumda, jenerik isimleri farklı, fakat içerdikleri droglar aynı olan birden fazla ilacı hastaya vererek, doz aşımına ve hastanın zehirlenmesine neden olabilmektedirler.

Adli tıp açısından çok önemli olan bir husus da, zehirlenmeye neden olan madde, ya da maddelerin ne olduğunun tespit edilmesidir. Olay yerinde bulunan ilaçlar, kimyasal maddeler titiz bir şekilde toplanmalı ve koruma altına alınmalı, bunların analizleri yapılmalıdır. Ayrıca hastanın kusmuşu, mide lavajı yapılmışsa yıkantı sıvıları ve mide muhteviyatı toplanıp analize gönderilmelidir. Bu maddelerin içine konacağı kaplar, tüp ve kutular her türlü kirlilikten uzak ve çok temiz olmalıdır. Kapların ve tüplerin üzerine hastanın adı, materyalin alınış tarihi ve ne olduğu (kusmuk, mide muhteviyatı, kan vb.) muhakkak yazılmalıdır. Materyalin korunması için katılmış maddeler de (alkol, formol, vb) muhakkak etikette belirtilmelidir. Katılan koruyucu madde de çok iyi seçilmelidir. Örneğin kanda alkol aranması için gönderilen materyale, koruyucu olarak alkol katılması, sıkça rastlanan en büyük dikkatsizlik ve ihmal örneğidir. Muhafaza edici madde olarak, her ne kadar ülkemizde yaygın bir şekilde formol kullanılmakta ise de, formol kullanımı uygun değildir, zira bir çok toksikolojik analiz, formol tarafından bozulur.

Materyaller mümkün olduğu kadar süratle ve mümkünse soğutulularak laboratuvara, ya da adli tıp merkezlerine gönderilmeli ve yine en kısa zamanda analize alınmalıdır. Materyalin analize alındığı ve analizin tamamlandığı tarih ve saat de laboratuvarca, yazılan raporda belirtilmelidir.

Yukarıda da belirttiğimiz gibi, toksikolojinin adli tıp açısından en önemli fonksiyonu, kan, doku ve organlarda ilaçların ve toksik maddelerin aranmasıdır. Bu doğrultuda yapılacak analizler için otopsi sırasında cesetten alınacak parçaların miktarı beyin ve karaciğer için en az 100'er gr, böbrek için en az 50 gr olmalıdır. Karaciğerin yarısını ve bir böbreği almak daha iyidir. Mide muhteviasının, vezikada bulunan idrarın, safranin ve vitreous humor'un tamamı alınmalıdır. Ayrıca en az 50 ml kalp içinden ve 25 ml periferik damarlardan kan örneği alınmalıdır. Ayrıca 100 gr kadar ilik içeren kemik de örnek olarak alınmalıdır.

İlaç ve toksik maddelerden pek çoğu, cesette karakteristik ve spesifik patolojik anatomik lezyonlara neden olmazlar. Bu yüzden ölüm etkeninin toksikolojide kullanılan çok hassas yöntemlerle saptanması gerekir. Şayet ölen kişinin cesedi, ölümden çok sonra bulunmuşsa, tefessüh dolayısıyla pek çok organik yapıli toksik madde bozunmaya uğrayacağından, kemik iliği bu olgularda iyi bir materyal olarak kullanılabilir. Kemik iliğinde yapılacak analizler yanlış

cesetlerde de iyi sonuçlar verebilir. Vitreus humor da toksik analizler için iyi bir materyaldir.

Son yıllarda, saçların da, toksikolojik analizlerde kullanılabilme olasılığı gittikçe artmaktadır. Örneğin morphine, cocaine, phencyclidine ve daha birçok toksik madde saçlardan tayin edilebilmektedir.

Çürümüş cesetlerde geliştirilmesi gereken bir yöntem de, cesetten beslenen böcek, kurtçuk ve uçan larvaların materyal olarak kullanılabilme olasılığıdır.

Otopsi sırasında alınan materyalin analize alınışında sıralama yapılması da büyük önem taşır. Ölüm, toksik madenin alımından kısa bir süre sonra, ya da birkaç saat içinde meydana gelmiş ve ölenin midesi yıkanmamış ise, büyük bir olasılıkla, zehirli maddenin büyük kısmı henüz midede bulunur. Bu gibi durumlarda ilk analize mide muhteviyatından başlamak gerekir. Alınan zehirli madde, emilim sonucu ilk defa karaciğere gideceğinden, daha sonra analize alınması gereken materyal, şüphesiz karaciğer olmalıdır. Daha sonra da en önemli itrah organı olan böbrekler ve zehirli drogların ve metabolitlerin çok kere konsantre bir biçimde toplandığı idrar analize tabi tutulmalıdır. Şahıs ölmeden önce anamnez alınabilmişse, ya da çevresinde bulunanlar tarafından toksik madde hakkında bazı bilgiler alınmış ise, bunlar da yapılacak analizler için büyük bir yardım sağlar. Örneğin şahsın aldığı bir maddenin safra ile itrah edilen bir toksik madde olduğu anlaşılırsa şüphesiz safranin analize alınması büyük yarar sağlayacaktır. Pürefaksiyon dolayısıyla konsantrasyonları değişebilen toksik maddeler (alkol, siyanür, karbon monoksit vb.) bulunduğundan ölüm vakalarında otopsinin hemen yapılıp, alınan materyalin de hemen analize alınması gerekir.

Analizde dikkat edilecek en önemli bazı hususlar şunlardır.

- 1- Analizler hiç bir kontaminasyona sebebiyet vermeyecek şekilde, titizlikle yapılmalıdır.
- 2- Analizler en hassas ve iyi sonuç veren yöntemlerle yapılmalı, mümkünse, bir yöntem ile bulunan sonuç, başka bir yöntemle de doğrulanmalıdır.
- 3- Referans maddeler "proanalizi" derecesinde saf olmalıdır.

Kimya, Adli Tıp ve Biokimyada Kullanılan Sayılarla İlgili Ön Ekler

hemi-	:yarım
mono-	:Bir ,tek
seski -	
(sesqui)	:Bir buçuk
Di -	:iki
Bi -	:iki
Hemipenta	:iki buçuk
tri -	:üç
tetra -	:dört
penta -	:beş
heksa -	
(hexa)	:altı
hepta -	:yedi
okta -	
(octa)	:sekiz
nona -	:dokuz
ennea -	:dokuz
deka -	
(deca)	:on
hendeka -	
(hendeca)	:onbir
undeka -	
(undeca)	:onbir
dodeka -	
(dodeca)	:oniki
trideka -	
(trideca)	:onüç
tetradeka -	
(tetradeca)	:ondört
pentadeka -	
(pentadeca)	:onbeş

Yukarıdaki gibi "deka" nın başına hekza , hepta , okta ve nona getirilerek sırasıyla onaltı , onyedi , onsekiz ve ondokuz sayıları elde edilir.

eicosa	:yirmi
nencicosa	:yirmibir
docosa	:yirmiiki
tricos	:yirmiüç
tetracos	:yirmidört ve aynı şekilde "cosa" nın başına penta,
hexa , hepta , octa , nona	getirilerek 25-29 sayıları elde edilir.
tricon	:otuz
tetracon	:kırk

Ölçülerle İlgili Ekler, Sembolleri ve Anlamları

$10^{-1}=0,1$	= desi (d)	Örneğin: desigram , desimetre
$10^{-2}=0,02$	= santi (c)	Örneğin: santigram , santimetre
$10^{-3}=0,003$	= mili (m)	Örneğin: miligram , milimetre
$10^{-6}=$	= mikro (μ)	Örneğin: mikrogram , mikro litre
$10^{-9}=$	= nano (n)	Örneğin: nanogram , nanometre
$10^{-12}=$	= pico (p)	Örneğin: piko gram
$10^{-15}=$	= fento (f)	
$10^{-18}=$	= atto (a)	

Toksikolojide Gerekli Bazı Hesaplamalar

1 -ppm değerinin hesaplanması: Bir milyon kısım havada bulunan, buhar halindeki bir kısım maddeyi ifade eder. Bu değeri hesaplamak için, buhar halindeki maddenin mmHg cinsinden buhar basıncının bilinmesine gereksinim vardır.

$$\text{ppm} = \frac{\text{Maddenin buhar basıncı (mmHg)}}{760} \times 10^6$$

10^6 (1 milyon), 760'a bölünürse 1315 çıkar . O halde:

$$\text{ppm} = \text{Maddenin buhar basıncı (mmHg)} \times 1315$$

2- ppm değerini mg/m^3 'e çevirmek

$$\text{mg/m}^3 = \frac{\text{ppm} \times \text{Mol. Ağırlığı}}{22.4}$$

3- mg/m^3 değerini ppm'e çevirmek:

$$\text{ppm} = \frac{\text{mg/m}^3 \times 22.4}{\text{Mol. Ağırlığı}}$$

2 ve 3' de yer alan formüllerdeki 22.4 değeri, bir mol gazın standart temperatur ve basınç altında, 22.4 litre yer kaplamasından kaynaklanmaktadır. Sıcaklık derecesi 25 °C ise, gazlar sıcaklıkta genişleyeceğinden 22.4 yerine 24.5 rakamı kullanılmalıdır.

4- V_d (Yayılma hacmi; volume of distribution): Bu değer bilinmesi, zehirlerin hemodializ gibi yöntemlerle uzaklaştırılıp, uzaklaştırılamayacakları hakkında karar vermek için gereklidir. Bir toksik madde suda çözünme özelliği gösterirse büyük kısmı ile plazmada ve hücreler arası sıvıda bulunacaktır. Böyle bir maddenin V_d değeri küçüktür ve hemodializle kandan kolayca uzaklaştırılabilir. Buna karşılık madde lipidlerde de çözünüyorsa ve proteinlere bağlanma özelliği de varsa, bu maddenin (serbest madde) kandaki konsantrasyonu çok düşük olacaktır ve dokulara yayılacaktır; bu yüzden V_d değeri yüksektir ve hemodializle uzaklaştırılması mümkün olmaz.

V_d değeri, litrede kilogram olarak (L/Kg) ifade edilir ve şu formülden hesaplanır:

$$V_d = \frac{\text{Absorplanan miktar (mg/Kg)}}{\text{Plazma konsantrasyonu (mg/L)}}$$

Tablo 1: Bazı Maddelerin V_d Değerleri (L/Kg)

Acetaminophen	0.8-1	Methadone	3.59
Amitriptyline	8.1-8.5	Methamphetamine	3.2-3.7
Aspirine	0.15-0.20	Methanol	0.7
Brodifacoum	0.985	Methaqualone	5.8
Bromide	0.7	Methotrexate	0.5-1
Carbamazepine	1.2	Morphine	3-4
Chloralhydrate	0.75	N-acetylprocainamide	1.4
Cocaine	1.96-2.7	Nadolol	2
Cyanide	0.4	Naproxen	0.09
Desipramide	33-42	Nifedipine	0.8-1.4
Digitoxin	0.6	Nortriptyline	20-40
Digoxin	5-7	Paraquat	2.8
Diltiazem	5.3	Phenobarbital	0.8
Doxepin	12-28	Pentobarbital	0.8-1
Ethanol	0.7	Phenacetin	1-2.1
Ethchlorvynol	2-4	Phenilbutazone	0.02-0.25
Ethylene glycol	0.6-0.8	Phenytoin	0.6
Fenoprofen	0.1	Procainamide	1.9
Glutethimide	2.7	Propoxyphen	12-26
Heroin	25	Propranolol	3.6
Ibuprofen	0.14	Salicylate	0.15
Imipramine	9-21	Strichnine	13
Indomethacin	0.34-1.57	Theophylline	0.3-0.6
Isopropylalcohol	0.7	Tolmetin	0.04
Lithium	0.6-1	Valproic acid	0.15-0.40
Meprobamate	0.75	Verapamil	4.7

5-Toksik madde miktarlarının (gram, miligram, nanogram....) birbirine çevrilmesi:

Bilindiği gibi, $\text{mg}=10^{-3} \text{ g}$; $\mu\text{g}=10^{-6} \text{ g}$ veya 10^{-3} mg ve
nanogram= $10^{-9} \text{ g}=10^{-6} \text{ mg}=10^{-3} \mu\text{g}$ 'dır.

Bu bilgilerle, miktarların, örneğin 12 µg/L miktarının nanograma çevrilmesi (12000 ng/L) çok kolaydır. Fakat aşırı meşguliyet, yorgunluk, iş içinde bunalma gibi durumlarda çok bilgili kişiler tarafından bile hatalar yapıldığını gördüğüm için, hatayı önleyecek bir yöntem geliştirdim. Bu amaçla önce bir eşel yapılır.

<u>gram</u>	<u>mg</u>	<u>µg</u>	<u>ng</u>
000,	000,	000,	000

Başka bir kağıda, çevrilmesi istenen madde, miktarı (örneğin 83 µg) eşeldeki aynı punto ve aralıklarla yazılıp, uygun bir biçimde (örneğin mg. ya da µg...)değerleri alt alta konur

Eşel:

<u>gram</u>	<u>mg</u>	<u>µg</u>	<u>ng</u>
000,	000,	000,	000

...	...	. 83,	...
-----	-----	-------	-----

Şu halde 83 µg=0.083 mg=0.000.083 g ya da 83.000 ng'dır.

6-Bazı kitaplarda, değerler bir mililitredeki miktar olarak verilmektedir.

Bunları,

a- % miktara çevirmek için örnek:

12 ng/ml'yi % olarak ifade etmek için, $12 \times 10 = 1200 \text{ ng} = 1.2 \text{ µg}$ olduğuna göre, söz konusu madde

% 1.2 µg 'dır

b- .../L'ye çevirmek için örnek:

12 ng/ml'yi .../L olarak ifade etmek için $12 \times 1000 = 12.000 \text{ ng} = 12 \text{ µg}$, olduğuna göre, söz konusu madde, 12µg /l'dir.

Pratik olarak madde kaç ng/ml ise, aynı miktar µg /L'dir.

µg /ml ise, mg/L; mg/ml ise g/L olacaktır. Örneğin 27µg /ml'lik konsantrasyondaki madde 27 mg/L'dir.

Toksikolojide Kullanılan Başlıca Yöntemler

I- KROMATOĞRAFI

1850 yılında Runge, karışık boya çözeltilerini kurutma kağıdına damlatarak renkli haleler oluştuğunu gözlemlemiştir. Ancak Tswett'in kalsiyum karbonat ile doldurduğu kolonlarda, bitki pigmentlerini ayırması ile bu olay arasında 53 uzun yıl geçmesi gerekmiştir. Bu yöntemin asıl gelişimi 1931 yılında Kuhn ve Ledener'in çalışmalarından sonra başlamıştır. 1944 yılında Consden, Gordon ve Martin aminoasit karışımlarını kağıt kromatografisi ile ayırmayı başarmışlardır. 1956'da ise Stahl'ın çalışmaları ile ince tabaka kromatografisi gelişmeye başladı. 1959'da Poarth ve Flodin gel-filtrasyon kromatografisini geliştirdiler. Böylece yüksek molekül ağırlığı olan maddeleri ve özellikle proteinleri ayırmak için yeni ve güçlü bir teknik ortaya konmuş oldu.

Kromatografi yöntemi, ayrılmayı sağlayan kuvvetlere göre 4'e ayrılır.

a-Partisyon kromatografisi: Birçok maddeler, farklı çözücülerde, değişik oranlarda çözünürler. Bir madde, birbiri ile karışmayan iki çözücü ile temas haline gelirse, bu iki çözücü arasında, her biri içindeki çözünme oranına göre dağılacaktır. Bir maddenin, birbiri ile karışmayan iki veya daha fazla çözücü arasında dağılımına partisyon etkisi adı verilir. Bu maddenin bu iki sıvıdaki çözünmüş konsantrasyonlarına ayrı ayrı C_1 ve C_2 denirse $C_1/C_2 = K$ gibi bir sabite ortaya çıkar. Buna partisyon (dağılım) katsayısı denir. K değeri fizik bir sabite olup her bir madde için değişiktir. Bundan yararlanarak bir karışımı oluşturan maddeleri fraksiyonlandırmak ve ayrı ayrı toplamak mümkündür. Kağıt kromatografisi, ince tabaka, kolon ve gaz kromatografileri prensip itibarıyla birer partisyon kromatografisidir.

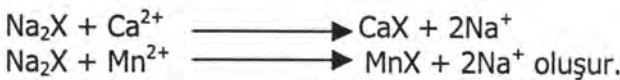
b-Adsorpsiyon kromatografisi: Adsorpsiyon bir maddenin, başka bir maddenin yüzeyine bağlanmasıdır. Bir maddenin yüzeyinde bulunan bir başka madde, çevresindeki çözücünden daha yüksek konsantrasyonda bulunuyorsa, bu taktirde adsorpsiyon söz konusudur. Sıvılarda bir yüzey gerilimi vardır. Bunun nedeni ise, yüzeydeki sıvı moleküllerinin, iç taraftaki moleküllerin tersine, iki yönden çekilmeleri ve bunun sonucu olarak da enerjilerinin yüksek olmasıdır. Katı maddelerin de yüzey molekülleri, aynı nedenle, daha yüksek enerjiye sahiptir; ayrıca yüzeyi arttırılmış ise, yani ince toz haline getirilmişse bu özellik daha belirgindir. Bu tip katılar, yüzeydeki

enerjilerini azaltmak için, başka tip maddeleri çekerler. İşte çekim gücü olan bu katı maddelere adsorban denir. Bu tutulma olayına adsorpsiyon, bu yönetime dayanan kromatografiye de adsorpsiyon kromatografisi denir. Yüzeye çekilen maddeler, katı ile aynı polar özellikte ise, kuvvetle tutulur, değilse tutulma gevşek olur. Adsorbanlar; asidik, bazik ve nötral olabilir. Bu tür kromatografide adsorplayıcı madde olarak nişasta, magnezyum sülfat, talk, potasyum karbonat, silikajel, magnezyum silikat, alüminyum oksit, kömür ve kil kullanılır. Çözücü olarak da petrol eteri, karbon tetraklorür, toluen, benzen, diklorometan, kloroform, dietileter, etil asetat, propanol, metanol ve su kullanılabilir.

Adsorpsiyon adı altında toplanan tutucu (adsorbe edici) güçler, Vander Waals, dipol-dipol etkileşimi ve hidrojen bağlarının neden olduğu güçlerdir.

c-İyon değiştirme kromatografisi: Bu kromatografi türünde iyon değiştirici bir materyal kullanılır. İyon değiştirici materyalin özellikleri şunlardır: Hiçbir fiziksel değişme göstermeyen, taşıdığı labil iyonları temasta bulunduğu çözücülerdeki iyonlarla reversibl olarak değiştiren, suda ve organik çözücülerde çözünmeyen maddelerdir. Bunlara iyon değiştirici reçineler de denir. Bu reçineler, yapılarındaki iyonların temasta bulundukları çözelti içindeki aynı yükten iyonlarla, belli bir dengeye göre, yer değiştirmesini sağlarlar. Böylece pozitif iyonlar pozitif iyonlarla, negatif iyonlar negatif iyonlarla yer değiştirirler. Reçineleri de organik ve inorganik diye ikiye ayırmak mümkündür.

1-Inorganik iyon değiştiriciler: En çok bilineni zeolitlerdir. Genel formülü $\text{Na}_2\text{Al}_2\text{Si}_4\text{O}_2$ şeklinde olup, yapısındaki Na^+ iyonlarını Fe^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} gibi iyonlarla değiştirme özelliğine sahiptirler. Bir zeoliti Na_2X şeklinde gösterirsek sulu ortamda,



Bu reaksiyonlar reversibl olduğundan kullanılan zeoliti tekrar rejenere etmek mümkündür.

2-Organik iyon değiştiriciler: Suda ve organik çözücülerde çözünmeyen, yapılarında sayılamayacak kadar anyon ve katyon taşıyan büyük moleküllü polimer maddelerdir.

İyon değiştirici reçineleri şu şekilde sınıflamak mümkündür:

<u>Reçine tipi</u>	<u>Reçine yapısı</u>	<u>Etkili pH</u>	<u>Uygulama Alanı</u>
Kuvvetli asidik kation değiştirici	Sulfonlanmış prolisteren	1-14	Kasyonların, B grubu vitaminlerin, peptidlerin aminoasidlerin, inorganik maddelerin fraksiyonlandırılmasında
Zayıf asidik kation değiştirici	Karboksiklik polimetakrilat	5-14	Aminoasidlerin, organik bazların, antibiotiklerin fraksiyonlandırılması
Zayıf bazik anyon değiştiriciler	Poliamin, polisteren veya fenol formaldehid	0-9	Aminoasidlerin, anyonik metal komplekslerinin, vitaminlerin fraksiyonlandırılmasında

Bu yöntemde iyon değiştirici olarak kullanılan reçineler genellikle çapraz bağlı polistiren, daha az olarak da polimetakrilat'tır. Stirenin polimerizasyonu sırasında, polimer zincirlerin çapraz bağlanmaları için, az miktarda divinil benzen katılır. Herhangi bir iyon değiştirici reğinedeki çapraz bağların miktarı çok önemlidir. Zira bir reçinenin znmezliğini, su ile temas ettiği zaman şişme miktarını ve iyon değiştirebilme kapasitesini bu çapraz bağların miktarı tayin eder. Çapraz bağlı polimer yapılıncı iyon değiştirici gruplar reğineye dahil edilirler. Genellikle reğineye sokulan bu gruplar anyonlar ve kasyonlar olmak üzere iki gruptur. Anyon değiştiricilerdeki fonksiyonel gruplar genellikle tersiyer, ya da kuvatener anyon türevleridir. Örneğin:

$-CH_2-N.(CH_3)_2$ ya da $-N(CH_3)_3$ gibi.

Kasyon değiştiricilerin fonksiyonel grupları ise $-SO_3H$, ya da karboksil gruplarıdır. Anyon değiştiriciler, daha dayanıklı olduğundan, genellikle klorür halinde imal edilirler.

Reğineye bağlı iyonlar R-OH ve R-H ile, çözeltideki iyonlar da X ve Y ile gösterilecek olursa iyon değişimi aşağıdaki şekilde olur:

Anyon değişimi: $R-OH^- + X^- = R-X^- + OH^-$

Kasyon değişimi: $R-H^+ + Y^+ = R-Y^+ + H^+$

d-Gel-filtrasyon kromatografisi: Gel filtrasyon kromatografisinde genel olarak iki tip gel kullanılır Bunlardan biri ve en çok kullanılanı çapraz bağlı dekstranlar (Sephadex), diğeri de poliakrilamid (Biogel P) dir. Bunlardan Sephadex, molekül ağırlığı yüksek bir madde olan

dextran'ın, epikloridrin ile çapraz bağlarla bağlanması sonucunda oluşur.

Sephadex'ler ayırdıkları maddelerin molekül ağırlıklarına göre numaralanırlar.

Örneğin:

G-25, 3500-4500 arasında;

G-50, 8000-10000 arasında;

G-75, 40000-50000 arasında;

G-100, 100000'nin;

G-200, 200000'nin üzerinde molekül ağırlığı olan maddelerin ayrılmasında kullanılırlar.

Gellerin, sulu çözeltilerde, karakteristik şişme özellikleri vardır; şişme derecesi de kabaca, çapraz bağların miktarı ile orantılıdır. Çapraz bağ sayısı fazla olan jellerde porlar küçüktür; önemli derecede şişmezler ve ufak moleküllerin ayrılmaları için uygun bir ortam oluştururlar. Buna karşılık çapraz bağ sayısı düşük jellerin porusları büyüktür; önemli oranda şişerler ve büyük moleküllü maddelerin ayırımında kullanılırlar. Gel filtrasyonunun prensibi oldukça basittir. Geldeki porlara girebilecek büyüklükte olan moleküller, bu porlarda tutulurlar. Buna karşılık molekülleri daha büyük olanlar, porlara giremezler. Bundan dolayı, mobil faz tarafından gel moleküllerinin arasından, hızla aşağı doğru sürüklenirler. Şu halde gel filtrasyon kromatografisinde ayrılma, molekül büyüklüğüne ve ağırlığına bağlıdır.

Kullanılan kromatografi yönteminde, çok defa, yukarıda anlatılan bu dört prensibin tipleri arasında kesin bir sınır çizme olanağı yoktur. Örneğin ince tabaka, esas itibarıyla bir partiyon kromatografisi olduğu halde, adsorpsiyon fenomenine de dayanır. Yine ince tabaka kromatografisinde iyon değiştirme prensipleri uygulanabilir.

Kromatografik ayırma tekniğinde iki faz söz konusudur.

Bunlardan birincisi sabit faz olup katı veya sıvı olabilir. İkincisi ise hareketli (mobil) faz olup bu da sıvı veya gaz olabilir. Buna göre aşağıdaki gibi kombinasyonlar oluşabilir.

Hareketli faz

Sıvı (Likid)

Sıvı (Likid)

Gaz

Gaz

Sabit faz

Sıvı (Likid)

Katı (Solid)

Sıvı (Likid)

Katı (Solid)

Sembol

LLC

LSC

GLC

GSC

Buna göre kromatografi, hareketli fazın cinsine göre isimlendirilir; hareketli faz, gaz veya sıvı olduğuna göre kromatografiyi sıvı ve gaz kromatografisi olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür:

1- Sıvı kromatografisi: Bu da, kullanılan sabit faza göre LLC (Sıvı-sıvı kromatografi) ve LSC (Sıvı-katı kromatografi) diye 2'ye ayrılır.

2- Gaz kromatografisi: Bu da, sabit faza göre GLC (Gaz-sıvı kromatografi) ve GSC (Gaz-katı kromatografi) diye ikiye ayrılır.

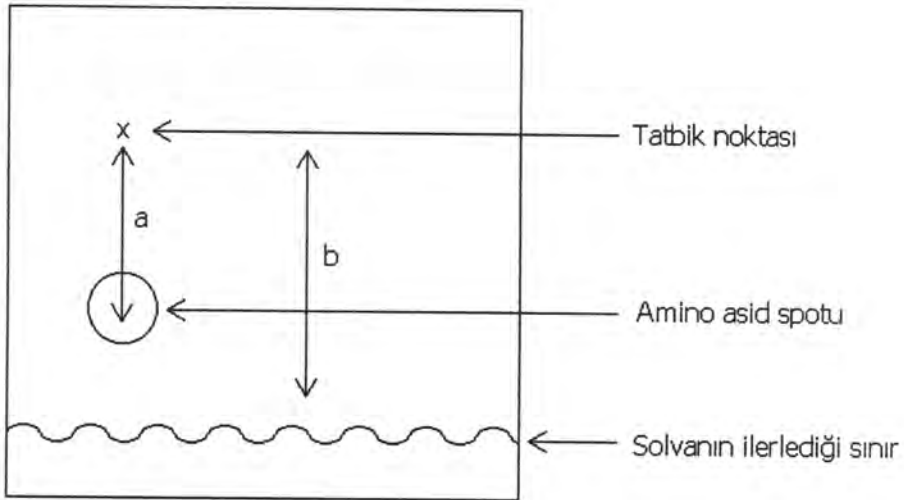
Ayırmada kullanılan aletlere göre de kromatografi'yi 5'e ayırmak mümkündür:

- A- Kağıt kromatografisi (Paper chromatography)=PC
- B- İnce tabaka kromatografisi (Thin-Layer-Chromatography)=TLC
- C- Gaz kromatografisi (Gas chromatography)=GC
- D- Yüksek basınç sıvı kromatografisi (High-pressure Liquid chromatography)=HPLC. Bu tür kromatografiye yüksek performans (high performance) kromatografi adı da verilir
- E- Kolon kromatografisi

A-Kağıt kromatografisi: Kromatografinin bugün eriştiği büyük gelişmeden sonra, özel maksatlar dışında, hemen hemen kullanılmamaktadır. Fakat kromatografi yöntemlerini iyi anlayabilmek için kağıt kromatografisinin prensiplerini iyice bilmekte büyük yarar vardır. Kağıt kromatografisinin nasıl yapıldığını öğrenebilmek için, bir örnek olmak üzere, hidrolizle aminoasidlere ayrılmış bir proteinin içerdiği aminoasidlerin nasıl inceleneceğini görelim. Bunun için önce protein hidrolizatından çok az bir kısım, özel mikro pipet yardımıyla, bir süzgeç kağıdı üzerine tatbik edilir. Bu noktaya hareket (start) noktası denir. Bu nokta, süzgeç kağıdının kenarından, yaklaşık olarak 2-2.5 cm mesafede olmalıdır. Süzgeç kağıdının hidrolizat tatbik edilen kısmına yakın olan kenarı, içinde uygun bir çözücü (örneğin fenol: su) bulunan camdan yapılmış bir oluk içine daldırılır. Oluk ve süzgeç kağıdı, adına kromatografi tankı denen ve sıkıca kapatılabilen bir cam kap içerisine yerleştirilir. Cam tankın içindeki atmosfer, çözücü buharı ile doyurulmuş halde olmalıdır. Süzgeç kağıdı, hidrolizatın tatbik edildiği uçtan çözücüyü emmeğe başlar; böylece çözücü aşağı doğru ilerlerken start noktasında bulunan aminoasid karışımını da birlikte

sürükler. Aminoasid karışımının hareket etmeyen strasyonier faz ile, hareket halinde olan mobil fazda dağılması sonucunda, her bir aminoasid için farklı ve özel olan bir yürüme sürati belirir. Belli bir süre sonunda süzgeç kağıdı tanktan çıkartılır; solvanın (çözücünün) ilerlediği sınır işaretlenip, kağıt kurutulur. Bundan sonra, süzgeç kağıdına, ninhidrin gibi, aminoasidlerle renk reaksiyonu veren bir ayıraç püskürtülecek olursa, aminoasidlerin bulunduğu kısımlar renkli, yuvarlakça lekeler (spot) halinde belirirler.

Start noktası ile spotun merkez kısmı arasındaki mesafenin (a), start noktası ile solvanın ilerlediği sınır arasındaki mesafeye (b) oranı R_f değeri adını alır (Şekil 1).

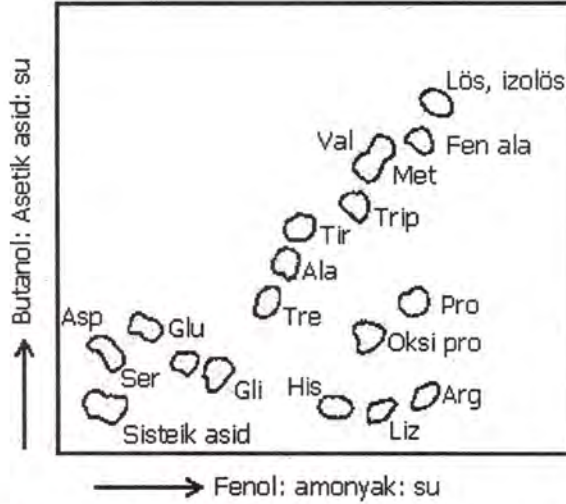


Şekil 1: R_f değerinin hesaplanması için gerekli veriler.

Bu değer her aminoasid için özeldir, ayrıca, spotun merkez noktası hiçbir zaman solvanın ilerleme sınırını aşamayacağına göre, daima birden küçüktür.

Ancak, bu tek dimensiyonlu kromatografi metodu, bütün aminoasidlerin ayrılması için yeterli değildir. Zira muayyen bir solvan sisteminde R_f değerleri yakın olan aminoasidler, aynı bölgede spot verirler. Bunların ayrılmasını temin etmek için, kurutulmuş, fakat henüz boyanmamış kromatogramı 90° çevirmek ve ilk akış yönüne dik istikamette olmak üzere başka bir solvan sistemi (örneğin n-butanol-asetik asid-su) içinde yeniden kromatografiye tabi tutmak gerekir.

Böylelikle hidrolizattaki aminoasidleri iyi bir şekilde ayırma olanağı elde edilir. Ayrıca çalışmanın kantitatif yapılması ve aminoasidlerin miktarlarının belirtilebilmesi olanağı da vardır. Şekil.2’de aminoasidlerin çift dimensiyonlu (iki boyutlu) kromatografi yöntemi ile ayrılmaları gösterilmiştir.



Şekil 2: İki dimensiyonlu kağıt kromatografisinde aminoasidlerin dağılımını.

B-İnce tabaka kromatografisi(Thin layer chromatography; TLC): Bir adsorpsiyon kromatografisidir. Kağıt kromatografisinden farkı, kağıt yerine camdan bir plak üzerine homojen ve ince bir tabaka halinde sürülmüş silikagel, alüminyum oksit, alüminyum silikat veya selüloz gibi maddelerin kullanılmasıdır. Bu maddeler su veya alkolle süspansiyon haline getirilir ve özel olarak hazırlanmış olan levhalar üzerine yayılarak kurutulur. Cam plaklar adsorbanla kaplanmadan önce iyice temizlenmeli, üzerinde kirlilik kalmamalıdır. Adsorban madde seçimi, ayrılması istenen maddelerin asidik veya bazik oluşlarına göre seçilir. Asid karakterli maddeler için genellikle silikajel, bazik karakterli maddeler için alüminyum oksit, talk gibi maddeler kullanılır. Ayrıca adsorbanın plağa yapışmasını sağlamak amacıyla kalsiyum oksit gibi yardımcı maddeler de ilave edilir. Adsorban, örneğin silikajel, uygun çözücü olan su ile süspansiyon haline getirilerek cam levhaların üzeri belli kalınlıkta, düzgün bir şekilde

kaplanır ve oda sıcaklığında kurutulacak olursa camın üzerinde ince bir film oluşur. Bu film stasyoner faz olarak adsorban tabakayı oluşturur. Adsorpsiyon kromatografisi isteniyorsa oda sıcaklığında kurutulan bu plakların 110 °C'de ısıtılarak aktive edilmesi gerekir. Preparatif çalışmalarda tabaka kalınlığı fazla olmalıdır. Böylece daha fazla madde uygulanması için elverişli ortam sağlanır. Normalde tabaka kalınlığı 0,25-0,50 mm arasında olmalıdır. Çözücü seçimi için lüzumlu literatür bilgisinin yanında, adsorpsiyon kromatografisinde kullanılan çeşitli çözücü sistemlerin denenmesi ve en uygun olanın seçilmesi gerekir. Bu metod, kağıt kromatografisine oranla, çok kısa sürede sonuç verir. Stasyoner faz olarak kullanılan silica gel, "bonded phases" adı verilen materyalleri oluşturmak üzere kimyasal olarak modifiye edilebilir. Aslında silica gel, silanol grubları (Si-OH) içeren polar bir maddedir ve ince tabaka kromatografisinde kullanılmasıyla çok iyi ayırım sonuçları elde edilebilmektedir. Bu yöntemde, kimyasal bir çözücü içerisinde çözünmüş halde bulunan analizi yapılacak madde, bir mikropipet yardımıyla, çok az miktarda, silica gel plağına emdirilir. Maddenin bulunduğu yer plağın alt kenarından 2 cm kadar yukarıda olmalıdır. Bu suretle, silica gel üzerinde analiz edilecek madde çok küçük bir spot(benek) oluşturur. Bu spot'un biraz ilerisine aranacak maddenin standart çözeltisinden çok az bir miktar, yine kapiler bir pipet yardımı ile tatbik edilir. İki spot arasındaki mesafe, maddelerin (analiz edilecek madde ile standart) hiç bir şekilde birbirine temas edemeyeceği uzaklıkta olmalıdır.

İnce tabaka kromatografisinde de, kağıt kromatografisi yönteminde olduğu gibi iki boyutlu çalışma yapmak daha iyi sonuç verir.

Çözücü olarak (mobil faz) kullanılan solventler, elusyon güçlerine göre bir seri oluşturmalıdır. Örneğin: Hexane < toluen < dichloroethane < ether < ethanol < methanol < su

Ayrıca çözücünün (mobil faz) pH değeri, asid veya alkali katılarak uygun bir değere ayarlanabilir. Çözücü olarak aranan maddeye uygun bir karışım kullanmak daha iyi sonuç sağlar. Amaca yönelik, bu gibi karışım halindeki mobil fazlara örnek olarak şu solventler gösterilebilir:

1- Δ^9 -tetrahidro cannabinol için: 52 kısım cyclohexane + 40 kısım diisopropyl ether + 8 kısım diethylamine,

- 2- Opiate'lar için: 85 kısım ethyl acetate + 10 kısım methanol + 5 kısım amonyak,
3- Cocaine için: 98.5 kısım methanol + 1.5 kısım amonyak,
4- Amphetamine için: 79.6 kısım methanol+ 19.1 kısım acetone + 1.3 kısım amonyak,
5- Barbiturate'lar için: 85 kısım ethyl acetate + 10 kısım methanol + 5 kısım %25'lik amonyak,
6- LSD için: 90 kısım chloroform + 10 kısım methanol,
7- Mescaline için: 98.5 kısım methanol + 1.5 kısım amonyak,
8- Psilocin için: 98.5 kısım methanol + 1.5 kısım amonyak
9- Psilocybin için: 98.5 kısım methanol + 1.5 kısım amonyak,
kullanılabilir.

Oluşan spotların görünür hale getirilebilmesi için:

1- Δ^9 -tetrahidro cannabiniol :

254 nm dalga boyunda U.V., ya da %1'lik fast blue B çözeltisi kullanılır. Spotlar U.V. ışığı absorblarlar, fast blue B ile de sarı, turuncu ya da kırmızı renk verirler.

2-Opiate'lar:

- a) 254 nm boyunda U.V.'yi absorblarlar
b) Dragendorff çözeltisi ile turuncu renk veririler

Dragendorff çözeltisi: a) Bismuth subnitrate 2 g
Glacial acetic acid 25 ml
Su 100 ml
b) Potassium iodure 40 g
Su 100 ml

Dragendorff ayıracını elde etmek için 5 ml(a) çözeltisi ile 5 ml(b) çözeltisi karıştırılıp, buna 20 ml glacial acetic acid ve 100 ml su katılır. Karışım bir pülverizatöre konup plağın üzerine püskürtülür.

- c) Asidlendirilmiş potasyum iodoplatinate çözeltisi ile morumsu mavi bir renk oluştururlar.

3-Cocaine:

- a) 254 nm boyundaki U.V. ışığı absorblar
b) Asidlendirilmiş potassium iodoplatinate çözeltisi ile mor veya mavi bir renk verir. Bu amaçla 250 mg platin klorür+ 5 g potasyum iodyür 100 ml suda çözünür; bu çözeltiye 2 ml dumanlı HCl katılır. Bir pülverizatör ile plağa püskürtülür.

4-Amphetamine:

- a) 254 nm boyundaki U.V.'yi absorblar

b) Plağa önce 0.5 M NaOH püskürtülür ve saç kurutma makinesi ile kurutulur. Daha sonra %0.5'lik fast black K çözeltisi püskürtülür. Amphetamin spotları kırmızı, pembe ya da kahverenginde gözükürler.

5-Barbitürate'lar:

254 nm boyundaki U.V. ışığı absorblar

6-LSD:

- a) 254 nm boyundaki U.V. ışığı absorblar
- b) 360 nm boyundaki U.V. ışık ile fluoessans verir.
- c) Ehrlich ayracı ile morumsu mavi renk verir.

Ehrlich ayırıcının hazırlanışı: 1 g p-dimethylaminobenzaldehyde 10 ml methanolde çözülür; buna 10 ml ortophosphoric acid katılır. Bu çözelti pülverizatör ile kromatografi plağına püskürtülür.

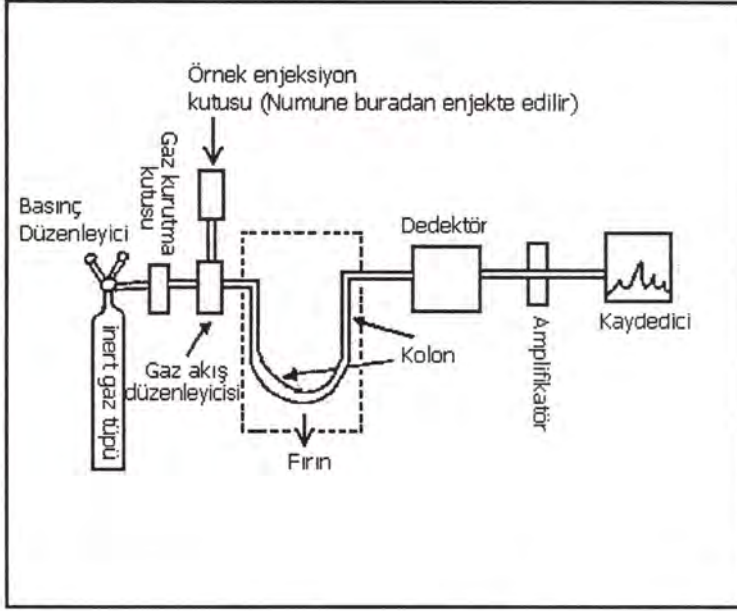
C- Gaz kromatografisi: Uçucu bir bileşiğin, süratle ve hassas olarak analiz edilmesini sağlamak üzere geliştirilmiş modern bir kromatografi yöntemidir. Bu yöntemle uçucu (gaz halinde) olan ya da ısı ile gaz haline geçebilen, ısıya dayanıklı maddelerin ayrılmaları sağlanır. Analiz yapılacak uçucu madde, sıcaklık derecesi ayarlanabilen bir fırın içine yerleştirilmiş olan bir kolondan geçirilir. Bu amaçla numune önce bir enjektörle örnek enjeksiyon kutusuna enjekte edilir. Toksikolojik örneklerde aranacak madde çok seyreltik miktarlarda olabileceğinden, numunenin tümünün kolona verilmesi gerekebilir. Fakat, pratikte kullanılan kapiler kolona tüm numunenin bir defada enjekte edilmesi mümkün olamayacağından numuneyi bir kaç kısma ayırarak ancak belli bir kısmın gaz kromatografi cihazına verilmesi sağlanır. Bu amaçla enjeksiyon kutusuna bağlı bir valv (split valve) kullanılır. Kromatografi kolonunun içinde inert bir maddeye absorblanmış bir likid bulunur (stationary phase). Helyum gibi inert bir gaz (taşıyıcı gaz; mobile phase) yardımı ile, kolon içinden geçmekte olan uçucu maddenin komponentleri partiyon katsayılarındaki farklılıklarına göre birbirlerinden ayrılırlar. Ayrılan fraksiyonlar uygun bir detektörden geçerken verdikleri sinyaller bir rekorder vasıtasıyla pikler şeklinde kaydedilir. Gaz kromatografisi de, GSC (gas-solid; gaz-katı) kromatografisi ile GLC (gas-liquid; gaz-sıvı) kromatografisi olmak üzere 2'ye ayrılır. Gaz-katı kromatografisinde stasyoner (sabit) faz genellikle alüminyum oksit, silikajel ve aktif kömür gibi bir adsorbandır. Bu maddeler sıcaklığa dayanıklı olup ayrılacak madde ile reaksiyona girmezler. Yani inert maddelerdir. Gaz-sıvı kromatografisinde stasyoner faz yüksek kaynama noktalı bir sıvı olup

maddelerin birbirinden ayrılması, bu sıvıda gösterdikleri partisyon değişmeleriyle ilgilidir. Gaz-katı kromatografisinde maddeler karışımının ayrılması adsorbanın maddelere karşı gösterdiği adsorpsiyon ilgisine dayanır. Ayrıca bu kromatografi sadece H_2 , O_2 , N_2 , NO , CH_4 , C_2H_4 , C_3H_6 , C_3H_8 v.b. gazların analizinde kullanıldığı halde; gaz-sıvı kromatografisi, ayırmanın yapıldığı sıcaklıkta ölçülebilen bir buhar basıncına sahip olan, hemen hemen tüm organik yapıların ayrılmasında kullanılabilir.

Son yıllarda, uçucu olmayan aminoasitlerin, kantitatif olarak uçucu türevlerine dönüştürülmesi başarılmış ve gaz kromatografisi yöntemi, proteinler hakkında yapılmakta olan araştırmalarda, büyük ölçüde kullanılmaya başlanmıştır.

Gaz kromatografisinde, bir enjektör yardımıyla kolona madde verilir. Kolondan farklı zamanlarda çıkan buhar halindeki maddeler taşıyıcı gaz ile detektöre taşınır. Detektör taşıyıcı gaz içindeki maddeyi alır ve bunu bir sinyalle elektrometreye gönderir. Elektrometre bu sinyalleri kuvvetlendirip sıra ile yazıcıya gönderir. Yazıcı da, her maddenin enjekte edildiği andan kolonu terkettiği ana kadar geçen zaman süreci içindeki konsantrasyonu saptamaya yarayan piklerden ibaret bir grafik verir.

Gaz kromatografisinin şematik yapısı Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Gaz Kromatografisinin şematik yapısı

Günümüzde kapiler kolon içeren gaz kromatografi cihazları daha çok kullanılmaktadır. Dedektör olarak, en çok, alev iyonizasyon dedektöründen (Flame ionisation detector; FID) yararlanılmaktadır. Ayrıca, bir çok organik maddeler ve bağımlılık yapan maddeler azot içerdiklerinden dolayı azot ve fosfor için spesifik olan NPD (nitrogen phosphorus detector) tipi dedektörler de kullanılmaktadır.

Ayrıca bu dedektörlerden daha duyarlı olan "electron capture dedektor"; ECD'den de yararlanmak mümkündür. Bu tip dedektörler özellikle Cl, Br, I içeren bileşiklerin ve ayrıca karbonil veya nitro grubu içeren maddelerin ayrılmasında kullanılmaktadır.

Gaz kromatografi cihazlarına kütle spektrometresi (Mass spectrometer) bağlamak suretiyle daha kapsamlı ve duyarlı bir dedektör elde edilmesi de mümkündür.

D-Gaz kromatografisi / kütle spektrofotometresi (Gas Chromatography/ Mass Spectrometry; GC/MS): Yarı uçucu bileşiklerin analizinde kullanılan ve fevkalade iyi sonuçlar veren bir yöntemdir. Bu cihazda gaz kromatografisi ve kütle spektrometri

yöntemleri bir arada kullanılmaktadır. Böylece birbirine çok yakın bileşiklerin identifikasyonu mümkün olmaktadır.

Taşıyıcı gaz olarak, bu cihazlarda, azot yerine helyum kullanılmaktadır. Gaz kromatografisi işleminden sonra, helium dışarı atılarak, numunenin konsantre bir şekilde mas spektrometri kısmına geçmesi sağlanır. Ölçüm sırasında detektörün çok temiz olmasına özen gösterilmelidir.

E-Yüksek Performans Likid Kromatografisi (Highperformance liquid chromatography; HPLC): Bu kromatografi türü yüksek performanslı bir sıvı kromatografisidir. En büyük avantajı analiz sırasında ayrılan maddenin bozulmaya uğramaması ve çok saf olarak elde edilmesidir. Bu yüzden çok duyarlı ve spesifik bir saflaştırma yöntemi olarak kimyasal ve biomedikal alanlarda kullanılmaktadır. Yöntemin diğer bir üstün tarafı da yüksek sıcaklık derecelerine gereksinim göstermemesidir. Bu yüzden aminoasitlerin, peptidlerin, proteinlerin, nukleik asitlerin analizinde kullanılmaktadır. Yöntem, prensip itibarıyla, gaz kromatografisine benzemektedir, ancak gaz yerine taşıyıcı olarak sıvı faz kullanılmaktadır. Sıvıların, gazlara göre, viskoziteleri 20-200 defa fazla olmasına karşın, diffüzyon hızları 3000-300000 kadar daha düşüktür. İşte bu yüzden HPCL kolonlarında çok yüksek basınçlar (500-5000 psi) kullanılır. Ayrıca kolonların küçültülmesiyle de analiz süresinin kısaltılması sağlanmıştır. Kullanılan kolon dolgu maddelerinin çaplarının 5-6 μm olarak seçilmesi de analiz süresinin kısaltılmasına katkı sağlamaktadır.

Bu yöntemin gaz kromatografisine göre en önemli üstünlüğü, yukarıda da belirtildiği gibi kullanılan örneklerin tahribe uğramaması ve analiz sonunda çok saf olarak maddenin yeniden elde edilebilmesi ve başka analizler için kullanılabilmesidir. Yöntemin ikinci bir üstünlüğü de, analizi yapılacak maddenin gaz halinde, ya da, ısı ile gaz haline dönüştürülebilecek bir madde olmasına gerek olmamasıdır. Buna karşın, örneğin likid kromatografiye uygun nitelikleri olması gerekir.

HPLC'de, U.V. spektrumunun uygun dalga boyları kullanılır. Zira, kimyasal maddelerin büyük bir kısmı belli bir dalga boyundaki U.V. ışığını absorblama özelliği gösterir. Absorbe edilen U.V. miktarından örnekte aranan madde miktarı saptanır.

Cihazın kısımları

1. Çözücü (solvent) deposu

2. Pompa (yüksek basınç pompası)
3. Enjektör ünitesi
4. Kolon: Ayırma (separation) işlemi burada yapılır.
5. Belirleme (detecting) sistemi
6. Kaydetme kısmı

HPLC yönteminde mobil faz bir sıvıdır. Stationer faz ise katı bir destek, ya da solid bir destek maddesi ile kaplanmış bir likittir.

F-Kolon kromatografisi: Bu ayırma yönteminde kolona iyon değiştirici reçine, gel veya adsorban bir madde yerleştirilir.

Tablo 2: Kromatografide kullanılan adsorban maddeler

<u>Adı</u>	<u>Aktivite</u>	<u>pH</u>	<u>Ayırma etkisi</u>	<u>Ayırdığı Maddeler</u>
Silica Gel	Aktif	Asidik	Adsorpsiyon Partisyon	Hemen hemen bütün maddeler
Alumina	Aktif	Bazik	Adsorpsiyon Partisyon	Esas olarak bazlar ve steroid maddeler
Kieselgur	İnaktif	Nötral	Partisyon	Şekerler ve farmasötik maddeler
Selüloz Poliakrilnitril		Nötral	Partisyon	Boyalar, amino asitler Antosiyanlar ve benzeri maddeler
İyon değiştiriciler		Asidik Bazik	ion exchange Partisyon	Nükleik asitler ve türevleri
Silica gel	Aktif	Asidik	Partisyon	Boyalar
Aktif Alümina(1:1)		Bazik		

Kolon kromatografisinde gaz hızı partikül büyüklüğüne bağlıdır. Küçük partiküller ile migrasyon periyodu uzundur ve ayırım iyi yapılır. Büyük partiküllerin göçme süresi kısadır ve iyi bir ayırım temin edilemez. Kolon kromatografisinde reçine kullanılıyorsa, önce suda 24 saat bekletilip reçinenin şişmesi sağlanır, sonra kolona yerleştirilir.

II- ELEKTROFOREZ

Bir protein çözeltisi, izoelektrik noktasının dışında bulunan pH'larda yüklü duruma geçer. İçinde çözündüğü tamponun pH'sı, proteinin izoelektrik noktasından daha düşük ise, protein pozitif yük kazanır ve katoda doğru göçer. Buna karşılık, izoelektrik noktanın üzerindeki pH'larda negatif yük kazanan protein anoda doğru göçecektir. Hareket eden protein moleküllerinin hızları ise, genel olarak taşıdıkları net yük sayısı ile orantılıdır. Bu prensiplerden yararlanılarak proteinleri birbirinden ayırmak için geliştirilen elektroforez yönteminin çeşitli türleri vardır.

Tiselius'un 1930'larda ortaya koyduğu ilk uygulamalarda, protein çözeltisi U şeklinde bir cam boru içinde bulunan bir tampon üzerinde tabakalandırmakta, ayrılan protein türleri arasında oluşan keskin sınırlar optik bir sistem yardımıyla pikler şeklinde elde edilmekteydi. Bu tür elektroforeze hareketli sınır elektroforezi (moving boundary electrophoresis) adı verilir. Bu tip elektroforezde, yer çekimi proteinlerin sınırlarını etkiler. Ayrıca konveksiyon sonucu, sınır karışır. Buna karşılık elektroforez, tampon çözeltisi ile ıslatılmış bir destekleyici ortamda yapılacak olursa konveksiyon etkisi minimum hale gelir.

Bundan dolayı, mahzurları gidermek ve yöntemi daha kullanışlı ve hassas hale getirmek üzere çeşitli elektroforez yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin dayandığı prensipleri kavrayabilmek için elektroforez olayını, dayandığı bazı temel kavramları bilmek gerekir. Örneğin elektroforez yapmak için kullanılan belirli pH'daki tamponlar, ayırımı yapılmak istenen moleküllerin belirli bir yük kazanmasına ve elektriksel alanda göçebilme yeteneği kazanmalarına neden olurlar. Destekleyici (taşıyıcı) ortam, molekülün göçmesini sağlar. Göçme hızını etkileyen diğer bir faktör de elektriksel alanın gücü (tatbik edilen volt) dır. Göçmede moleküllerin şekil ve büyüklükleri de rol oynar.

Destekleyici (taşıyıcı) ortamın özelliklerine göre çeşitli elektroforez türleri geliştirilmiştir. Bu türler arasında agaroz jel elektroforezi, kağıt elektroforezi, sellüloz asetat elektroforezi, poliakrilamid gel elektroforezi, immunoelktroforez, kapiller elektroforez sayılabilir.

Elektroforez sonucu elde edilen fraksiyonlar çoğunlukla renksizdir. Bunları görünür hale getirmek üzere, amaca göre, çeşitli boyalar kullanılır. Örneğin protein elektroforezinde ponceau-S, amido black, nigracin, bromfenol blue, brillant blue FCF; lipoprotein

elektroforezinde Sudan Black B, Sudan Red 7B, Oil Red O; izozimlerde ise Nitrotetrazolium blue gibi boyalar kullanılmaktadır.

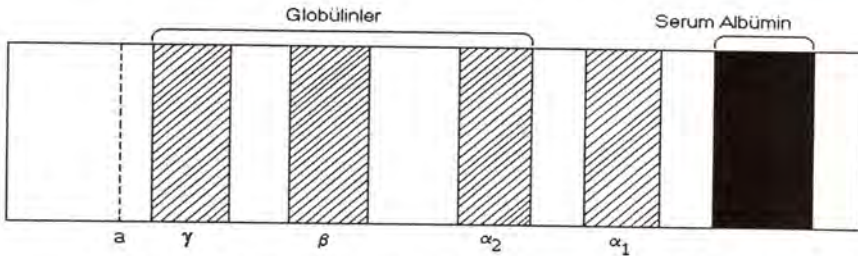
Elektroforez türleri:

a- Agaros gel elektroforezi: Serum proteinlerinin, hemoglobin varyantlarının, laktat dehidrogenaz izoenzimlerinin, lipoprotein fraksiyonlarının analizinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Saflaştırılmış agarın, agaropektin ve agaros olmak üzere iki türü vardır.

Agaropektin, asid sülfat ve karboksilik asid grupları içerir; dolayısıyla "endosmosis" oluşturur. Halbuki ionize gruplar içermeyen agaros ise çok az endosmosis oluşturduğundan daha çok kullanılır. Bu yüzden agarjel elektroforez yerine, agaros jel elektroforez terimi kullanmak daha uygundur.

b- Kağıt elektroforezi: Ucuz ve kullanışlı olmasının avantaj sağlamasına karşılık, 16-18 saat gibi uzun süreler gerektirmesi bir dezavantaj olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yöntemde protein çözeltisinden, örneğin serumdan çok az bir miktar (0,5-10 μ l), bir çizgi boyunca dar bir süzgeç kağıdı şeridine sürülür. Süzgeç kağıdının uçları, birbiri ile iştirak halinde olmayan ve içlerine tampon çözeltisi konmuş iki tank içine batırılır. Tanklara daldırılmış elektrotlardan sabit voltajda doğru akım verilir. Örneğin pH 8,6'lık bir veronal tampon çözeltisi kullanılarak 120 voltluk akım uygulanır, 18 saat kadar sonra, serum proteinleri tatbik edilmiş elektroforez şeritleri kurutulup boyanacak olursa genellikle beş fraksiyonun (serum albümin, α_1 , α_2 , β ve γ globülinler) ayrıldığı görülür (Şekil 4).

Kağıt elektroforezinde proteinler için Amidoschwartz; lipidler için Sudan Schwartz B (Sudan IV) boya maddesi kullanılır.



Şekil 4: Kağıt elektroforezi ile serum proteinlerinin ayrıldığı fraksiyonların şematik görünümü. (a: serumun tatbik edildiği çizgi.)

c- Sellüloz asetat elektroforezi: Sellülozun hidroksil grupları asetik asid anhidrid ile reaksiyona sokulmuş ve sellüloz asetat plaklarının kaba maddesi elde edilmiştir. Bu yöntemde elektroforez süresi çok kısadır (20-60 dakika). Ayrıca sellüloz asetat'tan ibaret taşıyıcı ortam, transparan hale getirilip fraksiyonlar net bir şekilde görülür. netlik bozulmadan uzun süre saklanabilir.

d- Poliakrilamid gel elektroforezi (PAGE): Kağıt ve selüloz asetat elektroforezinde serum proteinlerinin albümin, α_1 , α_2 , β ve γ globülin fraksiyonlarına ayrılmasına karşın, bu tip elektroforezle 20 veya daha fazla fraksiyon elde edilebilir. Molekülün net yükü yanında, büyüklüğüne göre de ayırım sağladığından fraksiyon sayısı da fazla olmaktadır. PAGE'de kullanılan geller yüksüzdür; bu yüzden elektroendosmos oluşmaz. Ayrıca bileşim ve por büyüklüğü açısından birbirinden ayrılan gel tabakaları içerir. Por büyüklüğü 5 mm (50 Å) civarındadır.

Gel tabakalarındaki her bir gel, uygun bir katalizör eşliğinde bir gel monomerinin ve bir çapraz-bağ ajanının polimerize edilmesiyle cam tüpler içinde hazırlanır.

Bu amaçla monomer akrilamidin bir bağlayıcı olan bisakrilamid ile polimerize edilmesi sonucu poliakrilamid elde edilir. Elde edilen gel'in yoğunluğu, dayanıklılığı, vizkozitesi ve esneklik durumu akrilamid ve bisakrilamid konsantrasyonlarına bağlıdır. Konsantrasyonun artması ağın sıklığını artırır, gözenek çapı azalır. Böylece gel içinde yürüyecek olan makromolekülün, molekül ağırlığına göre, gel özelliği ayarlanabilir. Akrilamid ve bisakrilamidin polimerizasyonunda katalizör olarak TEMED (Tetrametil etilen diamin) ve amonyum persülfat kullanılır.

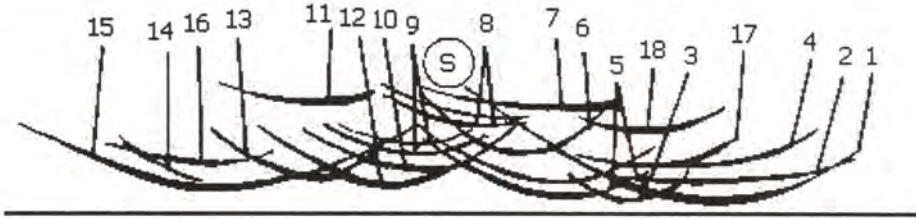
Elektroforezi yapılacak serum, aplikasyondan önce, denatüre edilir. Bu amaçla ortama uygun konsantrasyonlarda sodyum dodesil sülfat (SDS) ve 2-merkapt-etanol (MET) eklenir. SDS nonpolar özellikteki alifatik zincirin polar ucunda, hidrofilik karakterde negatif yüklü bir sülfat grubu taşır. $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10} \text{OSO}_3\text{Na}^+$. Makromoleküle SDS'nin bağlanmasıyla hidrofobik bağlar ve hidrojen bağları yıkılır. MET ise -S-S-(ditio) bağlarını indirger. Böylece protein molekülünün denatürasyonu sağlanır. Ayrıca molekül büyüklüğüne göre de ayırım sağlandığından bu yöntem molekül ağırlığı tayinlerinde de kullanılmaktadır (Disk elektroforezi).

e-İmmunelektroforez: Antijen-antikor reaksiyonu ile elektroforez yöntemini birlikte içeren bir tekniktir (Grabar, 1953). Bu yöntemde

serum proteinleri önce elektroforeze uğratılır, daha sonra bir gel ortamında ayrılan proteinlerin, antiserum ile karşılıklı difüzyonu sağlanır. Böylelikle oluşan antijen-antikor reaksiyonları sonucunda oluşan presipitasyonlar kavisler halinde belirir (Şekil: 5).

Son yıllarda daha da geliştirilen bu teknikle serum ve plazmada sayısı 150'den fazla olan proteinlerin 70 kadarını birbirinden ayırabilmek mümkün olmuştur.

İmmunelektroforez iki basamakta gerçekleştirilir. Birinci kademedede serumun, agar jeli plağı üzerinde albümin, α_1 , α_2 , β ve γ globülinler olmak üzere 5 fraksiyona ayrılması sağlanır. Agar gel barbital tampon ve su ile hazırlanır. Ayrıca koruyucu olarak Na azid (NaN_3) ilave edilir. Gel'in lam üzerinde eşit miktarda ve aynı incelikte dağılmasına dikkat edilmelidir. Lam üzerindeki agarın ortasına bir kanal ve iki tarafına birer delik açılır. Birine kontrol serumu diğerine incelenecek serumdan konur. Elektroforez uygulanır, daha sonra ortadaki kanala özel antikorlu serum (antiserum) konur. 24 saat sonunda antijen-antikor etkileşimi sonucu presipitasyonlar oluşur. Özel boya (Amido schwartz) ile boyanır ve değerlendirme yapılır (Şekil 5)



Şekil 5: İmmunelektroforezde serum proteinlerinin ayrıldığı fraksiyonlar.

S Serumun tatbik edildiği yer

- | | |
|----------------------------------|---|
| 1- Serum albümin. | 10- Tanımlanmamış bir fraksiyon |
| 2- Orozomokoid | 11- β_2 makroglobülin |
| 3- α_1 glikoprotein. | 12- Siderofilin |
| 4- α_1 lipoprotein | 13- γ_1 -globolin. |
| 5- Haptogloblin | 14- γ -x-globilin |
| 6- Serüloplazmin | 15- γ -globilin ' |
| 7- β lipoprotein | 16- α_2 -A- globilin |
| 8- α_2 makroglobülin | 17- Isıya karşı labil α_1 -proteîn |
| 9- Isıya karşı labil lipoprotein | 18- α_1 -makroglobilin |

f-Kapiler elektroforez: Kısa sürede net sonuçlar veren ekonomik bir elektroforez yöntemidir. Bu yöntemde, elektriksel bir alanda kitlelerin taşıdıkları elektrik yükü oranından ve elektroosmos olayından yararlanılarak maddelerin ayrımı sağlanır. Yöntemde hızlı bir ayırım sağlayabilmek için yüksek voltaj kullanılır. Ayrılacak partikülleri yüklü hale getiren bir tampon çözeltisi ile doldurulmuş yatay durumdaki cam bir kapilerden elektrik akımı geçirilerek, kapilerin iç alanı (-), bu alanla temasta olan çözelti tabakası ise (+) yük ile yüklenir. Böylelikle kapiler çeperine en yakın olan sıvı tabakası bir elektroda doğru göçmeye uğrar.

Ayırımalar, hidrofobik özelliğe, partikülün büyüklüğüne, molekül ağırlığına, taşıdığı elektriksel yüke, absorpsiyon özelliğine ve diğer bazı faktörlere bağlı olarak oluşur. Ayrılan fraksiyonlar bir dedektör yardımıyla integratörde görünür hale getirilir.

Bu yöntemin değişik bir şekli olan "micellar electrokinetic capillary chromatography" tekniği ile, kullanılan tampon çözeltisine cyclodextrin'ler katarak rasemik çözeltideki (d) ve (l) izomerlerini ayırmak mümkündür.

g-Photometry ve spectrophotometri: Bu yöntemlerin anlaşılabilmesi için kolorimetri'nin temel prensiplerini bilmek gerekir. Bir renkli çözeltiden geçen ışığın şiddetindeki azalma, o çözeltinin renk konsantrasyonu ve tabaka kalınlığı ile orantılıdır. Renkli bir çözeltiye giren ışığın şiddeti (I_0), renkli çözeltiden çıktıktan sonraki değerinden (I_1) daha fazladır.

$\frac{I_1}{I_0}$ değerine "transmisyon (T) adı verilir ve daima 1'den küçük bir sayıdır. Renkli sıvı tarafından tutulan, absorplanan ışık şiddeti ise absorbans (A) adını alır. Absorbansın diğer adları optik dansite (O.D.) veya ekstinksion'dur. Absorbans, transmisyonun negatif logaritmasına eşittir.

$$A = -\log T$$

Bu hususta spektrofotometre kısmında daha fazla bilgi verilecektir.

a-Organik bileşiklerin absorpsiyon spektrumları: Elektromanyetik enerji'nin organik yapıli toksik maddeler tarafından absorpsiyona uğraması, toksikolojik analizlerde, büyük bir kullanım alanı bulmuştur. Gündüz ışığının (visible light) dalga boyu 340-800 nm arasındadır. 340 nm den daha kısa boylu ışınlar ultraviyole ve 800 nm' nin üzerinde olan ışınlar ise infrared (kızıl ötesi) ışınlar adı verilir. Bütün bu aralıklardaki dalga boyuna sahip elektromanyetik enerji,

organik yapılı toksik maddelerin analizinde kullanılabilir. Bunun nedeni, bu tür kimyasal maddelerin, kimyasal karakterlerine bağlı olarak, muayyen dalga boyundaki ışığı seçici olarak, absorblayabilmeleridir. Bu yüzden, bu tip bir madde ışık kaynağı ile bir prizma sistemi arasına konacak olursa, elde edilecek spektrumda maddenin absorbladığı dalga boyundaki ışınlar bulunmayacaktır. Bu yüzden elde edilen spektrum artık devamlı tam bir spektrum olmayacaktır; zira absorblanmış spesifik dalga boylarına uyan enerji kısımları bir veya daha fazla koyu bantlar halinde ortaya çıkacaktır. Başka bir deyişle, ışık kaynağı ile prizma arasına konmuş olan maddenin absorpsiyon spektrumu görülmüş olacaktır.

Absorblanan enerji, molekülde bir eksitasyon meydana getirir. Spektrumun "visible " veya " ultravioleto" bölgelerinde organik moleküller tarafından elektromanyetik enerjinin absorplanması, orbital elektronların eksitasyonuna ve bunların daha yüksek bir enerji durumuna geçmelerini sağlar.

Toksik maddedeki nitro, karbonil ve azo gibi gruplar, görünür bölgedeki ışınların absorpsiyonu ile uyumlu olarak "electronic transition" a elverişlidir ve bu da bileşiğin renkli görünmesine yol açar; bu yüzden bu gibi gruplara "chromophore" adı verilir. Chromophore maddelerin maksimal absorpsiyonlarının "relative" şiddeti ve spektrumdaki yeri, başka bir deyişle maksimal absorpsiyonun dalga boyu her "chromophore" madde için karakteristiktir (spesifiktir).

Elektron verici gruplar olan hidroksil ve amin gibi radikaller bir chromophore'un maksimal absorpsiyonunu daha yüksek bir dalga boyuna doğru kaydırırlar ve absorpsiyonun şiddetini arttırırlar. Elektron alıcı gruplar ise, chromophore'un eksitasyonunu azaltarak maksimal absorpsiyon daha kısa dalga boyuna doğru kaydırırlar.

Örneğin indirgenmiş NAD'nin (niasin-adenin di nukleotid) maksimal absorpsiyonu 340 nm'dir; oksitlenmiş NAD bu dalga boyunda absorpsiyon yapmadığından, enzimin kataliz ettiği oksitleme/indirgeme reaksiyonlarını, 340 nm'deki absorpsiyon değişiklikleriyle takip etmek mümkündür.

III-SPEKTROFOTOMETRE

Çözünmüş bir maddenin belirli bir dalga boyundaki absorpsiyonunu ölçmeye yarayan aletlere spektrofotometre adı verilir. Bir spektrofotometreden elde edilen ölçümlerin anlaşılabilmesi için iki absorpsiyon kanununun bilinmesi gerekir.

a-Lambert Kanunu: Transparant (şeffaf) bir ortamda absorblanan ışığın oranı, giren ışığın şiddeti ile bağımlı değildir. Buna karşılık absorbe edici ortamın kalınlığı aritmetik dizide arttıkça, transmisyon enerjisinin şiddeti geometrik dizide, üs olarak (örneğin 2^2 , 2^3 , 2^4 gibi) azalır.

b-Beer Kanunu: Çözücü içinde çözünmüş bulunan katı maddenin konsantrasyon etkisi ile ilgilidir. Bir photon'un portansiyel olarak enerji absorplayıcı bir çözünmüş molekül tarafından collision'a uğrayabilme ihtimali, ışık huzmesinin yolu üzerindeki molekül sayısı ile doğrudan orantılıdır. Bu iki kanun birleştirildiğinde:

$$\text{Absorpsiyon (O.D.; extinction)} = \log \frac{I_1}{I_0} = \epsilon \cdot L \cdot C$$

I_0 = Çözültiye giren "radiant" enerjisi

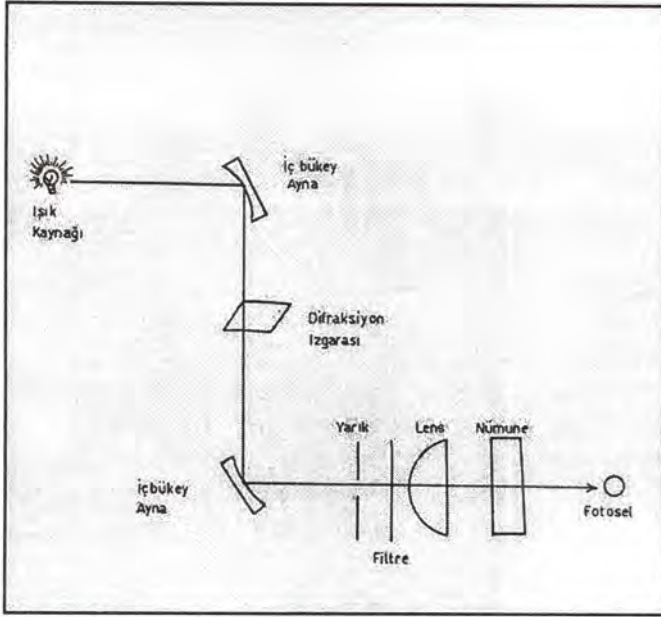
I_1 = Çözültiden çıkan ışığın "radiant" enerjisi

ϵ = Çözünmüş maddenin "molar extinction coefficient'i" (Maksimal absorpsiyonu veren belirli bir dalga boyunda, bir maddenin 1 molar çözeltisinin absorpsiyonu)

L = cm olarak ışık huzmesinin uzunluğu (bir çok spektrometrelerde bu uzunluk 1 cm dir.)

C = Çözeltinin litresindeki madde konsantrasyonu

Yukarıdaki denklemden, renkli maddenin absorpsiyonunun, o maddenin konsantrasyonunun bir fonksiyonu olduğu anlaşılır. Ayrıca, maddenin coefficient'i bilinirse, spektrofotometrede ölçülen extinction değerinden, çözeltideki çözünmüş madde miktarını doğrudan hesaplamak mümkün olur.

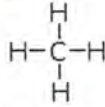


Şekil 6: Basit bir spektrometrenin şematik yapısı

Ultraviole spektrometre cihazında 190-350 nm dalga boyları arasındaki UV ışığı kullanılır. Bu amaç için ışık kaynağı olarak, ya yüksek basınçlı Hidrojen ya, da deuterium lambasından yararlanılır. Bu aralıktaki UV ışınları, bir molekülün içerdiği elektronların, "ground state" olarak adlandırılan en az (en düşük) enerji düzeyinden, daha yüksek bir enerji düzeyine çıkmasına neden olurlar; her elektronun bulunduğu enerji düzeyinden (ground state) bir üst enerji düzeyine geçmesi spesifik bir dalga boyundaki U.V.'nin vereceği " belirli" bir enerjiye ihtiyaç gösterir. Böylece her maddenin elektron yapısına bağlı olarak, o maddeye, daha doğrusu o maddenin moleküllerine uyan spesifik bir ultraviole absorpsiyon spektrumu elde edilir. Bu spektrumun ortaya çıkışı, molekülde bulunan farklı tipteki elektronların varlığından kaynaklanmaktadır.

Moleküldeki tek bağları oluşturan sigma (σ) elektronları 200 nm dalga boyundan daha düşük U.V. ışınları ile eksitasyona uğratılabilir. Bu dalga boyundaki U.V. ışınların enerjileri yüksektir. Bu yüksek enerji dolayısıyla, elektron'un yükseldiği yörünge "antibonding orbital" adını alır. Tek bağ (kovalent bağ), bilindiği gibi bir elektron çifti tarafından oluşturulur. Örneğin bir C atomunun dış yörüngesinde 4 elektron

bulunur: $\cdot\dot{\text{C}}\cdot$. Bu elektronlar 4 H atomunun birer elektronunu alarak metan oluştururlar $\cdot\dot{\text{C}}\cdot$ ve her elektron çifti ($\cdot\cdot$) bir kovalent



bağ (-) oluşturmuştur:

İşte bu gibi kovalent bağlardaki elektronların (sigma elektronlar) eksitasyona uğraması için yüksek enerji gereklidir ve bu enerji de, yukarda belirtildiği gibi 200 nm'nin altında (190-200 nm) dalga boyu olan U.V. ışınları tarafından sağlanabilir. Fakat, gerekli enerjiyi alan iki elektrondan ancak birisinin enerji düzeyi yükselir; diğer elektron etkilenmez ve oluşturulmuş tek bağdaki durumunu muhafaza eder.

Çift bağlar $\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \\ | \end{array}$, ya da üçlü bağlar ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) ile ilişkili elektronlar ise "Pi" elektron adını alır. Bu durumdaki elektronların "ground state" durumundan "antibonding orbital" durumuna yükselmeleri ise, daha kolaydır ve bunun için çok daha az enerjiye gereksinim vardır. Ayrıca, molekülde çift bağlarla, tek bağların ard, arda gelmesi (konjuge bağlar) gerekli U.V. enerjisini daha da azaltır. Konjuge çift bağlar için en iyi örnek karoten'dir. Bu şekildeki çift bağlar molekülün renkli olmasını (chromophore) sağlar.

Bir maddenin verdiği maksimal absorbtion pikine uyan dalga boyu, ortam koşullarına göre farklılıklar gösterebilir. Örneğin morfin 0.1 M NaOH içerisinde 300 nm dalga boyunda maksimal pik verirken, 0.1 HCl içinde daha düşük dalga boyunda (285 nm de) pik vermektedir. Absorbtion pik'inin koşullara bağlı olarak, dalga boyu açısından değişim göstermesine "shift"= kayma adı verilir. Absorbsion pik'inin daha yüksek bir dalga boyuna kaymasına "bathochromic" shift, aksine yüksek bir dalga boyundan daha düşük bir dalga boyuna kaymasına "hipochromic" shift adı verilir. Örneğin 0.1 M HCl içindeki morfin'in maksimal absorbsion pik'inin 285 nm.den 0.1 NaOH içinde 300 nm.'ye kayması bathochromic bir shift'tir.

Bir maddenin tanımlanmasında, sadece bir tek koşulda verdiği absorbsion spektrumundan değil, çeşitli koşullarda verdiği maksimal absorpsion piklerinden yararlanılarak daha doğru bir sonuç elde edilir.

Normal cam ultraviyole ışığı absorbe ettiğinden, U.V. kullanılan spektrometrelerde ölçümü yapılacak maddeler için kuvarz küvetler kullanılır.

İnfrared spektrofotometre:

0.78nm-1mm arasında dalga boyu olan ışınlar infrared ışınlar (IR) adı verilir. İnfrared ışınların etkisi ile organik yapıdaki toksik maddelerin içerdiği bağlar etkilenir. Bunun sonucunda moleküldeki iki atom birbirine yaklaşır, uzaklaşabilir. Böyle bir harekete "gerilme titreşimi" adı verilir. Ya da, atomların arasında oluşmuş bağın açısında değişim olur; buna eğilme titreşimi (bending) adı verilir. Ayrıca, molekülde diğer distortion'lar meydana gelir. Bütün bu etkiler yüzünden, moleküldeki bağların özelliklerine göre, o maddeye ait absorpsiyon bantları ortaya çıkar. IR ışınlarının dalga boyları nisbeten büyük olduğundan mikron(μ) ile, ve dalga sayıları da cm^{-1} , şeklinde

gösterilir. Dalga sayısı = $\frac{1}{\text{dalga boyu}}$ şeklinde ifade edilir. Dalga boyu

lambda (λ) ile gösterildiğinden Dalga sayısı $\frac{1}{\lambda}$ olur. Işığın frekansı ise

$\frac{\text{ışık hızı}}{\lambda}$ ve ışık hızı (c) ile gösterildiğinden ışık frekansı = $\frac{c}{\lambda}$ olmuş

olur.

İnfrared spektrofotometrelerde ışık kaynağı olarak Nernst flamanı veya Globalar kullanılır. Bunlar, belli bir derecede ısıtıldıkları zaman infrared ışın yayarlar.

Nernst flamanı zirkonium oksid, torium oksid ve tritium'dan yapılmıştır. Bazı Nernst flamanlarında tritium yerine cerium kullanılır. Nernst flamanı 1800 °C ısıda, silisyum karbürden yapılan Globalar ise 1200 °C da infrared radyasyon yaymaktadır.

Referans I.R. huzmesi, bir monokrometer yardımı ile doğrudan fotometreye gelirken, diğer I.R. huzmesi ölçülecek maddeden (nümune; örnek) geçerek aynı monokrometer yardımı ile fotometreye gelir. Nümuneden geçen I.R.'nin belli bir kısım enerjisi absorpsiyona uğrar. Absorpsiyona uğrayan miktar ve spektrumda absorblanan bölgeler molekül yapısı ve özellikle molekülün taşıdığı gruplar bakımından spesifiktir.

Zehirlenmelerde Genel Önlem ve Tedaviler

A- Zehirli madde ağız yoluyla alınmışsa:

1-Aktif Kömür: Bir bardak su içinde yaklaşık 30 g (iki dolu çorba kaşığı) verilir. Bu tedavi ile toksik maddenin absorplanıp gastrointestinal yoldan atılması amaçlanır. 1 gr aktif kömür, zehir türüne göre 100mg-1gr arasında toksik maddeyi adsorplar.

2-Kusturma(emesis): Ancak hastanın şuuru açıksa uygulanabilir. Hastaya önce bir iki bardak su içirilir. Bu suyun içerisine aktif kömür katmak daha iyidir. Bundan sonra 0.06 mg/kg'lık dozlarda i.m. olarak apomorphine yapılır. *

Apomorphine yerine ağız yolu ile ipecac şurubu da verilebilir. Dozu erişkinlerde 15-20ml, çocuklarda 10 ml'dir. Ipecac verilenlerde önceden aktif kömür verilmesi sakıncalıdır, kusmayı önler. Ipecac şurubu ile yukarıda bildirilen dozlarda kusma sağlanamazsa, 30 dakika sonra, aynı miktar yeniden verilir. Ipecac verilenlerde solunum depresyonu olabileceği unutulmamalıdır.

Aşağıdaki durumlarda kusturma işlemi kesinlikle yapılmaz:

-Şuuru kapalı, komaya yakın hastalarda, asid, alkali, teinture d'iod, hydrocarbon türevi maddeler, gaz yağı ve strichnin içmiş kimselerde, konvülsionlu hastalarda!

3-Mide yıkanması (Gastrik lavaj): Şuuru kapalı, koopere olmayan, ya da somnolans halindeki hastalarda, ya da şuuru açık olduğu halde kusturulamayan kimselerde uygulanır. Özellikle aspirin, antihistaminikler, phenothiazine, glutethimide ve scopolamine gibi zehirli maddeler almış kimselerde uygulanması gerekir. Zehirli maddenin alımından sonraki ilk 4 saat içinde yapılmalıdır. Bu süreden daha uzun zaman sonra yapılan mide yıkamaları, toksik madde barsaklara geçmiş olacağından etkisizdir. Mide yıkamasına başlamadan önce, aspirasyonu önlemek üzere, hastaya, şişirilebilir manşeti bulunan bir endotracheal tüp konur.

*Apomorphine depresyona neden olur, ya da mide muhteviyatı tamamen çıkarıldığı halde kusmalar şiddetli olarak devam ederse, I.V. olarak 0.01 mg/kg'lık dozda naloxone uygulanır.

Hasta sol lateral pozisyona getirilerek büyükçe bir Ewal tüpü özofagus yoluyla mideye sokulur. Önce mide muhtevası aspire edilerek toplanan materyal toksikolojik analize tabi tutulur.

Daha sonra, 300-350 ml'lik, içersine aktif kömür katılmış su ile mide yıkanır. Bu işlem en az 4-5 defa tekrarlanır.

4-Müşhil (Cathartic) verilmesi: Toksik maddenin, kusma ve mide yıkanması gibi tedbirlerle uzaklaştırılamayan ve barsaklara geçen kısmını atabilmek için kullanılır. Bu amaçla phenol zehirlenmelerinde 30-60 ml hint yağı; diğer zehirlenmelerde 30 g sodium sulfate bir bardak suda çözülerek hastaya içirilir. Asid, alkali, yakıcı ve muharriş maddelerle zehirlenenlere müşhil verilmez.

5-Hemoperfüzyon veya hemodializ uygulanması: Sedatifler, hipnotikler, ethanol, methanol, ethylen glycol gibi alkoller, acetaminophen, salicylate'lar, phenacetin gibi analjezikler, arsenik, civa, litium, potasyum, kurşun ve demir tuzları ile olan zehirlenmeler, iode ve iodure'ler, brom ve bromure'ler, fluorure'ler, boric acid, borate'ler, nutrofurantoin, thiocyanate, nitrobenzene'ler, aniline'ler ve theophylline ile olan zehirlenmelerde kullanılmalıdır. Genellikle yayılma hacmi az olan maddelerle olan zehirlenmelerde etkilidir.

B- Spesifik antidot uygulanması:

Toksik maddelerin alımında ortaya çıkan zehirlenme vakalarında kullanılan antidotlar ve kullanım alanları şunlardır.

Acetylcysteine (N-acetylcysteine):

- Acetaminophen zehirlenmeleri;
- Carbon tetrachlorure zehirlenmeleri;
- Chlorophorm zehirlenmeleri,

Not:Ağız yolundan verilmesi sırasında kusmaya neden olabilir; bu yüzden çok yavaş verilmeli ve bulantıyı önlemek için metoclopramide, ya da ondansetron verilmelidir.

I.V. verilişte %3'lük çözeltisinin serum içinde, yaklaşık bir saatte yavaş damlalar halinde verilmesi önerilmiştir. Hızlı verilirse yüzde şiddetli kızarma, hipotansiyon ve bronkospazm'a hatta ölüme neden olabilir.

Amrinone: β - bloker veya kalsiyum antagonistleri ile olan zehirlenmelerde kullanılır.

Apomorphine: Toksik maddelerin kusma ile atılması amacıyla kullanılır.

Atropine:

- Organophosphate intoksikasyonlarında
- Carbamate intoksikasyonlarında
- Muscarinic etkisi olan mantar zehirlenmelerinde
- Deli bal ile olan intoksikasyonlarda kullanılır.

Sodium sulfate: Barium zehirlenmelerinde kullanılır.

Pralidoxime(protopam; 2-PAM; Pyridine-2-aldoxime methochloride):

Organophosphate intoksikasyonlarında kullanılır.(Carbaryl zehirlenmelerinde VERİLMEZ!)

Dimercaprol (BAL): Enzimlerdeki tio gruplarına (-SH) bağlanan civa ve arsenik gibi metallerle olan zehirlenmelerde kullanılır.

EDTA (Ethylenediaminetetra-acetic acid): Kurşun, demir, çinko, manganez, bakır ve berilyum zehirlenmelerinde kullanılır.

Deferoxamine (Desferal): Akut demir zehirlenmelerinde kullanılır.

Penicilliamine (Cuprimine): Kurşun; bakır ve civa zehirlenmelerinde kullanılır.

Diazoxide; Oral antidiabetiklerle meydana gelen hipoglisemilerde kullanılır.

Succimer(DMSA)(meso-2,3-dimercaptosuccinicacid):

Kurşun ve civa zehirlenmelerinde kullanılır.

Adrenalin(Ephinephrine): Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlarda kullanılır.

Ethanol: Methanol ve ethylene glycol zehirlenmelerinde kullanılır.

Flumazenil (Romazicon): Benzodiazepin zehirlenmelerinde kullanılır.

Folic acid: Methanol ve ethyleneglycol zehirlenmelerinde kullanılır.

Fomepizole(4-MP)(4-methylprazole):
Methanol ve ethyleneglycol zehirlenmelerinde kullanılır.

Hydroxycobalamine: Siyanür zehirlenmelerinde (50 mg/kg, ya da 4 g'lık dozda) kullanılır.

Leucovorin calcium: Methanol zehirlenmelerinde kullanılır.

Methylene mavisi: Methemoglobinemi'de kullanılır.

Naloxone: Akut opioid intoksikasyonlarında(i.v., i.m veya cilt altına) kullanılır.

Nalmefene: Akut opioid zehirlenmelerinde kullanılır.

Naltrexone: Akut opioid zehirlenmelerinde(ağız yolundan etkili) kullanılır.

Niacinamide: Vacor zehirlenmelerinde kullanılır.

Nitrite: Siyanür ve H₂S zehirlenmelerinde kullanılır.

Octreotide: Sulfonylurea zehirlenmelerinde kullanılır.

Physostigmine: Antikolinergik intoksikasyonlarında kullanılır.

Protamine: Heparin'in antikoagülan etkisini ortadan kaldırmak için kullanılır.

Pyridoxine(Vit B₆): Isoniazid ve gyromitra türü mantar zehirlenmelerinde kullanılır.

Thiamine (Vit B₁): Ethyleneglycol zehirlenmelerinde kullanılır.

Sodium thiosulfate: Siyanür zehirlenmelerinde kullanılır.

Phytonadione (Vit K₁): Coumarin ve indanedione türevi antikoagülanların neden olduğu kanamalarda kullanılır.

Çeşitli antitoksik serumlar: Bunlar yılan zehirlerine, akrep zehirlerine, tetanoz ve botilismusa karşı elde edilmiş özel serumlardır ve spesifik olarak kullanılırlar. Son yıllarda bu serumlar çeşitli ülkelerden ithal edilmektedir. Buna karşı ülkemizde bulunan akrep ve yılanların türü, serumun elde edildiği ülkenin türlerinden farklı olduğundan tedavide iyi sonuç sağlayabilme olasılıkları şüphelidir. Bu hatanın, insan sağlığı açısından, en kısa zamanda giderilmesi gerekir.

Bu konu hakkında daha geniş, kapsamlı bilgi "Antidotların kullanımları ve dozları" bölümünde verilmiştir.

Tablo 3: Antidotlar

<u>Madde</u>	<u>Antidot'u</u>
Acetaminophen	N-Acetylcysteine (NAC)
Salicylate'lar	Sodium Bicarbonate
Tricyclic antidepressant'lar	
Amantadine	
Carbamazepine	
Cocain	
Encainide	
Flecainide	
Mesoridazine	
Procainamide	
Quinine ve Quinidine	
Thioridazine	
Formic asid(Methanol intox.)	
Phenobarbital	
Chlorpropamide	
Methotrexate	
Cyanide	
Ethylene glycol	
Isoniazid	
Chlorine	
Phosgene	
2,4-dichlorophenoxy acetic acid	
2,4-chloro-2-methylphenoxy propionic acid	
Anticoagulant'lar	K vitamini
Atropine	Physostigmine
Scopolamine	Physostigmine
Diphenhydramine	Physostigmine
Physostigmine	Atropine, Scopolamine, Diphenhydramine
Demir	Deferoxamine
Heparin	Protamine
Isoniazid	Pyridoxine
Digoxin	Digoxin-specific antibody fragments

β -adrenergic antagonist'ler	Glucagon
Opioid'ler	Naloxone, Naltrexone; Nalmefene
Benzodiazepine'ler	Flumazenil
Ethanol	Thiamine hydrochloride, Pyridoxine *
Methanol	Ethanol; 4-Methylprazole (fomepizole)
Ethylene glycol	Ethanol; 4-Methylprazole (fomepizole); Thiamine hydrochloride
Botulism	Botulinum antitoxin
Arsenik	Dimercaprol (BAL; British Anti- Lewisite); Succimer (3,3- Dimercaptosuccinic acid; DMSA)

*Ethanol ile meydana gelen sarhoşluklarda 1 amp pyridoxine'in (100 mg) i.v. yapılması ile sarhoşluk belirtileri ortadan kalkar (N. Baban'ın klinik deneyleri)

Lewisite (dichloro-(2-chlorovinyl) arsine)	Dimercaprol (BAL)
Mustard gas (dichloro-diethyl-sülfide)	Dimercaprol (BAL)
Cıva	Dimercaprol (BAL); Succimer
Kurşun	BAL; EDTA; Succimer
Kadmium	EDTA; BAL
Krom	EDTA; succimer
Kobalt	EDTA
Bakır	D-penicillamine; BAL; Succimer
Nikel	EDTA; BAL; D-penicillamine; IV Dithiocarb
Selenium	EDTA; BAL, D-penicillamine
Thallium	Sistein, N-Acetyl cysteine, Prusya mavisi

Organik fosfat içeren insektisidler	Pralidoxim (2-PAM); Obidoxim (Toxigonin)
Carbamate'lar	Pralidoxim (2-PAM); Obidoxim (Toxigonin)
CO	Hyperbaric oxygen
Acetylcholin esteraz inhibitörleri (neostigmine; pyridostigmine; edrophonium)	Glycopyrrolate; atropine

Antidotların Kullanımları ve Dozları

1- N-Acetylcysteine: 140 mg/kg oral veya gastrik tüp yoluyla yükleme dozu olarak verilir. 4 saat sonra, her 4 saatte bir 70 mg/kg olarak 68 saat (17 defa) tedaviye devam edilir. Ya da, I.V. olarak önce 150 mg/kg olarak 15 dakikada yükleme dozu verilir. 4 saat sonra 50 mg/kg ve daha sonra 4 defa 4'er saat ara ile 100 mg/kg N-Acetylcysteine tatbik edilir. I.V. uygulamalarda görülebilen anafilaktoid reaksiyonlara, oral tatbikatta rastlanmamıştır (De Flora).

N-Acetylcysteine'in kullanıldığı zehirlenmeler: Acetaminophen; chloroform; carbon tetrachloride; 1,2-dichloropropane; acrylonitrile; doxorubicin; cyclophosphamide.

2- Na HCO₃ : %8.4'lük veya %7.5'luk solüsyonları kullanılır Kan pH' sı normale dönünceye kadar tedaviye devam edilir.

3- Physostigmine: Erişkinlerde 1-2 mg I.V. çocuklarda 0.02 mg/kg (maksima doz 0.5 mg) I.V.

Physostigmine'in yarılanma zamanı 16 dakika, etki süresi ise 75-80 dakika kadardır. Gerekirse bu süre sonunda doz tekrarlanabilir (Nilsson).

4- Deferoxamine: Başlangıçta 1 g I.M. yapılır. Daha sonra 2 defada, 4'er saat ara ile 0.5 g I.M. yapılır. Gerektiğinde 4-12 saatte bir bu doz tekrarlanır. Fakat 24 saat içinde 6g'dan fazla yapılmamalıdır. Koma veya şoktaki hastalarda 1 g' ı aşmamak üzere 15 mg/kg/saat olarak uygulanır. 4 saat ara ile iki defa daha 0.5 g yapılır (Howland; Anderson; Westlin).

5- Protamine: 100 ünite (1 mg) heparin, 1 mg protamin ile nötralize edilir. Hastanın "aktifleştirilmiş protrombin zamanı" tayin edilir. Bu süre 200-300 saniye ise: 0.6 mg/kg; 300-400 saniye arasında ise 1.2 mg/kg miktarda I.V. olarak tatbik edilir. Aktifleştirilmiş protrombin zamanı ölçülemezse 25-50 mg verilir. I.V. protamin çok yavaş (15 dakikada) yapılmalı ve herhangi bir ters reaksiyona karşı resuscitation için gerekli olan her şey hazır bulundurulmalıdır (Wright).

6- Atropine: Atropine tedavisi , gerektiren zehirlenmelerde, başlangıçta, 1-2 mg I.M. veya vaka çok acil müdahaleyi gerektiriyorsa

I.V. olarak yapılır. Çocuklar için doz 0.05 mg/kg'dır. Muskarinic belirtiler geçinceye kadar, her 5 veya 10 dakikada bir enjeksiyon tekrarlanır. Gerekğinde doz iki katına çıkarılır. Tedavinin yavaşlatılmasında kriter, myozis'in kaybolması, taşikardi, bronş sekresyonunun azalıp ağızda kuruluğun başlamasıdır. Fakat nabız sayısının dakikada normalden 15-20 kadar fazla oluşu tedavinin kesilmesini gerektirmez. Özellikle kolinesteraz inhibitörü olan insektisidlerle zehirlenmelerde atropinizasyona, en az 24 saat devam edilmelidir. Hipoksinin önlenmesi için hastalara oksijen de verilmelidir. Asetilkolin esteraz'ın aktivite kazanması için Pralidoxime (2-PAM) de yapılmalıdır (DiKart).

7- Pralidoxime (2-PAM): Başlangıçta 1-2g 2-PAM %0.09'lık NACI içinde çözülerek 30 dakikalık bir süre zarfında I.V. olarak verilir. Çocuklarda doz 20-30 mg/kg olarak hesaplanır. Pralidoxime daha hızlı verilecek olursa solunum ve kalp durmasına yol açabilir. Kanda pralidoxime düzeyinin tayini mümkün ise, bu düzeyin 4 µg/L'nin biraz üzerinde olmasına özen gösterilmelidir. İlk uygulamadan yaklaşık 2 saat sonra kan düzeyi azalmaya başlayacağından, bu süre sonunda, saatte 500 mg'lık dozda tedaviye devam edilir. İlacın veriliş tarzı ilk uygulamadaki gibidir (Serum fizyolojik içinde). Pralidoxime' in tavsiye edilen diğer kullanım şekilleri şunlardır.

a- İlk doz 4.42 mg/kg, 30 dakikada verilir, saatte bir 2.14 mg/kg ile devam edilir.

b- İlk doz 4 mg/kg 15 dakikada verilir; saatte 3.2 mg/kg ile devam edilir. Pralidoxime tedavisi 24-48 saat sürdürülmelidir. Pralidoxime tedavisi daima atropine ile desteklenmelidir.

2-PAM ile atropin'in birlikte kullanımı sinerjik etki sağlar (Clement; Medicis). Yapılan çalışmalar Thiamine (B1 vitamini) verilmesinin Pralidoxime'in yarılanma süresini arttırdığını göstermiştir (saatte 100 mg thiamine I.V. infüzyon halinde, 2.5 saat süre ile ; Josselson).

8- Naloxone; Naltrexone; Nalmefene: Tümü opioid antagonistleridir.

a- Naloxone: I.V. yapılan 1 mg naloxone, 1 saat süre ile, I.V. yapılmış 25 mg heroin'in etkisini nötralize eder. Etkisi 1-2 dakika içinde başlar. Yarılanma süresi 60-90 dakikadır. 0.4 mg I.V. olarak verilirse opioidlerin solunum depresyonu etkisini ortadan kaldırır. Ancak bu miktar, opioid bağımlılığı olanlarda

"yoksunluk=abstinans=withdrawal" belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabileceğinden, bu gibi kimselerde 0.1 mg ile başlayıp daha sonra dozu yavaş yavaş arttırmak (0.4 mg-2 mg ve 10 mg) gerekir. Solunum depresyonu yeniden başlarsa, en son yapılan doz tekrarlanır. Etkili doz, örneğin 10 mg, 6.6 ile çarpılarak ($10 \text{ mg} \times 6.6 = 66 \text{ mg}$) elde edilen rakam miktarındaki naloxone, bir litre serum fizyolojik içinde, saatte 100 ml'lik dozda, infüzyon şeklinde, vakaya göre 12-24 saat süre ile verilir. Tedavi sonunda hasta en az 2 saat müşahade (gözlem) altında tutularak solunum depresyonunun tekrarlayıp, tekrarlamadığı kontrol edilmelidir.

Naloxone'nun preparatı olan "narcan" ın 0.02 mg; 0.4 mg ve 1 mg içeren, 1 ml'lik ve 2 ml'lik ampulleri ile 10 ml'lik çok dozlu şişeleri bulunur. Bunlara, genellikle koruyucu olarak, bakteriyostatik, fungostatik ve antioksidan etkileri olan "paraben" katılmaktadır (Chamberlain).

b- Naltrexone: Oral olarak etkili bir opioid antagonistidir. Ağız yolu ile alınan 50 mg naltrexone I.V. olarak yapılmış 25 mg heroin'in etkisini 24 saat süre ile bloke eder. Doz 100 mg'a çıkartılırsa etki süresi de 2 katına (48 saat) ve 150 mg'a yükseltirse 3 katına (72 saat) çıkar. Naltrexone'un yarılanma süresi 10 saattir. Tedavideki hastada solunum depresyonu 4 saat içinde yeniden oluşmadığı takdirde gözleme son verilebilir.

Opioid bağımlılığını tedavi etmek için her gün, günde 50 mg; veya gün aşırı 100 mg; yada üç günde bir 150 mg'lık dozlarda verilebilir. Hastanın ilaç verilmeden önce fizik bağımlılıktan kurtulmuş olması gerekir (Gonzalez).

c- Nalmefene: Oral ve I.V. olarak kullanılabilen bir naltrexone türevidir. Yarılanma süresi 8-9 saat kadardır. Şahsa önce I.V. olarak 0.1 mg verilir. Abstinans belirtileri ortaya çıkmazsa birkaç dakika sonra 0.5 mg ve 5 dakika sonra 1 mg verilir. Aynı dozların cilt altı ya da I.M. olarak verilmesi de mümkündür.

Nalmefene preparatı olan "Revex" in 100 µg (0.1 mg) içeren 1 ml'lik ve 2 mg içeren 2 ml'lik ampulleri vardır (Dixon).

9- Pyridoxine (Vit. B6): Isoniazid intoksikasyonlarında, alınan isoniazid miktarına eşit miktarda (1 g isoniazid alınmışsa, 1 g pyridoxine) verilir. Maksimum miktar 5 g, ya da 70 mg/kg'dır. Bu miktarlar, 0.5 g/dakika olacak şekilde I.V. infüzyon olarak verilir. Nöbetler geçinceye kadar, ya da total olarak 5g verilince tedaviye son

verilir. Nöbetler geçtikten sonra, geri kalan miktar, 4-6 saatlik bir süre içinde yavaş yavaş infüzyona tabi tutulur. Monomethylhydrazine (MMH) zehirlenmelerinde 25 mg/kg'lık dozda tatbik edilir. Nöbetlerin tedavisinde ayrıca benzodiazepine' de kullanılmalıdır (Zempleni; Chin).

10- Thiamine (B1 vitamini): Ethanol ve ethylene glycol zehirlenmelerinde günde 100 mg/kg I.M. veya I.V. olarak yapılır.

11- Ethanol: Methanol ve ethylene glycol zehirlenmelerinde, alcohol dehydrogenase'ın yarışmalı inhibisyonu için kullanılır. Böylece methanol, ya da ethylene glycol'ün metabolizmaları yavaşlayarak toksik ürünlerin oluşumu ileri derecede azaltılmış olur. Ethanol, bu amaçla, ya oral olarak %20 konsantrasyonda, ya da I.V. olarak %10'luk çözelti halinde kullanılır. I.V. yoldan verilişte 0.8 g/kg yükleme dozunda kullanılır ve ethanolün kan düzeyinin %100 mg dolayında tutulması sağlanır (Agnier).

12- 4-Methylpyrazole (Fomepizole): Alkol dehidrogenaz enzimini inhibe ederek metanol ve ethanol'ün metabolizmalarını yavaşlatır. Önce 15 mg/kg'lık yükleme dozu I.V. olarak infusion şeklinde, 30 dakikada verilir. 12 saat sonra 10 mg/kg'lık doz uygulanır. 12 saatte bir, üç defa daha, bu doz uygulanır. Gerektiğinde bu doza, ya da 15 mg/kg'lık doza, 12 saat ara ile devam edilir (Brent).

13- Dimercaprol (British Anti-Lewisite; BAL): 2,3-dimercaptopropanol bileşimindedir. Arsenic intoksikasyonlarında ve calcium disodium EDTA ile birlikte kurşun zehirlenmesinde kullanılır. 2,5-3 mg/kg'lık dozda, her 4-6 saatte bir, 48 saat süre ile derin I.M. enjeksiyon şeklinde uygulanır. Aynı doz 12 saatte bir verilmek üzere tedaviye 8-10 gün devam edilir (Eagle; Mahiev).

14- Calcium Disodium EDTA: Kurşun ve diğer ağır metal zehirlenmelerinde I.V. ya da I.M. olarak kullanılır. Günlük doz çocuklarda 1g, erişkinlerde ise 2 g'dır. Kurşun ensefalopatisi olanlarda biraz daha yüksek doz verilmesi gerekebilir. I.M. uygulamada CaNa_2EDTA 'nın çözeltisine eşit miktarda %1 procaine (ağrıyı azaltmak için) katılmalıdır. CaNa_2EDTA miktarı %0.9'luk 250-500 ml NaCl içinde, günlük doz 3'e bölünerek, 8 saat ara ile I.V. infusion halinde

verilmelidir. Vakanın ağırlığına göre CaNa_2EDTA Dozları 25-75 mg/kg olarak hesaplanır. Günlük doz 2-3 gramı aşmamalıdır (Cory-Slechta)

15- Succimer (2,3-Dimercaptosuccinic acid; DMSA): Kurşun, arsenik ve cıva zehirlenmelerinde kullanılır. Günde 30 mg/kg'lık dozda, günlük doz üçe bölünerek 8 saat ara ile, ağız yolu ile verilir. Tedaviye 5 gün devam edilir. Bundan sonra 14 gün daha hasta tedavi altında tutulur (Devars, Grandjean).

16- Glucagon: Mol ağırlığı 3500 olan ve 29 aminoasit'den yapılmış, polipeptid yapılı bir hormondur. Glikojenoliz etkisi yaparak kan şekerinin yükselmesine neden olur. 1 ünite glucagon 1 mg'a eşdeğerdir. Hipoglisemik komalarda, 50 µg/kg'lık dozda I.V. olarak 1 dakikada yapılır. Etki görülmezse erişkin bir kimsede 10 mg'a kadar yapılabilir. Glucagon yerine 0.5-1 g/kg'lık dozda %50'lik glucose I.V. olarak verilebilir.

17- Flumazenil: Benzodiazepin antagonisti olarak etki eder. Dakikada 0.1 mg olmak üzere total olarak 0.6-1 mg I.V. olarak yapılır (Lheureux).

18-Glycopyrrolate: Antimuscarinic bir maddedir. Asetilkolin esterase inhibitörü olan maddelerin muskarinik etkisini azaltmak için atropine veya glycopyrrolate ile birlikte verilir. Başlangıç dozu 0.01-0.02 mg/kg'dır. Etkisi 2-3 dakika içinde başlar ve 30-60 dakika kadar devam eder. Kan-likör bariyerini aşmadığından atropinin yaptığı yan etkiler (ağız kuruluğu, midriasis, taşikardi, barsak peristaltizminde artış) ortaya çıkmaz (Bevan).

19- 2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS): Oral ve parenteral olarak Dimaval adlı preparat kullanılır. Özellikle cıva ve arsenik zehirlenmelerinde etkilidir. Kemirici hayvanlardaki LD_{50} değeri 5.22 mmol/kg olarak saptanmıştır; bu yüzden toksisitesi succimer'den çok daha azdır (Aposhian).

20- D-penicillamine: Ağız yolu ile verilen, arsenik, cıva ve kurşun zehirlenmelerinde kullanılabilen kelatlaştırıcı bir maddedir. Etkisi BAL ve 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic aside oranla daha azdır. Bu yüzden ancak, etkili maddeler bulunmadığında hastaya verilebilir. Arsenik zehirlenmelerinde doz 25 mg/kg'dır. Ancak 24 saatte en çok 1

g kadar verilebilir; bu miktar aşılmamalı ve yukarıda belirtilen doz 4'e bölünerek, 6 saatte bir uygulanmalıdır. Kurşun zehirlenmelerinde ise, succimer ile birlikte kullanılabilir. Başlangıç dozu olarak bir defada 10 mg/kg/gün olarak verilir. Bu miktar, yan etkiler oluşmadığı sürece, bir hafta içinde tedricen 20 mg/kg/gün'e yükseltilir; ancak bu miktar ikiye bölünerek, 12 saat ara ile verilir. Yan etki oluşmazsa günlük doz üçe bölünerek 8 saat ara ile 30 mg/kg/gün olarak devam edilir. Kullanım şekli ağız yolu ile (Liebelt).

Kaynaklar:

- 1- Flora, S. Et al, J. Cell Biochem., 22:33, 1995 (suppl)
- 2- Nilsson, E., Ann. Clin. Res., 14:165 (1992)
- 3- Howland, M.A., J. Toxicol. Clin Toxicol., 34:49 (1966)
- 4- Anderson, K.J. ve Rivers, P.R.A., Lancet, 339:1602 (1992)
- 5- Westlin, W., Clin. Toxicol., 4:597 (1971)
- 6- Wright, S.J., J. Cardiothorac. Vasc. Anesth, 7:416 (1993)
- 7- DiKart, W.L., et al, J. Toxicol. Clin. Toxicol., 26:199 (1988)
- 8- Medicis, J.J. et al, J. Toxicol. Clin. Toxicol., 34:289 (1996)
- 9- Clement, J. G. et al, Arch. Toxicol., 66:216 (1992)
- 10- Josselson, J. Ve Sidell, F.R., Clin. Pharmacol. Ther., 24:95 (1978)
- 11- Chamberlain, J.M. ve Klein, B.L., Am. J. Emerg. Med., 6:650 (1994)
- 12- Gonzalez, R. ve Brogden, R.N., Drugs, 35:192 (1988)
- 13- Dixon, R. et al, Clin. Pharmacol. Ther., 39:49 (1986)
- 14- Chin, L. et al, Toxicol. Appl. Pharmacol., 58:504 (1981)
- 15- Zemleni, J. Ve Kubbler, W., Clin. Chim. Acta, 229:27 (1994)
- 16- Agner, K. et al, J. Stud. Alcohol, 9:515 (1949)
- 17- Brent, J. et al, J. Toxicol. Clin. Toxicol., 35:567 (1997)
- 18- Eagle, H. Ve Magnuson, H., Am. J. Syph. Gonorr. Ven. Dis., 30:420 (1946)
- 19- Mahieu, P. et al, J. Toxicol. Clin. Toxicol., 18:1067 (1981)
- 20- Cory-Slehta, D. et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 13:253 (1994)
- 21- Devars DuMayne, J.F. et al, Presse Med., 13:2209 (1984)
- 22- Grandjean, P. et al, Pharmacol. Toxicol., 68:266 (1991)
- 23- Lheureux, P. et al, Am. J. Emerg. Med., 10:184 (1992)
- 24- Bewan, D. et al, Anesth, 77:785 (1992)
- 25- Liebelt, E.L. ve Shannon, M.V., Pediatr. Ann., 23:616 (1994)
- 26- Aposhian, H.V., Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol., 23:193 (1983)

İlaç Uyuşmazlıkları ve Etkileşimleri, Kullanılmamaları Gereken Durumlar

Halotane: Kalp kasını katekolaminlere karşı duyarlı hale getirir.

Enflurane: Kalp kasını katekolaminlerin etkisine karşı duyarlı hale getirir.

Cyclopropane: Kalp kasını katekolaminlere karşı duyarlı hale getirir.

Propranolol: Quinidine, prokainamide ve nöro-muskuler blok yapan (kas gevşeticiler) ilaçların, antihipertansif ilaçların, insulin'in etkilerini artırır. Anestezi altındaki hastalarda kalp kontraksiyonlarını azaltarak kalp yetmezliğine neden olur.

Procaine: Kas gevşetici ilaçların etkisini artırır.

Disulfiram (Antabuse): Ethanol ile, yüzde kızarma, solunum güçlüğü meydana getirir. Kalp ve şeker hastalarında, gebelikte, ateroskleroz ve hipertroidide, karaciğer sirozunda ve nefritlerde kullanılmamalıdır.

Depressanlar: Sedatif ilaçlarla birlikte ethanol alınmamalıdır.

Quinidine: Anestezik maddelerle birlikte kalp yetmezliği tehlikesi yaratır.

Prokaninamide: Anestezik maddelerle birlikte kalp yetmezliği tehlikesi yaratır.

Lidocaine: Anestezik maddelerle birlikte kalp yetmezliği tehlikesi yaratır

Phenytoin: Anestezik maddelerle birlikte kalp yetmezliği tehlikesi yaratır

Atropin ve antikolinergikler: 1- Glokomda kullanılmaz.

2- İlaçların absorpsiyonunu azaltır.

Physostigmine: Succinylcholine, decamethonium gibi kas gevşetici ilaçları alanlarda kullanılmaz.

Ergot alkaloidleri: Karaciğer, böbrek ve damar hastalığı olanlarda, hipertansiyonda kullanılmaz.

Levodopa: Monoamine oksidase inhibitörleri ile birlikte hipertansiyona neden olur. Anestetik maddelerin kan basıncını düşürücü etkilerini daha da artırır. Levodopa etkisi piridoxine ve papaverinle ortadan kalkar.

Methyldopa: 1- Katekolaminlerin azalmasına ve anestezide, bu yüzden, hipotansiyona neden olur.

2- Phenoxybenzamine ile birlikte idrar inkontinansına neden olur.

3- Pargyline ile birlikte aşırı hipertansiyona neden olur.

4- Norepinephrine'in pressor etkisini artırır.

Guanethidine: 1- Anestezide hipotansiyon yapar.

2- Norepinephrine'in pressor etkisini artırır.

Neostigmine: 1- Succinylcholine'in etkisini artırır.

2- Tubocurarine'i antagonize eder.

Propantheline: Digoxin absorpsiyonunu artırır.

Metaraminol, methoxamine, Mephentermine, phenylephrine: Pressor etkileri guanethidine, monoamino oxidase inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlarla artar.

Digitalis: 1- Hipopotasemi toksisitesini artırır.

2- Kalsiyum enjeksiyonu kardiyak arreste neden olur.

3- Rauwolfia alkaloidleri digitale'in kalp üzerine olan toksik etkisini artırır.

4- Sempatomitik ilaçların toksisitesini artırır.

5- Digitalize hastada hiperpotasemi varsa, succinylcholine verilmesi ventriküler aritmiye neden olur.

6- Cylopropane, halotane ve diğer anestezi maddeleri, atropine, d-tubocurarine ve neostigmine gibi ilaçlarla birlikte kullanılması aritmiye neden olur.

Procainamide: I.V. olarak dakikada 0.2 g'dan daha fazla verilmemelidir.

Phenandione(Indandione):

1- Karaciğer, böbrek, mide ve barsak hastalıklarında, endokarditis lenta'da, hipertansiyonda kullanılmamalıdır.

2- Birlikte diğer antikoagülanlar verilmemelidir.

Diazepam, Verapamil ve Nifedipine: β -sempatik blokerler (propranolol..) ile birlikte verilmemelidir (ağır hipotansiyon oluşur).

Coumarin türevleri: 1- Clofibrate ve tiroid hormonlarının etkisini artırır.

2- Antikoagülan etkilerini arttıran ilaçlar: Chlofibrate, tiroid hormonları, glukagon, phenylbutazone, chloramphenicol,

anabolizanlar, quinidine, phenyramidol, tetracycline, chloralhydrate, sulfonamid'ler, allopurinol, disulfiran ve ethacrynic acid.

Probenecide: a) Penicillin, dapsone, p-aminosalicylic acid, sulfapyrazone ve indomethacin'in metabolizmalarını yavaşlatır.

b) Indomethacinin itrahını azaltarak etkisini artırır.

Pargyline: Antihipertansif veya antidepresan ilaçlarla birlikte kullanımı, bunların yan etkilerini artırır.

Chloral hydrate: Furosemide ile birlikte kullanımı yüzde kızarıklık, terleme, çarpıntı yapar, kan basıncı yükselir.

Heparin: Aspirin ve diğer salisilatlarla birlikte kullanımı kanamalara neden olabilir.

Curare: Thiazide türevi diüretiklerle etkisi artar.

Hydralazine: Anesteziklerin etkisini artırır ve hipotansiyona neden olur.

Methoxyflurane: Böbrekler üzerine olan toksik etkisi tetracycline'lerle artar.

Cephalosporinler: Böbrekler üzerine olan toksik etkisi furosemide, aminoglycosideler ve ethacrynic acid etkisi ile artar.

Aminoglycoside'ler: 1- Ototoksisitesi, furosemide ve ethacrynic acid ile artar.

2- Anestezi sırasında hipotansiyona neden olur.

Sulfonamide'ler: Chlorpropamide, phenytoin, tolbutamide ve warfarin'in etkisini artırır. Sulfonamid'ler ikterli hastalara verilmemelidir. Kan proteinlerine bağlanmış olan bilirübini ayırarak, dokulara ve organlara göçünü sağlar; beyinde artan bilirubin hasarlara yol açar. Bu durum özellikle ufak bebeklerde, yenidoğanlarda, zayıf ve yaşlı kimselerde büyük tehlike yaratır.

Cycloserine: Ethanol toksisitesini artırır.

Ampicilline: Allopurinol ile birlikte ciltte kaşıntılı döküntülere neden olur.

Thiopental: Sülfisoxazole, etkisini artırır.

Pamaquine: Doku proteinlerine bağlanır. Quinacrine bu bağlanmayı koparır, bu yüzden pamaquine düzeyini fazla miktarda yükseltir ve toksik etki yapar.

Salicylate'ler: 1- p-aminosalicylate ile birlikte kullanılmaz; toksik etki yapar.

2- Heparin ile birlikte kullanılmaz, kanama riski artar.

3- Corticosteroidlerle birlikte kullanımında, corticosteroid tedavisine son verirse, salicylate zehirlenmesi olur.

4- Coumarin antikoagulanların etkisini artırır.

5- Oral antidiabetiklerin etkilerini artırır.

6- Cortisone'un etkisini artırır.

Monoamino oksidase inhibitörleri (Iproniazide..): 1- Stimulan ilaçlar ve polisiklik antidepresanlarla(amitriptyline, imipramine..) birlikte kullanılmaz.

2- Anestezik maddelerin ve kan basıncını yükselten ilaçların etkisini artırır.

3- Oral antidiabetiklerin etkisini artırır.

4- Thyramine ve thyramine içeren besinler(peynir, fermente yiyecek ve içecekler, şarap) kan basıncını artırır.

5- İnsülinin etkisini artırır.

Tricyclic antidepresanlar: 1- Ethanol ile birlikte kullanılırsa merkezi sinir sisteminde depresyona veya paralitik ileusa neden olabilir.

2-Aspirin, salicylatlar, chlorpromazine, chloramphenicol, diazepam, perphenazine ve haloperidol ile toksik etkileri artar.

3-Levodopa, berhanidine, debrisoquine ve guanethine ile kalpte aritmiler oluşabilir.

4-Quinidine ile birlikte hipotansiyona neden olur.

5-Hipotensive ilaçların etkisini artırır.

6-Meperidine, furazolidone, monoamino oksidase inhibitörleri ile birlikte kullanım sonucu ajitasyon, tremor, yüksek ateş ve koma'ya neden olabilir.

Sulfonylure sınıfı antidiabetikler (Chlorpropamide):

1- Aspirin, chloramphenicol, phenylbutazone, dicumarol, sulfafenazol, oxyphenbutazone ve etanol ile hipoglisemik etki artar.

2- Corticosteroidler, oral kontraseptifler, diazoxide, thiazide sınıfı diüretikler, furosemide ve ethacrynic acid hipoglisemik etkisini azaltır.

K vitamini: Anabolizanların etkisini artırır.

İnsülin: Monoamino oksidase inhibitörleri, levodopa, etanol ve propranolol ile etkisi artar.

Tiroid hormonları: Phenitoin ile etkileri artar.

Oxyphenbutazone: Methandrostenolone'un etkisini artırır.

Corticosteroide'ler: 1-Hiperglisemiye neden olurlar.

2- Bir haftalık tedaviden sonra ACTH salgılanması en az 9 ay bozular, bu durumda anestezi sırasında hipotansiyon görülür.

3-Salicylate'larla birlikte kullanımında, corticosteroid tedavisinin kesilmesi, salicylate zehirlenmesine neden olur.

Lithium: 1- Haloperidol'un toksik etkisini artırır.

2- Hiponatremi toksisitesini artırır.

Allopurinol: 1- Coumarin'lerin etkisini artırır.

2- Azathioprine ve 6-mercaptopurine'in etkisini artırır.

Phenylbutazone: 1- Acetohexamide'in aktif metaboliti olan hydroxyhexamide'in itrahını azaltır.

2- Warfarin, tolbutamide, chlorpropamide, cortisone ve phenitoin'in etkilerini artırır.

Indomethacin: Warfarin, tolbutamide, chlorpropamide, cortisone ve phenitoin'in etkilerini artırır.

Salicylamide: Acetaminophen'in karaciğer üzerine yaptığı toksik etkiyi artırır.

Aşağıda yazılı A grubundan CYP3A4 inhibitörü madde ve ilaçlarla, B grubundan bir ilaç birlikte alındığında "torsedes de pointes" (QT aralığının uzaması ile birlikte hayatı tehdit eden ventriküler aritmi) meydana gelir (Dresser, G.K. et al: Clin. Pharmacokinet, 38:41, 2000).

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitörlerinden en önemlileri "itraconazole, ketoconazole, clarithromycine, erythromycin, nefazodone, ritonavir ve grapefruit suyu" dur. Bunlar aşağıda A grubunda gösterilmiştir.

A	B
CYP3A4 inhibitörleri Itraconazole Ketoconazole Clarithromycine Erytromycine Nefazodone Ritonavir Grapefruit Grapefruit suyu"	Terfenadine Astemizole Cisapride Pimozide

Aşağıda yazılı A grubundan ilaçlarla B grubundaki bir ilaç birlikte kullanıldığında hipotansiyon oluşur (Dresser, G.K. et al: Clin. Pharmacokinet, 38:41, 2000).

A	B
CYP3A4 inhibitörleri	Dihydropyridine Calcium antagonistleri Phosphodiesterase inhibitörü (Sildenafil)

Aşağıda yazılı A grubundan bir ilaç ile B grubundan bir ilaç birlikte verildiğinde "Rabdomyolysis" oluşur (Dresser, G.K. et al, ibid).

A	B
CYP3A4 inhibitörleri	3-hidroksi-3-metilglutaril KoA redüktaz inhibitörleri

Aşağıda yazılı A grubundan bir ilaç, B grubundan bir ilaçla birlikte verildiğinde ileri derecede sedasyon meydana gelir (Dresser, G.K. et al, ibid).

A	B
CYP3A4 inhibitörleri	Midazolam Triazolam Alprazolam Diazepam Zopiclone Buspirone

Aşağıda yazılı A grubundan bir ilaç, B grubundan bir ilaç ile birlikte kullanılırsa ataksi meydana gelir (Dresser, G.K. et al, ibid).

A	B
CYP3A4 inhibitörleri	Carbamazepine

Aşağıda yazılı A grubundan bir ilaç, B grubundan bir ilaç ile birlikte kullanıldığında ergotizm oluşur (Dresser, G.K. et al, ibid).

A	B
CYP3A4 inhibitörleri	Ergotamine

Cyclosporin'in CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı, cyclosporin etkisini arttıracığından dozunun azaltılmasını sağlar; bu da tedavi masrafını azaltır.

Saquinavir'in ağız yolu ile alınması fazla bir yarar sağlamadığı halde, ritonavir ile birlikte alınması etkisini ileri derecede artırır (Dresser, G.K. , Spence, J.D. ve Bailey D.G., Clin. Pharmacokinet., 38(1):41, 2000).

ZEHİR DANIŞMA MERKEZLERİ

1- ANKARA:

0 800 314 79 00

2- 9 Eylül Üniversitesi Zehir Danışma Merkezi:

0 232 277 33 33

Tablo 4: Normal Vital Bulgular

Yaş	Solunum Sayısı	Nabız Sayısı	Kan Basıncı (mmHg) Maksima-Minima
Yeni doğan	30-80	110-190	52-90: 40
1 aylık	30-50	110-170	64-105: 40-45
2 aylık	30-50	110-170	60-105: 45
4 aylık	30-50	110-170	60-105: 50
6 aylık	30-50	100-170	60-110: 60
1 yaş	20-40	100-160	66-110: 60
2 yaş	20-30	100-160	74-110: 60
4 yaş	20-25	80-130	79-112: 60
6 yaş	20-25	70-110	80-115: 60
8 yaş	15-25	70-110	85-118: 65
10 yaş	15-20	60-100	90-120: 70
12 yaş	15-20	60-100	90-125: 70
16 yaş	12-16	60-100	90-130: 70
Erişkin	8-14	60-100	90-150: 70-90

Toksik maddelerin yaptığı bazı genel etkiler

Kalp ritmini etkileyen madde ve ilaçlar

Bradikardi Yapanlar

Beta blokerler
Clonidine
Digitalis glikozidleri
Disopyramide
Encainide
Ethchlorvynol (Placidyl)
Ethyl gasoline
Flecainide
Kalsiyum antagonistleri
Karbamat içeren insektisidler
Lithium
Mantar zehirlenmeleri
Opiate'ler
Organik fosfatlı insektisidler
Phenylpropanolamine
Physostigmin
Procainamide
Propoxyphene
Quinidine

Taşikardi Yapanlar

Amphetamine'ler
Antihistaminikler
Arsenik
Aspirine
Atropine
Caffeine
Cocaine
Ephedrine
Ethanol
Hydralazine
Nicotine
Phencyclidine
Phenothiazine'ler
Pseudoephedrine
Theophylline
Tiroid hormonları

Hipoxia'ye neden olanlar

Azot
Beta blockerler
Carbon dioxyde
Carbon monoxide
Disopyramide
H₂S
Methane
Methemoglobinemia
Procainamide
Propane
Quinidine
Siyanürler
Sulfhemoglobinemia
Tricyclic antidepressant'lar
Verapamil

Bronkospazm yapanlar

Anticholinesterazlar (Organik fosfatlı ve karbamatlı insektisidler)
Beta blocker'ler
Duman inhalasyonu (yangın)
Hidrokarbonlar
Isocyanat'lar
İritan gazlar (Cl, Br)
Sülfidler (besin maddelerinde)

Terlemeye neden olanlar

Amphetamine'ler
Aspirine
Barbiturate'lar

Hypoglycemia

LSD
Mantar zehirlenmeleri
Organik fosfat içeren insektisidler
Yılan sokmaları

Tremor'a neden olanlar

CO
Lithium
Organik Fosfat zehirlenmeleri
Parathion
Phenothiazine'ler

Akciğer Ödemi Yapanlar

Barbiturate'lar
Cadmium
Hydrocarbon'lar
Opiate'lar
Paraquat
Phosgene
Nitrogen dioxide

Abdominal Colic Yapanlar

Arsenic
Kurşun
Mantar Zehirlenmesi
Organik fosforlu insektisid'ler
Thallium

Hipertermi'ye neden olanlar

Amantadine
Amoxapine
Amfetaminler
Antihistaminikler
Antikolinergikler
Cocaine
Dinitrophenol
Halüsinojenler (LSD)
Lithium
Maprotilin
Monoaminooxydase inhibitörleri
Pentachlorophenol
Phencyclidine
Salisilatlar
Sempatomimetikler
Tiroid hormonları

Hipotermi'ye neden olanlar

Barbitüratlar
Ethanol
Methanol
Opiate'ler
Central α - adrenerjik agonistler
 β -adrenerjik antagonistler
Karbon monoksit
Genel anestezikler
Opioidler
Organikfosfat içeren insektisidler

Miyozis Yapanlar

Clonidine
Narkotikler
Organik Fosfat İçeren
İnsektisidler
Phenothiazine'ler
Propoxyphene

Midriazis Yapanlar

Atropine
Amphetamine'ler
Anoxia
Botulism
Cocaine
Glutethimide (Doriden)
LSD
Scopolamine

Konvülsion Yapıcı Maddeler

Amoxapine
Amphetaminler
Antihistaminikler
Arsenic
Bakır
Barbitürat'lar
Benzalkoniumchloride
Benzodiazepinler
Borik asid
Butyrophenone
Caffeine
Camphor
Carbamate'lar
Carbamazepine
Carbon monoxide
Carbon disulfide
Chlonidine
Chlorambucil
Chloroquine
Citrate
Clonidine
Clorinated hydrocarbon'lar
Clozapine
Cocaine
Cyanide
Diethyltoluamide
Digoxine

Methotrexate
Methylbromide
Methylphenidate
Monoamine oxydase inhibitörleri
Nicotine
Organik fosfatlı insektisidler
Paraquat
Pemoline
Phencyclidine
Phenitoin
Phenol
Phenotiazine'ler
Phenyl propanolamine
Phenylbutazone
Piroxicam
Procarbazine
Propranolol
Pyrethrine
Quinine
Salisilatlar
Strychnine
Sulfonylurea bileşikleri
Theophylline
Triazine
Trisiklik antidepresanlar
Venlafaxine

Diquat
Ergotamine
Ethylene glycole
Fenfluramide
Fluoride
Gamma hydroxybutyrate
Haloperidol
Hexachlorophen
Hydrogen sulfide
Isoniazid
Kurşun
Lidocain
Lithium
Loxapine
Mefenamic acid
Meperidine
Metaldehyde
Methanol

Bazı zehirlenmelerde ekspiryum havasının kokusu

Aseton kokusu: Diabet (hiperglisemi) koması, aspirin, isopropyl alcohol, methanol

Acıbadem kokusu: Cyanide

Sarmısak kokusu: Arsenic, phosphorus, thallium, pestisidler, selenium

Çürük yumurta: H₂S, stibine, mercaptan'lar

Menekşe kokusu: Turpentine

Armut kokusu: Chloral hydate, paraldehyde

Tablo 5: Toksik Maddelerin İdrarda Saptanan Letal Değerleri (mg/L)

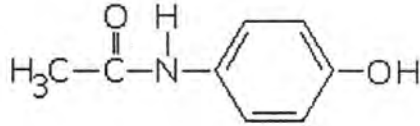
Amitriptyline	3.4
Amphetamine	25-700
Amylobarbitone	210
Aspirine (Salisilatlar)	1350
Chlordiazepoxide	8
Chlormethiazole	5-144
Chlorpromazine	1.2
Cocaine	1.4-215
Dothiepin	3.2
Heroin	0.7-86
Imipramine	20
Morphine	3-18
Nortriptyline	80
Nitrazepam	1-10
Paracetamol	150-800
Paraquat	>5
Parathion	0.4-78
Pethidine (Meperidine)	150
Phencyclidine	0.4-120
Phenobarbitone	38-138
Thallium	1.7-11
Tranlycypromine	25

Yukarıdaki tabloda bildirilen değerler, hizalarında gösterilen maddelerin intoksikasyonu sonucunda ölmüş olan kimselerin idrarlarında saptanan miktarlardır. Bu kişilerin 24 saatlik idrar miktarları ve dolayısıyla, 24 saatte itrah edilen toksik madde miktarı bilinmediğinden, kan bulguları olmadan, sırf idrardaki miktarlarla öldürücü doz hakkında mütalaada bulunmak hatalı olabilir.

Acetaminophen

1- Diğer adları: Paracetamol , p-actaminophenol , N-(+hydroxyphenyl) acetamid , 4-hidroksiacetanilid , p-acetylaminophenol vb.

2- Formülü:



3- Kullanımı: Ateş düşürücü ve ağrı giderici olarak en çok kullanılmakta olan bir ilaçtır. Bazı spesiyalitelere, diğer ilaçlarla kombine şekilde de kullanılmaktadır.

4- Toksisitesi: Özellikle hepatotoksik bir maddedir (6 , 7 , 13). Ayrıca böbrekler (3 , 5, 10 , 11) kalp ve merkezi sinir sisteminde de hasara yol açar. Erişkinlerde, bir defada 10g veya daha fazla almakla (140 mg/kg), 12-48 saat içerisinde ağır karaciğer bozuklukları oluşur (12).

Paracetamolün plazma düzeyi, alınışından 4 saat sonra 300mg/dl'ye ulaşmışsa karaciğer harabiyeti kaçınılmazdır ve hepatik sentrilobüler nekroz gelişir. Fakat plazma düzeyi 150mg/dl'nin altında ise nekroz oluşması çok nadirdir. Alkolle birlikte paracetamol alınması, hepatotoksik etkiyi artırır (8). Gebelerde fazla miktarda alınması düşüklere, ya da fetusun ölümüne yol açabilir.

5- Klinik Bulgular: Alınan miktar 140mg/kg'dan fazla ise , başlangıçta baş dönmesi, konfüzyon, hipotansiyon, aritmi, bulantı ve kusma görülür. Daha sonra böbrek yetmezliği kollaps ve sarılık oluşur. Karaciğer nekrozu metabolik alkalozu neden olabilir. Hastalar, genellikle iki hafta içinde kaybedilir. Paracetamol intoksikasyonu sonucunda gelişen karaciğer harabiyetinde %23 oranında hepatik ansefalopati (grade II-IV) meydana gelebilir. Bu kişilerde yaşama şansının %44 olduğu saptanmıştır (Clemmensen).

Acetaminophen zehirlenmelerinde nadiren siyanoz da oluşabilir. Bunun nedeni , acetaminophen'in, hemglobinin içerdiği (Fe^{+2}) iyonlarını (Fe^{+3}) haline oksitlemesidir. Sonuçta, bir miktar da sulfhemoglobin oluşur.

Acetaminophen ile meydana gelmiş kronik zehirlenmeler de bildirilmiştir. Bir yıl süre ile, günde 3g acetaminophen alan bir hastada karaciğer sirozu saptanmıştır. Sık sık toksik dozlarda parasetamol alanlarda da karaciğer sirozuna rastlanır.

Zehirlenmelerde bilirubin, SGOT ve SGPT değerlerinin yükselmesi ve protrombin zamanının uzaması karaciğer harabiyetinin başladığını gösterir.

Acetaminophen çok kullanılan bir ilaç olduğundan zehirlenme vakalarında kan veya idrarda muhakkak aranmalıdır (Perrone).

Phenytoin, acetaminophen'in toksik etkisini artırır (1 , 14).

6- Metabolizması: Acetaminophen, karaciğerde, başlıca iki yoldan metabolize edilir. Bu metabolizma yollarından birincisinde, alınan acetaminophen'in %80-90'ı glucronic asid, ya da sulfat ile birleştirilerek detoksifikasyona uğratılır. Oluşan ürünler zehirli değildir ve idrarla atılırlar. Geri kalan az miktarda (%10) parasetamol cytochrom P-450 karışık fonksiyonlu oksidaz sistemi ile metabolize edilir. Ancak bu metabolizma ürünlerinden birisi (N-acetyl-p-benzoquinone imine) oldukça hepatotoksik bir maddedir. Bunun detoksifikasyonu, yine karaciğerde bulunan glutation ile, konjugasyona uğratılarak yapılır. Sonuçta oluşan mercapturik asid ve diğer bazı bileşikler toksik değildir; bu ürünler de idrarla atılırlar. Ancak karaciğerde yeterli glutatione yoksa, ya da fazla miktarda alınan parasetamol yüzünden mevcut glutatione tüketilmişse, toksik ürün olan n-acetyl-p-benzoquinone zehirsizleştirilemez; karaciğer hücrelerindeki makromoleküllere bağlanarak, doku harabiyetine ve nekroza yol açar. Erişkinlerde, intihar amacıyla, ya da yanlışlıkla bir defada alınan acetaminophen miktarı 10g'ın altında ise nadiren önemli bir karaciğer hasarı oluşur. Ancak şahıs alkolik ise hepatotoksik etki artar. Nitekim kronik alkoliklerde, 5-7 gün süre ile, günde yaklaşık 6g parasetamol alanların %60'ında hepatotoksik belirtiler saptanmıştır (Brackett).

7- Tedavi(11):

a) Antidotu: N-acetylcysteine (Mucomyst)'dir. Ağızdan ve kg başına 140mg hesabıyla %2'lik çözelti halinde verilir. Örneğin, 73 kg ağırlığında bir hastaya $140 \times 73 = 1,022g$ vermek gerekir. Bu miktar %2'lik çözelti halinde verileceğine göre, bundan yaklaşık 51ml ağız yolu ile hastaya verilmelidir. Daha sonra, dört saatte bir, kg başına 70mg (yukarıda belirtilen başlangıç dozunun yarısı) ile üç gün süre ile tedaviye devam edilir. Bu ilaç, yan etki olarak bulantı, kusma

yapabilir. N-acetylcysteine tedavisine ne kadar erken başlanırsa başarı o oranda artar (Broughan).

b) Genel tedavi: Alınan ilacın, kusturma, mide lavajı ve hemodializ yoluyla uzaklaştırılması sağlanır. Aktif kömür içirilmesi, özellikle antidot uygulanmış vakalarda, antidot'u da uzaklaştıracığından iyi sonuç vermez.

Hastanın şuuru açık ve solunumu normal ise kusturucu olarak ipeca şurubu kullanılabilir, fakat asla apomorfin yapılmaz.

Karaciğer harabiyeti olan ve özellikle protrombin zamanı uzamış hastalarda taze kan plazması da verilmelidir. Tedavi, ancak zehirlenmeden sonra, ilk on saat içinde yapılmışsa başarılı olabilir.

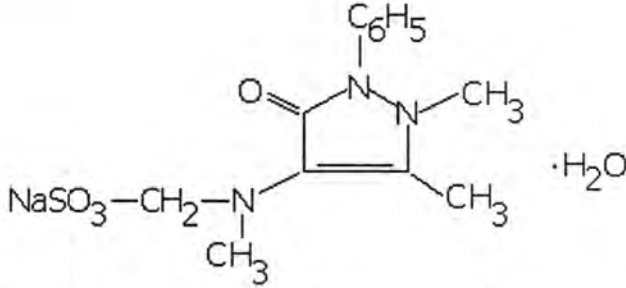
Hayvan deneyleri ile saptanan letal doz farelerde oral yoldan LD₅₀:338 mg/kg, periton içi enjeksiyon 500 mg/kg'dır.

Kaynaklar:

- 1- Brackett, C. C. ve Bloch, J. D. : Pharmacotherapy, 2000, 20(2):229
- 2- Broughan, T. A ve Soloway R. D. : Dig Dis Sci 2000, Aug; 45(8):1553
- 3- Clemmesen, J. O. et al : Ugeskr Laege, 1995 Feb 13; 157 (7): 877
- 4- Cobden, I et al : Br Med J 1982; 284:21
- 5- Curry, R. W. J et al: JAMA 1982; 247:1012
- 6- Hinson, J. A. ; Rev Biochem Toxicol 1980; 2:103
- 7- Licht, H. Et al : Ann Intern Med 1980; 92:511
- 8- Mc Clain, Cj. Et al: JAMA 1980; 244:251
- 9- Perrone, J. et al : J Tox Clin Tox 1999; 37 (6):769
- 10- Sandler, P. Et al : N Eng J Med 1989; 320:1238
- 11- Sellers, E. M. Et al: Can Med Assoc J 1981; 125:827
- 12- Starmer, G. A. Et al: Toxicol Appl Pharmacol 1971; 19:20
- 13- Steward,D. M. Et al : Clin Toxicol 1979; 14:507
- 14- Wolowich, W. R. : Pharmacoterapy 2000; 20(7):862

Metamizol (Novalgine)

1 Formülü:



2 Diğer adları: Methylnelubrin, methampyrone, Analgin, Alginodia, Algocalmine, Bonpyrin, Dipyrone , [(2, 3-Dihydro-1 , 5 dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4yl) methylamino] methane sulfonic acid sodium salt monohydrate , novaldin v.b.

3 Kullanımı: Analjezik ve antipiretik

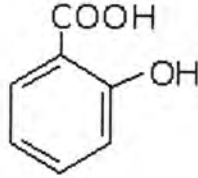
4 Etkileri ve toksisitesi: Analjezik ve antipiretik etkileri vardır. Hepatik porfiri'si olanlarda, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olanlarda (favizm), kan diskrazilerinde kullanılmamalıdır. Bazan lökopeni'ye, trombositopeni'ye, agranulositoz'a ve şok tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir. Parenteral kullanımda anafilaksiye sebep olabilir.

Metamizol, siklosporin'in düzeyini düşürür; alkolün etkisini artırır. Aynı şekilde alkol de metamizolün etkisini artırır.

Salisilik Asid ve Bileşikleri (Salisilatlar)

1- Diğer adları: 2-Hidroxybenzoic acid; Keralyt; Verrugon

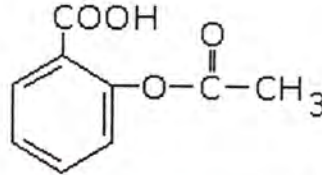
2- Formülü:



3- Kullanımı: Besin ürünlerinde koruyucu olarak; keratolitik olarak nasır, siğil gibi oluşumların tedavisinde (haricen)

4- Bileşikleri (salisilatlar): Salisilik asidin en önemli bileşiği çok yaygın olarak kullanılan aspirin (Asetylsalicylic acid)'dir.

a)- Formülü:



b)- Kullanımı: Analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuar olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.

5- Toksisite: Salisilatların öldürücü miktarı 150mg-0,5g/ kg'dır. Aspirin çok yaygın kullanım dolayısıyla hemen, hemen her evde bulunduğundan küçük çocuklar kolaylıkla erişebilirler. Bu yüzden küçük çocuklarda aspirin zehirlenmesine çok rastlanır (4). Kanda salisilat düzeyi ilk 5-6 saat içinde 35 mg /dl üzerine eriştiğinde toksik belirtiler başlar; 60 mg / dl düzeyinde belirtiler ağırlaşır; 80-90 mg/dl'de çok şiddetlenir ve bu gibi vakalar çoğunlukla kaybedilir.

Salisilatlar, toksik dozda, merkez sinir sistemini stimüle ederek hiperpne'ye sebep olurlar; solunum merkezinin PO_2 ve PCO_2 'deki değişimlere karşı duyarlılığını arttırırlar. Ayrıca oksidatif fosforilasyonu etkileyerek metabolizmayı stimüle ederler; oksijen ve glukoz kullanımı artar. Vücut ısısı yükselir. Salisilatlar, sitrik asit siklüsünü inhibe

ederler, Bu yüzden karbonhidratlar ve lipidler yeterince metabolize edilemezler. Sonuç olarak laktik asidoz ve ketonemi oluşur. Hastalarda gelişen asid-baz dengesindeki bozukluk tehlikeli sonuçlar yaratabilir. Hiperpne nedeniyle başlangıçta görülen geçici alkaloz dönemi, daha sonra yukarıda anlatılan mekanizma ile ağır bir asidoz tablosuna dönüşür. Kompansasyon için böbrekler, bikarbonat, potasyum ve sodyum iyonlarını atarlar; fakat klor iyonları tutulur. Bu dönemde en önemli ve dikkat edilmesi gereken husus hipokalemi ve dehidratasyondur. Buna karşılık böbrek yetmezliği oluşan olgularda hiperkalemi meydana gelir.

Çocuklarda viral infeksiyonlar sırasında aspirin verilmesi, Reye sendromunun ortaya çıkmasında risk faktörü oluşturabilir.

Salisilat zehirlenmesi sonucu ölenlerin otopsilerinde midede ve barsaklarda erozyonlar ve konjesyon, böbrek, beyin, akciğer ve karaciğerde ödem, kanamalar ve dejeneratif değişiklikler görülür (2,3,5).

6- Klinik Bulgular: Çok ağır olmayan zehirlenmelerde hiperpne, yüzde kızarma, kusma, taşikardi, ateş (bazan çok yüksek olabilir), kulak çınlaması, karın ağrısı, letarji ve konfüzyon görülür. Ağır vakalarda konvülsiyonlar, koma, kalp ve solunum yetmezliği gelişir. Hastalar kusma ve hiperpne sonucunda dehidratasyona girerler. Beyin ve akciğerlerde ödem meydana gelebilir. Hematokrit değeri, lökosit ve trombosit sayısı yükselir. Kan şekeri düşebilir. Sodyum ve potasyum değerleri düşer; bazen da potasyum yükselebileceğinden sık sık ölçülmeli ve hastalar EKG ile izlenmelidir.

Salisilatlar karaciğer harabiyetine de sebep olduğundan GOT ve GPT değerleri yükselir; ayrıca, karaciğerde K vitamini kullanımını da azaltarak plazma protrombin düzeyinin düşmesine sebep olur.

Alkol, aspirin etkisi ile oluşan kanama zamanının uzamasını artırır (1).

7- Tedavi: Hasta, ipecac şurubu verilerek kusturulur. Apomorfin yapılmaz. Aktif kömür verilerek salisilat absorpsiyonu önlenmeye çalışılır. Dehidratasyona karşı parenteral sıvı verilir. Kasılmalar varsa diazepam veya succinylcholine uygulanır. Asid ortam (asidoz) salisilik asidin iyonize olmasını önler. İyonize olmayan salisilat ise kolayca beyne gider ve orada toksik etkisini gösterir. Öte yandan idrarın alkalik reaksiyonda tutulması (yaklaşık pH8 dolaylarında) salisilatların iyonize halde kalmasını sağlar; bu durumda, geri emilime uğramayarak idrarla atılır. O halde asidozu önlemek ve idrarı

alkalileştirmek, tedavide büyük yarar sağlar. Bu yüzden asidoz durumu bikarbonat verilerek düzeltilmelidir.

Devamlı olarak sodyum ve potasyum düzeyleri ölçülerek, parantral yoldan, eksiklikleri giderilir. Hipopotasemi durumu EKG ile de takip edilir. Hipokalemi, T dalgası yassılaşır ya da inversiona uğrar (tersine döner). U dalgası ortaya çıkar ve bu durumda QT aralığı uzamış gibi görülür.

Protrombin düzeyini normalleştirmek için K vitamini uygulanır.

Mümkün olan durumlarda hemodializ yapılır.

Hastada hipotansiyon varsa transfüzyon (kilo başına 10-15 ml kan) yapılır.

Salisilat zehirlenmelerinde morfin ve barbitüratların kullanılması çok sakıncalıdır ve solunum depresyonu yaparak ölüme yol açabilir.

Hastalarda, dehidratasyonu önlemek için, yeteri kadar sıvı verilmesi çok önemlidir. Bu amaçla, kusma ve bulantısı olmayan hafif vakalarda ağız yolundan kilo başına saatte bir, 4-5 ml sıvı verilir. Verilen sıvı süt, ayran veya meyva suyu şeklinde olabilir. Ağır vakalarda ise parantral olarak %5 Dekstroz, İzotonik NaCl ve bikarbonat çözeltileri (ilk saatte 800ml, daha sonraki saatlerde 250-300ml) verilir.

İdrarla yeteri kadar sıvı atılmazsa serum verilmesine devam edilmez; aksi taktirde serebral ödem oluşabilir. Potasyum eksikliği varsa, verilen çözeltilere yeteri kadar potasyum klorür de katılmalıdır.

Vücut sıcaklığı yüksekse, soğuk su ile kompresyon yapılmalıdır. Bu amaçla alkollü kompres kullanımı sakıncalıdır (6).

Kaynaklar:

- 1- Deykin , D. et al: N Eng J Med 1982; 306:852
- 2- Dove , DJ. et al: J Pediatr 1982; 100:493
- 3- Emkey , R. D. et al: JAMA 1982; 247:55
- 4- Gaudrepault , P. et al: Pediatrics 1982; 70:566
- 5- Nicholson , P. A. :Lancet 1980; 2:1305
- 6- Temple; A.R. : Arc Intern Med 1981; 141:364

Colchicine

Colchicum autumnale adlı bitkinin tohum ve yumrularında bulunan bir alkaloiddir.

Bitkide, demecolcine gibi diğer alkaloidler de bulunur. Türkçede "Acı çiğdem" adı verilen bu bitkinin colchicum turcicum janka ve colchicum variegatum liliaceae türlerine ülkemizde de rastlanmaktadır (Sütlüpınar)

1-Etkisi ve toksisitesi: Colchicine özellikle gut hastalığında ağrıların durdurulması ve tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Ayrıca, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)'nde de kullanılır.

Colchicine hücre bölünmesini metafaz döneminde durdurur.

Zehirlenmelerde, ağız yolu ile alındıktan 3-12 saat kadar sonra, bulantı, kusma, boğazda yanma hissi, şiddetli karın ağrıları ile birlikte kanlı ishal, oligüri gibi belirtiler görülür. Kan basıncındaki düşme şok ve kardiyovasküler kollaps'a neden olabilir. Splanknik alanda şiddetli vazodilatasyon yapar. Kasılma nöbetleri, delirium ve koma görülebilir. Myokard da kasılma kuvveti azalır. Rabdomyolys sonucu myoglobinüri görülür. Pansitopeni ya da trombositopeni, hepatit, böbrek yetmezliği, allopecia gibi belirtiler ise kronik zehirlenmelerde ortaya çıkar.

Ağızdan alınan 4-8 mg colchicine, ya da i.v olarak yapılan 2 mg ile ölüm meydana gelebilir. Ölüm nedeni çok kere solunum yetmezliği, ya da kardiyak arresttir ve colchicine alımından sonraki 8-36'nci saatler arasında meydana gelir.

2-Tedavi:

- a- Solunum ve dolaşım desteği sağlamak üzere hasta yoğun bakım tedavisine alınır.
- b- Granulocytopenia varsa granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) uygulanmalıdır.
- c- İlk saatlerde kusturma, mide yıkanması, aktif kömür verilmesi gibi tedbirlere başvurulur.
- d- Colchicine zehirlenmelerinde spesifik antikorlarla tedavi imkanı araştıma aşamasındadır.

Kaynaklar

- 1- Sütlüpınar, N.: Doğa Bilim Dergisi, Temel Bilim, 1983, 7:355

Uyuşturucu Maddeler

Uyuşturucu maddeleri iki kısıma ayırmak gerekir. Bunlardan birinci grup, etkileri bakımından, gerçekten "uyuşturucu etkileri" olan maddelerdir. İkinci grup ise, yasanın verdiği yetkiye dayanılarak uyuşturucu madde kapsamına alınmış kimyasal bileşiklerdir. Bu grupta yer alan maddelerden bir kısmı, üstelik uyarıcı nitelik taşımaktadır. Rapor hazırlarken bu husus dikkate alınmalı ve bakanlar kurulunun en son çıkardığı uyuşturucu madde listesi dikkatle gözden geçirilmelidir.

Esrar

1- Genel Bilgiler:

Esrar, Cannabis Sativa L adlı bir bitkiden elde edilir (Kenevir otu=Herba Cannabis Indicae). Kenevir bitkisi, lif ve tohum elde etmek için ekilmektedir. Esrar bu bitkinin iek, yaprak ve sapıklarından elde edilir. Bitkinin tohumlarında tetrahidrokannabinol bulunmamaktadır. Cannabis Sativa, 1-3 m boyunda dioik, başka bir deyişle erkek ve dişi çiçekleri ayrı, ayrı bitkilerde olan, Cannabinaceae familyasının tek türüdür. Esrar, genellikle dişi hint kenevirinde daha fazla olmak üzere, hem erkek, hem de dişi bitkilerin iek, tomurcuk, yaprak ve iek sapıklarında bulunur. Bazen Cannabis Sativa'nın monoik (erkek ve dişi çiçekler aynı bitkide) olabileceği de saptanmıştır (Saviç, Y. 1975). * Kenevir bitkisinin ekimi izne tabidir. Kenevir bitkisinin tomurcuk, iek, yaprak ve dal uçları esrar içerir; fakat tohumlarında esrar bulunmaz. iekli dal uçlarının esrar verimi yaklaşık %30 kadardır. Kenevir, bitkisinin içerdiği THC oranı bitkinin ırkına, ışık miktarına, toprağın bileşimine ve nem oranına, topraktaki bazı eser elementlerin miktarına bağlı olarak değişir. Ortalama olarak bir kök kenevir bitkisinden 3.5 g birinci kalite esrar elde edilir (T. Baytop).

Türkiye'de yetiştirilen hint kenevirlerinin çiçeklerinde, dişi bitkilerde 0.18-3.40 mg/g ve erkek çiçeklerde 0.40-1.70 mg/g arasında Δ^9 -tetrahidrocannabinol bulunduğu saptanmıştır (Y. Saviç).

Esrarın bileşiminde rezin (reçine) ve az miktarda uçucu yağlar bulunur. Esrarın bileşimindeki etkin madde olan Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) bu reçinede bulunmaktadır.

* Yorgi Saviç, Türkiyede yetiştirilen Cannabis Sativa L. (Kenevir) ırklarının Tetrahidrokannabinol yönünden araştırılması. İst. Üniv. Ecz. Fak. Farmakoloji kürsüsü Doktora tezi 1975

Esrar elde etmek için kenevir bitkisinin çiçekleri kurutulup toz haline getirilir ve elenir. Elde edilen toz yeşilimsi, kınaya benzer renktedir. Bu toza "sıyırma", elek üstünde kalan kısmın dövülerek toz haline getirilmiş şekline "hurda" veya "kaba keyif" adı verilir ve ikinci kalite olarak kabul edilir. Toz esrarın sıcakta yoğrulması ile elde edilen çubuk ya da plaka (levha) haline getirilmiş şekline "pişirilmiş esrar" adı verilmektedir. Toz esrarın bir adı da "Kubar" dır. En düşük kalite esrara "paspal" denir.

Toz esrar iki tülbent veya bez arasına konularak ve sonra ütülenerek de kolayca plaka haline getirilebilir. Görüldüğü gibi esrar elde edilmesi çok kolay bir işlemle gerçekleştirildiğinden, Adli Tıp Kurumu, 5. İhtisas kurulu ve Genel kurulunca imalat olarak kabul edilmemektedir.

Esrar yapısında kannabinoidlerin dışında, 20 kadar azotlu bileşik (kuaterner aminler, diğer aminler, amidler ve spermidin alkaloidleri) , proteinler, amino asitler, bazı enzimler, karbonhidratlar (mono ve disakkaridler, polisakkaritler, alkol ve aldehytler, yağ asitleri, bunların esterleri, steroid yapıllı maddeler, terpenler, vitamin ve pigmentler de bulunmaktadır.

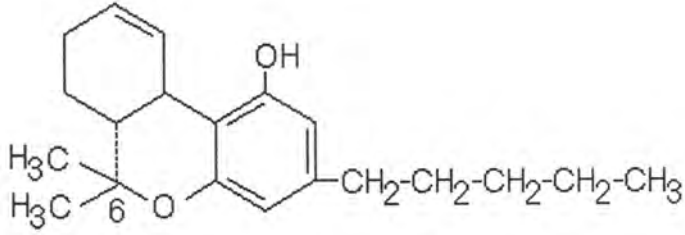
Esrar içmek, sigara ve alkolden sonra, en sık rastlanan kötü alışkanlık türüdür. Yapılan araştırmalar, eroin ve kokain kullananlardan çoğunun uyuşturucu alışkanlığına esrar kullanarak başladıklarını göstermektedir. (*)

2-Diğer adları: Marihuana, hashish/Arapça), Beng (Farsça), Duman, Keyf, Nefes

Argo isimleri: Gage, Grass=ot, Hay, Tea, Weed, Pot, Birck, Bush, Columbian ganga, İndiana hay, Jamaican, Kif, Maryjane, Joint, Panama red, Rope, Smoke tea, Yerba, Weed, ve esrar sigarası için stick, reefer ve joint gibi isimler kullanılmaktadır.

3-Yapıları: Esrarın psikoaktif etkin maddesi Δ^9 -tetrahidrocannabinol ve bunun izomerleridir. Kenevir bitkisinde 420 kadar kimyasal madde bulunur ve bunlardan 60 kadarı "cannabinoid"lerdir. Kanabinoidlerin ancak bir kısmı psikoaktif etki göstermektedir.

(*) Gloub, A. ve Johnson, B.D.: The shifting importance of alcohol and marijuana as gateway substances among serious drug abusers. J. Stud. Alcohol, 55, 607-614, (1994)



Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)

4-Etkisi: Esrar alındıktan sonra etkisinin başlaması için geçen süre, alış yoluna göre değişir. Kullanımı ya sigara gibi içme, ya da "kabak" denilen şekilde bir nevi nargile ile içme (solunum yolu), ya da oral yoldan yiyeceklere karıştırılarak ve özellikle lokum içinde alma şeklindedir. Sigara halinde, ya da pipo ve nargile ile içimde esrar etkisi, içilen esrar sigarasındaki THC oranı, pirolize uğrayan miktar, dumanın etrafa yayılması ile kaybolan kısım gibi faktörlerden etkilenir. Akciğerlere ulaşan kısım, yaklaşık, esrar sigarasındaki THC'nin yarısı kadardır. Alveollerden absorblanan THC'nin beyne ulaşması için geçen süre yaklaşık 15 saniye kadar sürer. THC beyin korteksinde bulunan "anandamide" reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Bu reseptör insanlarda, tonsillalar ve dalak gibi lenfoid organlarda, monosit ve makrofajlarda da bulunmaktadır.

Bir esrar sigarasının etkisi, içerdiği etkin madde miktarına bağlı olmak üzere, içimden 15-30 dakika sonra maksimale ulaşır ve bu etki en az bir, en çok dört saat kadar devam eder. Sigara şeklinde içme yerine, çiğneyerek ağızdan alma şeklindeki kullanımda, etki daha geç başlar, fakat daha uzun sürer (8 saat kadar). Bu amaçla esrar lokum, reçel, pekmez, hatta tereyağı gibi maddelerle karıştırılarak alınmaktadır. Esrarın bir diğer kullanım şekli, nargile ile içilmesidir.

Esrarda THC oranı %1-3 kadardır. Bir esrar sigarası yaklaşık 0.5-1 g esrar içerir. Bu da 5-15, bazen 20 mg tetrahydrocannabinol'e eşdeğerdir. Ancak, bazı kenevir türlerinden elde edilen esrarlarda THC oranı %15'e erişmektedir.

Lipide çözünen bir esrar ekstraktı olan esrar yağında (hashish oil) THC oranı çok yüksektir ve %25-60 arasındadır. Bazı içiciler,

hazırladıkları sigaralara esrar yağı emdirerek daha etkili olmasını sağlamaktadır. Nitekim bazı esrar sigaralarında 100 mg'a varan miktarlarda THC saptanmıştır.

Esrar içildikten, sonra önce keyif verici bir sarhoşluk verir. Vücutta yavaş yavaş genel bir gevşeklik ve yorgunluk meydana gelir; hareket ağırlaşır. İdrak bulanıklığı, fikir çağrışımlarında azalma, hatta yok olma, çevreyle ilginin kesilmesi gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu dönemde öfori olur. Bir süre sonra hayaller görülmeye başlar. Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Uzman (*) ve Ord. Prof. Dr. Fahrettin Kerim Gökay(**) bu dönemi şu şekilde anlatmaktadır: "Latif rüyalar ve illüzyonlarla birlikte hissi tegayyürler görülür. Nefes çeke, çeke bir rüya alemine dalar ve uyuşuk yaşarlar. Başlarında bir boşluk, vücutlarında tatlı bir uyuşukluk duyarlar. Bu esnada bir çok, imkanı olmayan saadetleri mümkün görürler. Bir gürültü, yüksek bir hitap, bir kaç dakika kendilerini uyandırır. Fakat yine gözü açık rüya görür; "dalga" başlar. Miskin, miskin nefes çekmeye devam eder. Ne kavgacı, ne de gürültücüdür. Ne teşrifat, ne temizlik bilirler; ağızdan ağıza kabağın marpuçunun dolaştığı çoktur. Derin bir şuur teşevvüşüne düşerek konuşmasında kekeleme, geveleme, harekatında emniyetsizlik belirir. Zaman ve mekan duyusunu yitirir. Haşişin(esrarın) en hafif etkisi "dalga" halidir. Bu sırada bazı esrarkeşler, her işi istedikleri ve arzu ettikleri şekilde hayal edebildiklerini, kendilerini en büyük kumandan, en büyük kaşif, milyarlarca malik zengin gibi tasavvur edebildiklerini söylerler. Bazı esrarkeşler esrar aldıktan sonra neşelenirler, saçma sapan konuşup, şarkı söylerler. Bazıları ise çabucak derin bir miskinliğe düşerler; içlerine bir korku düşer. Bir kısmında, bu dönemde, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, sudan korkma, boğulma hissi, görme, işitme ve bedensel halüsinasyonlar meydana gelir. Hayaller bazan da, tam tersine, korkunç olabilir. Esrar içenlerde taşikardi görülmesi mutattır.

*Uzman, M.O.:Psychiatria, 4. baskı, Kader basımevi, İstanbul 1947 sayfa:142-144

**Gökay, F.K.:Ruh hastalıkları, Psychiatrie, 4. Baskı, Cumhuriyet matbaası, İstanbul, 1936. sayfa:179-180

Esrarın yukarıda sayılan ilk belirtilerinden yaklaşık yarım saat sonra, sedasyon ve uyuklama başlar. İçilen esrar miktarına göre, "short term memory" (*) bozulur; depersonalizasyon meydana gelir; görme halusinasyonları olur. Bazen akut paranoid psikoz ve panik reaksiyonu gelişebilir. Bu belirtilere ilave olarak, semptomatik etkisi dolayısıyla taşikardi, hipertansiyon oluşur. Ataksi, ellerde ince ince titremeler, konjunktivada kanlanma, kelimeleri ağızda geveleyerek konuşma, koordinasyon bozukluğu, yüzde solukluk ve stupor meydana gelir. Bazen hipertansiyon yerine ortostatik hipotansiyon da görülebilir. Ayrıca afrodizyak etkisi olduğu da bildirilmiştir (T. Baytop). Esrarın bir etkisi de ağrıları dindirmesidir. Ayrıca kan şekerini düşürücü etkisi de vardır. Bu yüzden esrar içicileri (esrarkeşler) esrar içerken çok kere tatlılar ve şekerli yiyecekler de yerler. Esrarkeşler buna "cılalama" adını verirler (T. Baytop). Kronik esrar içicileri (esrarkeşler) üzerinde yapılan bir çalışmada (**), Y. Saviç bu kişilerin parmak uçlarının sarımtırak renk aldığı, ekstermitelerin soğuk olduğu, deride karıncalanma hissi duydukları, tad duygusunda azalma, iştahta artma, susama hissi olduğu saptanmıştır. Bunların gözlerinde midrasis ve lakrimasyon olduğu gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda esrarın, sinir-kas preparatlarında, motor sinir liflerinde depolarizasyon ve impuls iletimini bloke ettiği (Y Saviç), böbrek ve akciğerlerde prostaglandin salgılanmasını arttırdığı (**), düz kaslarda histamin, serotonin ve PGE₂ ve asetilkolin etkilerini inhibe ettiği (***), böbrek ve akciğerlerde H1 reseptörlerini inhibe ederek antihistaminik etki gösterdiği ileri sürülmüştür (****). Esrar içiminden sonra göz içi basıncı düşer. Testosteron salgılanması da inhibe olur.

* Hafıza iki çeşittir: Short term memory ve Long term memory. Örneğin rehberle bakıp öğrenilen telefon numarasının, telefon edildikten sonra unutulması short term memory (kısa süreli hafıza) adını alır. Long term memory ise uzun süreli ve kalıcıdır.

** Munch, C.J. : Marihuana and Crime, Bull Narcotics, 18, 15-22 (1966)

*** Verimer, T ve Kayaalp, S.O.: Δ^9 -tetrahidrocannabinol'ün lokal anestezik etkisi, 2. Türk Farmakoloji Kongresi, İzmir, 22-24 Eylül (1974)

**** Kaymakçalan, Ş ve ark.: İzole perfüze böbrek ve akciğerlerde THC'nin prostoglandin benzeri maddeler salgılanması hakkında, 2. Türk Farmakoloji Kongresi, İzmir, 22-24 Eylül (1974)

Esrarın sperm sayısını ve spermelerin hareketliliğini azalttığı, bunların morfolojilerinde bozukluklar yaptığı bildirilmiştir.

Rhesus maymunlarına aşırı dozda esrar verilmesiyle, gerek gonadotrop hormonların ve gerekse seks hormonlarının düzeylerinde düşme saptanmıştır.

Esrar proteinlerin, RNA ve DNA'nın sentezini de azaltır.

Esrarın kromozomlarda hasara yol açtığı ve teratojen etkisi olduğu hakkındaki bilgiler ise tartışmalıdır ve herkesçe kabul edilmemektedir.

THC ve dolayısıyla esrar, hem humoral, hem de hücrel immünite cevabında azalmaya neden olur.

Esrar, T lenfositleri etkileyerek bunların erken dönem aktivasyon olaylarını bozar.

Esrar kronik akciğer hastalıklarına neden olur. Ayrıca, koroner arterleri bozuk kişilerde infarktüs riskini artırır.

Esrar içimi sırasında, tütüne oranla üç defa daha fazla katran oluşmaktadır. Katranın kanser yapıcı etkisi kesinlikle bilindiğine göre, esrarın kanser yapıcı etkiye sahip olduğu söylenebilir. Fakat bu husus istatistik çalışmalarla henüz kesin olarak gösterilememiştir.

Birçok araştırmacılar esrarın bağımlılık yaptığını kabul etmektedir. Öte yandan diğer bazı araştırmacılar ise hem fizik, hem de psikolojik bağımlılık yaptığını ve esrar iptilası olanların, esrarı kullanmadıklarında uyku bozukluğu, iştahsızlık, bulantı, huzursuzluk ve irritabilite gibi yoksunluk belirtileri gösterdiklerini, bunların az miktarda esrar almakla kaybolduğunu ileri sürmektedir (*). Bütün bunlardan, esrarın, en az , bağımlılık yapmayan bir madde olduğunun söylenemeyeceği düşünülebilir.

5- Metabolizması: Δ^9 -tetrahidrocannabinol başlıca karaciğerde metabolize olur. Büyük kısmı 11-hidroksi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol haline dönüşür. 11-hidroksi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol 'de psikoaktif bir maddedir. Bunun yanında bazı, başka Δ^9 -tetrahidrocannabinol metabolitleri de bulunmakta ve bunların sayıları otuz beşe erişmektedir. Bunlar arasında en önemlileri 8-11-dihydroxy- Δ^9 -tetrahidrocannabinol ve 11-karboksi- Δ^9 -tetrahidrocannabinol 'dür. Bütün bu metabolizma ürünleri, en büyük kısmı ile feçesle ve daha az miktarda idrar yolu ile atılırlar.

* Pope, H.G. ve Yurgelen-Todd, D.: The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. JAMA 275, 521-527 (1996)

Buna karşılık solunum yolu ile, örneğin sigara şeklinde içilmekle alınan esrardaki Δ^9 -tetrahidrocannabinol, süratle alveollerden absorblanır. Bunun sonucunda kan düzeyi hızla 30-150 ng/ml'ye erişir. Yeniden esrar içilmediği takdirde, bir saat sonra bu düzey 3-10 ng/ml'ye düşer. Bu azalma Δ^9 -tetrahidrocannabinol'ün kan lipoproteinlerine ve doku proteinlerine bağlanmasından ileri gelmektedir.

Akciğerlerden alınan Δ^9 -tetrahidrocannabinol'ün metabolizma ürünleri, genellikle içerdiği yan zincirlerin hidroksillenmesi ile oluşmaktadır.

Yukarıda belirtilen ve metabolizma yolu ile oluşan Δ^9 -THC ürünlerinin yanı sıra 22 kadar cannabinol ve 22 kadar da cannabinol metaboliti daha oluşmaktadır. Görüldüğü gibi esrar metabolizması hem çok karmaşık, hem de çok ürünlüdür.

6-Toksisite: Toksik doz şahıstan şahısa çok büyük değişiklikler gösterir. Kronik içicilerde tolerans oluşur.

Esrar, ilk defa içenlerde, başlangıçta yüzde solgunluk, bulantı ve kusmaya neden olur. Ancak alışkanlık ve tolerans yüzünden bu belirtiler, kronik içicilerde ancak yüksek dozlarda görülebilir (Y. Saviç).

Sigara şeklinde alındığında 50 µg/kg ve yiyeceklerle alındığında 120 µg/kg'lık miktarlar öforiye neden olur. Daha yüksek dozlar algılama (perserpsion) duygusunda değişmelere neden olur; zaman ve yer kavramı bozulur; görme ve işitme halüsinasyonları başlar; taşikardi ile birlikte kas gücünde azalma olur (Y. Saviç).

Tetrahydrocannabinol ile, bunun ön maddesi olan ve asid siklizasyonla tetrahydrocannabinol'e dönüşen cannabidiol adlı madde toksik gücü zayıf olan, fakat toksikomanojen gücü yüksek olan fenolik bileşiklerdir (C. Özden, H. Sözen).

Cannabis preparatları için LD₅₀ belirtimi bir çok araştırmacı tarafından ele alınmıştır. Fatal miktarlar vücudun kilosu başına 2-10 g arasında saptanmıştır. Ayrıca deney hayvanlarında saptanan LD₅₀ değerlerinin farelerde 0.5 g/kg; sıçanlarda 0.6 g/kg ve kobaylarda 0.25 g/kg olduğu bulunmuştur.

7- Tedavide kullanımı:

- a- Göz içi basıncını azaltan özelliğinden dolayı glokomda kullanılabilir.
- b- Kanserde, kemoterapi sırasında oluşan bulantı ve kusmaları durdurmak için kullanılabilir.
- c- AIDS'li hastalarda iştahı açmak için kullanılabilir.

d- Multiple skleroz ve astma tedavisi için de önerilmiştir.

Tedavi amacı ile kullanıma sunulan Dronabinol (Marinol) sentetik bir THC preparatıdır. Bu ilaç Türkiye de satılmamaktadır ve yasal olarak uyuşturucu grubuna girmektedir.

Bir tek içim sonrası, alınan Δ^9 -tetrahidrocannabinol ve metabolitleri üç gün sonra bile kanda saptanabilir. Bu da, bu ürünlerin dokularda uzun süre depolandıklarını göstermektedir. Bu ürünlerin atılım süreleri, insan ve hayvanlarda, türe göre değişen esrarın yarılanma süreleri ile orantılıdır. Kronik kullanıcılarda, esrarın son içim tarihinden itibaren 2-3 haftalık bir süre içinde, idrarda Δ^9 -tetrahidrocannabinol'ün saptanması mümkündür.

Kaynaklar:

- 1- Amin, M. et al: Am. J. Cardiol, 1990, 66:1434
- 2- Biebuyck, J.F. et al: Anesthesiology, 1990, 73:518
- 3- Cone, E.J. ve Weddington, Jr.W.W.: J. Anal. Tox., 1989, 13:65(a)
- 4- Cone, E.J. et al: J. Forensic Sci., 1989, 34:15(b)
- 5- Gioia, G. et al:Am. J. Cardiol., 1995, 75:396
- 6- Heikkila, R.E. et al: Biochem. Pharmacol, 1975, 24:847
- 7- Henning, R.J. et al: Crit. Care. Med, 1994, 22:1986
- 8- Hollander, J.E. ve Hoffman, R.S.: J. Emerg. Med, 1992, 10:169
- 9- Jatlow, P.I.: Clin. Chem., 1987, 33:66 B
- 10-Van Dyke, C. et al: Science, 1976, 191:859
- 11-Wang, G.K.: J. Gen. Physiol., 1989, 92:747

Opium Türevleri

Milattan sonra 29-79 yılları arasında yaşayan Plinius, afyon için, yunanca "opion" kelimesinden türettiği ve bitki usaresi anlamına gelen opium adını kullanmıştır.

Papaver Somniferum (Haşhaş) bitkisinin kapsüllerinden elde edilen usarede doğal olarak bulunan maddelere "opiate" lar adı verilir. Morfin bu grubun tipik örneğini oluşturur. "Opioid" terimi ise hem haşhaş usaresinde bulunan doğal bileşikler, hem de bunların türevlerini, örneğin eroïn ve kodeini , ve de bu maddelerin sentetik olarak yapılmış analoglarını (Meperidine=Pathidine, Dolantin, Demerol; Methadone=Dolophine, Adanon; Fentanyl= Sublimaze; Butorphanol=Stadol v.b) içerir.

1-Opium alkaloidleri: Haşhaş kapsülleri çizilir. Çıkan usare toplanıp kurutulur. İşlenmemiş kitle halindeki bu usareye afyon somunu denir. Kurutulan usare toz haline getirilir. Bu tozda rezin, müsilaj, organik asitler ve tuzları ile opium (afyon) alkaloidleri bulunur. Kuru usare ya da tozdaki alkaloid oranı %10-20 kadardır. Bu alkaloidlerin türleri ise otuz kadardır; bunları izokinolein ve fenantren türevleri olmak üzere iki grupta toplamak mümkündür. Örneğin morfin, kodein ve tebain gibi alkaloidler fenantren türevi maddelerdir. Buna karşılık papaverin, narkotin ve narsein ise izokinolein türevi olan alkaloidlerdir (T. Baytop).

Türkiye de yetiştirilen afyonlarda genellikle %10-14 oranında morfin, %4-8 oranında narkotin, %0.5-1 oranında papaverin ve %0.2-0.8 oranında kodein bulunur.

Fenantren türevi ve izokinolin türevi opium alkaloidleri arasında, genel bir kural olarak, etki farkları bulunmaktadır. Fenantren türevlerinin merkez sinir sistemi üzerine olan etkisi daha çoktur; buna karşılık periferik etkileri daha zayıftır. İzokinolein türevi alkaloidlerin etkileri ise, daha çok, periferiktir; merkez sinir sistemini daha az etkilerler.

Ham afyonun (kurutulmuş usare ya da tozu) 20-50 mg arasındaki dozları analjezik etki sağlar; 50-100 mg arasındaki miktarlar uyutucu etki gösterir, Alınan miktar 120 mg dolaylarına yükseldiğinde toksik etki gösterir.

Haşhaş bitkisinin yalnız kapsüllerinde değil, yapraklarında da afyon alkaloidleri bulunur. Ancak haşhaş tohumlarında (semen

papaveris) ve bu tohumlardan elde edilen haşhaş yağında opium alkaloidleri bulunmamaktadır.

a- Opioid'lerin alım yolları: Bu tür maddelerin alım yolları çok çeşitlidir. Ağız yolu ile alındıkları gibi, enjeksiyon yoluyla, burundan çekme yoluyla, rektum yoluyla hatta deri ve mukoza yoluyla alınabilirler.

b- Emilim: Ağız yolu ile alınan opiate'lar genellikle hızlı bir şekilde emilime uğrarlar. Kandaki miktarları, alımdan 2-3 saat sonra maksimal düzeye erişir.

c- Etkileri ve zehirlenme belirtileri: Opioidler genellikle merkez sinir sisteminde bulunan spesifik bazı reseptörlere bağlanıp onları stimule ederek etkilerini gösterirler. Bu stimülasyon sonucunda sedatif etki ile birlikte solunum depresyona uğrar. Ölüm, çok kere solunum depresyonundan (apne) meydana gelir; bazan da, şahsın kusması ve kusma materyalini aspire etmesi ile de, ölüm olabilir.

Toksik dozda bu tür maddeler alan kimselerde kardiyojenik olmayan akciğer ödemi de gelişebilir.

1- Solunum depresyonu. Bu etki merkezidir. Beyin sapının CO_2 ' ye karşı cevabının azalması sonucunda gelişir. Solunum sayısı azalır ve yüzeyleşir; dakikada 2-4'e kadar düşebilir. Hipoventilasyon nedeniyle ekstrasellüler H_2CO_3 artar ve pH düşer. Artan PCO_2 dolayısıyla plazmada bikarbonat iyonu (HCO_3^-) artar ve böylece "respiratuar asidoz" oluşur.

2- Kodein dışındaki opioid maddeler, morfin başta olmak üzere serebral korteks üzerinde inhibitör etki yaparlar. Buna karşılık medulla spinalis'i uyarırlar. Bunların etkisi ile atrio-ventriküler blok gelişebilir.

3- Hipotansiyon ve bradikardiye neden olurlar.

4- Sempatolitik etkiye sahiptirler. Bu yüzden opiat zehirlenmelerinde, diğer sempatolitik maddelerle meydana gelen zehirlenmelerde olduğu gibi, göz bebeklerinde miyozis görülür.

5- Özellikle morfinin analjezik etkisi vardır. Bu etkiden, özellikle kanser gibi bazı hastalıklarda yararlanır. 10-20 mg'lık dozlarda 3-6 saat süre ile analjezi sağlamak mümkündür. Analjeziklerin ve özellikle sentetik narkotik analjezikler ve opioidlerin ağrı kesici etkilerinin ölçümünde, morfin etkisi standart olarak kullanılmaktadır.

6- Hipotermiye neden olabilirler.

7- Opioid zehirlenmelerinde kardiojen kaynaklı olmayan akciğer ödemi gelişebilir.

8- Ağır opiat zehirlenmelerinde stupor ve koma görülür. Dış uyaranlara cevap alınamaz.

9- Opiatlar IgE aracılığı olmaksızın ağır allerjik reaksiyonlara (anafilaktoid reaksiyon) neden olabilirler. Bilindiği gibi gerçek anafilaksi reaksiyonlarında IgE aracılığı mevcuttur. Opiatlarda reaksiyon IgE aracılığı olmadan oluştuğundan, bu durumda meydana gelen reaksiyonlar anafilaktoid tiptedir.

10- Ağır zehirlenmelerde, solunum depresyonu gittikçe ağırlaşır ve siyanoz görülür; sonunda kardiorespiratuar arrest sonucu ölüm meydana gelir.

Morfin ve diğer sentetik ve yarı sentetik analogları insanda normal olarak bulunan, örneğin endorfinler gibi moleküllerin farmakolojik etkilerini taklit ederek tesir gösterirler.

d- Organizmadan atılma: Opiatların organizmadan atılım süreleri, söz konusu uyuşturucunun cinsine göre değişir. Eliminasyon süresi hidromorfin için 1-4 saat, fentanly için 1-5 saat, pentazocine için 2-3 saat, morfin ve kodein için 2-4 saattir.

e- Opioid reseptörleri: $OP_1(\delta)$, $OP_2(\kappa)$, $OP_3(\mu)$ grubu reseptörler ve ayrıca σ (sigma), ϵ (epsilon), ξ (zeta) reseptörleri bulunmaktadır. Opiatlar ancak bu reseptörlere bağlanmak yoluyla etkilerini gösterebilirler. Nitekim opioidlerin, örneğin morfinin yalnız "l" izomeri reseptöre bağlanabildiğinden etki gösterir. "d" izomeri ise etki gösteremez. Opioid reseptörler periaqueductal gri bölgede, medüller raphe'de, dorsal boynuzda, medial talamus'da ve limbik ön beyinde bulunurlar. Bu bölgeler, ayrıca opiat peptidleri de fazla miktarda içermektedir.

$\delta(OP_1)$ reseptörler: Bunlar hakkındaki bilgilerimiz fazla olmamakla birlikte, bunların spinal ve supraspinal analjezi'de önem taşıdıkları saptanmıştır. Bunlar ayrıca enkefalinlerin de doğal ligand'ıdır.

κ (kappa) reseptörler(OP_2): Opiat alınmasından sonra görülen spinal analjezi, diürez ve miyosisden sorumludur. Ligand'ın bu reseptöre bağlanması konstipasyon ve solunum depresyonu gibi belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaz. Bu reseptörün κ_1 , κ_2 ve κ_3 adı verilen üç alt birimi vardır. Bunların fonksiyonları farklılıklar

gösterir. Örneğin opiat zehirlenmelerinde kullanılan Nalorphine'in etkisi κ_3 reseptörleri aracılığı ile olmaktadır.

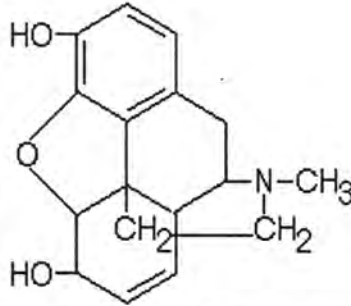
OP₃(μ) reseptörler: μ_1 ve μ_2 alt birimleri bulunur. Bu reseptörler, periferik, spinal ve supraspinal analjeziden, solunum depresyonundan, opiatlara karşı oluşan fiziksel bağımlılıktan, gözde oluşan miyozis'den sorumludur.

σ (sigma) reseptör: Haloperidol'ü kuvvetle bağlayan bu reseptör, araştırmacıların çoğunluğu tarafından artık bir opioid reseptör olarak kabul edilmemektedir.

ϵ (epsilon) ve ξ (zeta) reseptörlerinin insanlarda varlığı henüz saptanamamıştır. Bunlar hakkındaki araştırmalar sürdürülmektedir.

Önemli Opioid Maddeler: 1- Morphine

a- Formülü



b- Absorbsiyonu: Morphine ağız yoluyla, ya da injeksiyon (deri altı, kas veya damar içi) yoluyla alınır. Ağız yoluyla alınan morfin hızlı bir şekilde absorbe edilir. Fakat cilt altına zerk edilen morphine daha hızlı absorblanır. Kana geçen morphine'in %35 kadarı proteinlere bağlanır. Alınan morphine'in kandaki konsantrasyonu, dozuna ve alış yoluna bağlıdır. 10 mg morphine 70 kg ağırlığında bir kimseye, i.v. olarak verilecek olursa, ilk 5 dakikalık sürede en yüksek konsantrasyona erişir (kanda 3.5 $\mu\text{g/ml}$ = %350 μg). Bu düzey, 12 saat sonra azalarak 0.045 $\mu\text{g/ml}$ = %4.5 μg 'a düşer. 48 saat sonra bu düzey 0.03 $\mu\text{g/ml}$ =%3 μg 'a iner. Morphinin yarılanma süresi 1.9-3.4 saat kadardır. Klirens süresi ise 10-44 saat arasında değişir.

Morphine I.M. olarak injekte edilmiş ise, kanda maksimum düzeye erişmesi için 60-90 dakikalık bir sürenin geçmesi gerekir.

Ağızdan alınan morphine, mide asiditesi nedeniyle, az miktarda emilime uğrar. Kana geçen morphine, süratle azalarak parankimatöz dokulara (akciğer, karaciğer, dalak, böbreklere) geçer.

c- Metabolizması:

1- Bir kısım morphine glukronik asitle birleşir. Oluşan Morphine-3-glucronid, Morphine-6-glucuronid ve Morphine-3,6 diglucuronide idrarla atılır

2- Bir kısım morphine sülfat haline geçerek idrarla atılıma uğrar.

Bu iki olay (glucuronidleştirme ve eteral sülfatlaştırma) özellikle hepatositlerin endoplazmik retikulumunda bulunan enzimlerle sağlanır. Bu olaylar daha az oranda plasenta, beyin, böbrek ve barsak hücrelerinde de yapılmaktadır.

3- Morphine önce, demetilaz enzimi ile $>N-CH_3$ grubundaki metil grubunu kaybederek normorphine haline geçer. Daha sonra, normorphine' de glucuronidleşerek nor-3-morphine-glucuronid ve nor-6-Morphine glucuronid haline dönüşür.

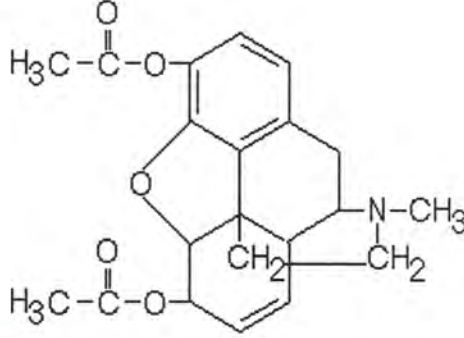
4- Bir kısım morphine oksidasyona uğrayarak dehydromorphine oluşur. Bu ürünler de idrarla atılırlar. Ayrıca alınan morphine'in %2-12 kadarı değişmemiş halde idrara geçer.

Alınan morphine'in %90 kadarı alımdan sonraki ilk 24 saatte, yukarda anlatılan metabolizma ürünleri halinde idrarla atılıma uğramaktadır. İkinci 24 saatten sonra atılım miktarları gittikçe azalır. Daha önce de anlatıldığı gibi, itrah en çok 44 saat kadar devam eder. Bu itrah süresi bazen 3-6 gün kadar devam edebilir. Morphine plasentadan fetusa geçer. Süte geçmez, fakat safraya geçer. Morphine ve metabolitlerinin %7-10 kadarının safra ve feçesle atıldığı saptanmıştır.

2- Heroin

Yarı sentetik bir uyuşturucu maddedir. Morphine'nin asetik asid anhidrid ile reaksiyona sokulması ile elde edilir.

1-Formülü:



2- Diğer adları: Diacetylmorphine

Argo isimleri:H, hard stuff, dynamite, smack.

3- Metabolizması:

Organizmaya çeşitli yollardan (inhalasyon, enjeksiyon, oral) alınan heroin önce asetil gruplarının birini, ya da her ikisini kaybeder. Bu olayı desasetilaz adı verilen enzimler sağlar. Desasetilazlar kanda, karaciğer ve diğer organlarda bulunur. Bu yüzden kana geçen heroin'ın yarılanma süresi çok kısadır (yaklaşık 20 dakika). Asetil grubundan bir tanesini kaybeden heroin, 6-monoacetylmorphine'e ve her iki asetil grubunu kaybeden heroin ise morphine'e dönüşür. Ara ürün olarak oluşan 6-monoacetylmorphine de karaciğerde, yine desasetilaz enzimi etkisi ile, asetil grubunu kaybederek morphine haline gelir. Oluşan morphine ise, kendi metabolizma yolunu izler. Bu yüzden heroin kullananların idrarlarında morphine ve metabolitleri bulunur. Değişmemiş halde idrarla ancak eser miktarda atılır.

4- Etkisi ve toksisitesi:

Heroin alanlarda gözlerde miosis görülür, hipotansiyon olur. Barsak peristaltizmi azalır. Solunum yüzeyeldir. Bradikardi vardır. Vücut ısısı yükselir. Siyanoz görülür. Safra yollarında ve barsaklarda spazm oluşur. Heroin kullandıktan sonra bulantı, kusma, burun akıntısı, hiperaktivite gibi belirtiler meydana gelir. Ayrıca opiat alanlarda ortaya çıkan diğer belirtiler de gözlemlenir. Doz aşımında şuur kaybı ve koma oluşur. Heroine yaygın toksik miyopatilere de neden olabilir. Heroine alındıktan sonra, kanda maksimum düzeye

erişmesi için geçen süre 20 dakika ile 2 saat arasındadır. Analjezik etkisi, 4mg alan bir kimsede 3-4 saat sürer. Cilt altından yapılan 5 mg heroin 10 mg morfine eşdeğer analjezi sağlar.

Heroin etkisi ile diffüz toksik miyopatiler, pseudoacanthosis nigricans, chelitis, tromboflebit, leukocytoclastic vasculitis, ilaç erupsiyonları, sistemik amiloidoz oluşabilir.

Devamlı olarak kendilerine heroin zerk eden kimselerde böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom oluşabildiği bildirilmiştir (Cunningham).

Alınan heroin'ın %40'ı proteinlere bağlanır.

Heroin'in fatal dozu 200 mg dir. Bu miktar kullananlarda 2-4 saat içinde ölüm olabilir. Ayrıca toksik dozda alımlarda solunum depresyonu ve apne sonucu ani ölümler meydana gelebilir. Heroin zehirlenmesinde, yüksek oranda akciğer ödemeine rastlanır (%90).

Heroin satanlar çok kere saf heroin yerine, taşıyıcı edilmiş heroin satarlar. Heroin'e, taşıyıcı amacıyla, katılan başlıca maddeler şunlardır: kinin, kafein, prokain, mannitol, sorbitol, glukoz, fruktoz, galaktoz, mannoz, sakkaroz ve laktozdur.

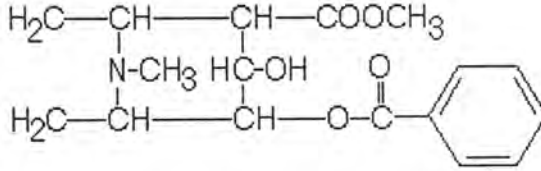
Kaynaklar:

1- Cunningham, E.E. et al: Am. J. Med, 1980, 68:47

3- Cocaine

Cocaine, Güney Amerikada yetişen Erythroxylon coca adlı bitkinin yapraklarından elde edilir (Biebuyck). Yapraklardaki cocaine oranı %0.5-1.8 kadardır.

1-Formülü:



2-Diğer adları:

3 β - hydroxy - 1 α H - 5 - α H - tropane - 2,3 - carboxylic acid methylesterbenzoate; ecgonine methylesterbenzoate, benzoyl-methylecgonine.

3- Kullanım yolları, etkileri ve toksitesi

Cocaine çeşitli yollardan alınır: sigara gibi içmek, i.v. enjeksiyon, mukoza yolu veya ağızdan alma. Sigara şeklindeki alımlarda, hidroklorür halindeki tuzu yerine, ısı etkisi ile bozulmayan ve düşük sıcaklıklarda buharlaşmaya uğrayan serbest baz cocaine tercih edilir.

Burun yoluyla (inhalasyon) alınan cocaine 1-3 dakika içinde etkisini göstermeye başlar; etkisi 20-30 dakika içinde maksimuma erişir ve bir saat kadar sürer. Bu yüzden, etkisinin devamını sağlamak üzere sık, sık yeniden kullanılması gerekir. Yapılan bir çalışmada, kilo başına 1.5 mg cocaine'in burun içine verilmesinden sonra 30-60 dakika içinde maksimal düzeye eriştiği, kandaki miktarının bu süre içinde 120-474 ng/ml arasında saptandığı bildirilmiştir (Van Dyke). Bu kişilerin kanlarında 6 saat sonra bile cocaine'in varlığı saptanabilmiştir.

Cocaine'in, bir kullanım yolu da, karışım halinde, i.v. olarak heroin ile birlikte enjeksiyonudur. Bu karışıma özel bir ad verilir: Speedball. Cocaine'in NaHCO₃ ile birlikte çözündürülüp daha sonra kurutulmasıyla elde edilen toza " crack " adı verilir. Buruna çekme yoluyla alınan crack 8-10 saniye içinde etki etmektedir.

Cocaine satıcıları çok kere cocaine'i tağşiş ederek satarlar. Tağşiş amacıyla cocaine'e karıştırılan maddeler arasında kafein, efedrine, lidokain, fenilpropamin ve fensiklidin sayılabilir.

Bir tropane türevi olan cocaine, yaklaşık bundan 117 yıl kadar önce, 1884 yılında, ilk lokal anestezi madde olarak kullanılmıştır. Lokal olarak vazokonstriksiyon da yaptığından dolayı uygun bir anestezi sağlar. Cocaine'in bu etkisi, mukozada bulunan sodyum kanallarındaki, membrana bağlı spesifik bir proteinin reseptör kısmına bağlanmak suretiyle olur ve sodyum kanalları doğrudan bloke edilir (Wang). Aksonal membran stabilleşir ve bu da lokal bir anestezi sağlar.

Mukozaya %0.5'lik cocaine çözeltisi sürülecek olursa, mukoza yüzeyinin solduğu (vazokonstriksiyon) ve ağrı hissinin ortadan kalktığı görülür.

Konjunktivaya damlatılan bir kaç damla ile anestezi olur; kornea refleksi kaybolur. Midriyazis meydana gelir.

Cocaine'in dekstro izomeri (pseudococaine) cocaine'e oranla çok daha az toksik olmasına karşın daha iyi bir lokal anesteziktir.

Cocaine'in etkisi, alınan miktara, alım süresine ve kullanım yoluna bağlıdır. Cocaine'in kardiyovasküler ve nörolojik, etkileri, büyük ölçüde, amfetamin grubu maddelerin tesirine benzer. Merkezi sinir sistemi stimülasyona uğrar. Serebral korteksin bu stimülasyonu, başlangıçta görülen huzursuzluk, heyecan hali ve motor aktivitenin artması şeklindeki belirtilere neden olmaktadır. Cocaine etkisi ile katekolaminlerin alımı inhibisyona uğrar. Böylece genel bir sempatik stimülasyon durumu ortaya çıkar. Daha sonra medulla spinaliste bulunan motor merkezler uyarılır. Bu da tonik ve klonik kasılma nöbetlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Cocaine'in medulla spinaliste bulunan solunum merkezi üzerine önce uyarıcı (solunum sayısı artar), daha sonra da inhibe edici (solunum depresyonu ortaya çıkar) etkileri görülür.

Norepinefrine'in inaktivasyonu inhibe edilir. Sempatik sinir uçlarında nor-epinephrine ve ephinephrine'in yeniden hücre içine alımı (reuptake) engellenir. Cocaine ayrıca muskarinik reseptörleri bloke ederek semptomimetik etki sağlar.

Cocaine etkisi ile başlangıçta öfori takip eder. Bunu, anksiyete, ajitasyon, delirium, psikoz, paranoid tipte evham ve hayaller, iştme halüsinasyonları, şüphecilik, korku hissi gibi belirtiler takip eder. Bunları, hiperaktivite, kaslarda sertlik ve kasılma nöbetleri izler. Kasılmalar bifaziktir, yüksek dozlarda konvülsiyonlar görüldüğü halde, küçük dozlarda antikonvülsif etki gösterir. Cocaine zehirlenmesine maruz kalan bir şahısta devamlı konvülsiyon hali mevcutsa, bu

taktirde, büyük miktarda kokain aldığı, ya da şahsın bir kese içinde (naylon torba, prezervatif gibi) cocain yuttuğu ve bu kesenin midede, ya da barsaklarda yırtıldığı düşünülmelidir.

Kronik kokainmanlarda zayıflama ve ileri derecede uykusuzluk oldukça sık görülen belirtilerdir. Bazen psikoza da rastlanır.

Kokain kullananlarda kalbe ait komplikasyonlara da rastlanabilir.

Kalp hastalığı olanlarda, aynı miktarda cocaine alanlara oranla, kan düzeyi daha yüksek seyreder (Van Dyke). Bu şahıslarda cocaine'in sempatik sistemi aşırı şekilde aktive etmesi nedeniyle ölümcül ventriküler taşikardiler, ya da kalp fibrilasyonları oluşabilir. Daha önce koroner hastalığı olmayan kimselerde bile, cocaine'in kalp damarlarında yarattığı spazm dolayısıyla, myokard infarktüsü görülebilir. Hatta yaygın myokard nekrozu olan vakalara da rastlanmıştır (Amin, Gioia). Cocaine etkisi ile meydana gelen myokard iskemilerinin tedavisi için phentolamine kullanımı önerilmiştir (Hollander).

Ağır cocaine zehirlenmeleri sonucu solunum arresti gelişip ölümle sonuçlanabilir. Cocaine etkisiyle kan basıncında aşırı artış olabilir. Bu yüzden beyin kanamaları ve bunun sonucu koma görülebilir. Kan basıncındaki yükselme sonucu aterosklerotik zeminde aort yırtılmalarına rastlanmıştır.

Cocaine zehirlenmesinin neden olduğu şok tablosu sırasında hipertemi, taşiaritmiler, böbrek yetmezlikleri, beyinde, ya da barsaklarda infarktüsler gelişebilir. Cocaine alımından sonra, infarktüs oluşmadan göğüs bölgesinde ağrılar olabilir. Bu gibi durumlarda EKG'de değişiklik görülmez.

Burna çekme şeklinde kronik olarak cocaine kullananlarda, muhtemelen burun mukozasındaki arteriollerin uzun süre spazma uğraması dolayısıyla, nasal septumda perforasyona rastlanır.

Kronik cocaine kullanıcılarında kaslardaki kasılma nöbetleri, rijidite ya da aşırı kas aktivitesi yüzünden gelişen rabdomyoliz kreatin kinaz enzim düzeyinin yükselmesine neden olur.

Enjeksiyon yoluyla cocaine kullanımı, çok kere sterilizasyona riayet edilmemesi ve aynı enjektörün birçok kimse tarafından kullanılması dolayısıyla AIDS riskini de artırır.

Lokal anestezik olarak cocaine kullanımında 30 mg'lık miktarların öldürücü olduğu saptanmıştır. Aynı miktarda cocaine, ağız yoluyla alındığında ölüm olmaz. Deri yoluyla alım, oral yola oranla daha fazla toksik etki yapar.

Yüksek doz cocaine alımından sonra, ölüm, ya alımdan hemen sonra, ya da 3 saat içinde görülür.

Alkol ile cocaine'in birlikte kullanımı "cocaethylene" adı verilen bir metabolitin oluşmasına neden olur. Bu madde koroner arterlerde vazokonstriksiyon yapmaksızın, direk bir etki ile, kalp kasında depresyona neden olur. Bu yüzden öldürücü etkisi oldukça fazla olan bir metabolittir. Nitekim yapılan çalışmalar cocaine'in, ya da ethanolün yalnız başlarına kalp üzerine yaptıkları toksik etkinin, cocaethylene'e oranla, çok daha az olduğunu göstermiştir (Henning, R.J).

Cocaine'in metabolizması: Alınan cocaine, süratle, kan plazmasında ve karaciğerde bulunan kolin esteraz enzimlerinin etkisi ile hidrolize uğrar. Böylece cocaine'in en önemli metaboliti olan ecgonine methyl ester oluşur. Bir kısım cocaine ise enzimatik olmayan bir yoldan hidrolize uğrayarak Benzoylecgonine meydana gelir. Cocaine'in diğer bir kısmı da demetilaz enzimlerinin etkisi ile, azot atomuna bağlı metil grubunu kaybederek Norcocaine'e dönüşür.



Şekil 7: Cocaine'in Metabolitleri

Alınan cocaine'in %32-49'u Ecgonine methyl ester, %29-45'i Benzoylecgonine ve % 2.6-6.2'si ise Norcocaine haline dönüşür.

Homozigot atipik kolinesteraz genine sahip insanlarda cocaine metabolizma süresi uzar.

Cocaine plasenta yoluyla fetusa geçer; cocaine kullandıktan sonra, hemen doğum yapan bir annenin bebeğinde, doğumdan 4-5 gün sonra bile benzoylecgonine saptamak mümkündür.

Cocaine kullananların idrarında, alımın kesilmesinden sonra benzoylecgonine düzeyi süratle azalır. Alımdan sonraki 24-96 saat içinde cocaine'in idrardaki düzeyi 300 ng/ml'nin altına iner. Bu fazda benzoylecgonine'in yarılanma süresi 7.5 saat olarak ölçülmüştür (Cone, "a"). 5-15 gün içinde bu düzey yöntemin hassasiyet sınırı olan 30 ng/ml'ye düşer. Bu bulgular RIA yöntemi ile de doğrulanmıştır (Cone "a"). Tükrükle itrah edilen cocaine'in yarılanma süresi 21.6-110.4 saat olarak saptanmıştır. Bu da göstermektedir ki cocaine muhtemelen merkezi sinir sistemi ve yağ dokularında birikime uğramakta ve buralardan yavaş, yavaş kana ve oradan da idrara

geçmektedir. Böylece hassas yöntemlerin geliştirilmesi ile cocaine ve metabolitlerini, kullanımdan sonra 2-3 haftalık bir zaman dilimi içinde, idrarda saptamak mümkün olmaktadır.

Ecgonine methyl ester'in plazmadaki konsantrasyonunun yarılanma süresi 4 saat kadardır. Benzoylecgonine için bu süre 6 saattir. Bu metabolitler idrar ile atılırlar ve alımdan 14-60 saat kadarlık bir zaman dilimi içinde bu ürünleri idrarda saptamak mümkündür (Jatlow)

Cocaine kullanan 4 kişide, RIA yöntemi ile i.v. tek doz halinde tatbik edilen 20 mg cocaina'den sonra idrarda metabolitlerin saptanabildiği süre 36.6-70.5 saat olarak saptanmıştır (Cone, "b").

Kaynaklar:

- 1- Amin, M. Et all: Am. J. Cardiol, 1990, 66:1434
- 2- Biebuyck, J.F. et all: Anesthesiology, 1990, 73:518
- 3- Cone, E.J. ve Weddington, Jr. W.W.: J. Anal. Tox, 1989, 13:65 (a)
- 4- Cone, E.J. et all: J. Forensic Sci, 1989, 3:15 (b)
- 5- Gioia, G. Et all: Am. J. Cardiol, 1995, 75:396
- 6- Heikkila, R.E. at all: Biochem Pharmacol, 1975, 24:847
- 7- Henning, R.J. et all: Crit Care Med, 1994, 22:1986
- 8- Hollander, J.E. ve Hoffman, R.S.: J. emerg. Med, 1992, 10:169
- 9- Jatlow, P.I.: Clin. Chem, 1987, 33:66 B
- 10- Van Dyke, C. Et all: Science, 1976, 191:859
- 11- Wang, G.K.: J. Gen. Physiol, 1989, 92:747

LSD

Lysergic Acid diethylamide

Çavdar mahmuzundan (ergot) elde edilen yarı sentetik bir maddedir.

1- Etkileri:

LSD alanlarda hipereksitabilite, ataksi, korku ve sıkıntı hissi, kendini kontrol edememe, paranoid semptomlar, dokunma halüsinasyonları, olayları yanlış yorumlayıp garip muhakemeler yürütme, taşikardi, psikoz, kavgacılık, kendi kendini yaralama, midriasis, titremeler, reflekslerde artma, kişisel davranış bozuklukları, cinayet işleme veya intihara meyil, TA'da yükselme, farklı ve yanlış hissetme gibi bulgu ve belirtiler görülür.

Sempatomimetik etkisi vardır. Yukarıda belirtilen taşikardi, midriasis, diaphoresis (Yanlış hissetme) gibi belirtiler, bu nedenle ortaya çıkar.

LSD alındıktan sonra ortaya çıkan belirtiler tamamen geçtikten sonra, zaman zaman bu belirtilerin, özellikle psikotrop bir madde alımından sonra, yeniden ortaya çıktıkları görülmüştür.

LSD etkisi ile paranoid reaksiyonlar, panik hecmeler görülebilir. Bu gibi belirtilerin ortaya çıkmasında alınan miktarın etkisi yoktur. Daha çok, kişinin ruhsal durumu ve ortam koşulları rol oynar. Buna karşılık halüsinasyonlar ve görme halüsinasyonları, alınan miktarla paralel artış gösterir.

2-Etki mekanizması:

LSD'nin beyinde serotonin ve dopamine metabolizmalarını etkilediği, ayrıca 5-hidroksitriptofan-2 (5HT₂) reseptörlerini uyardığı sanılmaktadır. LSD'nin etkisi 4-10 saat kadar devam eder.

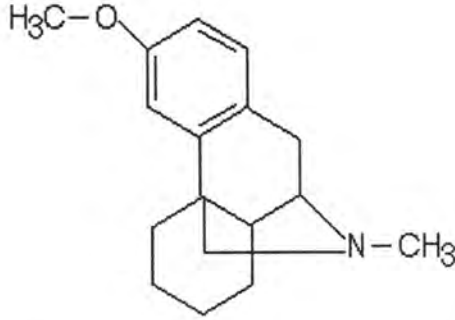
3-Tedavi:

Spesifik bir antidotu yoktur. 10-20 mg diazepam, LSD'nin etki süresince uyku meydana getireceğinden, kullanılması yarar sağlar.

Dextromethorphan

1-Diğer adları: d-3-methoxy-17-methylmorphinan, Methorphan, Deoxydihydrothebacodine

2-Formülü:



3-Etkileri:

a- Öksürüğü keser. Bu etkisi Codeine'e yakındır. Esasen Dextromethorphan, codeine'in sentetik bir analogudur ve "d" izomeridir. "L" izomerine levorphanol adı verilir ve opioid grubundandır, analjezik etki yapar. Buna karşılık dextromethorphan'ın analjezik etkisi yoktur ve hemen hemen bağımlılık da yapmaz. Opioid etkisi, oldukça yüksek dozlarda ve pek az görülebilir (Warner).

b- Serotonin reuptake'ine mani olur. Bu yüzden monoamin oksidaz inhibitörü olan ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (Rivers). Aksi takdirde serotonin sendromuna (yüksek ateş, irritabilite, diaforez, titreme, myoklonik kasılmalar, özellikle bacaklarda rijidite, otonom sinir sistemine ait bulgular ve kan basıncında yükseklik) neden olur.

Serotonin sendromunun temelinde, biokimyasal açıdan, 5-Hidroksi Triptamin 1A (5-HT_{1A}) ve 5HT₂ reseptörlerinin uyarılmaları bulunur (Glennon, Sternbach).

5-HT_{1A} reseptörleri "raphe nuclei" de bulunurlar; G proteini aracılığı ile cAMP konsantrasyonunu azaltırlar ve K⁺ iyonlarının nörondan dışarı çıkmasına (K⁺ efflux) neden olurlar. Buna karşılık serotonergic reseptörlerden 5HT₂, G proteini aracılığı ile K⁺ efflux'ını azaltarak, ya da hücre içi kalsiyum iyonlarının konsantrasyonunu artırarak etki eder.

c- N-methyl-D-aspartate-glutamate reseptörlerine karşı antagonist etkisi vardır. Bu nedenle konvülsiyonları önleyici özellik gösterir (Wong). Dextromethorphan'ın N-methyl-D-aspartate-glutamat reseptörüne bağlanmasıyla, bu reseptör kanallarından Ca^{++} çıkışı inhibisyona uğrar ve bu da iskemik olaylarda nöronların korunmasını sağlar (Steinberg).

Dextromethorphan alındıktan yarım saat kadar sonra etkisini gösterir. Kan düzeyi 2.5 saat sonra maksimale erişir; etkisi 3-6 saat kadar devam eder.

Dextromethorphan'ın P_{450} II DC (Debrisoquin hydroxylase) enzimine affinitesi çok yüksektir. İnsanların %10 kadarında genetik olarak bu enzimin aktivitesi düşük olduğundan, bu gibi kimselerde dextromethorphan yavaş yavaş metabolize olur ve etki süresi 24 saate kadar uzayabilir.

d- P_{450} IIID₆ aracılığıyla yapılan metabolizmaları, yarışmalı inhibisyona uğratır.

4-Toksisitesi:

Tedavi dozu, 2-5 yaş arasındaki çocuklarda günde 30 mg kadardır. Erişkin dozu günde 60-120 mg'dır. Alınan miktar 10 mg/kg'ı aşacak olursa nistagmus, ataksi, görme ve işitme halüsinasyonları, clumsiness gibi belirtiler ortaya çıkar. Ağır zehirlenmelerde solunum depresyonu, stupor ve koma oluşur. Bir olguda 500 mg ile ölüm meydana gelmiştir. Bebeklerde ve çok küçük çocuklarda 25 mg gibi küçük dozlarla bile ölüm olabilir.

5-Tedavi:

Bazan Naloxone 0.06-0.4 mg'lık dozlarda etkilidir(Schneider). Zehirlenenlere ilk tedbir olarak aktif kömür verilmelidir. Hastalar kusturulmamalıdır.

Kaynaklar:

- 1- Wong, E.H.F. and Kemp, J.A.: Sites for antagonism of N-methyl-d-aspartate receptor channel complex. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.,1991, 31:401-425
- 2- Warner, A.: Dextromethorphan. Am. Ass. Clin. Chem., 1993, 14(2):27-28
- 3- Sternbach, H.: The serotonin sendrome. Am. J. Psychiatry.,1991, 148:705-713

- 4- Glennon, R.A., Darmani, N.A. ve Martin, B.R.: Multiple populations of serotonin receptors may modulate the behavioral effects of serotonergic agents. *Life Sci.*, 1991, 48:2493-2498
- 5- Rivers, N.: Possible lethal reaction between Nardil and dextromethorphan. *Can. Med. Assoc. J.*, 1970, 103:85
- 6- Schneider, S.M., Michelson, E.A. ve Boucek, C.D.: Dextromethorphan poisoning reversed by naloxone. *Am. J. Emerg. Med.*, 1991, 9:237-238
- 7- Steinberg, G.K., Bell, T.E. ve Yenari, M.A.: Dose escalation safety and tolerance study of the N-methyl-D-aspartate antagonist dextromethorphan in neurosurgery patients. *J. Neurosurg.*, 1996, 84:860-866

Genel Anestezide Kullanılan Maddeler

Narkoz 1875 yılında Claude Bernard tarafından, canlı hücrelerin fonksiyonlarının ve özellikle hareket ve eksitabilite yeteneğinin, mitoz ve metabolizma faaliyetlerinin geçici olarak yavaşlatılması ve durdurulması şeklinde tarif edilmiştir. Narkoz sırasında özellikle ağrı hissi tamamen ortadan kalkar. Ayrıca şuur, volonter ve refleks hareketler kaybolur; kaslarda tonus kaybolur ve adeleler gevşer.

Narkozda, kullanılan maddenin anestezi etkisi yapması, fakat bulbustaki merkezleri etkilememesi gereken belirli bir konsantrasyonda kalması gerekir. Bu konsantrasyon ile, bulbustaki merkezleri paralyze ederek hayatı tehlike yaratan konsantrasyon arasındaki farka "narkoz genişliği" adı verilir.

Narkotik konsantrasyonun (Hc) hesaplanması:

$$Hc = K \times Ac$$

Hc= Narkotik maddenin kan konsantrasyonu

K= Narkotik maddenin erime koefficient'i

Ac= Alveol havasında narkotik maddenin konsantrasyonu

Örneğin Eter için "K" değeri 15'dir.

1-Nitrous oxide(NO₂; Dinitrogen monoxyde; Laughing gas; Azot protoxide): İnhalasyon anestezisinde kullanılır. Monitörize edilen hastalarda asfiksi ve hipoksi tehlikesi olmadığından emniyetle kullanılabilir. Ayrıca analjezik etkisi de vardır. NO₂ verilen hastalarda, gaz verilmesine son verilip O₂ ya da hava solutulan bir hastada, şuur bir kaç dakikada açılır. Narkoz için kullanılan NO₂ saf olmalıdır. Başka amaçlar için satılan NO₂ tüplerinin narkozda kullanılması çok sakıncalıdır. Zira bu gibi tüpler, çeşitli toksik maddeler içerebildiklerinden, ölüme kadar giden bozukluklara neden olabilirler.

NO₂ anestezisinde dikkate alınması gereken bir husus da şudur: NO₂ , azota oranla, kanda 30-35 defa daha fazla çözünür. Bu yüzden genişleyebilme özelliği olan yumuşak çeperli organlarda, örneğin barsaklarda şişme meydana gelir. Buna karşılık genişleyebilme imkanı olmayan bölgelerde hava basıncı artar. Bunun nedeni yüksek çözünürlüğü nedeniyle, azotun diffüzyon yönünün tersine, daha hızlı ve fazla miktarda NO₂'nin diffüzyona uğramasıdır. Bu yüzden, üstaki borusu genişlemeyen bir kısım olduğundan, orta kulakta basınç artarak kulak zarı yırtılabilir.

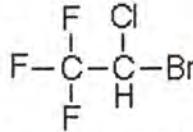
NO₂'nin kemik iliği üzerine de depresyon etkisi vardır; lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. Bunun nedeninin kobalaminin (B12 vitamini), NO₂ tarafından, etkisiz hale dönüştürülmesidir. Fakat bu gibi durumlar, NO₂ kullanımını alışkanlık haline getirenlerde görülür. Bu alışkanlığı olan kişilerde polinöropati de oluşabilir. Bu gibi durumlarda tedavi olarak B12 vitamini, folic asid ve methionin vermek yarar sağlar.

Anestezi için azot protoksid oranının en az %90 olması gerekir; asfiksiyi önlemek için buna %10 oranında oksijen katılması gerekir. O₂ konsantrasyonunun daha az olması halinde asfiksi tehlikesi vardır. Anemik hastalarda, özellikle hemoglobinin %35'in altına indiği durumlarda (%5-6 g Hb) siyanoz görülmeden asfiksi olması mümkündür.

Kronik olarak NO₂'ye maruz kalan kişilerde, örneğin diş çekimini NO₂ kullanarak gerçekleştiren diş tabiplerinde, B12 vitamini düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Bu gibi durumlarda, genellikle NO₂ miktarı 2000 ppm (3600 mg/m³) dolaylarındadır. Buna karşılık iş yerlerinde müsaade edilen sınır 50 ppm (90 mg/m³) tür.

Narkozda kullanılan NO₂+O₂ karışımında O₂ düzeyinin düşük olması asfiksi belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur ve kardiyak aritmiler, kasılma nöbetleri gibi araz görülür.

2-Halothan: Fluor, chlor ve Brom içeren gaz halinde bir anesteziik maddedir:

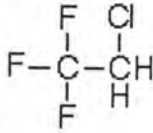


Halothan'ın ölüme neden olan miktarı 10 ml kadardır. Halotan narkozu sırasında meydana gelen ölüm oranı, diğer anesteziik maddelerle meydana gelen ölüm oranından yüksek değildir ve yaklaşık onbinde 1 kadardır.

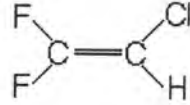
Halotan anestezisinden sonra karaciğer bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu bozukluklardan bir kısmı hafif olabilir; klinik bulgu yoktur. Sadece kan analizi ile ortaya çıkarılabilir ve GOT, GPT gibi enzimlerde yükselme gözlemlenebilir. Narkozdan kısa bir süre sonra transaminazlar normal değerlere düşer. Buna karşılık hastaların yaklaşık %0.01'inde çok ağır karaciğer nekrozu husule gelir. Bu gibi kimselerde yüksek oranda ölüm görülür. Hepatik nekroz olgularının önemli bir kısmında şişmanlık, daha önce bir kaç defa halotan narkozu verilmiş olması gibi faktörler bulunduğu gözlemlenir.

Karaciğer nekrozuna erkeklerde, kadınlara oranla %50 kadar daha az rastlanmaktadır.

Halotan insan organizmasında, karaciğerde cytochrome P₄₅₀ tarafından metabolize edilir. Bu sırada cytochrome P₄₅₀ oksitlenir; demiri Fe⁺⁺⁺ şekline geçer; halotandan da Br ayrılır. Böylece trifluorochloro ethane ve difluorochloro ethylene oluşur:



Trifluorochloroethane

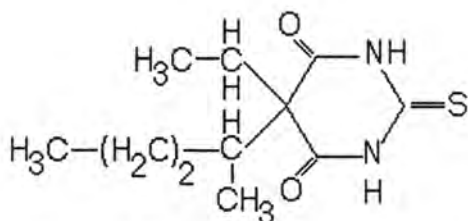


Difluorochloroethylene

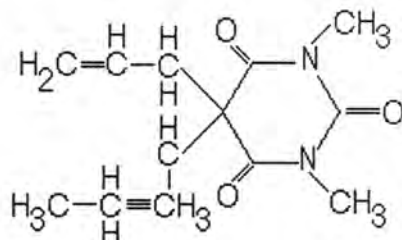
Oluşan bu iki madde, birer serbest radikal gibi davranarak hepatik toksisiteye neden olur.

Halotan'ın sudaki doymuş çözeltisi (10⁻² mol/L) farelerin karaciğer hücrelerinin mitokondri preparatlarına katılacak olursa, mitokondriler şişer ve bunların O₂ alımı çok azalır. Ortama serum albümin, ya da kelatlaştırıcı bir madde örneğin EDTA katılması ile mitokondrilerdeki şişme azalır. Bu etkinin, halothane'in Ca⁺⁺'un mitokondrilerin matriks proteinlerine bağlanmasını önlemesinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Halothane'in oksidatif fosforilasyon zincirinde elektron akışını etkilemediği, sadece ATP üretimini engellediği sanılmaktadır. Bu durum, normal kimselerde fazla bir etki yapmadığı halde, genetik bir bozukluk sonucu, bazı kimselerde kan basıncında düşme, nabız sayısında artma ve hipertermi şeklinde belirtilere neden olur; vücut ısı 42⁰-43⁰ C'a çıkabilir ve çok kere olay ölümle sonuçlanır.

3-Oxybarbiturate ve thiobarbiturate'lar:



Thiopental
(Thiobarbiturate)



Methohexital
(Oxybarbiturate)

Barbituratlar, nörotransmitterlerin reseptörlerinden pek çoğunu ve ayrıca ion kanallarını etkilerler. Myokardda depresyona neden olurlar. Bunların etkisiyle kan basıncı düşer; nabız artar.

1- Thiopental (Pentothal): Yarılanma zamanı 3-10 saattir. %75-90 oranında proteinlere bağlanır. Erişkinlerde hipnotik dozu 50-75 mg'dır ve etkisi 30 dakika sürer. Kanda, saptanan toksik düzeyi 14 µg/ml=%1.4 mg= 14 mg/L'dir. Fatal dozu erişkinde 1 g'dır. Sulfisoxazole, thiopental'in etkisini potansiyalize eder. Konvülsiyonların kontrolü için % 2.5'lik steril çözeltisi kullanılır. Maksimal dozu Kg başına 0.5 ml'dir. Damardan çok yavaş olarak verilmelidir. Solunum depresyonu oluşmaması için, yukarıda bildirilen doz aşılmamalıdır.

2- Methohexital (Brevital): Yarılanma zamanı 1-5 saat arasındadır. Hipnotik dozu erişkinlerde 50-120 mg arasındadır ve etkisi yaklaşık 30 dakika devam eder. %83 oranında proteinlere bağlanır. Erişkinlerde 1 g'lık miktarı ile ölüm meydana gelir. Toksik düzeyi 14 µg/ml dolaylarındadır.

Enflurane, Isoflurane, Sevoflurane gibi fluran türevleri olan ve inhalasyon anestezisinde kullanılan maddelerin, halothane'a oranla hepatotoksik etkileri, daha azdır. Bir fluran türevi olan methoxyflurane ise, metabolizması sonucunda F olduğu ve bu yüzden nefrotoksik etki gösterdiği gerekçeyle, artık kullanılmamaktadır.

3- Kloroform (CHCl₃) : Dansitesi 1.484'dür. İçerisine stabilizatör olarak bazan % 0.5-1 oranında ethanol katılır. Bu taktirde dansitesi 1.474-1.478 olur. Toksik dozu 10 ml= 14.840 g'dır. Kloroform buharları yüksek derecede ısıda bir zehirli gaz (harp gazı) olan phosgen haline dönüşür. Bu dönüşme zamanla, ışık etkisi ile de oluştuğundan kloroform renkli şişelerde saklanıp ışıktan korunmalıdır.

Kloroformun kandaki düzeyi %30-40 mg olduğunda derin bir anestezi oluşur; kan düzeyi %50 mg'ın üzerinde ise solunum arresti meydana gelir.

Kloroform kan basıncını önemli ölçüde düşürür, kalbin kontraktilesi azalır. Karaciğer üzerinde de toksik etkisi vardır.

4- Ether (di-ethyl-ether): Ether de kloroform gibi, ışık etkisi ile oksitlenir ve bir takım toksik etkili peroksitler oluşur. Narkoz etkisi için kan konsantrasyonunun %125 mg dolaylarında olması gerekir. Konsantrasyon % 160 mg düzeyine çıkarsa solunum arresti oluşur. Narkoz için, solunum havasındaki oranı %4 düzeyinde olmalıdır. Bu konsantrasyonda, yukarıda da belirtildiği gibi kan düzeyi %125 mg'a ulaşır ve anestezi meydana gelir. Solunum havasındaki konsantrasyonu %7 olacak olursa, solunum arresti ve ölüm olur.

Eterin organizmadan eliminasyonu için geçen süre yaklaşık 6 saat kadardır.

Eterin fatal dozu 30 ml'dir.

5- Ethyl chloride (C₂H₅Cl): 12.5°C'da buharlaşır, bundan dolayı, basmakla sprey haline geçebilecek durumlardaki tüplerde saklanır. Cilde püskürtüldüğünde, şiddetle buharlaşarak o bölgeyi soğutup lokal anestezi sağlar. Bu yüzden sporcuların travmatik ağrılı lezyonlarında, o bölgeye püskürtülerek kullanılır.

Bir şahsın burnu üzerine bir gaz bezi konup üzerine çok kısa bir süre ethyl chloride püskürtülürse yaklaşık 40 saniye kadar sonra, 1-2 dakika süren bir narkoz sağlanabilir. Ancak narkoz aralığının (narkoz genişliğinin) çok az oluşu yüzünden bu şekilde kullanımı hemen, hemen terkedilmiştir.

Yukarıda da belirtildiği gibi sadece lokal anestezi olarak yararlanılmaktadır.

Narkoz maddesi olarak terk edilmesinin bir nedeni de hasta narkozdan çıkarken kasılmalar olması ve eksitasyon meydana getirmesidir.

Anestezi dışında, sırf analjezi yapacak miktarının kullanılmasında bile onbinde bir oranında ölüm görülebilir.

Gaz halinde bulunan, ya da uçucu özelliği olan sıvı şeklindeki anesteziik maddelerin letal dozları:

Chloroform; halothane, methoxyflurane, fluroxene, enflurane : 10 ml;
Ether, divinyl ether: 50 ml

Gaz, ya da uçucu sıvı halinde bulunan anesteziik maddelerin ortak özellikleri önce serebral korteksi, daha sonra da medulla spinalisi etkilemeleri, aşırı dozlarda solunum depresyonuna ve hatta solunum arrestine sebep olmalarıdır. Bunlarla yapılan anestezi sırasında kanda oksijen basıncı azalıp, CO₂ basıncı artarsa ventriküler fibrilasyon oluşabilir. Ölenlerin otopsilerinde karaciğerde yağlanma ile birlikte, dejeneresans görülür.

Lokal Anestezikler

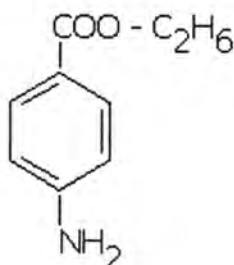
Yapıları:

Bir kısmının yapısında ester bağı, bir kısmında da amid bağı bulunur; bir kısmında ise bu bağların hiç biri bulunmamaktadır.

1-Ester bağı taşıyanlar:

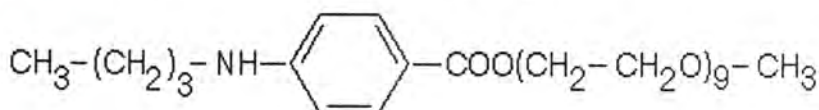
Benzocaine:

Diğer adları: Ethylaminobenzoate, 4-Amino benzoik asid ethyl ester, Anesthesin, Anesthone, Parathesin.

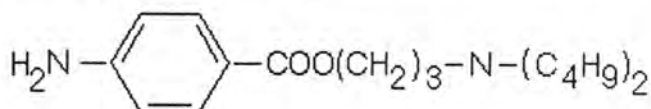


Benzonatate:

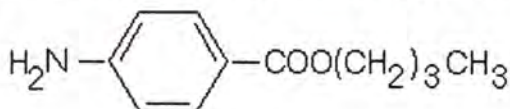
Diğer adları: Tessalon, Ventussin, Exanqit



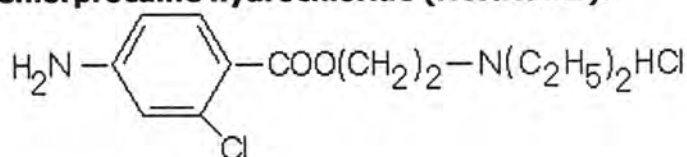
Butacaine (Butelline):



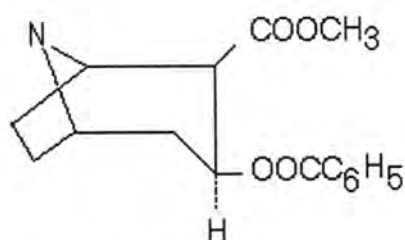
Butamben (Butesin, Butoform, Planoform, Scuriforme):



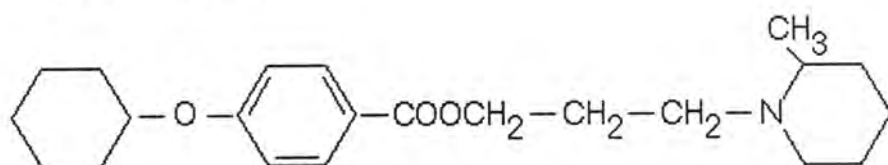
Chlorprocaine hydrochloride (Nesacaine):



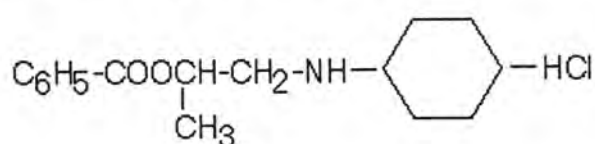
Cocaine:



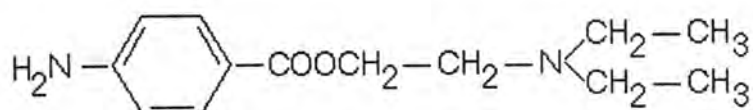
Cyclomethycaine:



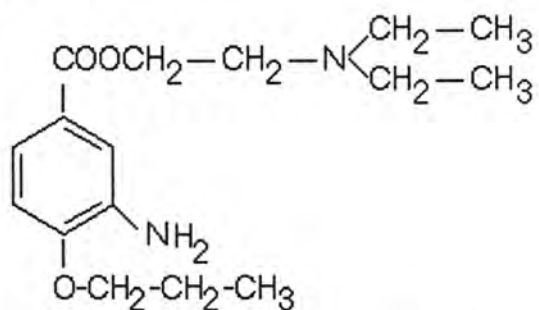
Hexylcaine hydrochloride:



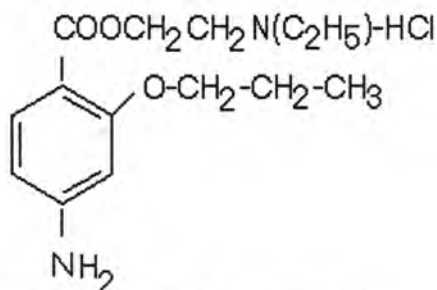
Procaine:



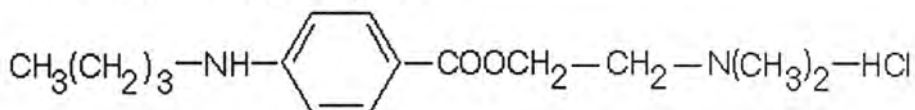
Proparacaine:



Propoxycaine Hydrochloride:

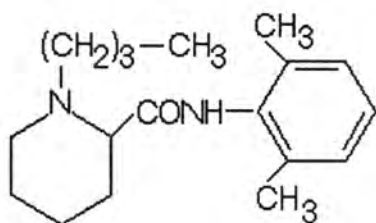


Tetracaine Hydrochloride:

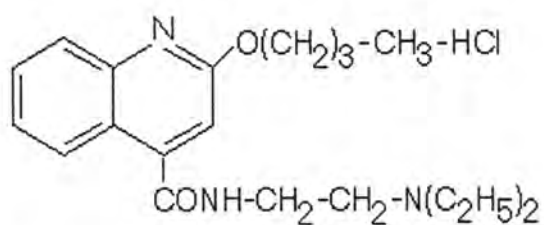


2-Amid bağı taşıyanlar:

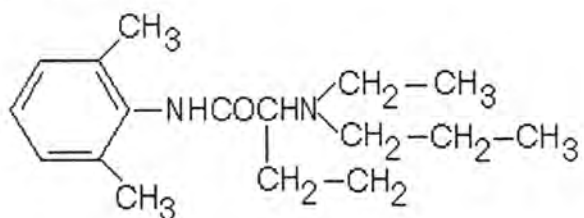
Bupivacaine:



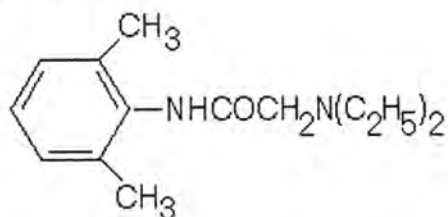
Dibucaine Hydrochloride:



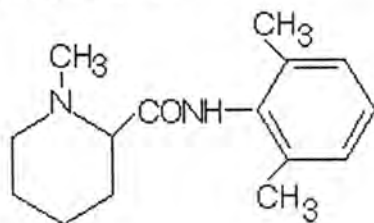
Etidocaine:

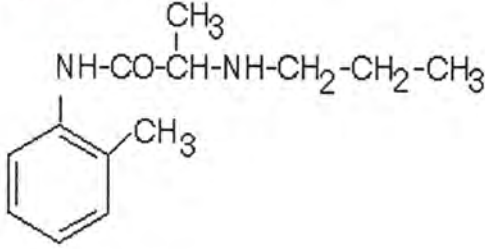
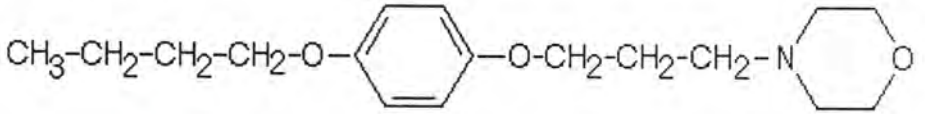


Lidocaine:



Mepivacaine:



Prilocaine:**3-Değişik yapıda olan:
Pramoxine:**

Etki mekanizmaları: Sinir impulslarının iletimi için Na^+ akımı gerekir; lokal anestezik maddeler sodyum kanallarına bağlanarak bu akışı engellerler. Tedavi dozlarında bu durum anestezik maddenin kullanıldığı alanda lokal olarak ağrı ve his duyusunu ortadan kaldırır. Yüksek dozlarda ise, kardiyovasküler sistem ve merkez sinir sisteminde toksik etkiler ortaya çıkar.

Etki süreleri ester bağı taşıyanlarda kısadır. Bunun nedeni, kolin esterase enziminin etkisi ile, kısa zamanda parçalanmalarıdır. Amid bağı taşıyanların yıkılımı ise karaciğerde olur ve zaman alır; bu yüzden de etkileri bir kaç saat devam eder. Adrenalin gibi vazokonstriktör bir maddenin katılması ile, etki süresi daha da uzar.

Amid bağı taşıyan lokal anesteziklerin yıkılımı, yukarıda belirtildiği gibi karaciğerde olduğundan, karaciğer yetmezliklerinde dikkatli kullanılmaları gerekir.

Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanların adli tıp açısından önemleri, intihar amacıyla kullanılan ilaçların başında yer almalarından kaynaklanmaktadır. Halen kullanılmakta olan trisiklik antidepresan ilaçlardan en önemlileri şunlardır: Amitriptyline (Elavil), Amoxapine, Desipramine (norpramine, Pertofrane), Doxepin (Sinequan), Cyclobenzaprine (Flexeril), Imipramin (Tofranil), Maprotilline, Nortriptyline (Aventyl), Protriptyline(Vivactil) ve Trimipramine (Surmontyl).

1- Etkileri ve toksisiteleri: Bu maddeler, özellikle, kardiovasküler sistemi ve merkezi sinir sistemini etkilerler. Tedavide kullanılan miktarlarla toksik dozları arasındaki aralık oldukça azdır. Günlük dozlarının yaklaşık on katının alınması ağır zehirlenmelere neden olabilir. Bunların etkisi ile parasempatik sistem blokaja uğrar(antikolinerjik etki) ve katekolaminlerin reuptake'i inhibisyona uğrar. Bu yüzden hipertansiyon ve taşikardi meydana gelir.

Periferde, α -adrenerjik blokaj oluşması vazodilatasyona neden olur. Ayrıca kalp kası hücrelerinin membranlarını etkileyerek kalp ritminde bozukluklar, PR, QRS ve QT aralıklarında uzama, sinusal taşikardiye (amoxapine hariç) sebep olur. Ayrıca ventriküler taşikardi ve fibrilasyon da oluşabilir. Aritmi ile birlikte bradikardi de gelişirse ölüm olasılığı artar. Hipotansiyon (vazodilatasyon sonucu) ve akciğer ödemi ortaya çıkabilir.

Gerek antikolinerjik etkisi, gerekse beyin ve merkezi sinir sisteminde noradrenalin ve serotonin reuptake'inin inhibisyona uğramasıyla kasılma nöbetleri ve koma ortaya çıkar.

Trisiklik antidepresanlar özet olarak solunum yetmezliğine, hipoksiye, bradikardiye veya taşikardiye, atrio-ventriküler blok'a, QRS kompleksinin uzamasına, hipotansiyona ya da hipertansiyona, stupor ve komaya, hipotermiye, ya da hipertermiye, kasılma nöbetlerine, diskineziye, gözlerde midriyazise, hiponatremiye sebep olurlar.

Bu ilaçların 10-30 mg/kg başına alınmaları ile ölüm olması mümkündür. Imipramine'in 0.25-1 gr'ı ile küçük çocuklarda, 500-750 mg'ı ile büyük çocuklarda ve 5g'ı ile yetişkinlerde ölüm meydana geldiği bildirilmiştir.

2-Tedavi:

1- Solunum desteği sağlanır.

2- Aritmiler 0.5 mg/kg/dakikalık dozda ve 5mg/kg'ı aşmayacak miktarda i.v. olarak phenytoin ile; kasılma nöbetleri diazepam ile (i.v. çok yavaş !) tedavi edilir.

3- Hipotansiyon (serum ve kan nakli ile) önlenir.

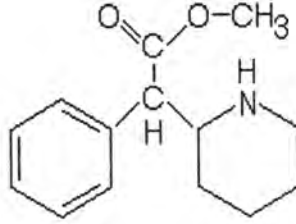
4- Zararlı ve birlikte verilmemesi gereken ilaçlar: Vazokonstriktör ilaçlar, quinidine, procainamide, propranolol, atropine, disopyramide, kortikosteroidler ve physostigmine (Eskiden yapıldı, fakat asistoli'ye ve kasılmalara neden olduğundan terk edilmiştir.)

5- Hipotansiyon ve laktik asidozu önlemek üzere 1-2 mEq/kg sodyum bikarbonat i.v. olarak verilir. Böylece kan pH'sı 7.45-7.55 arasında tutulur. Bu amaçla , bikarbonat tedavisi tekrarlanabilir.

Methylphenidate

1-Diğer adları: Ritalin, Aktilin, Centedrin, Methyl- α -phenyl-2-piperidine acetate

2-Formülü:



3-Etkisi ve kullanımı:

a- Merkez sinir sistemini, özellikle korteksi uyararak antidepresan etki gösterir. Bu etkisi kafeinden daha çok olmakla beraber amfetaminlerden azdır.

b- Narkolepsi tedavisinde ve çocuklardaki minimal beyin disfonksiyonunda, dikkat kusurlarında, hiperkinetik sendromda kullanılır. Ancak fiziksel bağımlılık yapma olasılığı nedeniyle kullanım alanı sınırlıdır.

c- Sedatiflerle, ya da barbitüratlarla meydana gelen zehirlenme olgularında da kullanılmaktadır.

4-Emilimi ve metabolizması:

Ağızdan alındıktan kısa bir süre sonra absorpsiyona uğrar. Ağızdan alınan 20 mg methylphenidate kanda yaklaşık 20 ng/ml'lik bir konsantrasyon sağlar. Verilen miktar 0.4 mg/kg olursa, emilim hızına bağlı olarak, kan konsantrasyonu, alımdan 1-3 saat sonra 10-60 ng/ml'ye erişir.

Alınan methylphenidate'in % 50'si 8 saat içinde idrarla atılır. Atılım 48 saat (2 gün) sonra % 90'a erişir. Metabolizma sırasında methylphenidate'in en büyük kısmı demetilizasyona uğrayarak ritalinik aside dönüşür; az bir kısmı da oxo-ritalinik asid ve p-hydroxyritalinik asid halinde atılır. Olduğu gibi atılan kısım ancak % 1 kadardır.

Plazmada yarılanma süresi 2-7 saat kadardır.

5-Toksosite:

Akut zehirlenme, yüksek dozda alınan methylphenidate'in neden olduğu merkezi sinir sisteminin aşırı uyarılması, bu nedenle sempatomimetik ve stimulan etki dolayısıyla meydana gelir.

Hastalarda ölümlle sonuçlanan aritmiler, sinusal taşikardi, konvülsiyonlar, solunum yetmezliği ve şok meydana gelir, midriyazis mevcuttur. Kardiyopulmoner arrest sonucu ölüm meydana gelebilir.

Minimal letal dozun erişkinde 200 mg kadar olduğu saptanmıştır.

6-Tedavi:

a- Konvülsiyonlar diazepam veya paraldehyde ile kontrol altına alınır.

b- Hasta kusturulur, mide yıkanır.

c- Aktif kömür verilir.

d- Taşiaritmiler propranolol (i.v. olarak 0.01-0.03 mg/kg) verilerek tedavi edilir.

e- Solunumun desteklenmesi için hastaya sun'ı solunum yaptırılır. Gerekirse oksijen verilir.

Uyku İlaçları ve Sedatifler

1-Zehirlenme belirtileri: İlk önce uyuklama hali görülür; bunu konfüzyon ve koma izler. Refleksler kaybolur. Kan basıncı düşer. Solunum yavaş ve yüzeyseldir. Siyanoz görülür. Bunlara ek olarak alınan depresan maddenin cinsine göre ayrıca şu belirtiler de ortaya çıkar.

Doriden (Glutethimide) alanlarda kan tablosunda bozukluklar (pansitopeni, ya da yalnız başına lökopeni veya trombositopeni), nistagmus, çift görme, larinkste spazm, beyin ödemi, konvülsiyonlar, serebellar tipte ataksi görülebilir; bazı kimselerde psikoz tablosu ortaya çıkar.

Kloral hidrat ile zehirlenenlerde aritmiler ve kollaps görülebilir.

Meprobamate alanlarda ciltte peteşiler ve ekimozlar, ödem, kollaps ve kardiyak arrest meydana gelebilir.

Noludar alanlarda başdönmesi, lökopeni görülebilir.

Tegretol (carbamazepine) ile zehirlenenlerde agranülositoz, aplastik anemi, ağır hepatit ve sarılık, idrar retansiyonu, kalp yetmezliği, lenste opasite ve kan basıncının yükselmesi sayılabilir.

Diphenylhydantoin (Phenytoin) alanlarda agranülositoz, aplastik anemi, adenopatiler, karaciğer ve böbrek harabiyeti, kalp ritminde bozukluklar, tremor, psikoz tablosu, diş etlerinin şişmesi görülebilir.

Bir Mephentyoin bileşiği olan Mesantoin ile zehirlenenlerde aplastik anemi, ya da hemolitik anemi oluşabilir.

Ethotoin zehirlenmelerinde bulantı, kusma ve diare ile birlikte deri döküntüleri ve adenopatiler görülebilir.

Phensuximide zehirlenmelerinde böbrek bozuklukları, hatta nefroz oluşabilir.

Paramethadione ve Trimethadione zehirlenmelerinde agranülositoz, böbrek bozuklukları, fotofobi ve görme bozuklukları ortaya çıkabilir.

Bu maddelerle zehirlenenlerde komanın devam süresi, alınan maddenin cins ve miktarına bağlı olmak üzere 1-7 gün arasında değişir. Bu sırada hastalarda akciğer ödemeine bağlı belirtiler, aspirasyon pnömonisi, ateletaziler görülebilir. Asidoz oluşur. Bunun nedeni solunumun depresyona uğraması sonucunda CO₂'in birikime uğramasıdır.

Tablo 6: Depresan Maddelerin Öldürücü Miktarları

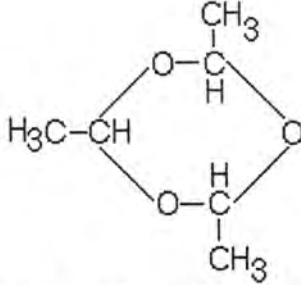
İlacın Adı	Öldürücü Miktar
Kloral Hidrat	1.5-2 gram
Nonbarbitürat antidepressanlar, Antiepileptikler	6-30 gram
Allobarbital, Aprobarbital, Barbital, Butobarbital, Heptabarbital, Hexobarbital, Mephobarbital, Methabarbital, Probarbital, Secobarbital, Talbutal	2 gram
Amobarbital, Luminal	1.5 gram
Nembutal, Methohexital, Thiamylal, Pentothal	1 gram

2- Tedavi:

- 1- Hastanın solunumu düzenlenir; gerekirse endotrakeal tüp kullanılır. Kan oksijen düzeyinin yüksek ve CO₂ düzeyinin düşük olması sağlanır.
- 2- Aritmi varsa propranolol, ya da procainamide verilerek düzeltilir.
- 3- Mide yıkanır
- 4- Analeptikler ve amfetaminler, ağır komplikasyonlara (kalp yetmezliği, aritmi, konvülsionlar ve böbrek yetmezliği) neden olabileceğinden, kesinlikle kullanılmamalıdır.

Paraldehyde ve Acetaldehyde

1- Formülü:



Acetaldehyde'in 3 molünün halkalanmasıyla oluşmuştur. Türk kodeksine göre maksimum dozu: pro dosi 5 g; pro die 10 g'dır.

2- Etkileri ve toksisitesi: Günümüzde paraldehyde' in tıp, alanındaki kullanımı çok azalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde artık kullanılmamaktadır.

Eskiden, başlıca sedasyon oluşturma, uyku verme, konvülsionları tedavi etme ve anestezi amacı ile kullanılmıştır.

Oral yoldan alınan paraldehyde 30-60 dakika sonra kanda maksimum düzeye erişir. Buna karşılık rektal yoldan lavman şeklinde verilen paraldehyde'in maksimum düzeye erişmesi için yaklaşık 2-3 saat geçmesi gerekir.

Acetaldehyde muharriş bir maddedir. Buharlarına maruz kalan kişilerde deride kızartı mukozalarda ileri derecede tahriş, öksürük nöbetleri ve uykuya meyil meydana gelir. Etki uzun süre devam edecek olursa, narkoz ve akciğer ödemine neden olur. Paraldehyde, metabolizma sırasında acetaldehyde'e dönüştüğünden, metabolik asidoza da neden olur.

Paraldehyde dayanıksız bir maddedir. Işık, ısı ve havanın etkisi ile bozularak acetaldehyde'e dönüşür. Bu yüzden renkli ve ağzı sıkı kapanan şişelerde, karanlıkta ve 25°C'ı aşmayan sıcaklıkta saklanmalıdır. Aksi taktirde bozularak acetaldehyde'e dönüşür. Bu şekilde bozulmuş paraldehyde tedavide kullanılacak olursa zehirlenmeye, hatta ölüme bile yol açabilir. Plastik maddeleri etkilediğinden cam şişelerde saklanmalıdır.

Paraldehyde merkez sinir sisteminde depresyon meydana getirir. Fakat, hemen, hemen solunum depresyonu yapmaz. Ancak mukozaları (rektal kullanımda barsak mukozasını) şiddetli tahrişe uğratar.

Paraldehyde kasılma nöbetlerini tedavi amacıyla ağız yolundan 5 ml'lik miktarda ve sulandırılarak kullanılır. 10 g ile (ihtiyatla verilmeli) genel

anestezi sağlanır. 5 g'lık miktarı I.M. verilebilir. I.V. kullanımda 0.1-0.2 ml/kg'lık dozlarda kullanılır. Yukarda da anlatıldığı gibi plastiği bozduğundan ve plastiğe temasla kendisi de bozulacağından ancak camdan yapılmış enjektörlerle kullanılabilir. İntravenöz yapılacak yerde arter içine enjekte edilen paraldehyde nedeniyle arteriyel ve venöz tromboz oluştuğu bildirilmiştir (Gooch).

Ağız yoluyla alınan 25 ml, ya da rektal yoldan verilen 12 ml paraldehyde ölüme neden olabilir. Nadiren, ağız yolu ile verilen 10 ml'lik paraldehyde miktarı ile ölüm olabildiği bildirilmiştir. Paraldehyde hiç bir zaman depresyon yapıcı ilaçlarla, ya da alkolle birlikte kullanılmamalıdır. Serumda %20 mg'lık paraldehyde düzeyi ile sedatif tedavi edici etki görölür. Daha yüksek kan düzeyleri ve özellikle %50 mg'lık kan değerleri öldürücü olabilir.

3- Tedavi: Paraldehyde ve acetaldehyde zehirlenmelerinde hastaya solunum desteği sağlanmalı, diğer belirtiler(akciğer ödemi, koma ve asidoz) semptomatik olarak, gereken şekilde tedavi edilmelidir. Gerektiğinde hasta kusturulmalı, midesi yıkanmalı ve aktif kömür verilmelidir.

4- Kaynak:

1- Gooch, V.M. et al: Clin Toxicol, 1979, 15:39

Amfetamin ve Türevleri

Etkileri: Amfetaminler merkezi sinir sistemini uyararak sempatik sistem üzerine etki ederler. α ve β adrenerjik reseptörleri stimüle ederler.

Bunun sonucunda

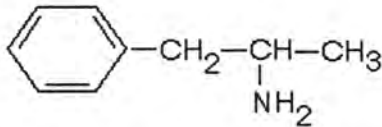
- a- Katekolaminlerin periferde salgılanması artar,
- b- Monoamin oksidaz enzimi inhibisyona uğrar,
- c- Katekolaminlerin nöronlar tarafından geri alımı (reuptake) inhibisyona uğrar.

Bu nedenlerle katekolaminlerin periferik etkisinde büyük artış sağlamış olur. Öte yandan bazı amfetaminler (fenfluramine ve dexdenfluramine) bu etkilere ilave olarak serotoninin salgılanmasını arttırırlar ve nöronlar tarafından geri alınımını da engellerler.

Amfetaminler mide ve barsaklardan hızla emilime uğrarlar. Dağılım hacimleri (volume of distribution) oldukça büyüktür (3-3,3 L/kg). Emilimden sonra en çok beyin, karaciğer ve böbreklerde bulunurlar. Karaciğerde en büyük kısmıyla metabolize olarak hidroksilasyona uğrarlar. Geri kalan kısım böbreklerden, değişime uğramadan, idrarla atılır. İdrarın asid reaksiyonlu olması atılımı hızlandırır.

1- Diğer adları: ($\pm$) - α - Methylbenzeneethanamine, dl- α -methylphenethylamine, 1-phenyl-2-aminopropane, (phenylisopropyl) amine, β -aminopropylbenzene, Actedron, adipan, isomyn, elastonon, benzedrin

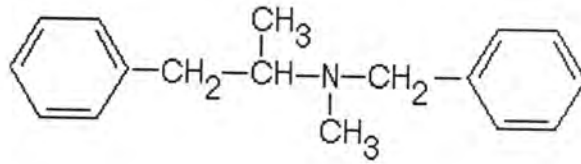
2- Formülü:



3- Kullanımı: Merkezi sinir sisteminin uyarılması gereken durumlar, iştah kesici (anoreksik) olarak zayıflama kürlerinde, narkolepside, çocuklardaki dikkat bozukluklarında kullanılır. Eskiden geceleri ders çalışan ve sınava hazırlanan öğrenciler tarafından çok kullanılırdı. Fakat daha sonra bağımlılık yaptıkları anlaşıldığından Bakanlar kurulu kararı ile T.C.K.'nın 303. maddesi kapsamına alınmışlardır. Ancak belirli miktarlarda kırmızı reçete ile satılabilirler. Bazı amfetamin türevleri afrodizyak olarak da kullanılmaktadır.

4- Bileşikleri ve türevleri:

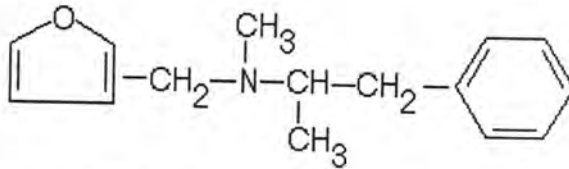
a- Benzphetamine: (N-benzil-N- α -dimethyl-phenethylamine)



İştah kesici olarak kullanılır. Erişkin dozu günde 25-50mgdır.

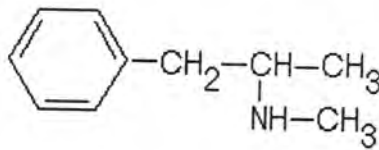
b- Dextroamphetamine sulfate: (Obesedrine, Dadex, Maxiton vb.) Merkezi sinir sistemi uyarıcısı ve iştah kesici olarak, ayrıca narkolepside ve hiperaktif çocukların tedavisinde kullanılır. Erişkin dozu günde 5-15 mg arasındadır.

c- Furfurymethylamphetamine:



Anoreksik olarak kullanılır.

d- Methamphetamine.



Hidrochlorid tuzu, speed, Desoxyn, DOE, Crank, Efroxine, Methedrine, Pervitin ve bazı başka spesialiteler halinde bulunur ve iştah kesici olarak kullanılır. Narkolepsi ve hiperaktif çocukların tedavisinde de kullanılmaktadır. Günlük erişkin dozu 5-15 mg dır.

e- MDMA: Ecstasy (Methylenedioxymethamphetamine). Fare beyinlerinde yapılan araştırmalarda, sinaptozomlardan serotonin salgılatığı anlaşılan halusinojen bir maddedir.

5- Toksik etkileri: Amfetaminlerin toksik dozları tedavi dozlarının üst sınırından pek az fazladır. Ayrıca bunlara karşı kısa sürede tolerans oluşur. Genellikle kilo başına 1mg veya daha fazla alındıklarında hayati tehlike yaratacak düzeyde zehirlenmeye sebep olurlar. Amfetamin bağımlılığı olanlarda i.v. olarak uzun süre kullanmakla sistemik nekrotizan vaskülitis oluşur.

6- Klinik bulgular: Amfetamin doz aşımında belirtiler, genellikle 30-60 dakika içinde ortaya çıkar. Zehirlenenlerde bulantı, kusma, ishal gibi belirtiler ve abdominal kramplar oluşur. Ayrıca aşırı terleme, titreme, kaslarda fasikülasyonlar, hipertansiyon, taşikardi, gözlerde midriyazis, hiperaktivite, öfori, huzursuzluk, ajitasyon, epileptiform nöbetler, kalpte infarktüse kadar varan iskemi, delirium ve koma görülebilir. Hipertermi, rabdomiyoliz, miyoglobüri ve buna bağlı böbrek bozuklukları ve beyin kanaması da oluşabilir.

Fenfluramine ya da dexfenfluramine'in phenterminle birlikte bulunduğu Fen-phen adlı spasyalitenin birkaç aydan daha uzun süre kullanımının karsinoid sendromunkine benzer bir şekilde fibrotik kalp kapakçıkları hastalığına ve pulmoner hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir.

7- Tedavi: Amfetamin ve türevleriyle meydana gelen zehirlenmelerde kullanılabilecek spesifik bir antidot mevcut değildir. Toksik belirtilere göre semptomatik tedavi yapılmalıdır. Koma halindeki hastalarda oksijen verilmelidir. Solunum depresyonu varsa 0.4 mg naloxone i.v veya i.m olarak verilir; 1-2 dakikada cevap alınmazsa 2 mg i.v olarak yapılır. Hipertansiyon varsa phentolamin uygulanır. Bu amaçla erişkinlerde i.v olarak 1-5 mg verilir. Çocuklar için doz 0.02-0.1 mg/kg'dır. Hipertermi varsa vücut, dışarıdan tülbent ya da süngerle, soğuk su tatbik edilerek soğutulur. Taşiaritmi varsa kg başına 0.01-0.03 mg i.v olarak verilir. Koroner arterlerde spazm varsa dilaltından 0.15-0.6 mg nitrogliserin veya ağızdan 10-20 mg nifedipin verilir.

Arabistan yarımadasında ve kuzeydoğu Afrikada yetişen Catha Edulis adlı bitkinin yapraklarında amfetamine benzer bir madde bulunur. Cathinone adlı bu madde (5)-2-Amino-1-phenyl-1propanone bileşimindedir.

8- Kaynaklar:

- 1- Gary, N.E ve Saidi, P. : Metamfetamin intoxication. Am. J. Med. 64:537.1978
- 2- Linden, C.H. et al: Amphetamines. Top. Emerg. Med. 7:18.1985

İnsektisidler

I- Halobenzen türevleri: (Chlor'lu hidrokarbonlar)

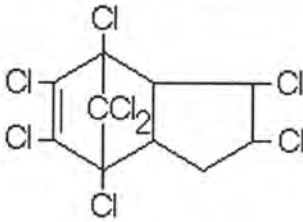
A-İnsektisid olarak kullanılmakta olan organik chlor bileşikleri:

1-Hexachlorobenzene: Yalnızca γ izomeri kullanılmaktadır(Lindane).

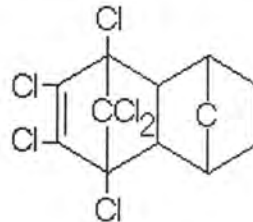
2- Klorlu terpen bileşikleri: Toxaphen gibi

3- Poliklorlu siklodien bileşikleri: Chlordane, heptachlor, aldrin gibi. Aldrin ve heptachlor oksidasyona uğradıklarında, sırasıyla, dieldrin ve heptachlor epoxide'e dönüşür.

4- DDT grubu: Alkalilerin , ya da yüksek temperaturün (108,5 °C ve yukarısı) etkisi ile chlor atomlarını kaybederler. Buna karşılık asitlere ve oksidan maddelerin etkisine karşı dayanıklıdır. İnsanda metabolizma sonucu, chlor atomlarını kaybederler. Bu gruptan halen kullanılanların başlıcaları metoxycychlor ve dicofol'dur.



Chlordane



Aldrin

B-Toksisiteleri: Halojenli benzen türevleri özellikle beyin üzerine zehirli etki yapan ve sinir impulslarının iletimini bozan nörotoksinlerdir. Başlıca etkileri: Alındıktan 30-60 dakika sonra bulantı ve kusma başlar. Tremor ve konvülsionlar, dilde ve dudaklarda uyuşma, davranış bozuklukları, merkezi solunum depresyonu ve istemsiz kas hareketleri, ataksi ortaya çıkar. Klorlu insektisidler myokardın katekolaminlere karşı duyarlılığını artırırlar, bu yüzden aritmiler meydana gelir.

Suda çözünmedikleri ve yağda eridikleri için zehirlenmelerde, şahıs ölmemiş ise, klorlu insektisidin idrarla atılımı aylarca sürebilir.

Chlorlu insektisidlerden olan ölümlerde karaciğer nekrozu, tubuluslarda hyalen dejeneressans, beyin ve sürrenallerde histolojik bozukluklar, peteşial kanamalar, akciğerlerde ödem görülür.

Chlorlu insektisidlerden toxaphen'in 2 g'ının ölüme neden olduğu saptanmıştır.

Polisiklik chlorlu insektisidlerin (Chlordane, heptachlor, aldrin, dieldrin, endrin, mirex, thiodan, chlordecone v.b.) etkisi ile tremor ve konvülsionlar, akciğerlerde, beyinde ve böbreklerde konjesyon, ödem, peteşial kanamalar oluşur.

Tablo 7: Bazı Klorlu İnsektisidlerin Toksik Miktarları

LD ₅₀ =500 mg/kg altında olanlar	LD ₅₀ =500 mg-1g/kg'in arasında olanlar	LD ₅₀ =1-5 g/kg'in arasında olanlar	LD ₅₀ =5-10 g/kg'in arasında olanlar
Acifluorfen	Chlorfenethol	Acaralate	Baygon
Actril	Chlorfenilpropil-methyl	Acarol	Bravo
Aldrin	Chlorobenzilate	Alsistin	Bromazil
Bantrol	Chlormethyl-p- chlorophenilsulfon	Amiben	Chlormetoxynil
Blazer	Chlorfenethol	Banvel	Chlorotalonil
Chlorbenside	Dimite	Barnon	Chlorotoluron
Chlordane	DMC	Bidisin	Daconil
Chlordimeform	Mitran	Bromopropylate	Fthlide
DDT	Garlon	Chloranil	Fusarex
Dicofol	Quicron	Chlorfenson	İmazalil
Dieldrin	Triclopyr	Chlorflurenol	Perthane
Endrin		Chlorol PC	Plifenate
Fenvalerate		Chloroxuron	Rabcide
Galecron		Chlorprophan	Tedilon
Ioxynil		Chlorpropylate	Tetradifon
Keithane		Chlorsulfuron	Tetrasul
Lindan		Clofentezine	
Toxaphene		Clopyralid	
		Cobra	
		Dactal	
		DCNA	
		DDD	
		Dicamba	
		Dichloran	
		Diflubenzuron	
		Dimilin	
		Dimit	
		Endosulfan	
		Ethychlozat	
		Ethychlozate	
		Fenarimol	
		Fenson	
		Figaron	

		Flamprop-methyl Flex Flutriafol Fomesan Lactofen Mataven Metoxychlor Mitotane Ovatran Ovex p-Chlorophenyl- benzenesulfonate Rothane Rubigan Spergon Suflix B.W. TDE Tenoran Triflumuron	
--	--	---	--

Tablo'da klorlu insektisidlerin toksik dozları hakkında fikir sahibi olabilmek için, bunlar kabaca 4 grupta toplanmıştır. Örneğin LD₅₀ değeri 500 mg/kg'ın altında olan Actril, Bantrol ve Ioxynil'in kg başına LD₅₀ değeri 100 mg, Fenvalerat'ın 450 mg, Chlordimeform ve Galecron'un 200 mg'dır. Ancak yaklaşık toksik dozların hesaplanmasında gruplardaki genel miktar ($\approx$ 500 mg) kullanmak bize büyük kolaylık sağlayacaktır.

Erişkin bir kimsede, 3.5 g Lindane (γ -hekzaklorobenzen) alınması çok tehlikelidir; 10-30 g arasında Lindane alınmasıyla da ölüm meydana gelir. Şahsın 60-70 kg arasında olduğu düşünülecek olursa, 60 kg ağırlığındaki bir kimsede Kg başına 165-500 mg'ın ve 70 kg ağırlığındaki kimsede 140-430 mg'ın öldürücü olduğu anlaşılır. O halde Lindan'ı LD₅₀'si 500 mg/kg'ın altında olan insektisidler grubuna almak yerinde olacaktır.

C- Tedavi: Chlorlu insektisidlerin spesifik bir antidotu yoktur. Asetil kolin esterazı inhibisyona uğratmadıklarından, atropin kullanımı yarar sağlamaz.

a- Mide yıkanır ve aktif kömür verilir. Hasta kusturulmamalıdır, zira kasılma nöbetlerinin meydana gelmesine sebep olabilir.

b- Hasta yoğun bakım tedavisine alınmalıdır.

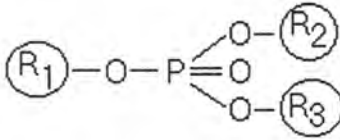
c- Ortaya çıkabilen solunum depresyonu, kasılma nöbetleri, aritmi ve koma gibi hususlar gerektiği şekilde tedavi edilmelidir.

d- Cholestramine reçinesi olan Questran verilmesi atılımı artırabilir.

II- Cholinesterase inhibitörü olan insektisidler

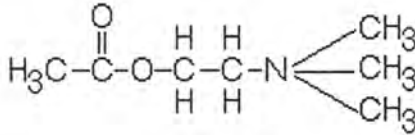
1- Organofosfat bileşiminde olanlar:

Genel formülleri:



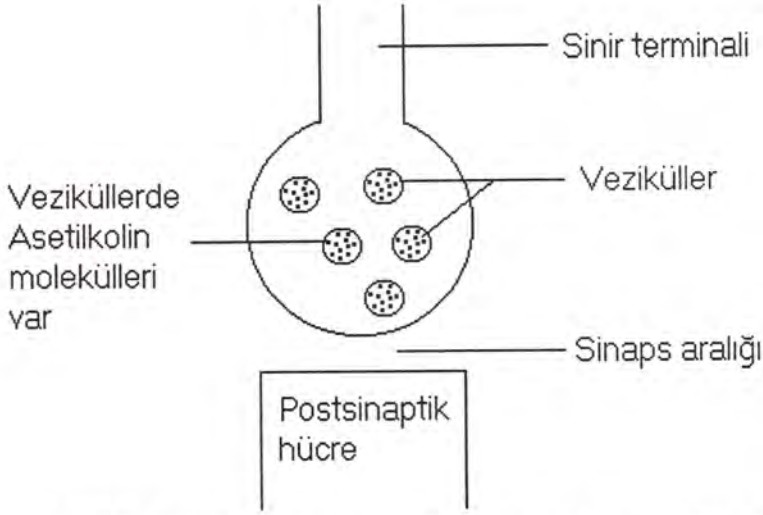
R1, R2, ve R3 ile gösterilen yerlere çeşitli gruplar gelerek farklı organik fosfat içeren insektisidler oluşur.

Etkileri ve toksisiteleri: Cholin esterase ve pseudo cholin esterase enzimlerini inhibe ederek asetilkolinin parçalanmasını önlerler. Bilindiği gibi, asetilkolin pre ve postganglionik parasempatik sinapsların, sempatik preganglionik sinapsların ve nöromusküler plağın nörotransmitter maddesidir.



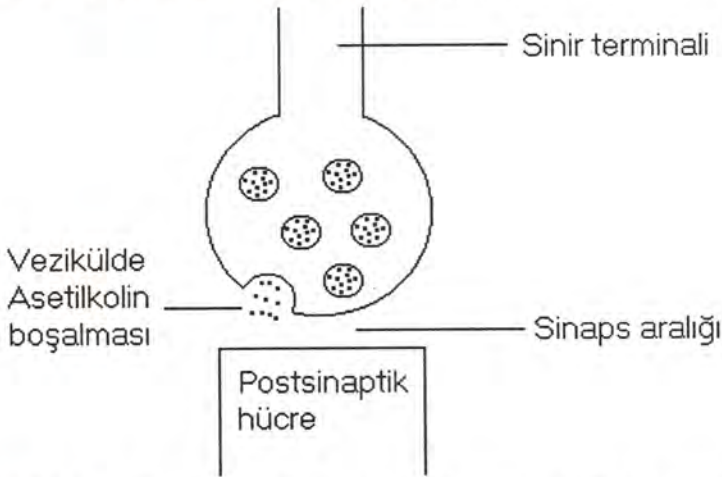
Asetilkolin

Motor sinir uçları bir aksiyon potansiyeli ile uyarıldıkları zaman, sinirin terminal kısmında bulunan veziküllerdeki asetilkolinin belli bir kısmı, eksositoz yoluyla, sinaps aralığına geçer ve postsinaptik hücrenin membranına bağlanır.



Şekil 7: Asetilkolin içeren veziküllerin sinir terminalindeki durumları.

Şekil 8'de görüldüğü gibi sinir terminalindeki veziküllerin içinde, noktalar halinde gösterilen asetilkolin molekülleri bulunmaktadır. Sinir terminalinde oluşan bir aksiyon potansiyeli sonucunda veziküller sinaps aralığına gelerek içerdikleri asetilkolini sinaps aralığına boşaltırlar.



Şekil 8: Eksositoz ile asetilkolin moleküllerinin sinaps aralığına boşaltılması

Sinaps aralığına boşalan asetilkolin postsinaptik hücrede bulunan reseptörlere bağlanır ve reseptörler aktiflenmiş olur. Bu da K^{+} , Na^{+} ve Ca^{++} iyonlarının akışını değiştirerek postsinaptik hücre membranında aksiyon potansiyelinin artışına neden olur. Bu artışın devamlılığını engellemek için asetilkolin, kolin esterase enzimi tarafından derhal asetil CoA ve kolin'e parçalanır.

Organofosfat ya da karbamat yapılı insektisidler asetilkolin esterase enziminin aktif kısmına bağlanırlar. Bu bağlanma sonucunda enzim aktivitesini kaybettiğinden asetilkolin parçalanamaz ve etkisi devam eder. Organofosfatlar enzime daha kuvvetle bağlandıklarından dolayı, zehirlenme etkileri, karbamatlara oranla, daha kuvvetlidir. Bu yüzden organik fosforlu insektisid zehirlenmesinde enzimin yeniden aktifleşebilmesi için haftalarca süre geçmesi gerekir. (O'Brien, Rotenberg). Spesifik antidot kullanımı (Atropin, pralidoxime=2PAM) bu süreyi azaltır (Willems). Karbamat zehirlenmelerinde ise enzimin regenerere olması için 1-2 gün geçmesi yeterlidir; bu süre içinde antidot kullanılışı regenerasyon süresini daha da kısaltır. Bunlardan anlaşılacağı üzere organofosfat zehirlenmelerinde, hastada iyilik belirtileri görülür görülmez tedavinin kesilmesi, ya da hastanın hastaneden taburcu edilmesi fevkalade yanlış ve tehlikelidir.

Organik fosfat bileşikleri, yapılarının farklılığından kaynaklanan etki farkları gösterirler. Bu farklılıklar, öncelikle, asetilkoline bağlanma kuvveti, yağda çözünme özelliği, organik fosfat bileşiğini metabolizma ürünlerini toksik etkisi olup olmaması, vücuda girdiği yol (deri, ağız yolu, solunum yolu, enjeksiyon) vb. gibi pek çok faktörden kaynaklanır.

Organik fosfat bileşiği olan insektisidlerin etkisi, deriden absorpsiyon yoluyla alınırlarsa, daha geç başlar. Fakat ağız ve solunum yolu ile alındıkları takdirde zehirlenme belirtileri bir kaç dakika içinde başlar. Organik fosfat bileşiği yağda çözünen türden ise, ya da orijinal bileşik fazla toksik olmayıp metabolizma ürünü aktif ise zehirlenmeye ait semptomlar geç başlar oldukça uzun bir süre sonra ortaya çıkar.

Organik fosfat bileşiklerinin başlıca etkileri, kolin esterase inhibisyonuna bağlı olmak üzere şunlardır:

a-Muscarinik etkiler: Saliva akışı artar, ağızdan köpüklü ifrazat gelir. Diaphoresis (aşırı terleme) görülür. Poliüri, diyare, bulantı ve kusmalar başlar. Bronş salgısının artmasına karşın bronkospazm vardır. Göz bebekleri küçülür(miyozis).

b-Nikotinik etkiler: Kaslarda fasciculasyonlar, diafragma ve diğer kaslarda zafiyet, sonunda kaslarda felç ve solunum yetmezliği gibi belirtiler ortaya çıkar.

c-Merkez sinir sistemi belirtileri: Huzursuzluk, tremorlar, konfüzyon, geveleyerek konuşma, psikoz, deliryum ve kasılma nöbetleri görülür. Solunum merkezi depresyonu ve diafragma felci ile sonunda ölüm meydana gelir.

Hastanın durumu ağırlaştıkça göz bebeklerinde miyozis durumunun kaybolmaya başlaması, hatta midriyazis(göz bebeklerinde büyüme) görülmesi mümkündür. Bu belirtileri daima dikkate almak gerekir (Tafari).

Tedavi:

1- Solunum desteği sağlanır. Hasta yoğun bakım tedavisine alınır ve cholinesterase aktivitesi normal düzeye yaklaşıncaya kadar gözlem altında tutulur.

2- Atropine tedavisi yapılır(0.05 mg/kg veya 1-2 mg ile başlanır ve semtomlar gerileyene kadar her 10 dakikada bir tekrarlanır.)

3- Pralidoxime(2PAM) uygulanır.

Asetilkolin esteraz enziminin regenerasyonunu sağlar. 20-40 mg/kg veya 1-2 gram serum fizyolojik içinde i.v. olarak damla, damla verilir. Aynı doz, gerektiğinde 1-2 saat sonra tekrarlanabilir

Atropin ve pralidoxime'in birlikte kullanımı, etkilerini potansiyalize ettiğinden dolayı daha uygundur.

4- Diazepam: Yukarıdaki tedavilere eklenmesi yaşama şansını arttırmaktadır.

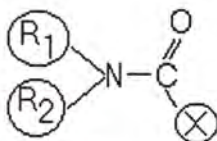
Tablo 8: Organik Fosfat İçeren İnsektisidler

LD50=50 mg/kg'in altında olanlar	LD50=50-150 mg- /kg arasında olanlar	LD50=150-500 mg/kg arasında olanlar	LD50=500 mg/kg üzerinde olanlar
Agritox	Acethion	Afugan	Abate
Amaze	Akton	Agrothion	Acephate
Azinphos-methyl	Amidithion	Aflix	Aliette
Azodrin	Bayrusil	Anthio	Aspon
Baytex	Bolstar	Avirosan	Basta
Bidrin	Bomophos-ethyl	Bensulid	Bromphos
Birlan	Ciodrin	Betasan	Baythion C
Bladafume	Crotoxyphos	Cidial	Chlorphoxim
Bomyl	DDVP	Cythioate	Chrufomate
Celathion	Dichlorvos	Chlorphonium	Cyanophos
Charbophenethion	Diazinon	Curacron	2,4 DEP
Chlorfenvinphos	Ekatin	Cyflée	Dimet

Chlormephos	Ethoprop	DEF	Ditalimhos
Chlorpyrifos	Folimat	Dipterex	Efosite
Chlorthiophos	Heptenophos	Dibrom	Etrimphos
Co-Ral	Hosdan	Dichlofentoin	Falone
Coroxon	Hostathion	Dylox	Fosetyl
Coumaphos	Hostaquick	Dimethoate	Fosamine
Counter	Isothioate	Edifenphos	Jodfenphos
Cyanofenphos	Isoxathion	EPBP	Kremite
Cyolane	Karphos	Ethoate-methyl	Idonphos
Dasanit	Methyldathion	Fitios	Nuvanol,N
Delnav	Metasystox-R	Fenitrothion	Gardona
Demeton	Metasystox-S	Folithion	Malathion
Dialifor	Mocap	Formothion	Ofunack
Dicrotophos	Methyldemeton	Imidan	Phoxim
Dimecron	Murfotox	IBP	Plondrel
			Primiphos-methyl
Dimefox	Nexagen	Kitazin	Prothiophos
Dioxation	Omethoate	Korlan	Pyridaphention
Disulfotan	Phosalone	Ronnel	Rabon
Disyston-S	Phosvel	Phencapton	Ruelene
Dyfonate	Primiphos-ethyl	Phentoate	Temophos
EPN	Primicid	Papthion	Tokuthion
Ethion	Propetamphos	Phosfon	
Fac	Quinalphos	Phosmet	
Famfos	Leptophos	Profenopos	
Famphur	Salithion	Pyrazophos	
Fenamiphos	Sulprofos	S-Sevin	
Fenofos	Supracide	Trichlorfon	
Fenophosphon	Safrothin		
Fensulfothion	Thiometon		
Fention	Triazophos		
Folex	Vamidothion		
Folithion	Zalone		
Fonofos			
Fostietan			
Fostion			
Guthion			
Isazophos			
isofluorphate			

Isopestox			
Isofenphos			
Mecarbam			
Mephosfolan			
Merphos			
Metacid			
Methamidophos			
Methamidophos			
Methidation			
Methylparathion			
Mevinphos			
Mipafox			
Miral			
Monitor			
Monocrotophos			
Murfotox			
Nemacur			
Nem-A-Tak			
OMPA			
Oxydisulfoton			
Parathion			
Phorate			
Phosphamidon			
Phosdrin			
Phosfolan			
Protoate			
Schradan			
Sulfotepp			
Swat			
Systox			
Tcrak			
TEPP(Tetraethylpyro- phosphate)			
Terbusof			
Thimet			
Trichloronate			
Triorthocresylphosphat			

2-Carbamate bileşiminde olanlar: a-Genel formülleri:



R₁, R₂ ve X ile gösterilen kısımlara ayrı gruplar gelerek çeşitli karbamat'lar oluşur.

b-Etkileri ve toksisiteleri: Carbamate'lar da, organik fosfat içeren insektisidler gibi, asetilkolin esterase enzimini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Bu yüzden, tıpkı organofosfat grubu insektisidlerle olan zehirlenmelerde olduğu gibi muskarinik, nikotinik ve merkezi sinir sistemi belirtileri gösterirler. Ancak, carbamate içeren insektisidlerin etkileri biraz daha kısa ve hafiftir.

c-Tedavi: Organofosfat insektisidlerinde yapılan tedavi, carbamate içeren insektisidlerle olan zehirlenmelerde de aynen uygulanır. Asetilkolin esterase enzim düzeyi, organofosfat ve karbamat zehirlenmelerinde titizlikle takip edilmelidir. Eritrositlerdeki kolin esterase düzeyi günde %1 oranında regenere olur. Plazma kolin esterase'ı ise ilk hafta içinde %25 oranında regenere olmaktadır.

Insektisidlerin kullanımından sonra, göçmen kuşlarda uzun mesafeli uçuşlar sırasında sıkça ani ölümler görülmüştür. Bunun nedeni, insektisidlerin böceklerle geçmesi, bu böcekleri yiyen kuşların yağ depolarında insektisidin birikime uğramasıdır. Uzun süren uçuş sırasında kuşların yağ depoları boşalacağından, burada depo edilmiş insektisidler açığa çıkıp, kuş intoksikasyonuna uğrayacaktır. Bu durumun klorlu insektisid intoksikasyonuna maruz kalmış kişilerde önem taşıyacağı aşikardır. Bu gibi hastalar iyileştikleri taktirde, ani kilo kaybından kaçınmaları tembih edilmelidir (Baban).

Tablo 9: Karbamat İçeren İnsektisidler

LD50=50 mg/kg'in altında olanlar	LD50=50-200 mg-/kg arasında olanlar	LD50=-200 mg/kg üzerinde olanlar
Aldicarb	Allyxycarb	Advantage
Aldoxycarb	Barbamult	Azak
Aminocarb	Baygon	Baycarb
Bendiocarb	Bendiocarb	Benlate

Carbamult	Benfucarb	Betanex
Carbofyan	Bufencarb	Butacarb
Carzol	Butocarboxim	Butoxycarboxim
Cloethocarb	Bux	Butylate
Dimetan	Carbary	Carbaryl
Dimetilan	Carbamult	Carbosulfan
Formetanate	Carbosulfan	Cosban(XMC)
Furandan	Dacamox	CPMC
Isolan	Darvin	Croneton
Lanatte	Dioxacarb	Desmedipham
Lance	Elocron	Ethiofencarb
Mecarbam	Ficam	Etrofal
Mesuroi	Hydrol	Etrofolan
Metacil	Isocarb	Fenocarb(BPMC)
Methiocarb	Primicarb	Genate
Methomyl	Primor	Hopside
Mexacarbate	Promecarb	Isoprocab
Oxamyl	Propoxur	Karbutilate
Temik	Sevin	Lanray
Vydare	Thiodicarb	Macbal
Zectran	Thiofanox	Meobal(MPMC)
		Metacrate(MTMC)
		MIPC
		Orbencarb
		Osbaç
		Rowmate
		Sirmate
		Swep
		Tandex
		Terbucarb
		Trimethacarb
		Tsumacide
		XMC

Kaynaklar

- 1- Rotenberg, M. Et al: Clin. Chim. Acta., 1995, 234:11
- 2- O'Brien, R.D.: Ann. N Y Acad. Sci.: 1969; 169:204
- 3- Willems, J.L.: Arch Toxicol: 1993, 67:79
- 4- Tafuri, J. ve Roberts, J. : Ann Emerg Med, 1987, 16:193

Thiocyanate İçeren İnsektisidler

Piyasada Lethane ve Thanite adları ile satılmaktadır. Lethane, Dodecanoik asidin 2-thiocyanatoethyl esteridir. Thanite ise terpinylthiocyanoacetate bileşimindedir.

a- Kullanım alanları: İnsektisid olarak ya yalnız başlarına organik bir çözücü içinde, ya da diğer insektisidlerle birlikte, karışım halinde bulunurlar.

b- Toksik etkileri: Lethan'ın ağız yolundan 14 g laurilthiocyanete ile birlikte alınan 5 g'lık miktarı ile ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (Robert H. Dreisbach ve William, O. Robertson, Handbook of poisoning 1987 sayfa 134).

Methyl thiocyanate ve ethyl thiocyanate, metabolize olduklarında siyanür olduğundan, daha toksiktir.

Sıçanlara kg başına 90mg Lethane verilecek olursa dispne, tonik kasılmalar, siyanoz ve koma görülür. Bu belirtilerin ortaya çıkması için gereken Thanite miktarı ise 1 g/kg'dır.

c- Tedavi:

1- Mide yıkanır. Buna imkan yoksa "ipecac" verilerek hasta kusturulur.

2- Solunum güçlüğü varsa, hasta solunum aygıtına bağlanır.

3- Konvülsiyonlara karşı:

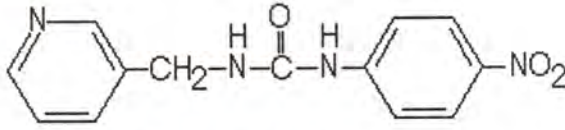
a- Diazepam, dakikada 1 mg süratinde, 2-10 mg İ.V. verilir.

b- Aynı amaçla Phenytoin, İ.V. olarak çok yavaş bir şekilde 0,1-0,5 g (en çok 1 g) verilebilir.

4- Toksik madde cilde bulaşmışsa, su ve sabunla yıkanarak uzaklaştırılır.

Vacor

1- Formülü:



N-3-pyridylmethyl-N'-p-nitrophenylurea

2- Diğer adları: PNU, Pyrinuron, RH-787, DLP-787, Pyrimin

3- Kullanım alanı: Rodentisid olarak kullanılır.

4- Toksik etkileri:

a- Pankreasın Langerhans adacıklarındaki β -hücrelerini tahrip ettiğinden diabetes mellitus tablosu ortaya çıkar. Vacor alındıktan sonra 30 dakika içinde, mide lavajı, ya da kusturma ile toksik madde uzaklaştırılmadığı takdirde kalıcı diabet ortaya çıkar.

b- Ketoasidoz.

c- Hipotansiyon

d- Myokard iskemisi

e- Bulantı, kusma, yaygın karın ağrıları, göğüste ağrı (myokard iskemisine bağlı), görme bulanıklığı, letarji, ataksi, tremorlar, vezika ürinaliste atoni, denge bozukluğu

f- Periferik nöropati: Bir yıl kadar devam edebilir.

g- Nikotin amid metabolizması bozulur.

5- Toksik etkisinin nedenleri:

Nikotin amid'e karşı antagonist etki gösterir. Diabet meydana getiren etkisinin alloxan ya da streptozocin etkisine benzer bir mekanizma ile oluştuğu sanılmaktadır. Adrenerjik etkisi kan damarlarını etkiler, fakat kalbi etkilemez. Bu yüzden ortostatik hipotansiyon oluşur. Kalpte, buna karşılık refleks olarak taşikardi meydana gelir. Kan basıncındaki düşme 6-48 saat devam edebilir (Peardon).

6- Toksik doz: Saf haldeki 8 g vacor toksik etki yapar. Fakat, bir defada alınan, yaklaşık 400 mg kadar vacor ile zehirlenme olduğu bildirilmiştir. Sıçanlarda LD_{50} değeri 6.2-7.2 mg/kg'dır (Brooks).

7- Tedavi:

a- Hasta kusturulur (ipeka ile)

b- 50 g aktif kömür 400 ml suya karıştırılır ve bununla mide yıkanır. İşlem bir kere daha tekrarlanır.

c- Nikotinamid enjekte edilir (antidot). Başlangıçta i.v. olarak 500 mg verilir ve 2 gün süreyle her 4 saatte bir 100-200 mg'lık dozlarla tedaviye devam edilir. Daha sonra iki hafta süre ile ağız yoluyla günde 5 defa 100 mg verilir. Tedavide muhakkak niasinamid(nikotinamid) kullanılmalıdır. Niacin (Nikotinik asid) etkisizdir.

d- Hiperglisemiye karşı gerekli tedbirler alınır. Diabet gelişirse genellikle kalıcıdır.

8- Kaynaklar:

1- Brooks, J.E. ve Htun, P.T.: J. Hyg., 1978, 80:401

2- Peardon, D.L. ve Ware, J.E.: Pest. Contr., 1977, 45:49

Antikolinerjikler

Antikolinerjik maddeler, periferik ve merkezi asetilkolin reseptörlerine karşı antagonist etki gösterirler. Bu yüzden kalpte muskarinik reseptör aktivitesinin antagonize edilmesiyle nabız sayısında artma (çarpıntı), terlemede azalma, salya azalması (ağızda kuruluk) meydana gelir.

1-Antikolinerjik maddeler:

A-Atropine:

a) Yapısı: Tropin ile esterleşmiş Tropik asid= Tropintropate'dır.

b) Etkileri ve toksik belirtileri: Presinaptik sinir terminalinden sinaps aralığına eksositoz yoluyla geçen asetilkolin salgılanması blokaja uğrar. Böylece asetilkolin'in muskarinik reseptörler üzerindeki etkisi inhibisyona uğrar; kalpte muskarinik etkinin azalması kalp vuruş hızının (nabız) artışına, egzokrin glandların (ter bezleri, tükürük) salgılarında azalmaya neden olur. Düz kaslardaki spazm çözülür. Atropin etkisi ile göz bebekleri büyür (midriasis); bulanık görmeye neden olur. Göz içi basıncı artar. Bu yüzden glokom'lu hastalarda kesinlikle kullanılmaz. Tükürük salgısı azalır ve ağızda kuruluk olur. Taşikardi meydana gelir. Atropinin yarılanma süresi 2-4 saattir. Alınan atropin bir saat sonra, kanda maksimal düzeye erişir ve etkisi 4 saat kadar devam eder. Proteinlere bağlanma oranı %18'dir.

Atropin zehirlenmesine maruz kalanlarda taşikardi ile birlikte solunum sayısında artma, hipertansiyon, deride kızarma, delirium hali, disoriantasyon, davranış bozuklukları ve agresif hareketler, konvülsiyonlar, halüsinasyonlar, ateş, kaslarda rijidite, idrar retansiyonu, ani şiddetli myoklonik hareketler, koreik ve atetozik hareketler, ileus ve sonunda koma hali görülebilir.

Atropinin 5-10 mg miktarı toksiktir ve yukarıda belirtilen zehirlenme bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Çocuklarda 10 mg ile ölüm meydana gelebilir.

c) Atropinin tedavide kullanımı: Atropin, morfinin bulantı yapıcı etkisini ortadan kaldırmak için ve antikolinerjik olarak kullanılır. Mutad dozu 0.25-1 mg'dır. Kolin esteraz inhibitörü olan insektisidlerin tedavisinde 2 mg atropin sulfat I.M. olarak yapılır. Bu miktara, her 3-8 dakikada bir, zehirlenme belirtileri geçinceye kadar devam edilir. Bu husustaki en iyi kriterlerden biri gözdeki miozis halinin düzelmesidir.

Bu tip zehirlenmelerde ilk iki saat içinde 10-12 mg kadar atropin yapılabilir. Çocuklar için atropin dozu I.V. olarak 0.02 mg/kg'dır. Nadiren, çok ağır intoksikasyonlarda 100 mg'a varan dozlara ihtiyaç olabilir. Tedavi sırasında, yukarıda da belirtildiği gibi hastanın miozis durumu, hipersalivasyon ve terleme hali, bradikardi, kaslarda fasikülasyonlar, göz kapakları ve dilde tremor gibi kolinesteraz inhibitörü olan organofosfat veya karbamat zehirlenmesi sırasında ortaya çıkan belirtiler dikkatle izlenerek bunların azalma durumuna göre atropin enjeksiyonlarının dozu ve sıklık süresi ayarlanır.

Atropin, ayrıca, muskarinik etki yapan mantarlarla meydana gelen zehirlenmelerde, atrio-ventriküler iletim bozukluklarında, sinüs ritmi hızlandırmak için de kullanılır.

Bazı ilaçların etkisi ile oluşan bradikardiler de atropin ile tedavi edilebilir. Bu maksatla erişkinlerde, total olarak 3 mg'ı aşmamak üzere, I.V. olarak 0.5-1 mg'lık dozlar halinde tatbik edilir. Çocuklar için doz kg başına 0.02 mg'dır ve bir çocuğa bu amaçla, en çok 0.5 mg verilebilir.

d) Atropin zehirlenmelerinde tedavi:

- 1- Mide yıkanıp aktif kömür verilir.
- 2- Spesifik antidotu physostigmine'dir. Erişkinlerde 0.5-1 mg'lık miktarı 5 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak çok yavaş (en az iki dakikada) I.V. olarak zerk edilir. Aksi taktirde, hızlı yapılan physostigmine atrioventriküler blok'a hatta asistoliye neden olabilir; yüksek miktarda trisiklik antidepressan alan hastalarda da kasılma nöbetlerinin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Digital alan hastalarda atropin verilmesi aritmiye neden olabilir. Yukarıda belirtilen miktarlar beşer dakikalık aralıklarla, 5-6 defa tekrarlanabilir (total 6 mg). Çocuklarda ise bir defada 0.3 mg ve total olarak 2 mg, yine serum fizyolojik içinde yapılabilir.
- 3- Soğuk tatbikatla hastanın ateşinin düşürülmesine çalışılır.
- 4- 1 mg/kg'lık dozlarda dexamethasone I.V. olarak (çok yavaş) verilir.
- 5- Konvülsiyonlara karşı diazepam kullanılır.
- 6- İdrar çıkaramayan, fakat idrar kesesi dolu hastalara sonda uygulanır.

Atropin zehirlenmelerinden ileri gelen ölüm vakaları fazla değildir. Genellikle ilk 48 saati atlatan hastaların iyileşme oranı yüksektir.

2-Diğer antikolinerjik ilaçlar ve maddeler:

Atropin dışında, antimuskarinik ve antikolinerjik etki gösteren maddeler ve ilaçlar ile bunların bir erişkinde kullanılabilecek dozları şunlardır:

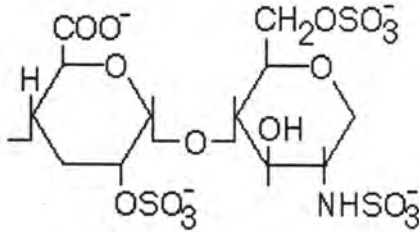
Anisotropine= Valpin (50 mg),
Benztropine= Cogentin (1-6mg),
Biperiden= Akineton (2-5 mg),
Clidinium= Quarzan (2.5-5 mg),
Dicyclomine= Bentyl (10-20 mg),
Flavoxate= Urispas (100-200 mg),
Glycopyrrolate= Robinul (1 mg),
Hexocyclium=Tral (25 mg),
Hyoscyamine (150-300 microg),
Isopropamide=Darbide (5 mg),
Mepenzolate=Cantil (25 mg),
Methantheline=Banthine (50-100 mg),
Methscopolamine= Pamine (2.5 mg),
Oxybutinin = Ditropan (5 mg),
Oxyphencyclimine = Daricon (10 mg),
Procyclidine= Kemadrine (5 mg),
Propantheline= Pro-Bantine (7.5-15 mg),
Scopolamine (400 microg-1 mg),
Tridioxethyl (25-50 mg), Trihexyphenidyl=Artane (6-10 mg),

Antikoagölan Maddeler

Kan pıhtılaşmasını azaltmak için tedavi amacı ile kullanılan bu gruptaki maddelerden bir kısmı, ayrıca fare gibi kemirici hayvanların yok edilmesi için de (rodenticide) kullanılmaktadır.

1-Heparin:

Bir Glycosaminoglycan'dır. Sülfatlaşmış glukuronik asid ile sülfatlanmış glukozamin ünitelerinin polimeridir.



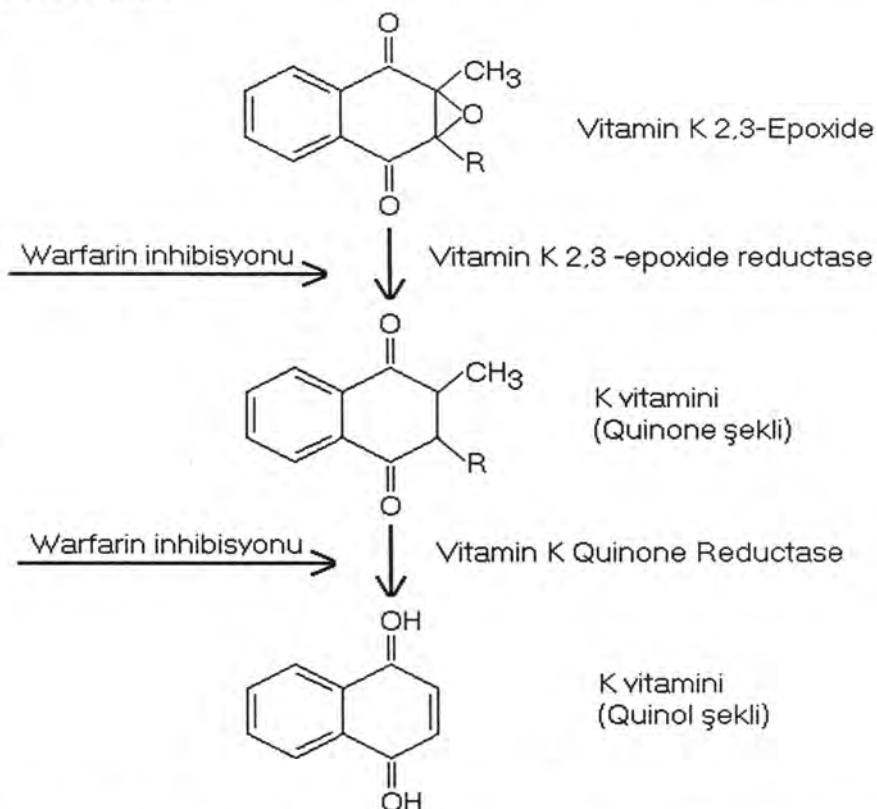
Heparinin yapı ünitesi

Heparin akciğer ve karaciğerde, deri ve barsak mukozasında bulunan kuvvetli bir antikoagölüdür. Bu etkisini antitrombin III'e bağlanarak ve onu aktiveştirerek sağlar. Böylece trombin ve faktör IX-XII'yi inhibe ederek fibrin oluşumunu engeller. Bundan dolayı akut, venöz ve arteriel trombozların tedavisinde kullanılır. Heparinin kan pıhtılaşmasını engelleyici etkisi, gerektiğinde, protamine sulfate enjeksiyonu ile ortadan kaldırılabılır. Heparin tedavisi iki aydan fazla sürecek olursa kemiklerde osteoporoz'a neden olur. Heparin'in antikoagölan etkisi 1-3 saat kadar sürer.

2-Warfarin:

Etki mekanizması: Warfarin karaciğer mikrozomlarında bulunan "Vitamin K 2,3-epoxide reductase" enziminin inhibitörüdür. Bu enzim, K vitamininin indirgenmiş Kinol şeklinin sentezini sağlar. Pıhtılaşma faktörlerinden bazılarının (Faktör II, Faktör VII, Faktör IX, Faktör X ve muhtemelen Faktör V) sentezi ve bunların aktiflenmeleri K vitamininin indirgenmiş Kinol şeklinin varlığına bağlıdır. Warfarin etkisi ile bu faktörler yeterince sentezlenemezler ve aktifleşemezler. Bu yüzden kapiler frajilite artar ve kanamalar meydana gelir.

Warfarin'in bu etkisine ilave olarak "vitamin K redüktaz" enzimini de inhibe eder.



Şekil 9: Warfarin'in K vitamini' nin Quinol şeklinin sentezini engellediği basamaklar

Warfarin, anlatılan şekilde pıhtılaşma faktörlerinden bazılarının yeniden sentezlenmesini engeller; fakat kanda warfarin alımından önce mevcut olan faktörler üzerine etkisi yoktur. Bu yüzden, warfarin alımından sonra kanama etkisinin görülebilmesi için, mevcut faktörlerin kritik düzeye ineceği bir sürenin geçmesi gerekir. Bunun tedavide önemi büyüktür. Bu latent dönemin ilk sırasında zehirlenen kişiye K vitamini vererek warfarinin etkisi ortadan kaldırılabilir.

Bir defada alınan warfarinin etkisi iki, üç gün sonra başlar ve alınan miktara bağlı olmak üzere 2-7 gün devam eder.

Buna karşılık "Superwarfarin" (*) içeren rodentisidlerin alınmasında, enzimler üzerine olan inhibisyon etkisi çok uzun sürelidir ve antikoagülan etki, bir tek alımdan (erişkinde bir defada 1 mg) sonra bile, günler, haftalar, hatta aylarca devam edebilir. Superwarfarin zehirlenmelerinde K vitamini tedavisi çok uzun süreli olmalıdır. Buna karşılık bir defada alınan warfarin miktarı 10-20 mg ise önemli bir etki olmaz. Ancak ufak dozlar ($\approx$ 2 mg) uzun süre alınacak olursa kan pıhtılaşması etkilenir.

Warfarin'in iki enantiomeri bulunur. Bu enantiomerlerden S izomeri, fare ve diğer kemiriciler üzerine, diğer enantiomeri olan R Warfarinden daha etkilidir.

Bu etki, aralarındaki fark az da olsa, insanlar için söz konusudur.

Superwarfarin preparatları: Brodifacoum, bromadiolone, chlorofacinon, diphacinone, difenacoum, pindone, valone

Bazı ilaçlar warfarin'in etkisini artırırlar. Örneğin bazı antibiyotikler (sefalosporinler ve eritromisin), cimetidine, anabolik steroidler, siklik antidepressanlar, trimethoprim ve sulfometaksazol gibi uzun süre etkili sulfonamidler, steroid yapılı antienflamatuar ilaçlar ve etil alkol bu etkiye sahiptir. Başka bir deyişle bu maddelerin (ilaçların) warfarin ile birlikte kullanımı, ya da zehirlenme sırasında birlikte alınmaları kanama riskini artırır. Buna karşılık K vitamini, kortikosteroidler, oral kontraseptifler, antihistaminikler ve barbitürat türevi uyku ilaçları etkiyi azaltır.

Warfarin alındıktan kısa süre sonra emilime uğrar ve 3 saat sonra kanda en yüksek düzeye erişir. Emilen warfarinin bir kısmı kanda serum albumine bağlanarak etkisini kaybeder. Etkiyi sağlayan warfarin, sadece kanda serbest bulunan ve proteine bağlanmamış olan kısımdır.

Metabolizması: Warfarin izomerlerinin (enantiomerlerinin) metabolizmaları da farklıdır. R warfarin'in yıkılması, yan zincirin sekonder alkol grubuna indirgenmesi ile meydana gelir. Bu ürünün atılımı idrarla olur. Buna karşılık S warfarin'de yıkılma 7-hidroksi-warfarin oluşumu ile sonuçlanır ve bu da idrarla değil, safra yolu ile atılır.

Warfarin'in her iki şeklinin (R ve S) yıkılımları karaciğerde, mikrozom fraksiyonunda bulunan, P₄₅₀ enzim sistemi ile sağlanır.

(*) Superwarfarin: Chlorophacinone bileşiminde bir indandione türevidir.

Toksisitesi: Warfarin ve diğer antikoagülanların bir defa alınması hemen tehlike yaratmaz. Ancak her gün alınacak olursa zararlı etkileri ortaya çıkar, Ard arda alınmakla ölüm meydana getirebilecek miktarlar aşağıda gösterilmiştir.

Antikoagülanın Adı	Ard arda alınmakla kanama ve ölüme neden olabilecek günlük miktar
Acenocoumarol	10 mg
Chlorphenindione	10 mg
Cyclocoumarol	10 mg
Dicoumarol	100 mg
Diphenadione	10 mg
Phenindione	200 mg
Phenprocoumon	10 mg
Tromexan	600 mg
Warfarin	10 mg

Satılan warfarin preparatlarının 100 gramında genellikle 25 mg Warfarin. bulunmaktadır. Kan koagülasyonunu etkileyebilmek için erişkin bir insanın 40 g'dan fazla warfarin alması gerekir. Ayrıca 10 kg ağırlığında bir çocuk 5 g kadar warfarin içeren bir preparattan almışsa kan pıhtılaşması etkilenmez. Bu yüzden, genellikle warfarin içeren preparatların etkisi ile meydana gelen zehirlenmelerde ölüm görülmez.

Tedavide kullanımı: Warfarin'in tedavi amacı ile kullanımda tavsiye edilen dozları, erişkinler için başlangıçta günde 5-10 mg'dır. Bu miktar birkaç gün verildikten sonra, 2-10 mg'lık idame dozuna inilir. Çocuklarda ise başlangıç dozu günde 0.3-1 mg/kg ve idame dozu 0.06-0.2 mg/kg'dır. Bu dozlar şüphesiz hastalığa ve kanama, pıhtılaşma ve protrombin zamanlarının devamlı takibinden alınacak sonuçlara göre ayarlanmalıdır.

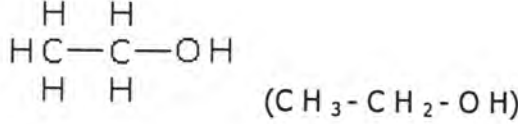
Uzun süre, antikoagülan olarak warfarin uygulanan, özellikle yaşlı ve aterosklerozlu hastalarda yaklaşık %2 oranında beyin kanamasına rastlandığı bildirilmiştir. Gerek bu hastalarda, gerekse kanama komplikasyonlu diğer hastalarda en iyi tedavi K₁ vitamini ile birlikte "taze, dondurulmuş plazma" vermektir.

Tedavi: Warfarin zehirlenmelerinde ağız yolu ile aktif kömür ve kolestiramin verilmelidir.

Etil Alkol (Ethanol)

1- Diğer adları: Ethyl hydrates, ethyl hydroxide

2- Formülü:



3- Kullanımı: Alkollü içecekler ve kolonya imalatında, lokal antiseptik olarak, esans sanayiinde, solvent olarak, bazı organik maddelerin sentezinde kullanılır.

4- Toksisite: Alkol merkezi sinir sistemi üzerine tıpkı genel anestezi yapan maddeler gibi etki eder. Dağılım hacmi (volume of distribution) 0.5-0.7 L/kg'dir; dolayısıyla vücut sıvılarına kolaylıkla karışır ve bu yüzden, alkollü içkilerin içilen miktarları ile beyinde narkoz için gerekli düzeylere erişmek çok kere mümkün olmaz (1). Fakat az miktarda alkol almış kişilerde bile bir işin yapılması için gerekli beceri, dikkat ve ihtimamda azalma olduğu gözlenir. Bu gibi bozuklukların ortaya çıkması için gerekli alkol miktarı, kişiler arasında büyük farklılıklar gösterir. Yukarıda da belirtildiği gibi etil alkol merkez sinir sistemini depresyona uğratan bir maddedir. Deney hayvanlarına alkol enjekte edilecek olursa beyinde, norepinefrin ve 5-hidroksitriptamin (serotonin) düzeylerinde ufak azalmalar olur. Fakat alkol yerine onun metboliti olan asetaldehid enjekte edilecek olursa beyinde norepinefrin miktarında önemli azalma olduğu gözlenir. Bu da alkol intoksikasyonunda beyin katekolamin düzeylerinin önemli oranda etkilendiğini göstermektedir (12,13).

Alkol alanlarda önce psişik inhibisyonlar ortadan kalkar; bunu, muhakeme ve karar verme yeteneğinin kayboluşu izler, psikomotor koordinasyon kabiliyeti bozulur. Dikkat azalır ve refleks aktivite hızı düşer. Hafıza kusurları gelişir. Kanda alkol düzeyindeki artışa paralel olarak disorientation, daha sonra stupor, koma ve ölüm meydana gelir. Alkol etkisi altında olan bir kimse sadece kendisine zarar vermekle kalmaz; bir vasıta kullanıyorsa yapacağı trafik kazası ile masum kimselere de, ölüme kadar giden zararlar verir. Bu yüzden hemen, hemen tüm ülkelerde, şahısların alkollü iken araç kullanmalarını önlemek için yasal tedbirler alınmıştır. Yasalarımıza

göre profesyonel sürücülerin vasıta kullanırken hiç alkol almamış olmaları gerekir; amatör sürücüler ise alkol düzeyi ancak %50mg (0.5 promil g)'in altında iken araba kullanabilirler (*). Bu sınırın aşılması şahsın muhakkak sarhoş olduğunu göstermez. Hız sınırlamalarında şahsın aşırı süratle gitmesi, nasıl onun araba kullanma becerisinin muhakkak yok olduğu anlamına gelmiyorsa ve sadece yasayı ihlal anlamını taşıyorsa, alkol düzeyinin 0.5 promil g'ı aşması da yasal sınırın aşıldığını ifade eder. Bu durumda kan alkol düzeyinin yasal sınırı aşmasıyla orantılı olarak artan derecelerde aracı güvenli sevk edebilmek için gerekli dikkat düzeyinde azalma, refleks aktivite hızında düşme, doğru karar verebilme yeteneğinde ve psikomotor koordinasyon kapasitesinde azalma oluşacağı hükmüne varılır.

Alkol almış bir kişide alınan miktar öldürücü doza yakın olsa bile alımdan 20 saat sonra sıfır veya sıfıra yakın bulunur.

Alkol alanlarda yalnız kara taşıt vasıtalarını kullanma yeteneğinde değil, pilotların uçak kullanmadaki becerilerinde de önemli derecede aksaklıklar olduğu saptanmıştır. Kan alkol düzeyi %22-49 mg arasında değişen pilotların uçağı kullanma yeteneklerinde önemli bozuklukların görüldüğü bildirilmiştir (10).

(*) promil gram: Bir litre kanda bulunan alkol miktarının gram cinsinden ifadesidir. % mg alkol miktarını promil grama çevirmek için, mg olarak ifade edilen miktar 10 ile çarpılıp 1000'e bölünür.

Tablo 10: Alkol düzeylerinde ortaya çıkan belirtiler

Kanda Alkol Konsantrasyonu	Belirtiler	
%10-%50 mg (0.1-0.5 promil g ; 2.17-10.85 mmol/L)	Hiç bir belirti olmayabilir. Hafif veya orta derecede öfori bulunabilir. Davranışlar genellikle normaldir.	
%51-%100 mg (0.51-1 promil g ; 11.00-21.70 mmol/L)	Hafif Sarhoşluk	Stereoskopik görme ve karanlığa adaptasyon bozuktur. Reaksiyon zamanı uzar. Muhakeme ve karar yeteneği bozuktur. Kendine güven hissi artar. Sosyal inhibisyon azalır. Nöromusküler koordinasyon azalır.
%101-%150 mg (1.01-1.5 promil g ; 21.93-32.55 mmol/L)		Öfori olur; reaksiyon zamanı uzar. Ruhsal inhibisyonlar ortadan kalkar. Karar verme yeteneği azalır. Hafıza ve idrak bozukluğu olur. Sosyal inhibisyonlar azalır.
%151-%200 mg (1.51-2 promil g ; 32.77-43.41 mmol/L)	Orta Derecede Sarhoşluk	Orta derecede zehirlenme; reaksiyon zamanı ileri derecede uzamıştır. Hafif denge ve koordinasyon bozukluğu vardır. Ruhsal inhibisyonlar ortadan kalkmıştır.

%201-%250 mg (2.01-2.50 promil g; 43.62-54.26 mmol/L)	Ağır Sarhoşluk	Denge bozukluğu; koordinasyon bozukluğu, düşünmede ağırlaşma ve gecikme; bilinç bulanıklığı olur. Sensor cevaplar azalır.
%251-%400 mg (2.51-4 promil g; 54.48-86.82 mmol/L)		Derin koma; bu düzeyden sonra kişisel dirençle orantılı olarak ölüm oluşabilir.

Etil alkolün zehirlenme ya da ölüm meydana getirebilecek miktarları kişiden kişiye değişir. Bunun çeşitli nedenleri vardır. Zira içilen alkollü içkinin türü, alkol yüzdesi, içme sürati, birlikte yenilen gıdalar, şahsın karnının aç veya tok oluşu, soda gibi gazlı içeceklerle birlikte alınmış olması etkili faktörlerdir. Kronik alkoliklerin toleransı daha yüksektir. Bununla beraber 75-80 g (95-100 ml) alkol, sarhoşluk belirtilerinin ortaya çıkması için yeterlidir. Bu miktar 210-220 ml rakı veya cin gibi yaklaşık %45 alkol içeren içkilere tekabül eder. Bu miktarın üç misli ise stupor'a neden olur. Etil alkolün öldürücü miktarının genellikle 250-500 g (317-634 ml) olduğu (yaklaşık 700-1400 ml rakı, votka veya cin) kabul edilmektedir. Ancak kronik alkolikler, bu miktarların çok daha fazlasını tolere edebilirler.

Alkollü içecekler çok saf olarak imal edilmemektedir. Bu yüzden daima bir miktar yabancı madde içermeleri doğaldır. Bu maddeler arasında yer alan düşük molekül ağırlıklı bazı alkoller (methanol ve butanol), bazı aldehydler (asetaldehid), bazı esterler, histamin, fenol türevi maddeler ve tanen'ler, kobalt ve kurşun gibi bazı inorganik maddeler kronik alkoliklerin maruz kaldığı intoksikasyona ve vücut harabiyetine katkıda bulunurlar.

Kan alkol düzeyi ile, bu düzeylerde ortaya çıkan belirtiler Tablo 10'da gösterilmiştir. Ethanol, küçük çocuklarda ve beslenme bozukluğu olan kimselerde, glikojen depolarının yetersizliği nedeniyle, hipoglisemiye neden olur.

5- Alkollü içkilerde alkol oranı:

Biralar:	Light biralar	:%3
	Normal bira	:%5
	Extra bira	:%8

Şaraplar:%10-12

Köpüklü şaraplar:%12-13

Likör şarap:%16

Kuvvetlendirilmiş şaraplar (Fortified wine):%20

Rakılar;diğer Yeni rakı :%45

Yüksek alkollü Tekirdağ rakısı:%45

İçkiler: Kulüp rakısı :%50

Altınbaş rakı :%50

Cin :%47

Votka :%40

Likörler: Türlerine göre :%25-%30-%40

Viskiler: %40-%50

Amatör sürücüler için yasal üst alkol sınırı olan 0.5 promil g'ı aşmamak için 70 kg ağırlığındaki bir şahsın bir defada alabileceği alkol miktarı 20g (25 ml) dir. Buna göre, içki türlerine göre içilebilecek azami miktarlar aşağıda belirlenmiştir.

800 ml Light bira (%3 alkollü) ; Kg/ 11ml

500 ml Normal bira(%5 alkollü) ; Kg/ 7ml

300 ml Extra bira (%8 alkollü) ; Kg/ 4ml

200 ml şarap veya köpüklü şarap ; Kg/ 3 ml

150 ml Likör şarabı ; Kg/ 2 ml

125 ml Kuvvetlendirilmiş şarap ; Kg/1.8 ml

55 ml Yeni rakı, Tekirdağ rakısı ; Kg/ 0.8 ml

50 ml Kulüp rakısı, Altınbaş rakı, Cin veya %50 alkol içeren Viski;

Kg/0.7 ml

60 ml %40 alkol içeren viski, votka; Kg/0.85 ml

Alkol oranına göre, %25 alkol içeren 100ml, %30 alkol içeren 80 ml ve %40 alkol içeren 60 ml likör içebilirler; Kg başına sırası ile 1.4 ml, 1.1 ml, 0.85 ml

Vücut ağırlığı 70 kg'ın altında olan kimselerin, az olan kiloları ile, o içki için kilogram başına verilmiş ml değerinin çarpımı kadar bir miktardan daha az içmeleri gerekir. Ağırlığı 70 kilonun üzerinde

olanların ise, kilo fazlalığı ile kilogram başına içilebilecek ml alkol değeri kadar daha fazla içebilecekleri anlaşılır.

Örnek: Ağırlığı 63 kg olan bir kişinin ne kadar Yeni rakı içebileceğini hesaplayalım. $70-63=7$; $7 \times 0.8 = 5.6$ demek ki bu kişi 5.6 ml daha az içmelidir. İçebileceği miktar yaklaşık 50 ml dir.

Bazı içkilerin etiketlerinde, alkol oranı "proof" kelimesi ile ifade edilmektedir. Bu terim söz konusu içkinin içerdiği alkol miktarının iki katını ifade eder. Örneğin 100 proof, o içkinin %50, 90 proof ise %45 oranında alkol içerdiğini gösterir.

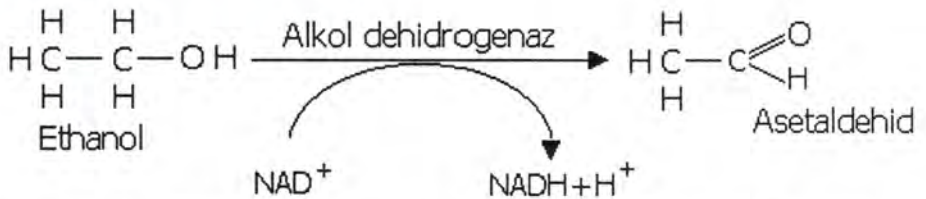
6-Etil alkol metabolizması: İçkilerle alınan alkolün %20 kadarı mideden, geri kalan kısmı barsaklardan (%80) emilime uğrar. Emilim, kalın barsaklara oranla, ince barsaklarda pek daha fazladır. Ağız mukozası ve özofagustan alkolün emilime uğraması fevkalade az miktardadır.

Alkol ile birlikte alınan besinlerde karbonhidrat ve proteinlerin ve özellikle de yağların bulunuşu emilimi geciktirir. Buna karşılık, alkolün CO_2 içeren soda gibi içeceklerle birlikte alınması emilimi hızlandırır. Emilimde alınan alkolün konsantrasyonu %20 dolaylarında olduğu zaman, maksimale erişir. Alkol konsantrasyonu yüksek olan içkiler daha yavaş emilirler. Bunun nedeni konsantre alkolün pilorda spazm yaparak, midede bulunan alkolün barsaklara geçmesini engellemesidir. Ancak, alınan alkolün konsantrasyonu ne olursa olsun, genellikle alkol alımından 60-90 dakika sonra emilim tamamlanır.

Ethanolün emilimi sırasında arteriel kanda, venöz kana oranla, kan alkol düzeyi %60 oranında daha yüksek olarak bulunur.

Emilime uğrayan alkolün %90'ı karaciğerde alkol dehidrogenaz enziminin etkisiyle oksidasyona uğrar. %10'dan daha az bir kısmı solunum havası ve ter yoluyla değişime uğramadan atılır. İdrarla atılan miktar ise çok azdır (%0.48).

Organizmada alkolün metabolize olması, en büyük kısmı ile alkol dehidrogenaz enzimi ile sağlanır.

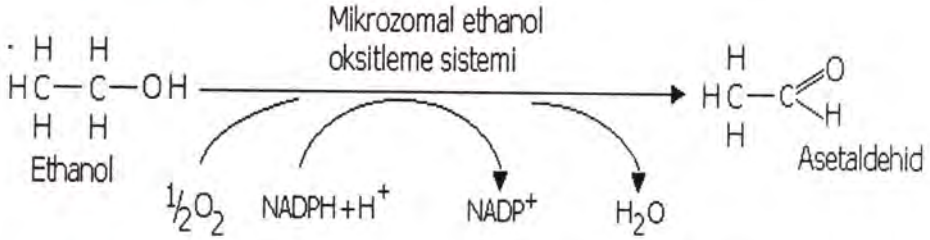


Alkol dehidrogenaz enziminin aktif bölgesinde bulunan bir çinko

atomu, enzimdeki iki sisteinin tio gruplarındaki kükürt atomlarına ve bir histidin'in azot atomuna bağlıdır.

Alkol dehidrogenaz enzimi yalnız etil alkolü değil, diğer alkoller de (methanol, retinol) oksidasyona uğratır. Bu yüzden methanol intoksikasyonunda, ethanol kullanılır.

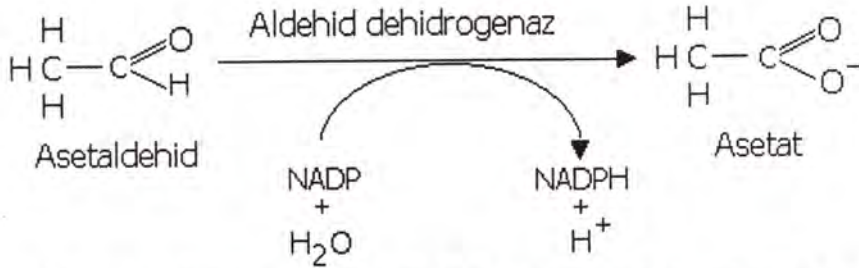
Alkolün oksidasyona uğramasını sağlayan diğer metabolizma yolu "mikrozomal ethanol oksitleme sistemi"dir (MEOS). Bu enzim sistemi karaciğer hücrelerinin (hepatosit) düz endoplazmik retikulumunda bulunur. Enzimin etkisi ile, alkol dehidrogenaz reaksiyonunda olduğu gibi, asetaldehid oluşur (14).



Kronik alkoliklerde hepatositlerin düz endoplazmik retikulumunda hipertrofi oluşur. Bu da, düz endoplazmik retikulumda bulunan ve ilaçların metabolizmaları ile ilgili olan sitokrom P₄₅₀ ve sitokrom P₄₅₀ redüktazın miktarlarında ve aktivitelerinde artmaya neden olur. Bazı ilaçlar ve özellikle barbitüratlar ile bazı narkoz etkili maddeler, alkoliklerde daha hızlı yıkılıma uğrarlar. Bu gibi durumlarda, bu ilaçların daha yüksek dozlarda kullanılmaları gerekebilir. Alkol ile birlikte barbitürat kullanımı ise enzim sistemini yarışmalı inhibisyona uğratır ve hem alkolün, hem de barbitüratın kan düzeyleri daha fazla yükselir. Bu yüzden ayrı, ayrı kullanıldığında öldürücü olmayan miktarlar, birlikte alım halinde öldürücü olabilir.

Alınan alkolün %2 kadar bir kısmı ise katalaz tarafından oksitlenir. Oluşan ürün yine asetaldehiddir (2).

Her üç metabolizma yolunda oluşan asetaldehid, aldehid dehidrogenaz (aldehyde: NADP oxidoreductase) enziminin etkisiyle asetata dönüşür (3,4).



Oluşan asetatin, normalde, KoA ile birleşerek sitrik asid siklusunda CO_2 ve H_2O 'ya yıkılması beklenir. Ancak ethanol oksidasyonu sırasında NADH/NAD oranında artma olduğundan, oksal asetat düzeyi azalır pirüvik dehidrogenaz aktivitesinde düşme olacağından ve sonuçta sitrat sentetaz enzimi de inhibisyona uğrayacağından asetate karaciğerden periferik dokulara göç eder. Böylelikle, asetatin büyük, bir kısmı, yağ asidi ve özellikle uzun zincirli yağ asitleri sentezine katılır (14).

Alkol alımından sonra, yukarıda açıklanan metabolizma yollarıyla, kan alkol düzeyi azalmaya başlar. Gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalar, 30-60 dakika içerisinde, %35 alkol (70 proof) içeren bir içkiden 150-360ml alınmasıyla, içmenin bitiminden 8-35 dakika sonra alkolün en yüksek kan düzeyine eriştiğini göstermiştir. İçimden bir saat sonra ise alkolün %90'ının emildiği saptanmıştır. Alkol emiliminden 10 dakika sonra, beyin, böbrek ve karaciğer parankim hücreleri ile kan arasında, konsantrasyon bakımından, bir dengeleşme oluşur.

Ethanol'ün yağlı yemeklerle birlikte alınışı serumda trigliseridlerin uzun süre yüksek kalmasına neden olur. Bunun sebebi henüz tam olarak bilinmemekle beraber (16), kanaatimizce bu olay, yukarıda anlatıldığı gibi, ethanol oksidasyonu ile oluşan uzun zincirli (stearik, palmitik asidler) yağ asitlerinin trigliserid sentezinde kullanılmalarından kaynaklanmaktadır.

On gönüllü kişi üzerinde yapılan deneylerde varılan sonuçlara göre, absorpsiyon hızlı ise kan alkol değerinin maksimal değere ulaşması çabuk olmakta ve alkol değeri de hızla düşmektedir. Buna karşılık absorpsiyonun yavaş olduğu durumlarda maksimal değer daha düşük olmakta, ve alkol miktarının azalması da yavaşlamakta ve uzun süre almaktadır (1).

Kronik alkoliklerde alkol metabolizması, alkolik olmayanlara göre iki misline kadar yükselebilir. Bu yüzden, öldürücü toksik dozlarda, örneğin %500-780 mg düzeyinde bile bazı kronik alkoliklerde yaşamın sürdüğü gözlemlenmiştir (9). Ancak, uzun süre, fazla miktarda alkol alanlarda ciddi ve ağır metabolizma bozukluklarının ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır.

Alkol intoksikasyonuna maruz kalan çocuklar kısa sürede uyuklamaya başlarlar ve uzun süre şuur kaybına uğrayabilirler. Bunlarda hipoglisemiye bağlı konvülsionlar görülebilir. Küçük çocuklarda alkole karşı toleransın çok az olduğu ve 6-30 ml saf alkole tekabül eden miktarda içki içmekle ölüm meydana gelebileceği bildirilmiştir.

Alkol, hipoksi etkisine karşı mukavemeti, fevkalade azaltır.

Çok nadir olarak, alkole karşı aşırı duyarlılık olabildiği de saptanmıştır. Bu gibi kişilerde alınan alkol miktarına bağlı olmayarak (miktar fevkalade az olabilir) anafilaksi belirtileri ortaya çıkar. Kırmızı şaraplarda daha fazla olmak üzere, şarapların %22 mg kadar histamin içerdiği saptanmıştır. Hodgkin hastalığı olan bazı kimselerde, bira dahil, alkollü içki içiminden sonra şiddetli karın ağrıları olduğu gözlemlenmiştir.

Alkolün, genel kanaatin aksine koroner arterleri genişletmediği ve angina pectoriste kesinlikle kullanılmaması gerektiği de ileri sürülmüştür (11). Şüphesiz kronik alkolizm, yalnız iskelet kaslarında değil, myokard'da da ağır bozukluklara neden olabilir; myokarddaki bu tahribat ölümle sonuçlanabilir. Ethanol ve onun metaboliti olan asetaldehid kalsiyum iyonlarının, kas kasılmasında rol oynayan troponine bağlanmasını engeller; bu da kronik alkolizmde ortaya çıkan kalp kası kontraktilete bozukluğunu açıklığa kavuşturur (15). Ethanol ve asetaldehid $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPaz'ı}$ da etkiler; bu da kalpte elektrokardiyografik değişimlere neden olur.

Etil alkolün merkezi sinir sistemimdeki retiküler aktive edici sistemi baskılayıcı etkisi olduğu, bunun da hücre membranlarının akıcılığını etkileyerek davranış değişimlerine yol açtığı ileri sürülmektedir. Ethanolün N-methyl-D-aspartat reseptörlerini bloke ederek ve siklik guanozin monofosfat oluşumunu inhibisyona uğratarak Ca^{++} 'un beyincik hücrelerine girmesini azalttığı saptanmıştır. Bu olay, şüphesiz, kısa süreli (short-term) hafızayı etkilemektedir. Etil alkol beyin hücrelerinde bulunan ATP ile de etkileşerek, onun hücre dışı uyarıcı görevini de bozmaktadır.

Ethanol metabolizması sonucu oluşan asetaldehidin aldehid dehidrogenaz enzimi ile yıkılması bazı maddelerle önlenebilir. Bu maddelerin başlıcaları kronik alkolizm tedavisinde kullanılan Antabuse (disulfiram) ile butyraldoksime, oral antidiabetik olan Diabinese (chlorpropamide) ve Orinase (tolbutamide), ve cyanamid'dir. Diğer bazı ilaçların da, bazı kimselerde, antabuse-ethanol etkileşimine benzer reaksiyonlar yarattığı bildirilmiştir. Dymelor (acetoheksamide), Tolinase (tolazamide), Invenol, Nadsan (carbutamide), Altafur (furaldone), Furoksan (furazolidone), Anaerobex, Flagyl, Metraljil, Nidazol (metronidazol) bunlar arasında sayılabilir.

Antabuse'ün etkisi: Antabuse, gastrointestinal yoldan, oldukça yavaş bir şekilde emilir ve etkisi 3-4 gün devam eder. Kronik alkoliklerin alkol içme alışkanlığını ortadan kaldırmak için ağızdan, günde bir defa 250mg'lık bir tablet verilir(16). Bundan 3 saat kadar sonra bir miktar alkol alan şahıslarda titremeler, yüz ve kollarda sıcaklık hissi, bulantı, kusma, sıkıntı, çarpıntı ve ishal görülür. Kan basıncı değişimleri (hipotansiyon, yada hipertansiyon) görülebilir. İlaç gözlem altında, bir klinikte kullanılmalıdır. Ayrıca, kalp hastalarında, diabette, felç geçirmiş olanlarda, portal hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Antabuse kullanan şahıslarda ortaya çıkan belirtiler, bir süre sonra, o kişide alkole karşı şartlı refleks sonucu, tiksime hissi ortaya çıkmasına neden olur.

7- Zamanla orantılı olarak kan alkol düzeyindeki azalmanın

hesaplanması: Yapılan araştırmalar, kan alkol düzeyinin 1 saatte %12-20 mg azaldığını göstermiştir (5). Buna göre, yaklaşık vücut kilosu başına 1 saatte 100-110mg ethanol vücuttan elimine olur (6).

Adli vakalarda, Adli Tıp 5. İhtisas Kurulunca yukarıdaki bilgilerin ışığı altında ortalama olarak, kan alkol düzeyinin 1 saatte %15 mg azaldığı kabul edilmektedir (0,15 promil g).

Örnek: Saat 22.45 de meydana gelen bir trafik kazası nedeniyle, şahsın alkol ölçümü 24.30 da yapılmıştır. Ölçülen alkol değeri 0,40 promil g(%40 mg) dir. Buna göre kaza anındaki alkol değerinin hesaplanması:

- 1) Ölçüm zamanı ile, kaza anı arasında 1.45 dakika vardır.
- 2) O halde, ölçülen alkol değerine,
 - a) Saatte 0,12 promil g (%12 mg) azalmaya göre: Bir saat için 12 mg ve 45 dakika için 9 mg olmak üzere, toplam 21 mg, saptanan 40 mg'a

eklenir: $40+21=61$. O halde kaza anındaki değer $\% 61 \text{ mg} = 0.61$ promil olarak bulunur.

b) Saatte 0,20 promil g ($\%20 \text{ mg}$) azalmaya göre: ilk değere, 0,35 (bir saat için 0,20; 45 dakika için 0,15) eklenir: $0,40+0,35=0,75$ promil g ($\%75 \text{ mg}$)

c) Ortalama değer olan saatte 0,15 promil g ($\%15 \text{ mg}$) azalmaya göre: ilk değere, 0,26 (bir saat için 0,15; 45 dakika için 0,11) eklenir: $0,40+0,26=0,66$ promil g ($\%66 \text{ mg}$) bulunur.

Bu verilere göre, raporun sonuç kısmına: Metabolizma sonucu kandaki alkol oranı saatte 0,12-0,20 promil ve ortalama olarak 0,15 promil azaldığı bilindiğine göre, saat 22.45 deki kazadan 1 saat 45 dakika sonra ölçülen kan alkol düzeyinin kaza anında yaklaşık 0,61-0,75 promil g ve ortalama olarak 0,66 promil g olarak kabulü gerektiği yazılır.

8- Bir kişinin almış olduğu alkol miktarına göre kan alkol düzeyinin hesaplanması:

Bu amaçla yayılma hacmi formülünden yararlanılır.

$$\text{Yayılma hacmi (V}_d \text{ (L/Kg))} = \frac{\text{Emilime uğrayan miktar (mg/Kg)}}{\text{Plazma konsantrasyonu (mg/L)}}$$

(Volum of Distribution)

Ethanol için V_d = ortalama 0,6 dır.

Örnek: $\%5$ oranında alkol içeren biradan 500 ml içen bir kimsenin, içimden sonraki kan alkol düzeyini hesaplayalım.

a-) Önce içilen içkideki total alkol miktarı bulunur: $500 \times 0,05 = 25$ ml

b-) ml olarak bulunan alkol değeri mg'a çevrilir. Alkolün dansitesi 0,789 olduğundan: $25 \times 0,789 = 19,725 \text{ g} = 19725 \text{ mg}$

c-) Absoplanan alkolün şahsın kilosu başına düşen miktarı bulunur: $19725 : 70 = 281,78 \text{ mg}$

d-) Çıkan rakam alkolün yayılma hacmine bölünür: $281,78 : 0,6 = 469,63 \text{ mg}$,

Bulunan bu rakam bir litre kandaki değerdir. Bu sayı 10'a bölerek 100 ml kandaki miktar hesaplanır.

$469,63 : 10 = \%46,9 \approx \%47 \text{ mg}$

Promil g olarak ifade etmek istersek, önce % mg değerini 10 ile çarpıp bir litredeki miktarı buluruz; çıkan rakam 1000'e bölünerek mg, grama çevrilir ve 0,47 promil g elde edilir.

9- Alkolmetre ile yapılan ölçümlerde dikkat edilmesi gereken hususlar:

Solunum havasından yapılan alkol ölçümleri, alkol alımından hemen sonra, ya da 15 dakikadan daha kısa bir süre geçtikten sonra yapılmışsa yüksek yanlış değerler okunur. Ölçmelerde bu husus göz önüne alınmalı, içim ile ölçme arasında en az on beş dakikalık bir sürenin geçmiş olmasına dikkat edilmelidir (1).

Bazı araştırmacılar bu süreyi 25-45 dakikaya kadar çıkarmakta, gerçek alkol değerinin ancak bu sürelerden sonra doğru olarak ölçülebildiğini belirtmektedir (7,8).

10- Kan ve idrar ethanol miktarları arasındaki ilişki:

Böbreklerin, itrah edilen ethanolü, konsantre edebilme yeteneği yoktur. Kan ve idrarda bulunan ethanol miktarları arasında paralelizm vardır ve aralarındaki oran (idrar ethanolü : kan ethanolü) 1,35 dir. Kan ethanol düzeyi bilinmeyen bir kimsede, idrardaki ethanol miktarı 1,35'e bölünürse kan alkol düzeyi elde edilir. İdrar alkol düzeyinden yararlanmak için, kanda alkol miktarının maksimal düzeye erişme zamanı seçilmiş olmalı ve şahıs idrar ölçümünden yarım saat önce idrarını yapmış olmalıdır. Bundan yarım saat sonra alınan idrar numunesinde ölçüm yapılır (17).

11- Diğer maddelerle etkileşim:

Ethanol ile birlikte alınan benzodiazepinler, antidepresanlar, antipsikotik ilaçlar ve opium türevleri karşılıklı olarak etkileşimi arttırırlar. Yalnız başlarına öldürücü olamayan dozlar, birlikte öldürücü olabilir. Bunun nedeni mikrozomal sistemde metabolize edilen diazepam, chlórdiazepoxide, meprobamate, guanethidine, phenytoin ve izoniazidin yıkılım yarılanma sürelerinin alkol alan şahıslarda çok artması ve bu yüzden etki sürelerinin uzamasıdır, ölüm meydana getirmeyecek miktarda bile, karşılıklı etkileşim yüzünden hayati tehlike ortaya çıkar. Aynı durum ethanolle birlikte alınan barbitüratlar için de söz konusudur.

12- Kronik alkolizmde organlarda oluşan değişimler:

Alkol karaciğerde metabolize olduğundan, en büyük etki bu organda görülür. Bu değişimler üç grupta toplanabilir:

a)-Yağ infiltrasyonu sonucu oluşan alkolik yağlı karaciğer.

b)-Santral venöz kanallar etrafında fibrosis oluşması. Bu durumda karaciğer yağlanması etkisi ile hepatomegali oluşur. Alkali fosfataz (ALP), Alanin transferaz (ALT veya GPT), Aspartat transferaz (AST veya GOT) enzimleri ile bilirubin düzeyi artar.

Bu durum reversibldir. Fakat literatürde, alkolik yağlı karaciğeri olanlarda nadiren ani ölümlere rastlandığı, bunun da nedeninin yağ embolisi olduğu bildirilmiştir.

c)-Alkolik hepatit: Karaciğerde yağlanma, yaygın fibroz, iltihaplanma ve nekroz mevcuttur. Bu gibi olguların çoğunda karaciğer sirozu oluşur. Bu gibi olgularda $ALT < ALP < AST$ şeklinde enzim yükselmeleri gözlenir. Bilirübin yükselir ve protrombin zamanı uzar. Bilirübin miktarının %20 mgı ve protrombin zamanının 4 saniyeyi aştığı olgularda ölüm oranı yüksektir. Ayrıca olguların bir kısmında hepatik ansefalopati oluşur.

Alkolik hepatiti olanlarda, hepatositlerin sitoplazmalarında olukça sık olarak alkolik hyalin adı verilen ve eozin ile boyanan mallory cisimciklerine rastlanır.

Alkoliklerin, kısa bir süre önce alkol alıp almadıklarını gösteren en güvenilir biyokimyasal test γ -glutamil transferaz testidir. Ayrıca alkoliklerde "ortalama eritrosit hacmi" de (MCV) artmıştır.

Kronik alkoliklerde alkolik gastrit, özefajit ve duodenit meydana gelebilir; bu yüzden, ya da oluşan özefagus varislerinden ölümcül kanamalar olabilir.

Kalp, K ve Mg kaybıyla ilgili ritm bozuklukları görülebilir.

Beyinde atrofi, serebellumda dejenerasyon, eldiven veya çorap şeklinde sensoryel bozuklukların ortaya ıkması, Wernicke-Korsakof sendromu kronik alkoliklerde ortaya ıkan başlıca nörolojik bozukluklardır.

Pankreasta da, akut ya da kronik pankreatitler oluşabilir.

Alkoliklerde Laktik asidoz meydana gelebileceği gibi, gerçek ketoasidoz da oluşabilir.

13- Cesetlerden alınan kandaki etanol düzeyinin değerlendirilmesi:

Ölümden sonra, cesetlerde putrefaksiyonun başlamasıyla birlikte etil alkol oluştuğu bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüş, buna karşılık dokularda alkol varsa, alınan kandaki alkol miktarının düşebileceği bildirilmiştir. Ayrıca, ölmeye önce alkol alan kişilerde, mideye yakın bölgelerden, örneğin kalpten alınan kanın, diffüzyonla mideden, yakın bölgelere alkolün yayılması nedeniyle, bulunması beklenen miktarın çok üstünde alkol içerdiği ileri sürülmüştür. Bu gibi hatalı ölçümlerin önlenmesi için kanın, cesetlerin alt ekstremitelerindeki venlerden, örneğin vena femoralisten alınması gerektiği de ifade edilmiştir.

Cesetlerde alkol oluşması ile ilgili bakteriyolojik araştırmaların yeterince yapılmadığına dikkat çekilmiş ve bu yüzden cesetten alınan kanın bakteriyolojik incelenmesinin yapılması ve izole edilen bakterilerin alkol sentezleyebilme yeteneklerinin göz önüne alınması, ancak bundan sonra analizi yapılan kandaki alkol düzeyinin belirlenebileceği ileri sürülmüştür.

Bu durumu araştırmak üzere yaptığımız bir çalışmada, alkol almamış gönüllü sağlam kişilerden steril koşullarda alınan kanlar iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Birinci, gruptaki kanlar açık havada, oda derecesinde ($18^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$) bırakılıp, spontan olarak üreyen bakteri ve fungusların etkisi araştırılmıştır. Diğer gruptaki kanlara ise steril koşullarda, her deney tüpüne ayrı türden olmak üzere, çeşitli bakteri ve funguslar ekilmiştir.

İncelenen bakteri ve fungus türleri şunlardır:

a-Bakteriler: *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* sp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* sp. Ve *Enterobacter aerogenes*

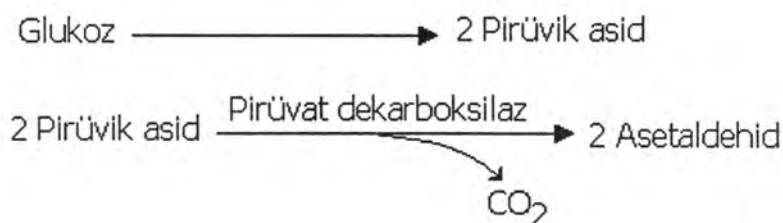
b-Funguslar: *Alternaria* sp., *Candida albicans* ve *Nocardia* sp.

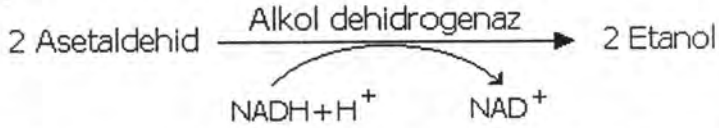
Sonuç olarak cesetlerde putrefaksiyonun başlamasıyla birlikte bakteri ve fungusların etkisi ile kan ve dokularda, etanol oluştuğu saptanmıştır. Bakteri ve funguslar önce kan glukozunu daha sonra da dokulardaki glikojeni yıkarak açığa çıkan glukozu kullanarak etil alkole çevirirler:

Tablo 11: Bakteri ve fungus etkisi ile, zamanla oranlı olarak Ethanol oluşması (% mg).

Zaman	Aerob Bakteriler	Anaerob Bakteriler	Funguslar	Açıkta Bırakılan Kan
3. Gün	130-150	140-170	130-180	135-140
1. Hafta	160-190	165-175	170-190	160-180
2. Hafta	170-215	185-195	175-205	185-190
3. Hafta	170-215	180-185	175-190	155-175
4. Hafta	160-190	175-180	170-185	150-160
5. Hafta	165-175	170-175	170-180	135-155
6. Hafta	165-175	170-175	170-180	130-145
7. Hafta	150-170	160-170	160-170	130-145
8. Hafta	150-170	160-170	160-170	125-140
9. Hafta	150-170	160-170	160-165	120-130
10. Hafta	150-170	150-160	160-165	115-120
11. Hafta	120-150	145-155	145-150	100-110
12. Hafta	110-115	125-130	125-140	80-95
13. Hafta	75-80	95-120	95-115	65-80
14. Hafta	50-60	65-80	60-75	40-65
15. Hafta	40-50	45-55	40-50	40-65
16. Hafta	30-40	30-40	30-40	35-55
17. Hafta	5-15	20-35	25-35	20-35
18. Hafta	2-4	15-30	20-30	10-30
19. Hafta	0	10-25	10-20	10-15
20. Hafta	0	0	0	0

N. Baban, Asuman Baban, Kemal Altaş ve E. Polat





Putrefaksiyonun ilerlemesi ile, proteinlerin hidrolizinden açığa çıkan glikojenik amino asitler, bakterilerin etkisiyle glukozaya çevrilirler; bunlar da yukarıda anlatılan şekilde etanole dönüştürülürler. Bu mekanizmalarla Tablo 11'de de görüldüğü gibi 3. Günde kanda oluşan etanol oranı %135-140 mg dolaylarına yükselmekte, 1. ve 2. Haftalarda en yüksek düzeylerine erişmektedir (%160-190 mg). Alkol düzeyi 3. haftadan itibaren tedrici olarak azalmakta ve 20. haftada (ölümden 5 ay sonra) sıfıra düşmektedir (A. Baban, E. Polat, K. Altaş ve N. Baban, 18).

Buna karşılık cesetlerden oluşan, ya da şahsın ölmeden önce içip, kan ve dokulara geçen alkolün bazı bakteriler tarafından kullanıldığı ve alkol düzeyinin düşebileceği ileri sürülmüştür. BU bakterilerden biri Clostridium Kluyvei'dir ve etanol'ü C kaynağı olarak kullanarak bütirik asid ve heksonik asitleri sentezler.

Kaynaklar

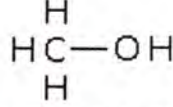
- 1- Payne, J.P. ; Hill, W.D. ve King, N.W. : Brit. Med. J. 1: 196, 1966
- 2- Krampitz, L.O. , Gruell, G. ve Miller, R. : J. Amer. Chem. Soc. 80, 5893, 1958
- 3- Kägi, J.H.R ve Vallee, B.L. : J. Biol. Chem. 235,3188,1960
- 4- Sund, H. Ve Theorell, H. : The enzymes, 2nd ed. Vol. 7. Academic Press, New York. Sayfa:25
- 5- Bowmn, W.C. ve Rand, M.J. : Textbook of pharmacology 1980. Sayfa:427
- 6- Dreisbach, R.H. : Handbook of poisoning: Prevention, Diagnosis &treatment, Librarie du Liban, 1983
- 7- Grosskopf, K. : Chem. Zeitung, 78,351,1954
- 8- Begg, T.B. , Hill, I.D. ve Nickolls, L.C. : Brit. Med. J. 1,9,1964
- 9- Lindblad, B. Ve Olsson, R. : J.A.M.A. : 236,1600,1976
- 10- Nettles, J.L. ve Olson, R.N. : J.A.M.A. : 194,1193,1965
- 11- Master, A.M. ve Kuhn, L.A. : Clin. Pharmacol. Therap. 8,603,1967
- 12- Duritz, G. Ve Truit, E.B. Jr. : Biochem. Pharmacol. 15,711,1966
- 13- Hawkins, R.D. ve Kalant, H. : Pharmacol. Rev. 24,67,1972
- 14- Lieber, C.S. : Sci. Am. 234,25,1976

- 15- Rubin, E. : N. Engl. J. Med. 301,28,1979
- 16- Fuller, R.K. et al : J.A.M.A. 256,1449,1986
- 17- Kaye, S : Am. J. Clin. Path. 74,743,1980
- 18- Baban, A. ; Polat, E. , Altaş, K. ve Baban, N. : Yayınlanmamış deneyler,1993.
- 19- Felby, S. Ve Nielsen, E. : Blut Alcohol, 31,24,1944
- 20- Hansen, A.C. : Ugeskrift for Laeger, 156,55,1944
- 21- Pleuckhahn, V.D. : Med. J. Australia, 2,118,1967
- 22- Spector; N.H. : Science, 172:57, 1971
- 23- Dubiowski, K.M. : Z. Rechtsmed, 76:93,1975
- 24- Caddy, G.R. et al : Behav. Res. Meth. Inst., 10:814,1978
- 25- Gullberg, R.G. : J. Forensic Sci., 37,1363,1992
- 26- Modell, J.G. : JAMA, 270:2955,1993
- 27- Grüner, O. et al : Blut alkohol, 27:119,1990
- 28- Spector, N.H.: Science, 172:57,1971
- 29- Dubowski, K.M.: Z. Rechtsmed, 76:93,1975
- 30- Caddy, G.R. et al: Behav. Res. Meth. Inst, 10:814,1978
- 31- Gullberg, R.G.: J. Forensic Sci., 37,1363,1992
- 32- Modell, J.G.:JAMA, 270:2955,1993
- 33- Grüner, O. et al: Blut alkohol, 27:119,1990

Methanol

1-Diğer isimleri: Methylalcohol, wood alcohol, wood spirit, carbinol

2-Formülü :



3- Kullanım alanları : Çeşitli çözücülerde, boya çıkarıcılarda, organik ve inorganik asidlerin metil esterlerini elde etmekte, formaldehid elde edilmesinde, antifriz ve gasolin yapımında, pyroxylin yapılı plastiklerin yumuşatılmasında kullanılır.

4- Toksisite : Öldürücü miktarı genellikle 20-150 g (25-190 ml) arasındadır. Minimum toksik miktarın 100mg/kg (0,126 ml/kg) olduğu saptanmıştır. Bununla beraber, 6 g kadar küçük miktarlarla meydana gelmiş ölüm vakalarına rastlandığı gibi, 200 g methanol almış bir kişinin tedavi sonucu iyileştiği kaydedilmiştir. Deri yoluyla 30 ml'lik bir miktarın absorbe edilmesi tehlike yaratabilir.

Methanol zehirlenmesi, en çok sahte içki imalatı sırasında, etil alkol yerine, methanol kullanımından kaynaklanmaktadır. Ayrıca kolonya içme alışkanlığı olanlarda, kolonya imalinde etil alkol yerine, yasak olmasına rağmen metil alkol kullanılması, zehirlenmelere ve ölümlere neden olmaktadır.

Bununla beraber, içkilerde normal olarak bir miktar metil alkol bulunabilmektedir. Örneğin brendi'lerde %0.2-1.5, şaraplarda % 30 mg ve çeşitli marka viski'lerde %0.015 kadar methanol bulunduğu saptanmıştır. Ancak bu miktarlar, ayrıca içkinin içerdiği yüksek miktardaki ethanol de göz önüne alındığında, toksik bir etki yaratmaz.

Methanol solunum yoluyla, ya da ciltten temas yoluyla da alınabilir. Bir iş yerinde müsaade edilebilen üst sınır 200-300 ppm'dir. Bir kimsenin, bu miktar methanol bulunan ortamda en çok 8 saat kalmasına müsaade edilebilir. Ortamda 6000-8000 ppm bulunması kesinlikle hayati tehlike yaratır.

Methanol ağız yoluyla alındıktan, genellikle 30-60 dakika sonra kan düzeyi maksimuma erişir. Alınan miktar çok yüksek değil ise, saatte %8.5 mg methanol metabolize edilmektedir.

Methanol intoksikasyonunda bulantı, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, hipotansiyon, lethargy, taşipne, hiperventilasyon görülür.

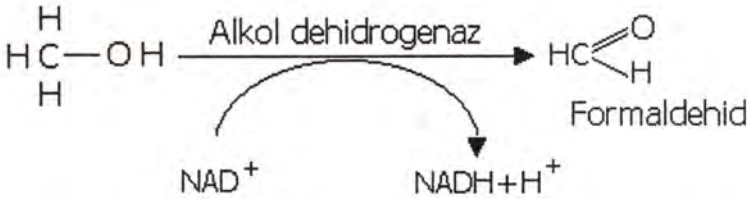
Midriazis ve göz bebeğinin ışığa karşı refleksinde azalma olur. Metil alkol zehirlenmesinde en tipik bulgu görme fonksiyonundaki bozukluklardır.

Bu bozukluklar, bulanık görmekten, geçici veya tam körlüğe kadar olabilir. Daha sonra dolaşım kollapsı, solunum yetmezliği, siyanoz, serebral ödem ve koma gelişir. Hastaların çoğunda ense sertliğine de rastlanır. Karın ağrısı da sıklıkla görülür.

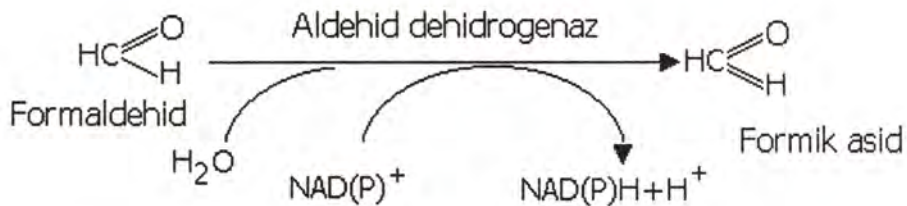
Laboratuvar bulguları arasında serum amilaz ve kreatin fosfokinaz değerlerinde yükselme, ve kan fosfat düzeyinde düşme görülür. CT (Computed tomography) ve MRI(Magnetic resonance imaging) ile putamen bölgesinde, bazen hemoraji ile birlikte lezyonlar saptanabilir.

Methanol zehirlenmesinde rastlanan önemli bir bulgu da, etil alkol zehirlenmesinde olduğu gibi, serumda osmolalite'nin artmasıdır. Örneğin kanda, öldürücü methanol düzeyi olan 800 µg/ml'lik bir miktar, serum osmolalitesinde 27 mOsm/kg kadar artmaya neden olur.

5- Metabolizması : Methanol alkol dehidrogenaz enzimini etkisi ile önce formaldehide yıkılır



Oluşan formaldehid, aldehid dehidrogenaz enzimini etkisi ile süratle formik aside dönüşür. Bu yüzden formaldehidi kanda ve diğer vücut sıvılarında saptamak mümkün değildir (1,2).



Formik asid, methanol intoksikasyonunda ortaya çıkan asidozun ve körlüğün başlıca nedenidir (3).

Methanolün karaciğerde, bu yoldan oksidasyonu oldukça yavaştır ve etanolün oksidasyonuna oranla, ancak 1/7 oranında dehidrogenizasyona uğrar. Bu yüzden toksik dozda alınan methanol'ün tamamen oksitlenip kanda sıfır düzeyine inmesi birkaç günü alabilir. Zehirlenmeyi bizzat methanolün kendisi değil, daha çok metabolizma ürünleri olan formaldehid ve formik asid yapar. Bu metabolizma ürünlerinin toksik bir etki yapacak düzeye çıkması için de methanol alımından itibaren 6-30 saat, ortalama olarak 24 saatlik bir sürenin geçmesi gerekir. Ölüm çoğunlukla 6-30 saatlik bir latent periottan sonra görülür. Bazı araştırmacılar latent periodun 1 saat kadar kısa, ya da 72 saat kadar uzun olabileceğini de kabul etmektedir.

Methanolün yayılma hacmi, etanol ile aynıdır ($V_d=0.6 \text{ L/kg}$).

Methanol kanda serum proteinlerine bağlanmaz. Methanol'ün bir kısmı oksidasyona uğramaz ve böylece %3 kadarı idrarla atılır, %10-20 kadar bir kısmı da solunum havası ile değişime uğramadan atılır.

Farelerde yapılan deneylerle, asetilsalisilik asid'in methanolün, oksidasyonunu inhibe ederek, toksik etkisini azalttığı saptanmıştır.

Methanol zehirlenmesinden ölenlerde karaciğer, böbrek ve kalpte parankimatöz dejeneresans, retina dejeneresansı ve optik disk etrafında ödem, akciğerlerde ödem, bazen pnömoni, beyinde ödem ve peteşiyel kanamalar, putamende lezyonlar görülür. Bu lezyonlar bazen hemorajik olabilir.

Tedavi :

- 1- Hasta mümkünse kusturulur (ilk 2 saat içinde).
- 2- Midesi %1-2'lik sodyum bikarbonat içeren su ile yıkanır.
- 3- Ağızdan, idrar alkali reaksiyon gösterinceye kadar, saatte bir defa 5-10g sodyum bikarbonat, suda eritilerek, verilir.

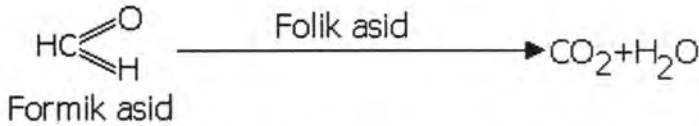
4- Kan pH'sı takip edilerek asidozun yeniden oluşmaması sağlanır. Yeniden asidoz oluştuğunda, hemen alkali tedavisine devam edilir.

5- Asidozun ciddi olduğu durumlarda bir litre %5'lik glukoz içerisinde 350-400 mEq sodyum bikarbonat i.v. olarak verilir. Bu amaçla sodyum bikarbonatın i.v. olarak hastanın kilosu başına, her 3-4 saatte bir 1-2 mEq verilmesi de mümkündür. Böylelikle idrar pH'sının 8 dolaylarında tutulması sağlanmalıdır.

6- Ağızdan, ethanol düzeyi %100-150 mg olacak şekilde alkol tedavisi yapılır. Ethanol, substrat bakımından methanol ile yarışmaya girerek, methanolün alkoldehidrogenaz tarafından daha yavaş metabolize olmasını sağlar (%50 alkol, 1.1 ml/kg). Acele durumlarda ethanol'ün 0.8 g/kg dozda i.v. olarak verilmesi gerekebilir.

7- Hemodializ uygulanabilir. Bu durumda ethanol düzeyinin %100-150 mg düzeylerinde tutulmasına dikkat edilmelidir.

8-24 saat süreyle hastaya, her 4 saatte bir 50-75 mg folik asid veya 5-formil tetrahidrofolik asid verilir. Folik asid formik asidin yıkılımını sağlar ve onun toksik etkilerini azaltarak asidozu önler(4). Aynı amaçla Leucovorin (folinic asid; citrovorum factor) de kullanılabilir. Leucorovin erişkinlerde ve çocuklarda 1 mg/kg (70 mg'a kadar) lık dozda, her 4 saatte bir, I.V. olarak 2 gün süreyle tatbik edilir.



9-Bir alkol dehidrogenaz inhibitörü olan 4-metilpirazol'ün methanol zehirlenmesinde kullanımı deneme safhasındadır (5).

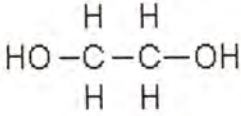
Kaynaklar:

- 1- Martin-Amat, G. et al.; Toxicol Appl Pharmacol, 45, 201, 1978
- 2- McMartin, K.E. et al.: Biochem Med, 13, 319, 1975
- 3- Sejersted, O.M.: Acta Med Scand, 213, 105, 1983
- 4- McMartin, K.E. et al.: J. Pharmacol Exp Ther, 201, 564, 1977
- 5- Baud, F. J. et al.: N. Eng J. Med, 319, 97, 1988

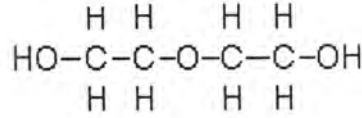
Ethylene Glycol ve Diethylene Glycol

Ethylene glycol antifrizlerin içinde en fazla miktarda bulunan (%95) acımsı tatlı lezzette bir sıvıdır.

1-Formülü:



Ethylene Glycol



Diethylene Glycol

2-Toksisiteleri ve zehirlenme bulguları:

Ethylene glycol'ün toksik dozu 1.5 ml/kg olmak üzere, yaklaşık 100 g kadardır. Diethylene glycol'ün toksik miktarı ise 15-100 g arasında değişir. Bir ortamda tahammül edilebilir üst sınır 50 ppm, ya da 10 mg/m³'dür.

Ethylene glycol, metabolizma sonucu, önce glycol aldehyde'e dönüşür. Bu olayı, alkol dehidrogenaz enzimi sağlar. Aynı enzimin ethanol ve methanol'ü de metabolize ettiği unutulmamalıdır. Bu yüzden ethylene glycol, ethanol ile birlikte alınmış ise, toksisitesi azalır.

Metabolizma sonucu oluşan glycol aldehyde, glycolic ve glyoxylic asidlere ve bunlar da oxalic aside dönüşürler. Oxalic asid, kan kalsiyumunu bağlayarak kalsiyum oxalate'a dönüşüp çökmesine neden olduğundan toksik bir asiddir.

Ethylene glycol alındıktan sonra ilk görülen belirtiler sarhoşluk şeklindedir. Bu yüzden, özellikle bazı araba tamircileri tarafından ethanol yerine keyif verici olarak kullanılmakta ve bu yüzden zehirlenmeler ve ölümler olmaktadır. Sarhoşluk belirtileri ile birlikte bulantı, kusma, baş ağrısı, solunumda hızlanma, siyanoz, çarpıntı, T.A'da düşme, kalp iletim bozuklukları ve aritmi, konvülsiyonlar, hipoglisemi, metabolik asidoz ve bunun sonucu olarak "anion gap"*

*Anion gap: Teorik olarak hesaplanan anion miktarı ile laboratuvarında ölçülen anion miktarı arasında bir fark bulunur; buna "anion gap" adı verilir. Normalde bu fark 8-12 mEq/L dir. Bu miktar pratikte ölçülmeyen, fakat plazmada bulunan [proteinat], fosfat ve sülfatlardan kaynaklanır; hipokalsemi'ye neden olur ve tetani görülür.

Ca⁺⁺'un oksalat tarafından bağlanması stupor, şuur kaybı, akciğer ve beyinde ödem oluşur. Böbrek yetmezliği oluşabilir. Ethylene glycol çok yüksek miktarda (100 ml veya daha çok) alınmışsa, intravasküler hemolize neden olur.

Gelişen bu toksik tablo ile ölüm olmazsa, daha sonra 1-3 gün içinde oligüri veya anüri oluşabilir. Methemoglobinemi de görülebilir. Kanda % 50 mg veya daha yüksek miktarların saptanması zehirlenmenin boyutunun çok ciddi olduğunu gösteren bir kriterdir.

3-Tedavi:

1-Gerektiğinde solunum desteği sağlanır.

2-Ortaya çıkan belirtiler (aritmî, asidoz, koma...) gerektiği şekilde tedavi edilir.

3-Antidot olarak:

a-Ethanol, Methanol intoksikasyonunda kullanılan şekilde verilir (Sayfa 156'ya bakınız)

b-Fomepizole (4-methylpyrazole): Preparatı antizol adı ile bulunur ve ml' sinde 1 g madde içeren 1.5 ml' lik ampuller veya steril şişelerde satılır. İlk önce 100 ml serum fizyolojik, ya da aynı miktar %5'lik serum glukozda içinde 15 mg/kg'lık dozda damardan verilir (en çok 1g). Fomepizole oda derecesinde çökebildiğinden, kullanmadan önce su buharına tutularak çözündürülmelidir.

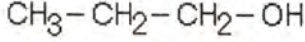
Daha sonra 10 mg/kg' lık dozda, 48 saat süre ile, 12 saatlik aralarla tekrar edilir. Sonra doz yeniden 12 saatte bir 15 mg/kg'a çıkarılır ve ethylene glycol düzeyi kanda %20 mg' ın altına ininceye kadar devam edilir.

Kaynak:

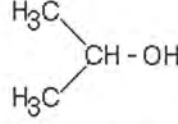
1- Brown, C.G.: Ann Emerg Med, 1983, 12:501

Propyl alcohol ve Isopropyl alcohol

1- Formülleri:



Propyl alcohol



Isopropyl alcohol

2-Diğer adları: Propanol=n-propanol=1-propanol, Isopropanol

3-Etkileri ve toksisiteleri:

a- Propyl alcohol: Gözlerde ve solunum yollarında tahrişe neden olur. Deriden de absorbe edilir. Merkez sinir sistemini depresyona uğratır. Bir ortamda bulunabilecek sınır değer (exposure limit) 200 ppm (491 mg/m³)dir. Zehirlenenlerde şiddetli bulantı ve kusmalar, karın ağrısı, hematemez ve melena, solunum depresyonu görülür. Zehirlenmelerde önce oligüri görülür; daha sonra poliüri olur. Kanda üre yükselir. Kan şekeri düşer. İdrarda aseton çıkar.

Bir defa da alınan 250 ml'lik miktar öldürücüdür.

b- Isopropyl alcohol: Tıpkı n-propyl alchol gibi mukozalarda (göz ve solunum yolları) tahrişe neden olur. Kusmaya, bulantıya ve karın ağrılarına sebep olur. Hematemiz görülebilir. Merkezi sinir sisteminde depresyon ve solunum depresyonu meydana gelir. Ayrıca vazodilatasyon, hipotansiyon ve myokard depresyonuna neden olur. Bir iş yerinde müsaade edilen limit (exposure limit) 400 ppm (983 mg/m³)'tür.

Ağız yoluyla 240 ml almakla ölüm olabilirse de çok daha yüksek miktarda isopropylalcohol alanların uygun tedavi ile iyileşebildikleri görülmüştür.

Metabolizma sonucu asetona dönüşür. Bu yüzden, zehirlenenlerde kanda yüksek aseton düzeyleri oluşur ve idrara çıkar. Yarılanma süresi 2,5-3 saat kadardır.

Zehirlenenlerde ayrıca, sarhoşluk, ataksi, stupor, geveleme şeklinde konuşma da görülür.

Kanda isopropyl alcohol düzeyi %150 mg olduğunda koma meydana gelir.

4- Tedavi: a- Gerektiğinde solunum desteği sağlanır.

b- Aktif kömür verilir. 1gr aktif kömürün 1 ml isopropyl alcohol'ü absorbe edebildiği saptanmıştır.

c- Ağır vakalarda hemodializ uygulanabilir.

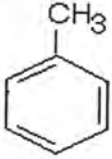
Toluen ve Ksilen (Xylene)

1-Diğer adları:

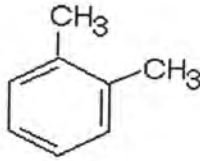
a- Toluen : Toluol; methylbenzen, phenyl methane; methacide.

b- Ksilen: Xylol; dimetil benzen

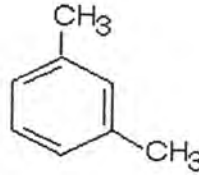
2-Formülleri:



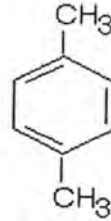
Toluen



Orto-Ksilen



Meta-Ksilen



Para-Ksilen

3-Kullanım alanları: Toluen, bazı patlayıcı maddelerin, benzoik asidin, benzaldehid'in sentezinde kullanılır. Ayrıca organik çözücü olarak boya ve lak sanayiinde zambak ve reçinelerin eritilmesinde, bitkilerden bazı organik maddelerin ekstre edilmesinde de kullanılır. Gazolinin katkı maddelerinden biridir.

Ksilen de çeşitli maddelerin çözücüsü olarak kullanıldığı gibi, poliester liflerin imalinde kullanılan benzoik asit, phtalic asit, phtalic anhydride gibi maddelerin üretiminde, katgut'lerin sterilizasyonunda, Canada balsam ile birlikte mikroskoplarda kullanılan immersion yağının imalinde kullanılır.

4- Toksik etkileri:

a-) Yüksek miktarlarda, merkezi sinir sistemini depresyona uğratarak narkotik etki gösterirler.

b-) Myokardı katekolaminlerin etkisine ve aritmilere karşı daha duyarlı hale getirirler ve bu yüzden aritmilere neden olurlar. Bu sırada bradikardi, ya da taşikardi olabilir.

c-) Cildi ve mukozaları tahriş ederler; bu yüzden solunum yoluyla alınmaları kimyasal pnömoniye neden olabilir. Ağız yoluyla 15-20ml alınmasıyla ağır zehirlenme belirtileri görülür. Ağız yoluyla alınan 60 ml toluen'in 3 dakikada ölüme neden olduğu bildirilmiştir.

Bu maddelerin ağız yoluyla alınmalarında ilk belirtiler kusma ve ishaldir. Daha sonra merkezi sinir sisteminin depresyon belirtileri ve

kalpte aritmiler ortaya çıkar. Kusma sırasında kusmuğun aspirasyonu dolayısıyla pnömoni görülebilir.

Çalışma yerlerinin solunum havasında müsaade edilen azami sınır toluen için 50ppm (188 mg/m³) ve ksilen için 100ppm (434 mg/m³) tür. Toluene'in ortamda 500 ppm (1880 mg/m³) ve ksilen'in 900 ppm (3900 mg/m³) bulunması hayati tehlike yaratır.

Bu maddelerin solunum yoluyla alınmalarıyla başlangıçta öfori ve hafif başdönmesi görülür. Daha sonra başdönmesinin artışı ile birlikte baş ağrısı, bulantı, bazan kusma görülür. Zehirlenenlerde ileri derecede halsizlik vardır. Solunumla alınan miktar çok yüksekse delirium ve daha sonra koma meydana gelir. Akciğer ödemi gelişir. Çok kere de solunum yetmezliği ve durması sonucu ölüm olur.

d-) Toluene ve ksilen kolaylıkla deriden absorbe edilirler. Derinin uzun süre toluen veya ksilenle temasta kalması kimyasal yanıklara da sebep olabilir.

e-) Toluene ve ksilene uzun süre maruz kalanlarda kalıcı merkezi sinir sistemi belirtileri ortaya çıkar; beyin sapında, beyin ve serebellumda atrofi oluşur. Tremorlar ve ataksi görülür. Kavram ve bilinç bozuklukları ortaya çıkar. Davranış bozuklukları vardır. Myopati bulunur. Kanda K miktarı düşer. Kronik zehirlenmeye maruz kalanların çoğunluğunda renal tubuler asidoz'a rastlanır.

f-) Metabolizmaları: Toluene ve ksilen alkol dehidrogenaz etkisiyle metabolize olurlar. (Bu yüzden, alkol almış bir kimse toluene veya ksilen intoksikasyonuna maruz kalacak olursa, zehirlenme belirtileri daha ağır olur.)

Bir kısmı ise, karaciğerde, glisin ile birleştirilerek detoksifikasyona uğratılır. Toluenein böylelikle oluşan metaboliti hippurik (hipürik) asid (N-benzoyl-glycine) dir. Hipürikasid, bazı besin maddelerinin muhafazası için kullanılan benzoik asid'li yiyecekleri yiyenlerin idrarlarında da bulunur; bu yüzden idrarda bulunuşu spesifik değildir. Diğer bir metaboliti olan ortho-cresol daha spesifiktir. Ksilen'in idrarla atılan metaboliti ise methylhippuric acid'dir. Ancak bu metabolitlerin idrarda saptanan miktarları ile zehirlenme düzeyi hakkında fikir elde etmek ve paralelizm kurmak çok kere mümkün olmaz.

Tedavi: Spesifik antidotları yoktur.

1-Zehirlenen kimse iyi havalandırılan bir yere alınır. Mümkün olan durumlarda solunum aygıtına bağlanır ve oksijen tedavisi uygulanır.

2- Gözler serum fizyolojik ile yıkanır. Toksik maddeler deri ile temas etmişse cilt ılık su ile (sabunlu su olabilir) yıkanır ve hastanın çamaşırları değiştirilir.

3- Toluen ve ksileni ağızdan alanlarda ilk 30 dakika içinde mide yıkanabilir. Ayrıca aktif kömür verilir. Hastaların kusturulması tehlikelidir.

4- Öksüren, dispnesi olan hastalarda kimyasal ya da aspirasyon pnömonisi olup olmadığı araştırılır (akciğer filmi). Böyle bir durum varsa, oksijen verilir; gerekirse endotrakeal intubasyon yapılır. Bronş spazmını önlemek üzere β -adrenerjik stimülatör spreylere (Foradil, airomir, salbulin, salbutol, ventolin, astmerole, bricanyl) tatbik edilir. Bunların etkisiz kaldığı durumlarda serum içerisinde, 30 dakikalık süre içinde 6mg/kg aminophylline İ.V. olarak uygulanır. Yerine göre, varlıkları halinde aritmi ve ventriküler taşikardiye karşı gerekli tıbbi tedaviler yapılır. Bu hastalarda adrenalini ve efedrin, aritmiyi arttıracığından, kontrendikedir. Taşıaritmilerde İ.V. olarak 1-2mg propranolol, ya da kg başına, dakikada 25-100 μ g esmolol İ.V. olarak yapılır.

Karbon monoksit

Carbon monoxide, kömür ve diğer karbon içeren katı, sıvı ve gaz halindeki maddelerin iyi yanmamasından oluşan renksiz, kokusuz ve iritasyon yapmayan, bu bakımdan ortamda bulunuşunun farkına varılamayan bir gazdır.

Yangın kazazedeleri, itfaiyeciler, demir çelik işçileri, madenlerde çalışanlar, garaj işçileri ve otomobil tamircileri, kapalı yerlerde mangalla ısınanlar, rüzgarlı havalarda dumanı geri tepen sobalarla kapalı yerlerde ısınan kimseler, kapalı, havalandırmasız yerlerde katalitik sobalarla ısınanlar karbon monoksit zehirlenmesine en çok maruz kalan kimselerdir (Sammons, Hovath).

Bir yılda, fabrika bacalarından atmosfere karışan CO miktarı yaklaşık 230 milyon ton kadardır. Bu da, CO'nın ne derece hava kirliliğine sebep olduğunu, açık şekilde göstermektedir.

Küçük ve kapalı bir odada yakılan bacasız bir doğalgaz sobası, ya da borusuz katalitik soba, ortamdaki CO miktarını, çok kısa sürede toksik düzeye çıkarabilir.

Porfirinli maddelerin normal metabolizmaları sonucu bir saatte (Hemoglobin, sitokromlar ve sitokrom oksidaz, bilirubin, biliverdin, myoglobin...) 0.4 ml carbon monoxide oluşmakta ve akciğerlerden atılmaktadır. Hemolitik anemilerde, hemoglobin yıkılımı arttığından, endojen CO oluşumu da artar. Bu yüzden hiç sigara içmeyenlerin solunum havasında, yaklaşık 3 ppm kadar CO bulunur.

1-Etkileri ve toksisitesi: Havada bulunan ve solunum yolu ile alınan CO süratle akciğer alveollerinden absorbe edilerek hemoglobin ile birleşir ve karboksihemoglobin oluşur. Karbon monoksit'in hemoglobine olan afinitesi, oksijene oranla, 230-270 ve ortalama olarak 250 defa daha fazladır (Douglas).

CO varlığında, bir yandan büyük afinitesi dolayısıyla, karboksihemoglobin oluşurken, öte yandan mevcut oksihemoglobinden O₂'nin ayrılması güçleşir ve bu yüzden dokulara yeterince oksijen verilemez. Bu yüzden anemik ve Hb düzeyi %6 g olan bir kişinin dokulara verebildiği O₂ miktarı, Hb düzeyi %14 g olan, fakat CO zehirlenmesine uğramış ve karboksihemoglobin düzeyi %50 olan kişiden çok daha fazladır; fonksiyonel olarak oksihemoglobin düzeyleri her iki şahısta da hemen, hemen aynı olduğu halde anemik kimsede hafif anoksemi belirtileri görülürken, CO zehirlenmesi olan kişi ölüm tehlikesi ile karşı karşıyadır.

Ortamda %0.01 oranında CO bulunduğunda karboksihemoglobin düzeyi %14 olur. %0.05 CO konsantrasyonunda, karboksihemoglobin düzeyi %44'e yükselir. %0.1 (1000 ppm) CO içeren bir ortamda birkaç dakika kalmakla karboksihemoglobin düzeyi %50-60' a erişir (Jackson).

Karbon monoksit doğrudan sitokrom oksidaz enzimini inhibe eder. Ayrıca kaslarda ve kalp kasında myoglobin'e bağlanır; kalp kasının kontraksiyon yeteneğini azaltır.

Fetal hemoglobinin CO bağlama yeteneği, normal hemoglobin'e oranla daha yüksektir. Bu yüzden fetus, CO' den, annesine oranla daha çok etkilenir. CO zehirlenmelerinde, annenin kurtarıldığı durumlarda fetusun ölmesi mümkündür.

Karbon monoksit şüphesiz, yalnız hemoglobin, myoglobin ve sitokrom oksidaza değil, diğer Fe-hem bileşiklerine de (sitokromlar, hidroksiperoksidazlar vb) bağlanır.

Karbon monoksit için, 8 saat süreyle çalışılan işyerinde müsaade edilebilen üst sınır 25 ppm'dir. Hayati tehlike sınırı ise 1200 ppm (% 0.12)dir.

Sigara içenlerde de, içtikleri sigara miktarı ile orantılı olarak artan oranlarda, kan karboksihemoglobin düzeyinde yükselmeler saptanır. Örneğin sigara içmeyenlerde karboksihemoglobin oranı %1 dolaylarında olduğu halde günde 1 paket (20 sigara) içenlerin karboksihemoglobin düzeyleri %6-10 arasındadır.

2-Toksik belirtileri: CO ile zehirlenmenin ağırlık derecesi ortamdaki CO miktarına ve ortamda kalma(CO'e maruz kalma) süresine, kişinin bir akciğer ve kalp hastalığı olup olmadığına, hastanın ortamda bulunduğu sıradaki solunum sayısı ve derinliğine, şahsın hemoglobin konsantrasyonuna(anemik olup olmamasına) ve daha bir çok faktöre bağlıdır. Ancak şunu unutmamak gerekir ki hastanın kanındaki karboksihemoglobin oranı ile, zehirlenme belirtileri her zaman paralel gitmemektedir. Buna karşılık yine de ortamdaki CO oranı ve bu ortamda kalan bir kimsede karboksihemoglobin düzeyi arasındaki ilişki ile şahısta oluşacak belirtiler arasında aşağıdaki şekilde bağlantı kurulabilir.

a-Ortamda 35 ppm dolayında CO bulunduğunda karboksihemoglobin düzeyi %5 olarak saptanır. Bu miktar, bir pakete yakın sigara içenlerde de görülür ve hemen hemen hiç bir toksik belirtiyeye neden olamaz; ya da hafif baş ağrısı yapabilir.

b-Ortamda CO oranı 50 ppm (%0.005) olursa, karboksihemoglobin düzeyi %10'a yükselir. Bu durumda, hafif veya orta derecede baş ağrısı, koşma veya yorucu işler sırasında nefes darlığı görülür.

c-100 ppm (%0.01) CO düzeyinde karboksihemoglobin miktarının %20 dolaylarına yükseldiği saptanır. Böyle bir ortamda 8 saat kadar kalan bir kimsede zonklayıcı tipte baş ağrısı olur. Şahıs hafif işler yaparken bile dispne ortaya çıkar. Bazı kimselerde kardiyovasküler bozukluklar görülebilir.

d-200 ppm (%0.02) CO konsantrasyonunda karboksihemoglobin miktarı % 30 kadardır. Şahısta yorgunluk hissi, iritabilite, görme bozuklukları oluşur. Baş ağrısı çok şiddetlidir.

e-300-500 ppm (%0.3-%0.05) CO düzeyinde 1 saat kalanlarda kanda karboksihemoglobin miktarı % 40-50 arasındadır. Süre daha kısa ise karboksihemoglobin miktarı % 20 civarında kalır. Karboksihemoglobin düzeyi % 40-50 civarında ise şiddetli ve zonklayıcı baş ağrısı, mide bulantısı, taşikardi, iritabilite, göğüs ağrısı, taşipne, muhakeme kabiliyetinde bozukluk, bayılma, letarji, konfüzyon ve kollaps oluşur. Hastada kiraz kırmızısı renginde siyanoz görülür.

f-800-1200 ppm (%0.8-%0.12) ve ortalama olarak 1000 ppm (%0.10) CO konsantrasyonunda konvülsionlar başlar; şuur kaybolur ve hasta komaya girer. Kanda karboksihemoglobin düzeyi % 50-90 arasındadır. Bu durumdaki kimselerde garip ruhsal davranışlara ve hiperaktiviteye rastlanabilir. Böyle bir ortamda 1 saat kadar kalan bir kimsede solunum yetmezliği sonucu ölüm meydana gelir.

g-1900 ppm (%0.19) CO bulunan ortamda kalanlarda karboksihemoglobin düzeyi %80'in üzerindedir ve bu durumda ölüm kaçınılmazdır.

Karbon monoksidin kan düzeyleri $\mu\text{mol/l}$ olarak ifade edilecek olursa, şehir dışında atmosfer havasının temiz olduğu kırsal kesimlerde yaşayan ve sigara içmeyenlerde 45-135 $\mu\text{mol/l}$, sigara içmeyip de şehirde yaşayanlarda 220-450 $\mu\text{mol/L}$, sigara içenlerde ise 450 $\mu\text{mol/l}$ 'den daha fazla olduğu saptanmıştır. 1600-2000 $\mu\text{mol/L}$ ise toksik miktardır.

Hastanede tedavi altına alınan bir kimsede saptanan karboksihemoglobin düzeyinin değerlendirilmesinde göz önüne alınması gereken önemli bir husus da şudur. Zehirlenen kişi CO bulunan ortamdan uzaklaştırılıp açık havaya çıkarıldığı takdirde, karboksihemoglobin düzeyi azalmaya başlar. Şahsın hastaneye nakli sırasında oksijen tedavisine de başlanmış ise azalma, daha da hız

kazanır. Bu yüzden hastanın kliniğe vardıktan sonra ölçülen karboksihemoglobin düzeyi, kişinin CO bulunan ortamdan çıkarıldıktan hemen sonraki değeri vermez.

Ağır karbon monoksit zehirlenmesine maruz kalanlarda myonekrozlar, nöropatiler, retrobulber nevrit, ve nöroretinal ödem, trombotik trombositopenik purpura gibi bozukluklar oluşur.

CO zehirlenmesinden ölenlerin otopsileri sonucunda dokularda nekroz bölgeleri, mikroskopik kanamalar, beyin, karaciğer, dalak ve böbreklerde konjesyon ve ödem görülür. Beyinde ve medulla spinaliste sinir hücrelerinde ve myokardda bozukluklar meydana gelir.

Karbon monoksit, merkez sinir sisteminde yalnızca iskemik lezyonlar yapmakla kalmaz; doğrudan, sitotoksik etki de yapar. Beyinde bu tür hasarlar, en çok, subtalampus ve bazal ganglionlarda oluşur; ayrıca substantia alba da etkilenir ve iç kapsül, korpus kallosum ve chiasma opticumda hasarlar meydana gelir.

Karboksihemoglobinin rengi kiraz kırmızısı olduğundan, zehirlenenlerin rengi ve siyanotik bölgeler bu rengi alır.

3-Tedavi:

a- Solunum desteği ve yoğun bakım tedavisi sağlanır.

b- % 100 konsantrasyonda O₂ tedavisi sağlanır. CO zehirlenmesine maruz kalmış bir kişide, örneğin normal atmosfer koşullarında 6 saatlik bir sürede CO'nin eliminasyonu sağlanacak olursa, %100 oksijen solutulan bir hastada, bu süre 1 saate düşecektir. Ayrıca, bu tedavi sonucunda 1-2 saat içinde karboksihemoglobin düzeyinin % 50 dolaylarında azaldığı bildirilmiştir.

c- Hiperbarik oksijen tedavisi: En iyi tedavi yoludur. CO'nin yarılanma zamanını 20-30 dakikaya indirir.

d- 4 saatte bir 1 mg/kg'lık dozlarda prednisolone i.v. ya da i.m. olarak verilirse beyin ödemi azalır.

e- Hastada meydana gelebilecek çeşitli komplikasyonlar (hipertermi, aspirasyon pnömonisi vb.) uygun şekilde tedavi edilir.

f- Hiperaktivite, ya da konvülsiyonlar varsa 0.1 mg/kg'lık dozlarda çok yavaş i.v. olarak diazepam verilir.

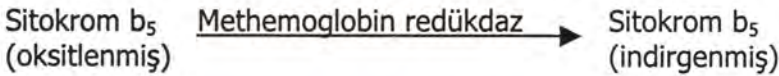
g- Hastanın nörolojik komplikasyonlardan korunması için 4 hafta kadar yatak istirahatinde kalması gerekir.

Kaynaklar:

- 1- Dolan, M.C. : Can Med Assoc J, 1985, 133:392
- 2- Mofenson, H.C. et al : Am J Emerg Med, 1984, 2:254
- 3- Sammons, J.H. ve Coleman, R.L.: J Occup Med, 1974, 16:543
- 4- Hovath, S.M. et al: Arc Environ Health, 1971, 23:343
- 5- Olson, K.R.: J Emerg Med, 1984, 1:233
- 6- Jackson, D.L. ve Menges, H.: JAMA, 1980, 243:772
- 7- Douglas, C.G. et al: J Phisiol (Lond), 1912, 44:275
- 8- Burney, R.E. et al: Ann Emerg Med, 1982, 11:394
- 9- Coburn, R.F.: Ann NY Acad Sci, 1970, 174:11

Methemoglobinemia

Hemoglobin ve oksihemoglobin' in içerdği demir iki değerlidir (Fe^{++}). Oksidan etkisi olan kimyasal maddeler, hemoglobindeki demiri oksitleyerek, onu üç değerli hale (Fe^{+++}) getirirler; bu durumdaki hemoglobin'e methemoglobin adı verilir. Methemoglobin, oksijen taşıma görevini yapamaz ve hücre düzeyinde anoksemi, ya da hipoksi durumu ortaya çıkar. Normal koşullarda eritrositlerde bulunan methemoglobin miktarı %1' den azdır. Kanda (eritrositlerde) oluşan methemoglobin, indirgenmiş sitokrom b_5 tarafından indirgenerek normal hemoglobin haline dönüşür; bu reaksiyon sırasında oksitlenen sitokrom b_5 ise, methemoglobin redüktaz enziminin etkisiyle yeniden indirgenmiş hale geçer:



Methemoglobinemi başlıca iki şekilde oluşur:

- 1- Herediter (genetik) methemoglobinemi:
 - a- M hemoglobin taşıyan familyal siyanoz hastalığı (nadirdir.)
 - b- Sitokrom b_5 redüktaz enziminin yetmezliği
- 2- Kazanılmış methemoglobinemi'ler:

Bu tip methemoglobinemilerin oluşumunda oksidan etkisi olan kimyasal maddeler ve ilaçlar rol oynar. Bunların alfabetik bir listesi aşağıda verilmiştir. (Tablo: 12)

Methemoglobin ölçümleri kan alındıktan sonra kısa süre içinde yapılmalıdır. Buna imkan yoksa, 1 ml kana 5 ml su katılarak hazırlanan çözeltide methemoglobin miktar tayini yapılabilir. Bu durumda da analizin 48 saat içinde yapılması ve soğukta saklanması gereklidir. Aksi taktirde elde edilen sonuçlara güvenilemez. Uzunca süre bekletilmiş kanlarda methemoglobin indirgenerek miktarında önemli azalmalar olabileceği gibi, oda derecesinde bekletmekle miktarında artmalar olabilir.

Tablo12:Methemoglobinemi'ye neden olan ilaç ve kimyasal maddeler

Ammonium nitrate	Lidocaine
Aminophenol	Meteclopramide
Amly nitrite	Nitrobenzene
Anilin boyaları	Nitroethane
Azot oksid	Nitroglycerin
Benzocaine	Phenazopyridine
Bromate'lar	Phenacetin
Butyl nitrite	Primaquine
Chlorate'lar	Sodium nitrate
Chloroquin e	Sodium nitrite
Dapsone	Sulfonamide'ler
Isobutyl nitrite	Trimethoprim

Methemoglobin düzeyine göre ortaya çıkan belirtiler

Methemoglobin düzeyi	Belirtiler
%15-20	Hafif siyanoz (özellikle tırnak yataklarında, dudaklarda, kulak memelerinde)
%30-40	Belirgin siyanoz, baş dönmesi,halsizlik, nefes darlığı
%60	Ağır siyanoz ile birlikte stupor, solunum depresyonu gibi belirtiler görülür; kanın rengi çukolata rengine benzer. Bazen ölüm görülebilir.
%70-80	Ölüm meydana gelir.

Methemoglobinemi'de tedavi:

1- Metilen mavisi (Methylene blue): Methemoglobindeki 3 değerli demiri, 2 değerli demir haline indirger; böylece normal hemoglobin oluşur. Metilen mavisinin etkisi çok süratlidir. Hastaya I.V. olarak %1'lik metilen mavisi çözeltisinden 0.1 mg/kg'lık dozda, gerekli miktar yaklaşık 10 dakika içinde verilir. İlacın tatbiki sırasında bulantı, baş dönmesi, kan basıncında artma gibi yan etkiler görülebilir.

2- I.V. olarak, çok yavaş C vitamini 1g'lık dozda yapılabilir. Etkisi metilen mavisine oranla daha yavaştır.

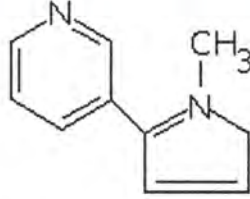
3- %100'lük oksijen verilir.

4- Methemoglobinemiye neden olan madde yeni alınmışsa, hasta kusturulur ve mide yıkanır.

Nicotine

Tobacco (tütün) bitkisinin içerdiği toksik bir maddedir.

1- Formülü:



2-Etkisi ve toksisitesi: Nicotine, etkisini nicotinik kolinerjik reseptörlere bağlanarak gösterir. Önce periferik otonomik ganglionlarda, mezensefalonda ve medulla spinaliste bulunan hücreleri stimüle eder; öncelikle bu stimülasyon sempatik sistemi etkiler. Daha sonra, ya da yüksek dozlarda parasempatik sistem stimülasyona uğrar. Böylece ganglionik ve nöromüsküler blokaj meydana gelir. İskelet kaslarında ve özellikle diafragmada paralizi yapabilir. Zehirlenmelerde, alınan nicotine miktarı çok değilse solunum hızlanır; baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, terleme, tükürük salgılanmasında artma, kan basıncında yükselme, bulantı ve kusma gibi belirtiler ortaya çıkar. Yüz solar. Diaphoresis'e neden olur. Daha büyük miktarlarda zehirlenenlerde hızlı gelişen yukarıdaki bulgulara, ayağa kalkamamak, solunumda yavaşlama, aritmi, konvulsionlar ve koma eklenir. Fatal miktarda alınmışsa yaklaşık 4 saat içinde ölüm meydana gelebilir.

Ağız yolu ile alınan nicotine, ya da fazla miktarda tütün çiğneyenlerde ölüm meydana gelebilir.

Saf nicotine'in fatal miktarı 0.6 mg/kg, olmak üzere 40-60 mg'dır. Sigarada bulunan nicotine miktarı %1.5 kadardır. Bir sigara bir gram olduğuna göre, içerdiği nicotine 15 mg kadardır. Şu halde üç sigarada bulunan nicotine miktarı fatal doza eşittir. Ağız yolu ile alınan 2-5 mg nicotine bulantı ve kusmaya neden olur. Fakat tütün çiğneme alışkanlığı olanlar çok daha yüksek miktarlara karşı dayanıklılık gösterirler. Sigara şeklinde içilen tütünün bileşimindeki nicotine tahribe uğradığından, sigaranın içerdiği nicotine miktarından beklenenden daha az toksik etki yapar; fakat bu sırada yanma sonucu, tütünden oluşan çeşitli kanserojen maddeler kişide kronik zararlar oluşturur. Kronik içicilerde kronik bronşit ve amfizeme, sağ

kalp yetmezliğine, koroner damar hastalığına, dudak, ağız, vezika ürinalis ve akciğer kanserine neden olabilir. Bir ortamda nicotine için tahammül edilebilir sınır 0.5 mg/m^3 tür.

Sigaranın terk edilmesi için halen nicotine içeren transdermal plasterler ve jikletler kullanılmaktadır. Ayrıca nicotine sprayleri de mevcuttur ve burun deliklerine sıkılarak kullanılmaktadır. Fakat bunların bilinçsizce ve aşırı kullanımından zehirlenmeler, hatta ölümler olabileceği unutulmamalıdır.

Sigaranın bırakılması için basit ve zararsız bir çare de şudur: Bir litre suya bir damla nitrik asit konulur. Sigara içmeden evvel, bu sudan az bir miktar ile ağız çalkalanır ve tükürülür; fakat su ile ağız yıkamamak gerekir. Bundan sonra içilen sigara kötü bir tat verir. Buna devam edilerek sigaraya karşı nefret uyandıran şartlı bir refleks yaratılabilir.

3- Akut nicotine zehirlenmesinde tedavi:

- 1- Lüzumunda solunum desteği sağlanır.
- 2- Hasta 6 saat kadar gözlem altında tutulmalı, bu sırada oluşabilecek arazlar (TA değişimleri, kalp aritmileri ve koma) gerektiği şekilde tedavi edilmelidir.
- 3- Nicotine'e karşı antidot mevcuttur. Mecamylamine bileşimindeki bu madde bazı ülkelerde "linversine" adlı bir ilaç olarak satılmaktadır. Kusma ve konvülsionu, hipotansiyonu olmayan hastalara verilebilir.

Digitalis ve Kalp Glycoside'leri

Digitalis purpurea ve Digitalis lanata bitkilerinden elde edilen glikozid'ler kalp yetmezliklerinin tedavisinde kullanılırlar. Yanlış kullanım, ya da doz aşımı nedeniyle, bazan da intihar nedeniyle bu tür ilaçlarla olan zehirlenmelere rastlanmaktadır. Kardiak glikozidler digitalis türü bitkiler dışında oleander, rhododendron adlı bitkilerde de bulunmaktadır.

Türkiye'de de Digitalis cariensis Boiss, Digitalis davisiana Heywood, Digitalis ferruginea, Digitalis grandiflora Müller, Digitalis lamackii Ivan, Digitalis lanata Ehrh, Digitalis trojona Ivan ve Digitalis viridiflora Lindley gibi digitalis türleri yetişmektedir (Baytop).

1-Digitalis prepartaları: Digimerck, Digitoxin, Digoxin, Natigoxin, Cedilanid, Lanoxin, Lanoxin P, Lanoxin PG.

2-Etkileri ve toksisitesi: Kalp glikozidleri kalp kasının kontarksiyon kuvvetini artırır. Yüksek dozlarda kalp kasında iritabilite artarak başlangıçta ekstrasistollere neden olur. Daha sonra ventriküler taşikardiye ve toksik dozlar ventriküler fibrilasyona neden olur.

Bu glikozidler sodyum-potasyumATPaz pompasını inhibe ederler. Bu yüzden kanda potasyum iyonlarının miktarında artma görülür. Sinusal ve atrioventriküler düğümlerde iletim azalır, Purkinje liflerinde ise otonomi artar.

Zehirlenenlerde başağrısı, bulantı, kusma ve ishal, görme bozuklukları, delirium, bigemine nabız, kan basıncında düşme, hiperkalemi, sinusal bradikardi, atrioventriküler bloklar görülür. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyonla ölüm oluşabilir. Digoxin'in yarılanma zamanı 30-50 saat, digitoxin'in is 5 gün-1 hafta arasındadır.

3-5 mg kadar digitoxin almakla tehlikeli zehirlenmeler ortaya çıkabilir. Toksik belirtilerin görülebilmesi için digoxin'in kan düzeyinin %170 ng ve digitoxin'in %2.5 µg'a erişmesi gerekir. Tedavi düzeyleri ise digoxin için %50 ng ve digitoxin için % 200 ng yada % 0.2 µg'dır.

3-Tedavi:

a- Solunum desteği sağlanır.

b- Hasta digitalis preparatını birkaç saat içinde almışsa ipecac verilerek kusturulur.

c- Aktif kömür verilir.

d- 5.5 mEq/L'den daha yüksek miktrda hiperkalemi varsa 1mEq L/Kg'lık dozda sodyum bikarbonat verilir. Ayrıca 10 ünite insülin ile birlikte 0.5 g/kg glukoz i.v. olarak verilir.

e- Bradikardi veya kalp bloku varsa 0.5-2 mg'lık dozlarda atropin İ.V. olarak verilir.

f- Aritmilerle birlikte hipokalemi varsa ve hastanın böbrek fonksiyonları normal ise ağızdan 5g KCl verilir. Bununla kalp aritmileri düzelmezse, 1-2 saat ara ile çok yavaş, İ.V. yoldan, 0.5 mg/kg'lık dozlarda fenitoin verilir. 24 saatte verilen fenitoin miktarı 10 mg/kg'ı aşmamalıdır. Fenitoin digital metabolizmasını da hızlandırır.

g- Digital verilen hastalarda asla kullanılmaması gereken ilaçlar şunlardır. Kalsiyum, propranolol, quinidine, procainamid ve bertylium(Vincent).

h- Digital preparatlarının atılımını hızlandırmak için ağızdan Cholestyramine verilmesi yarar sağlar.

ı- Bazı ülkelerde, digital zehirlenmelerine karşı, digoxin'e karşı spesifik antikorlar (Digibind) kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1- Antman, E.M.: Ann Rev Med, 1958,36:357

2- Baytop, T. : Türkiyede bitkilerle tedavi, İst. Ün. Yayınları, No: 3255, 1984. İstanbul Sayfa 408-409

3- Vincent, J:L. Et al: Am. J. Emerg Med, 1984, 2:504

Antiaritmik İlaçlar

1- Bu ilaçlar üç sınıfta toplanabilir.

- a) Disopyramid, procainamid ve quinidine
- b) Lidocaine, phenytoin ve tocainide
- c) Encainide ve flecainide

2- Diğer Adları:

a₁ - Disopyramide: α - [2-[Bis(1-methylethyl) amino] ethyl] - α - phenyl - 2 pyridine acetamide ; dicorantil ; lispine ; ritmodan ; norpace v.b.

a₂ - Procainamid: 4 - Amino - N - [2- (diethylamino) ethyl] benzamide monohydrochloride ; procainamide hydrochloride; amidoprocaïne; novacainamide ; procardyl v.b.

a₃ - Quinidine: 6' Methoxychinchonan - 9 - ol ; conquinine ; pıtayine ; β - quinine v.b.

b₁ - Lidocaine: 2 (Diethylamino) - N - (2 ,6 - dimethylphenyl) acetamide ; lignocaine ; xylocaine ; xylotox ; leostesin ; rucaina v.b.

b₂ - Phenytoin: 5, 5 - Diphenyl - 2 ,4 - imidazolinidinedione ; diphenylhydantoin ; dilantin ; dilabid ; difhydan v.s.

b₃ - Tocainide: 2 - Amino - N - (2, 6 - dimethylphenyl) propanamide ; 2 - aminopropiono - 2', 6' - xylidide

c₁ - Encainide: ($\pm$) - 4 - Methoxy - N [2 - [2 -(1 - methyl - 2 - piperidiny) ethyl] phenyl] benzamide

c₂ - Flecainide: N - (Piperidinylmethyl) - 2, 5 bis (2, 2 - 2 - trifluoroethoxy) benzamide

3- Toksisiteleri: Genellikle günlük, tedavi dozlarının iki misli miktarlar toksik etki gösterir. İlaç alımından bir saat kadar sonra zehirlenme belirtileri başlar ve birkaç saat içinde maksimuma erişir. Antiaritmik ilaçlardan bazılarının kandaki tedavi edici ve toksik düzeyleri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Antiaritmik ilaçlardan bazılarının kanda tedavi edici ve toksik düzeyleri

İlacın Adı	Tedavi düzeyi	Toksik düzeyi
Disopyramide	4 – 5 µg/ml	> 7 µg/ml
Procainamide	4 – 10 µg/ml	> 12 µg/ml
Lidocaine	1,5 – 5 µg/ml	> 7 µg/ml
Quinidine	2 – 5 µg/ml	> 7 µg/ml
Phenitoin	7 – 20 µg/ml	> 25 µg/ml

Antiaritmik ilaçlardan bazılarının deney hayvanlarında saptanan LD₅₀ değerleri aşağıdaki gibidir:

Encainide'in fareler için oral yoldan saptanan LD₅₀ değeri 86 mg/kg; I.V. 16 mg/kg' dır ; Köpeklerde ise oral yoldan 43 mg/kg ve I.V. olarak 17 mg/kg' dır.

Lidocaine için LD₅₀ değeri farelerde oral yoldan 292 mg/kg; intraperitoneal 105 mg/kg ve I.V. 19,5 mg/kg' dir.

Phenitoin için ise, oral yoldan 490 mg/kg olarak saptanmıştır.

Procainamide tedavisi sonucu agranülositoz ve lupus eritematosus görülebilir (3, 5, 7, 9).

4- Klinik Bulgular: Antiaritmik ilaçları toksik düzeyde alanlarda bir saat kadar sonra bulantı, kusma ve diare görülür. Bir kaç saat içinde uyuşukluk ve uyku hali (letarji) belirir. Bradikardi vardır; tansiyon arteriyel düşer. Bazan, kinidin zehirlenmelerinde olduğu gibi, nabız tamamen kaybolabilir. Kulak çınlaması, nistagmus ve baş ağrısı olabilir. İntravenöz olarak çabuk yapılan procainamide nabızın birden bire düzensizleşmesine sebep olabilir; kan basıncı hızla düşerek konvülsiyonlar gelişip ölüm vukua gelebilir. Disopyramide kalpte dekompanasyon, antikolinerjik etkiler ve kalp bloku yapabilir. Antiaritmik tüm ilaçlarla ortaya çıkan zehirlenmelerde konfüzyon ve ataksi ortaya çıkıp, zehirlenmenin derecesine göre, kardiovasküler kollaps gelişebilir (11, 12).

Hastalarda ortaya çıkan başlıca antikolinerjik etkiler görme bulanıklığı, ağız, boğaz ve diğer mukozalarda kuruluştur. Bu gibi belirtilere en çok disopyramide zehirlenmesinde rastlanır. EKG'de bradikardi ile birlikte, atrioventriküler blok ve QRS kompleksinde uzama saptanır. Disopyramide, procainamide, quinidine, encainide ve flacainide zehirlenmelerinde ventriküler taşikardi ve hatta fibrilasyon

ve QT uzamasına belirgin bir biçimde rastlanır. Hastalarda akciğer ödemi de meydana gelebilir (2, 8), özellikle disopyramide ve quinidine zehirlenmelerinde potasyum düşüklüğü, hipoglisemi ve metabolik asidoza rastlanır (10). Quinidine zehirlenmesi sonucu trombositopeni ve akciğer kanaması da görülebilir (1).

5- Tedavi: Eğer hasta antiaritmik ilaçlarla tedavi sonunda zehirlenmiş ise, hemen tedaviye son verilir. Hastanın yeterli O₂ alması sağlanır. İpeka şurubu ile kusturularak almış olduğu ilacın atılması sağlanır; aktif kömür verilir (4). Kan basıncı, intravenöz serum fizyolojik veya kan plazması verilerek, yada transfüzyon yapılarak yükseltilir. Hastada kasılmalar varsa, uygun tedavi ile giderilmeye çalışılır

Aritmilerin quinidine ile tedavisi sırasında herhangi bir komplikasyon, ya da zehirlenme ile karşılaşılması için çok dikkatli davranmalı ve hastaya önce 0,1g verilmelidir. Zira aşırı duyarlılığı olan kimselerde 0,2g (normal tedavi dozu) ile ölüm görülmüştür. Önce 0,1g kinidin verilen bir hastada hiçbir yan etki görülmezse, iki saat sonra 0,1 g daha verilir. Hastada QRS kompleksi uzamaya başlarsa tedavi kesilmelidir.

Lidocaine zehirlenmesinde, Freedman tarafından, ekstrakorporal bir pompa sistemi geliştirilmiş ve yarar sağlanmıştır (6).

Kaynaklar:

- 1- Alperin, J. B. et al: Arc Intern Med 1980; 140 : 266
- 2- Benowitz, N. L. : 1983 Clinical Management of poisoning and drug overdose, L. M. Haddad, J. F. Winchester (eds), Philadelphia. Saunders
- 3- Crook, J. et al: South Med J 1979; 72 : 1599
- 4- Curtis, R. A. et al: Arc Int Med 1984; 144 : 48
- 5- Edwards, R. L. et al: Arch Intern Med 1981; 141 : 1688
- 6- Freedman, M .D. et al: Eur J Clin Pharmacol 1982; 28 : 129
- 7- Goldberg, M. J. et al: Am J Med 1980; 69 : 159
- 8- Hruby, K. et al: Int J Clin Pharmacol 1985; 23 : 253
- 9- Kaplan, A. I. et al: Chest 1978; 73 : 875
- 10- Quevedo, F. F. et al: JAMA 1981; 245 : 2424
- 11- Tzivoni, D. et al: Arc Intern Med 1981; 141 : 946
- 12- Wayne, K. et al: Med J Aust 1980; 1 : 231

Quinidine

Chincona (Kınakına) ağacının kabuklarından elde edilen bir alkaloiddir. Akut ve kronik supraventriküler ve ventriküler aritmilerin ve taşikardilerin tedavisinde kullanılır. Tedavi edici dozu ile toksik miktarlar birbirine yakındır.

Quinidine'in tedavide kullanım miktarı günde azami 1-2 g'dır. Bu miktar quinidine almakla 3-6 mg/L'lik bir serum düzeyi elde edilir. Toksik düzey ise 10 mg/L'dir. Serumda 30-50 mg/L düzeyinde ölüm meydana gelir. Quinidine'e karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, bir defada alınan 200 mg'lık miktar ölüme neden olabilir. Etkisi en çok myokard üzerinde görülmekle beraber, tüm hücrelerde metabolizmayı azaltır.

Quinidine hızlı sodyuma bağımlı kanalları baskılar. Böylece kalbin aksiyon potansiyelinin sıfır fazını yavaşlatır; refrakter periyod uzar ve iletim hızı yavaşlar. Yüksek dozlarda ventriküler fibrilasyona neden olabilir.

Quinidine zehirlenmelerinde başağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi, nistagmus, bulantı, kusma ve diare, hipotansiyon, filiform nabız ve solunum yetmezliği görülür.

Quinidine alanlarda repolarizasyon gecikmeye uğrayacağından Q-T aralığı uzar. Böyle bir durumda nabız sayısı azalacak yerde, tam tersine, EKG'de polimorfik ventriküler taşikardi görülür. Q-T aralığının uzamasının yanı sıra P-R aralığının da uzaması ve QRS kompleksinin genişlemesi gözlenebilir. Nadir de olsa akciğer ödemi oluşabilir. Asistoli görülmesi de olasıdır.

Quinidine α -adrenerjik reseptörleri bloke ederek antikolinergik bir etki yapar. Kronik zehirlenmelerde trombositopenik purpura görülür. İyileşen kimselerde 50-100 mg'lık quinidine dozlarının yeniden purpuraya neden olabildiği görülmüştür; bu gibi kimselerde anafilaktoid reaksiyonlara da rastlanabilir (Alperin).

Quinidine ile tedavide dikkat edilmesi gereken hususlar: Daha önce hiç quinidine kullanmamış hastaya 100 mg quinidine verilmelidir. 2 saat içinde herhangi bir yan etki görülmezse 100 mg'lık ikinci bir doz verilir. Bir defada hiçbir zaman 200 mg'dan fazla quinidine kullanılmamalıdır. Tam kalp bloklarında quinidine asla kullanılmaz.

Tedavi:

- 1- Solunum desteği sağlanır.
- 2- İpecac verilerek hasta kusturulur.
- 3- Serum fizyolojik, plazma ya da kan verilir (Hipotansiyona karşı)

- 4- Aritmi yoksa hipotansiyona karşı noradrenalin kullanılır.
- 5- Ventriküler aritmiye karşı 0.5 mg/kg'lık dozlar halinde fenitoin I.V. olarak (çok yavaş) zerk edilir. Günde 10 mg/kg'lık miktar aşılmamak üzere, yukarıdaki doz 1-2 saat ara ile tekrar edilebilir. Bu amaçla lidokain de kullanılır.
- 6- Hipopotasemi varsa ve böbrek fksiyonu normal ise EKG ile kontrol altında ağızdan 5g KCl sulu çözelti içinde, ya da dakikada 0.4 mEq'ı aşmayacak şekilde, 20 mEq K yavaş, yavaş damardan verilir. Serum K düzeyi 5 mEq/L ye erişinceye kadar uygulamaya devam edilir. Digital alımına bağılı kalp bloklarında potasyum verilmez.
- 7- Hipotansiyon ve QRS aralığının uzama durumlarında 1-2 mEq/Kg'lık dozlar halinde ve süratli bolus tarzında NaHCO₃ verilir ve duruma göre 5-10 dakikalık aralıklarla tekrar edilir.

Kaynak:

1-Alperin, J.B: Arch Intern Med, 1980, 140:26

Quinine

Quinine, Quinidine'in optik izomeridir.

Kullanımı:

- a- Sıtmaya karşı ilaç olarak,
- b- 60 mg/L konsantrasyonunda, içkiler için kullanılan toniklerde,
- c-Gece gelen kas kramplarının tedavisinde,
- d-Gebeliğe son verme amacı ile de kullanılmaktadır.

Etkisi ve toksitesi: Toksik etki mekanizması quinidine'e benzer. Ancak kalp için daha az toksiktir.

Quinine retinadaki fotoreseptörler ve ganglion hücreleri üzerine doğrudan toksik etki yaparak, alımdan 9-10 saat kadar sonra bulanık görmeye, renk ayırımı yapmada zorluğa, retinal arterlerde spazma, makula bölgesinde ödeme ve optik diskin solgun görünüm almasına ve sonunda körlüğe neden olabilir.

Quinine'in 3-4 gramının bir defada alınması ile erişkin bir kişide ölüm olabilir. Çocuklarda ise 1 gram almakla ölüm olduğu bildirilmiştir. Quinine alan bir kimsede kan düzeyi %1,2 mg'a erişince ölüm olmaktadır.

Quinine zehirlenmelerinde tıpkı quinidine zehirlenmelerinde olduğu gibi, ilk önce bulantı, kusma, kulak çınlaması, baş ağrısı, baş dönmesi, görme bulanıklığı görülür. İşitme kaybı, hatta tam sağırılık olabilir. Daha ağır zehirlenmelerde yukarıda da anlatıldığı gibi görme bozuklukları ve körlük, ataksi, obtundation, konvülzyonlar, koma ve solunum yetmezliği, solunum durması meydana gelir. Hipotansiyon, QRS kompleksinde genişleme, QT uzaması, atrioventriküler bloklar ve öldürücü nitelikte ventriküler aritmiler görülebilir.

Quinine'in gebelerde kullanımının, fetusta malformasyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Genetik olarak glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi eksik olanlarda (favizm) quinine kullanılması hemolitik hecmelerin ortaya çıkmasına neden olur.

Quinine zehirlenmelerinde hipopotasemi ve hipoglisemi de görülür.

Quinine zehirlenmelerinde tedavi, quinidine zehirlenmelerindeki gibidir.

Antihistaminikler

Allerjik olayların ve kaşıntılı hastalıkların tedavisinde, vasıta tutmalarında, soğuk algınlıklarında ve burun akıntısında, öksürükte ve uykusuzlukta kullanılan antihistaminikler H_1 reseptör antagonistidir.

Etkileri ve toksisisteleri: Yapı bakımından histamine benzerler. Bu yüzden histamin yerine H_1 reseptörlerine bağlanarak histaminin bu reseptöre bağlanmasını önlerler ve etkisini ortadan kaldırır. Ayrıca atropine benzer etkileri de (antikolinerjik etki) vardır. Fakat bazı antihistaminiklerde bu etki görülmemektedir. Bu tür antihistaminiklerin sedatif etkileri ya yok, ya da pek azdır. Bunlara örnek olarak astemizole, fexofenadine, loratidine, terfenadine ve azatidine verilebilir. Antikolinerjik etkisi olmayan bu gruptaki antihistaminikler esasen yapı bakımından da diğer antihistaminiklerden ayrıdır. Bilindiği gibi yapısal olarak antihistaminikler alkylamine, ethanolamine, ethylendiamine, phenothiazin ve piperazine gruplarında yer alırlar. Yukarıda saydığımız antikolinerjik etkisi olmayan antihistaminiklerin yapıları bu gruplardan farklıdır.

Antihistaminiklerin bir kısmı merkez sinir sisteminde eksitasyon etkisi yaparken, bir kısmı da depresyon yapmaktadır.

Toksik miktarlarda antihistaminik alanlarda midriyazis, ağız kuruluğu, deride kızartı, taşikardi, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, sinirlilik hali, idrar retansiyonu, halüsinasyonlar, reflekslerde artma, tremor gibi belirtiler görülür. Bu belirtilere myoklonik kasılmalar, atetozik hareketler, konvülsionlar, rbdomyoliz ve koma eklenir. Ateş çok fazla yükselebilir. Itraconazole, ketakonazole ve erythromicine ile antihistaminikler arasında uyumsuzluk vardır. Birlikte alındıklarında EKG'de Q-T aralığının uzaması, ya da taşikardi görülebilir.

Antihistaminiklerin tedavi edici ve toksik dozları ile etki süreleri Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14: Antihistaminiklerin tedavi ve toksik dozları ile etki süreleri

Adı	Prodozi (mg)	Fatal miktar (mg/kg)	Etki süresi (saat)	Sedatif Etki
Azatadine (Optimine)	1-2	25-250	12	++
Bromodiphenhydramine(Ambodryl)	12.5-25	25-250	4-6	+++
Brompheniramine(Dimethane)	1-2	25-250	12	++
Bucizine(Bucladine)	50	25-250	8	
Carbinoxamine(Clistin)	4-8	25-250	3-4	++
Chlorpheniramine(Chlortrimeton)	4-8	25-250	4-6	++
Clemastine(Tavist)	0.67-2.68	10-100	10-12	++
Cyclizine(Marezine)	25-50	25-250	4-6	+
Cyproheptadine(Periactin)	2-4	25-250	8	+
Dexbrompheniramin(Disomer)	2-4	25-250	6-8	+
Dexchlorpheniramine(Polaramine)	2-4	25-250	6-8	+
Diphenhydramine(Benadryl)	25-50	20-40	4-6	+++
Diphenylpyraline(Diaphen)	5	5-10	6-8	++
Doxylamine(Decapryn)	25	25-250	4-6	+++
Hydroxyzine(Atarax)	25-50	25-250	20-25	+++
Meclizine(Bonine)	25-50	25-250	12-24	+
Phenindamine	25	25-250	4-6	+ -
Pheniramine(Trimeton)	25-50	30	8-12	+
Phenyltoloxamine	50	25-250	6-8	+++
Pyrilamine	25-50	40	4-6	++
Pyrrobutamine(Co-Pyronil)	15	25-250	8-12	+
Thenyldiamine(Thenfadiil)	10	25-250	8-12	+
Tripelennamine(Pyribenzamine)	10	25-250	8-12	+
Tripolidine(Actidyl)	2.5	25-250	4-6	+

Tedavi:

- 1- Hastanın solunum durumu takip edilerek gerektiğinde destek sağlanır.
- 2- Hastanın ateşi, ıslak havlu tatbik edilerek, düşürülür.
- 3- Kas kasılmalarına karşı 0.1-0.2 mg/kg dozda i.v. olarak, çok yavaş bir şekilde diazepam verilir.
- 4- Hastadaki diğer belirtiler gerektiği şekilde tedavi edilir.
- 5- Hastanın 12-24 saat süre ile monitorize edilmesi yararlıdır.
- 6- Başlangıçta aktif kömür verilerek antihistaminik ilacın emilimi azaltılır.
- 7- Hipotansiyon varsa tedavi edilir.

Histamine H₂ Reseptör İnhibitörleri

Bu maddeler histaminin H₂ reseptörler üzerine olan etkisini yarışmalı bir şekilde inhibe ederler. Bunlar cimetidine (tagamet), ranitidine (zantac), famotidine (pepcid) ve nizatidine gibi maddelerdir.

H₂ reseptörleri düz kasların, kan damarlarının tonusunu ve mide salgısını etkiler. Ayrıca anafilakside ve anafilaktoid reaksiyonlarda da rol oynarlar. Mide hiperasiditesi, mide ve duodenum ülserleri, endokrin multipl adenoma ve sistemik mastositosis tedavilerinde kullanılırlar.

Etkileri: H₂ reseptörlerinin inhibitörü olan maddeleri kullanan bazı kimselerde baş dönmesi, uyuklama, yorgunluk ve başağrısı gibi belirtiler görülebilir. Böbrek yetmezliği olanlarda, bitkin ve yaşlı kimselerde konfüzyon, halüsinasyon ve kasılma nöbetleri oluşabilir (özellikle cimetidine kullananlarda).

Damar yolu ile hızlı bir şekilde verilecek olurlarsa kan basıncında düşme, nabızda yavaşlama, ya da hızlanma gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Hatta kardiyak arrest olabilir (Shaw).

H₂ reseptör inhibitörleri mide mukozasında bulunan alkol dehidrogenaz aktivitesini inhibisyona uğratırlar; bu yüzden mide mukozasından etanol absorpsiyonu kolaylaşır.

Bu maddelerin toksik dozları oldukça yüksektir. Örneğin ancak 20 g'dan fazla cimetidine alanlarda belirtiler ortaya çıkar. Yarılanma süreleri 2 saat kadardır. Metabolizmaya uğrayan miktarları oldukça azdır (%15). Büyük kısmı değişmemiş halde idrarla, az bir kısmı da dışkı ile atılır (Abate).

Kaynaklar

1- Abate, M.A.: Clin. Pharm., 1982, 1:225

2- Shaw, R.G.: Med. J. Aus., 1980, 2:269

Antibiotikler

Antibiotiklerin en önemli özelliği ribozomların 40S,yada 50S ünitelerini etkileyerek bakterilerdeki protein sentezini inhibe etmeleridir. Antibiyotiklerin bir kısmı ise, bu etkinin dışında, örneğin DNA sentezini önleyerek, bakterilerin bölünerek çoğalmalarını engellemek şeklinde etki etmektedir. Adli tıp açısından antibiyotiklerin bir allerjik reaksiyona neden olup olmadıkları, anafilaksiye neden olarak ölüme yol açıp açmadıkları, aşırı doz kullanımı ile hastaya zarar verip vermedikleri, komplikasyonlara yol açıp açmadıkları önem taşır.

Tedavi: 1- Anafilaksi durumunda tedavi çok süratli yapılmalıdır.

a- Adrenalin 1/1000'lik solüsyondan 0.3-0.5 ml deri altına yapılır. (Çocuklarda kg/0.01ml). Ağır vak'alarda enjektörde kalan bulaşıklık İ.V. olarak yapılır. Duruma göre 3 dakika ara ile adrenalin cilt altından yapılmaya devam edilir.

b- Antihistaminikler, kortizon, aminofilin yapılır.

c- Dispne ve siyanoza karşı O₂ tedavisi yapılır.

d- Antibiyotiğin yapıldığı ekstremiteye turnike tatbik edilir. Turnike her on dakikada bir, 1-2 dakika gevşetilir.

e- Kalp durmuşsa: Kalp masajı yapılır.

f- Larinks spazmı varsa trakeotomi yapılır.

2- Hipotansiyon, hemoliz gibi bulgular gerekli şekilde tedavi edilir.

3- Özel tedaviler:

a- Dapson: Methemoglobinemiye karşı metilen mavisi verilir.

b- Trimethoprim: Leucovorin (folinic asid; citrovorum faktor) tatbik edilir. Başlangıçta 75 mg, daha sonra 4 saatte bir 12mg İ.V. tatbik edilir.

Tablo 15 : Bazı Antibiotiklerin Yan Etkileri

Toksik etki	Antibiyotik	
Böbrek harabiyeti	Acyclovir (yüksek dozda uzun süre kullanım), Aminoglycoside'ler, Bacitracin, Cephaloridine, Methicillin, Ampicillin, Amoxicilline, Polymixin B, Sulfonamidler, Vancomycin	
Disülfiram reaksiyonuna benzer etki (etanol ile birlikte alım sonucu)	Cefoperazone, Cephamandole, Cefotetam, Mexalactam, Cefmetazole, Metronidazol	
Halusinasyon	Dapsone	
Hepatit	Dapsone, İsoniazid, Nalidixic asid, Tetrasiklin (gebelikte yüksek dozlarda), Eritromisin	
Hemoliz	Dapsone, Garamisidin, Nitrofurantoin (Glikoz-6-P yetmezliği olanlarda)	
Hipotansiyon	Linkomisin, Klindamisin	
Koagülopati	Sefazolin, Karbenisilin, Mezlosilin, Piperasilin, Tikarsilin (bu 5 antibiyotik böbrek yetmezliği olanlarda daha toksiktir)	
Kardiyopulmoner arrest	Linkomisin ve Klindamisi (hızlı i.v enjeksiyon sonucu)	
Konvülsyon	Safazolin, Sefalotin (böbrek yetmezliği olanlarda), İsoniazid, Nalidiksik asid, Penisilin, Zidovudine (AZT)	
Lökopeni	Kloramfenikol	
Methemoglobinemi	Dapsone, Trimetoprim	
Nötropeni	Sefaklor, Nafsilin	
Ototoksisite	Aminoglikozidler, Baktrasin, Minosiklin, Vankomisin	
Sülfhemoglobinemi	Dapson	
Diğer belirtileri	Kloramfenikol	Retikulositopeni, Gri çocuk sendromu
	Dapson	Metabolik asidoz, halüsinasyon
	İsoniazid	Metabolik asidoz

	Nalidiksik asid	Metabolik asidoz, intrakraniyal hipertansiyon, görme bozukluğu
	Rifampisin	Yüzde ödem, kusma, kaşıntı, başağrısı, diare, gözyaşı akması, kırmızı renkte idrar
	Demeklosiklin	Nefrojen diabetes insipitus
	Trimethon	Hiperkalemi

Kaynaklar:

- 1-Brackett, C.C ve Bloch, J.D.:Pharmacotherapy, 2000, 20(2):229
- 2-Broughan, T.A. ve Soloway, R.D.: Dig. Dis. Sci., 2000, Aug: 45(8):1553
- 3-Clemmesen, J.O. et all: Ugeskr Laeger, 1995 Feb 13; 157(7):877
- 4-Cobden, I et al : Br Med J 1982; 284:21
- 5-Curry, R. W. J et al: JAMA 1982; 247:1012
- 6-Hinson, J. A. ; Rev Biochem Toxicol 1980; 2:103
- 7-Licht, H. et al : Ann Intern Med 1980; 92:511
- 8-Mc Clain, Cj. et al: JAMA 1980; 244:251
- 9-Perrone, J. et all : J Tox Clin Tox 1999; 37 (6):769
- 10-Sandler, P. et al : N Eng J Med 1989; 320:1238
- 11-Sellers, E. M. et al: Can Med Assoc J 1981; 125:827
- 12-Starmer, G. A. et al: Toxicol Appl Pharmacol 1971; 19:20
- 13-Steward ,D. M. et al : Clin Toxicol 1979; 14:507
- 14-Wolowich, W. R. : Pharmacoterapy 2000; 20(7):862

Antidiabetikler

Doğal antidiabetik ilaç insülin hormonudur. İnsülin preparatlarının tümü enjeksiyon şeklinde kullanılır.

Kan şekeri düzeyini düşüren ilaçlara "oral antidiabetikler" adı verilir.

Bunları 4 grupta toplamak mümkündür.

1-Sulfonilüre grubu:

1- Bu grupta bulunan ilaçlardan Türkiye’de bulunanlar şunlardır:

Glibenklamid içerenler: Dianorm, Diyaben, Gliben;

Glibornurid içeren: Glutril,

Gliklazid içerenler: Betanorm, Diamicon, Glazid, Glikron, Glumicon, Hipoglis, Oramicon

Glikuidon içeren: Glurenorm

Glimepirid içeren: Amaryl

Glipizid içerenler: Glucotrol XL, Minidiab

Klorpropamid içeren: Diabinese

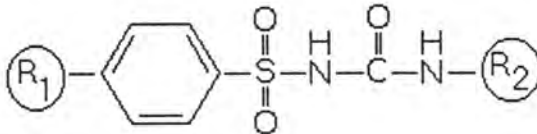
2-Bu ilaçların kan şekeri düzeyini düşürmeleri şu mekanizmalara dayanmaktadır.

a- Pankreasta bulunan Langerhans adacıklarındaki β hücrelerini uyarak insülin salgısını artırırlar. Sulfonilüre grubu oral antidiabetikler β hücrelerinde bulunan özel reseptörlere bağlanırlar. Bu bağlanma ATP’ye duyarlı K kanallarının inhibisyonunu ve böylece K^+ ionlarının hücreden çıkışının engellenmesini sağlar. β hücrelerinin membranlarında depolarizasyon artarak hücre içine Ca^{++} akışı sağlanır. Böylece insülin salgılanması uyarılmış olur. Sulfonilüre tipi ilaçlar insülin sentezinin yapılmadığı ya da çok az yapıldığı diabetlilerde (Tip I Diabet) etkisizdir. (Eliason; Gaines; Gan)

b-Periferde insülin reseptörlerinin duyarlılığını artırırlar.

c-Glikojenolizi inhibe ederler.

3- Genel Formülleri:



Formüldeki R_1 ve R_2 gruplarının değişimi ile Glibenklamid, Glibornurid, Gliklazid, Glikuidon, Glimepirid, Glipizid ve Klorpropamid adlı sulfonilüre türevleri oluşur.

4- Toksisitesi:

a) Doz aşımında, pankreasta sentezlenmiş, fakat β hücrelerinden dışarı salgılanmamış depo insulinin dolaşıma geçmesine neden olurlar. Böylece alınan doza bağlı olarak hipoglisemi oluşur. Bu yüzden oldukça yüksek oranda ölüm meydana gelir (Arky, Huminer, Jenings). Bu bakımdan karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda, beslenme bozukluğu olanlarda ve yaşlılarda durum daha tehlikelidir. Çocuklar da hipoglisemiye daha duyarlıdır.

b) Hipoglisemi ve belirtileri:

Glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak yapılan glukoz ölçümünde, kan şekeri düzeyi $75 \text{ mg}'\text{ın}$ altında ise "hipoglisemi" den söz edilir. Normal bir kimsede, hipoglisemiye ait otonom sinir sistemi belirtilerinin ortaya çıkması için kan şekeri düzeyinin $50 \text{ mg}'\text{ın}$ altına inmesi gerekir. Fakat, bazı durumlarda, hipoglisemi belirtileri 70 mg dolaylarında bile ortaya çıkar. Hipoglisemi sonucu, öncelikle, kan şekerinin yükseltilmesine yönelik mekanizmalar harekete geçer. Glikojenolizle kan glukoz düzeyini yükseltmek için epinefrin salgılanması artar. Hipogliseminin ilk belirtileri, bu hızlı epinefrin salgılanması sonucu ortaya çıkan adrenerjik belirtilerdir. Bu belirtiler terleme, taşikardi, açlık hissi, titremeler, sıkıntı hissi, ruhsal gerginlik ve sinirliliktir. Kısa bir süre sonra, bu başlangıç belirtilerine baş ağrısı, baş dönmesi, davranış bozuklukları, görme bulanıklığı, hareket yeteneğinde bozukluklar ortaya çıkar. Hemen etkin bir tedavi uygulanmayan vakalarda konvülsionlar ortaya çıkar ve hasta şuurunu kaybederek komaya girer (Molouf, Baban).

Hipoglisemi sorunu, diabetlilerde üzerinde önemle durulması gereken bir husustur. Özellikle geceleri uyku sırasında oluşan ağır hipoglisemiler çoğunlukla ölümle sonuçlanır. Zira uykuda, hastanın hipogliseminin başlangıç belirtilerini hissetmesi olasılığı azdır. Yapılan araştırmalar Tıp I diabetlilerde gece gelen hipoglisemi nöbetlerinin 7% oranında ölümle sonuçlandığını göstermiştir (Baban).

Ağır diabetlilerde bozukluk sadece insulin salgılanması ile sınırlı kalmaz, çok kere hipoglisemiye karşı koyacak mekanizmalar da bozulmuştur. Bu yüzden bu gibi hastalarda yeterince glukagon, epinefrin ve norepinefrin salgılanmadığından hipoglisemi kolay gelişir

ve süratle ilerleyerek merkezi sinir sistemi belirtileri (konfüzyon, şuur kaybı, konvülsionlar) ortaya çıkar (Baban).

Yeni doğanlar açısından da hipoglisemi önemlidir, Doğumdan sonraki ilk 3 günde bebeklerin kan glukoz düzeyi normal olarak düşüktür ve genellikle %35-40 mg düzeyindedir. Glukoz düzeyi bu değerin altına düşerse konvülsionlar, tremor, apne nöbetleri ve buna bağlı olarak siyanoz görülür. Bebeklerdeki bu hipoglisemi en çok:

a- Diabetli annelerin çocuklarında ve özellikle sulfonilüre sınıfı oral antidiabetiklerle tedavi edilen annelerin bebeklerinde,

b- İntra uterin dönemde malnutrisyona maruz kalmış bebeklerde (gebelik toksemisi geçirmiş annelerin bebekleri; çoğul gebeliklerde)

c- Prematürelerde rastlanır (Baban).

Çocuklarda salisilat zehirlenmelerinde de hipoglisemi görülür.

Diabet komplikasyonları dışında, Von Gierke (glikojen depo hastalığı, galaktozemi, kalıtsal fruktoz intoleransı, insülinoma, hipotiroidi, Addison hastalığı, panhipopitüitarizm ve uzun süreli açlıklarda hipoglisemiye rastlanır.

5-Hipoglisemide Tedavi:

a- Şuur açıksa, hipoglisemi belirtileri kayboluncaya kadar ağızdan şeker ve özellikle glukoz verilir.

b- Ağır hipoglisemilerde, özellikle konfüzyon veya koma durumlarında %50 'lik glukoz solüsyonu halinde 25-50 g glukoz i.v verilir. Çok kere %5'lik glukoz çözeltileri vermekle hasta iyileştirilemez. Genellikle tedaviye %20'lik glukoz verilerek, hasta komadan çıkıp yemek yemeye başlayıncaya kadar devam edilmelidir. Bu sırada sık sık hastanın kan şekeri ölçülerek normal düzeye çıkışı saptanmalıdır. Sulfonilüre sınıfı ilaçlarla oluşan hipoglisemilerin bir kaç gün devam edebileceği unutulmamalıdır.

2- Biguanide'ler:

1-İnsülin salgılanmasını arttırıcı yönde bir etkileri yoktur. Buna karşılık besinlerle alınan glukozun barsaklardan absorpsiyonunu azaltırlar. Glukoneogenezi inhibe ederler. Periferde ise glukoz kullanımında artma olur. Ancak laktik asidoza neden olabilirler. Serum kreatinin düzeyinin yüksek olduğu organik ve fonksiyonel böbrek yetmezliklerinde, laktik ve ketoasidozlarda, alkoliklerde, karaciğer yetmezliklerinde kullanılmamalıdır. Gebelik ve emzirme dönemlerinde, çocuklarda kullanılmaması gerekir.

Türkiye’de satılan Biguanide türevi ilaçlar şunlardır: Glukophage, gluformin ve glukofen. Bunların hepsinin, normal ve retard türleri bulunmaktadır. Bir biguanid türevi olan Phenformin kullananlarda laktik asidoza daha sık rastlandığından gerek ülkemizde, gerekse ABD de kullanılmamaktadır.

3-Acarbose grubu:

Pseudotetrasaccharid içeren doymamış bir cyclitol kalıntısından ibaret bir yapıya sahiptir. D-glucosidase’i inhibe ederek barsaklardan glukoz absorpsiyonunu inhibe eder (Schmidt). Böylece postprandial glukoz yükselişini azaltırlar. Acarbose grubu ilaçların etkisiyle glukozamylaz yarışmalı inhibisyona uğrar. Acarbose’un hipoglisemiye neden olduğu hakkında henüz bilgimiz yoktur. Fakat diğer antidiabetiklerle birlikte kullanımı sırasında hipoglisemi oluşabilir. Yan etkileri arasında flatulans, diyare ve karın ağrıları sayılabilir.

Türkiyede satılan tek preparatı Glukobay’dır.

4-Troglitazone(thiazolidinedione) grubu:

Karaciğerden glukoz çıkışını engellerler. Glikojenolizi yavaşlatırlar. Ayrıca hedef hücrelerin insuline karşı cevabında artışa neden olurlar. Glikojenolizin azalışı ve periferde utilizasyonun artışı kan glukoz düzeyinin düşmesine neden olur.

Kaynaklar:

- 1-Arky, R.A. et al. Med. Clin. North. Am. 1971, 55:910
- 2-Arky, R.A. et al. JAMA. 1968, 206:575
- 3-Baban, N. ve Baban, A Klinik Biyokimya I. Cilt İstanbul 1998. Sayfa 189
- 4-Clissold, C.P. ve Edwards, C. Drugs, 1988, 35:214
- 5-Eliasson, L. et al. Science, 1996, 271:813
- 6-Gaines, K.L. et al. J. Biol. Chem. 1988,263:2589
- 7-Gan, S.C. et al. Arc. Intern. Med. 1993, 152:2333
- 8-Humner, D. et al. Arc. Intern. Med. 1989, 149:1980
- 9-Jenings, A.M. et al. Diabetes Care, 1989, 12:203
- 10-Molouf, R. ve Brust, Ann. Neurol. 1985, 17:421
- 11-Schmidt, D.D. et al. Naturwiss. 1977, 64:535

Mantar Zehirlenmeleri

Halk tarafından bilinçsizce toplanan zehirli mantarların yenmesi ile ülkemizde önemli oranda zehirlenmeler ve ölümler görülmektedir.

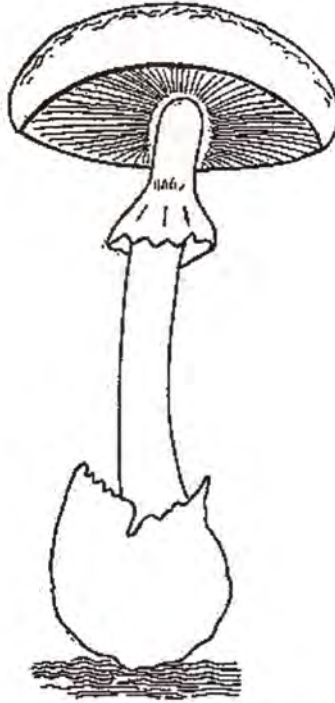
Ülkemizde zehirlenmelere neden olan başlıca mantar türleri şunlardır.

1-Amanita falloides(A. Phalloides): Şapkası etlidir ve ilk önceleri çan biçimindedir; mantar olgunlaştıkça çan şekli düzleşir. Şapkanın çapı 8-10 cm kadardır. Üzerinde yeşil renkli çizgiler bulunur. Sporları beyaz renkli olup şekilleri ovalimsidir. Sapları kirli beyaz renkte olup silindir şeklindedir. Bu silindirin alt kısmında, üst kısmı kesik yarım yumurta kabuğu şeklinde bir çanak ve gövdenin orta kısımlarına doğru, halka şeklinde bir bölüm bulunur. Mantarın, çimlenmekte olan patates kokusuna benzer bir kokusu ve yakıcı bir tadı vardır. Özellikle yağmurlu havalardan sonra, ormanlarda ağaçların dip kısımlarında rastlanır. İçerdiği toksinlerin başlıcaları α , β , γ amanitinler ve falloidin'dir. Anadolu'da bu mantara, zehirliliği nedeniyle "evcikkıran" adı verilmektedir. Amanita falloides ve diğer zehirli amanita türü mantar (A. Brunesens, A. Verna) yiyenlerde 6-24 saat sonra çok ağır belirtiler görülür. Zehirlenlerde ilk belirtiler karın ağrıları, bulantı, kusma ve kanlı ishaldir. Su kaybı dolayısıyla dehidratasyon da gelişir. Birkaç gün içinde toksinlerin karaciğer, böbrek, beyin ve kalpte neden olduğu hücresel harabiyet dolayısıyla ikter, anemi ve anüri oluşabilir. Kalp yetmezliği gelişebilir; çok kere hastalar şok ve koma tablosu göstererek ölürlər.

Amanitinlerin bilinen tek antidotu " α lipoik asit (thioctic asid)" dir. Bir litre %5'lik dextroz (glukoz) içinde 75 mg α lipoik asidin her 6 saatte bir intravenöz olarak verilmesiyle yarar sağlandığı bildirilmiştir. Bu tedaviye iki hafta kadar devam edilmelidir.

Vagal semptomların kontrol altında tutulması için, atropinizasyon belirtileri ortaya çıkıncaya kadar her yarım saatte bir, 2mg atropin sülfat cilt altından enjekte edilmelidir. Yalnız başına atropinin A. Folloides türü mantarlarla zehirlenmede etkisi çok azdır. Bunların yanında, damar yoluyla %10'luk glukoz verilmesi (günde 4-5 litre), K vitamini, mide yıkanması gibi tedaviler de yapılmalıdır. Hemodializ, ya da "charcoal hemoperfusion" tedavileri de hayat kurtarıcı olabilir.

2-Amanita muskarya (A. Muscaria): Şapkası kırmızıya çalan parlak turuncu renklidir ve üzerinde beyaz benekler bulunur. Şapkanın çapı 8-20 cm arasında değişir. Sapı silindirik olup, alt kısmında şişkin ve yumurtamsı bir çanak, üst kısma doğru sarı renkli bir halka içerir. Özellikle sonbaharlarda, ormanlarda ve ağaçların alt kısımlarında yetişir. Bu mantarı yiyenlerde, içerdiği muskarin dolayısıyla parasempatetik stimülasyonlar oluşur. Semptomlar 1-2 saat içinde başlar. Nabız yavaşlar, miosis görülür. Hipersalivasyon ve diyare vardır. Antidotu Atropin'dir. Amanita falloides ve amanita muskarya'dan başka "amanita brunnescens, amanita verna" gibi diğer zehirli amanita türü mantarlar da mevcuttur.



Resim 1: Amanita türü bir mantar

3-Amanita pantherina(A. Pantherina): Şapkası etli olup esmer renklidir ve üzerinde beyaz benekler bulunur. Sporları beyaz renkte ve ovaldir. Silindirik şeklindeki sap kısmının dip bölümünde üst kısmı kesik

bir yumurtayı andıran çanak bulunur. Sapın ortasında halka vardır. Şapkanın çapı 6-10 cm kadardır. Ormanlarda yetişir. Taşıdığı toksin musimol'dür.

4-Amanita verna: Mat beyaz renkli olan şapkası 8-10 cm çapındadır. Diğer amanita türlerinde olduğu gibi sap kısmının dip tarafında içi boşalmış, üstü kırık yumurta kabuğu şeklinde bir çanak, sapın orta kısmında ise halka bulunur. İlkbaharda yağmurların başlamasıyla ormanlarda rastlanır.

5-Agarikus ksantodermus(Agaricus Xanthodermus): Şapkası 8-12 cm çapındadır; başlangıçta beyaz renkli iken zamanla kırmızımsı esmer bir renk alır. Sapın orta kısmında halka bulunur ; fakat dip kısmında çanakçık yoktur. Taşıdığı başlıca toksin muskarin'dir.

6-Boletus satanas: Muskarin tipi toksinler taşıyan diğer bir mantar türüdür. Şapkası oldukça büyük olup (10-30 cm), yarım daire şeklinde ve beyaz renklidir. Kesitleri havada oksitlenerek mavimsi renk alır. Bu mantarda halka ve çanak şeklindeki oluşumlar bulunmaz

7-İnosibe fastigiata(Inocybe fastigiata): Bu mantarın da başlıca toksini muskarindir. Şapkasının orta kısmında sivrileşme görülür. Bazan da çan şeklini alır. Şapkanın çapı 5-10 cm kadardır. Esmer renklidir.

8-Entoloma lividum: Esmer renkli şapkası 8-20 cm çapındadır. Sapında halka ve çanakçık bulunmaz

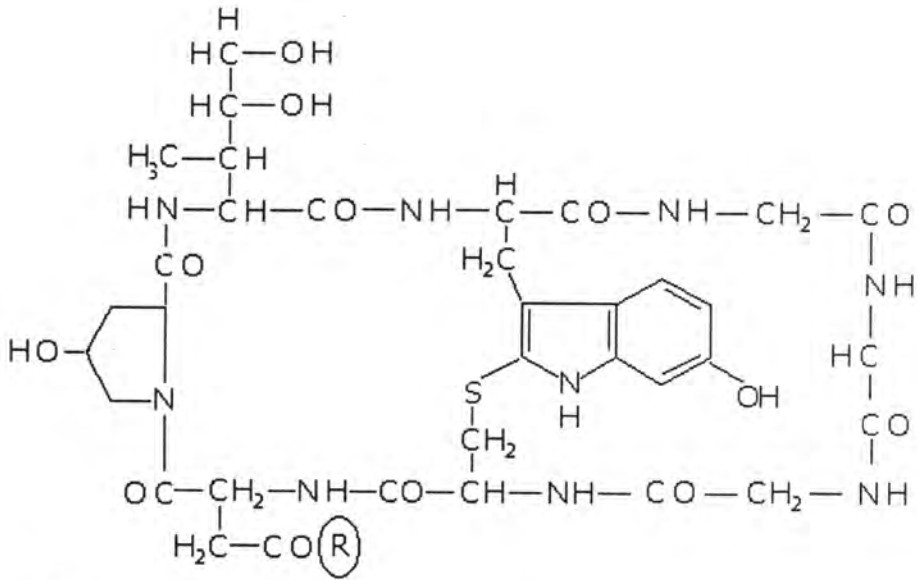
9-Klitosibe dealbata(Clitocybe dealbata): Şapkasının orta kısmı çukur olup donuk beyaz renkli ve oldukça küçüktür (3-5 cm). Taşıdığı toksin muskarindir.

Mantarların İçerdiği Toksinler

1-Amanitin

Amanita falloides'in içerdği toksinlerden biridir. Amanitinler ısıya dayanıklı ve bisiklik oktapeptid yapıda maddelerdir. Bu yüzden, pişirmekle zehirli etkileri ortadan kalkmaz.

α , β ve γ amanitin türleri vardır. Bunlar oktapeptid yapısındadır.



α amanitinde R = N H₂

β amanitinde R = O H

α amanitin, β amanitine oranla, farelerde 4 defa daha toksiktir. İntraperitoneal olarak beyaz farelerde LD₅₀ değeri, α amanitin için 0,1 mg/kg ve β amanitin için 0,4mg/kg dır. Amanitin içeren mantarlarla zehirlenenlerde sialore, kusma, kanlı ishaller, siyanoz, kaslarda seğirme ve konvülsionlar görülür. Zehirlenmeler ölümle sonuçlanabilir.

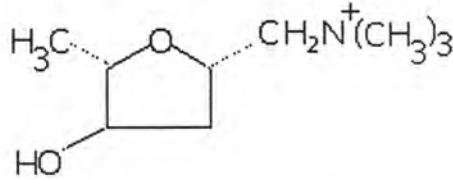
α amanitin, *Amanita falloides*' de bulunan diğer bir toksin olan "falloidin'den" 10-20 defa daha çok zehirlidir. (1)

Amanitinlerin etkisi, muskarine göre daha geç başlar. Fazla miktarda bu mantardan yiyenlerde ölüm, 15 saatten daha uzun bir süre içinde meydana gelir.

α amanitin "RNA polimeraz II" enzimini spesifik olarak inhibe eder. Bu etki 0,05 μ g/ml konsantrasyonunda bile %50 inhibisyon sağlar. Toksinin RNA polimeraz III üzerine etkisi daha zayıftır. %50 inhibisyon sağlaması için konsantrasyonun 5 μ g/ml'ye yükselmesi gerekir. α amanitin bu toksik etkisi ile m-RNA sentezini durdurur. Bu yüzden hücrelerde, biyolojik katalizörler olan enzimlerin sentezi duracağından, ileri derecede harabiyet görülür.

2- Muskarin:

Amanita muskarya'nın kırmızı türlerinde bulunan bir alkoloiddir. Bileşimi "tetrahidro-4- hidroksi N, N, N, 5- tetrametil-2-furanmetanaminium" dur. Mol ağırlığı 174,26 dır.

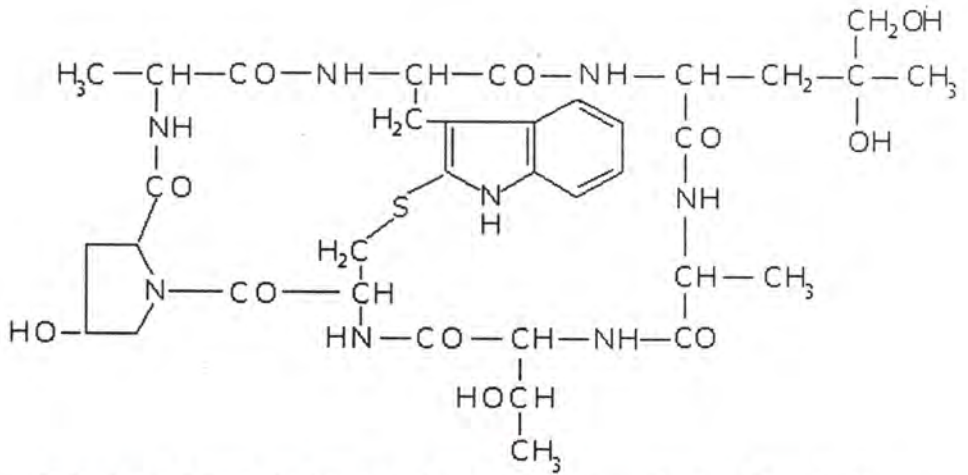


Muskarin sterik yapı bakımından asetilkoline benzer ve kolinerjik etkisi çok kuvvetlidir. Kuaterner bir amonyum grubu içerir. Muskarin, postganglionik parasempatik reseptörlere karşı büyük afinite gösterir. Reseptöre bağlanarak reseptör-muskarin kompleksi oluşur. Bu da parasempatik sistemin aşırı stimülasyonunu sağlar. Böylelikle, bu toksini taşıyan mantarlarla zehirlenenlerde sialore, gözlerde yaşarma, diaforez, bulantı, kusma, abdominal kramplar, ishal görülür. Göz bebekleri küçülür (miosis), bradikardi olur ; sonunda dolaşım kollapsı gelişir. Konvülsionlar görülür. Şahıs bir süre sonra komaya girer ve birkaç saat içinde ölüm oluşabilirse de, spesifik antidot olan atropin sülfat kullanmakla birçok vakalarda prognoz iyidir.

Farelerde LD₅₀ dozu muskarin için 0.23 mg/kg'dır (2)

3- Falloidin (Phalloidin):

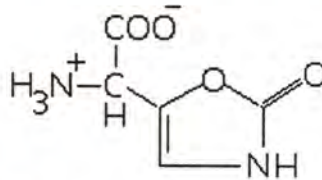
Amanita falloides'den izole edilen ve amanitin'den daha kısa zamanda etkisini gösteren bir zehirdir. Farelerde 1-2 saat içinde ölüme neden olur. Etkisini, aktin adlı kas proteinine bağlanarak gösterir. Isıya karşı dirençli bir toksindir.



Falloidin'in beyaz fareler için LD₅₀ değeri kas yoluyla 3,3 µg/gr'dır. Bu doz, periton içi enjeksiyonlarda 2mg/kg olarak saptanmıştır (1,3).

4-Muskazon (Muscazone):

Amanita muskarya'da bulunan diğer bir toksindir. α amino-2,3dihidro-2-oxo-5-oxazol acetik acid yapısındadır.

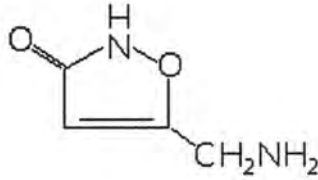


5- Musimol (Muscimol):

5-(Aminometyl)-3-isoxazolol yapısında olup A. Muskarya'dan izole edilen diğer bir toksindir. γ-amino bütirik asit (GABA)'ın agonistidir. Merkezi sinir sisteminde ileri dercecede depresyona neden olur. Yapısal bakımdan "pantherine" ve "agarin" adlı insektisitlere benzer.

Farelerde LD₅₀ :3,8 mg/kg (deri altı enjeksiyonu)dır(4).

Sıçanlarda oral LD₅₀ :45mg/kg'dır (4).



Mantar Zehirlenmelerinde Tedavi

Mantarların içerdği toksinler çeşitli olduğundan ve bunların etkilerinin başlama sürelerindeki farklılıklar da göz önüne alınarak tedavi süresi yeterince uzun tutulmalı ve ilk iyileşme belirtileri sonunda yatak tedavisine son verilmemelidir.

1-Atropin sülfat: Vagal (Kolinerjik) semptomlar düzelinceye kadar her yarım saatte bir cilt altından 2mg yapılır. A. Falloides'den ileri gelen zehirlenmelerde etkisi azdır. Ayrıca A. Muskarya'nın da atropin benzeri etkisi olabileceğinden hasta dikkatle izlenmeli ve atropinizasyon belirtileri ortaya çıkınca (pupillalarda genişleme=midriasis, taşikardi, ağızda kuruma, halüsinasyon vb.) tedaviye hemen son verilmelidir.

2-Hasta kusturulur ve midesi yıkanır (ilk 24 saat içinde)

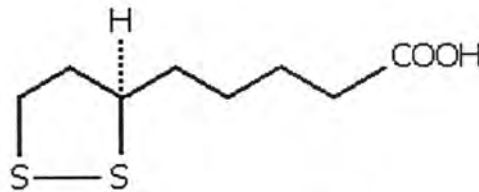
3-30 gr magnezyum sülfat bir bardak suda eritilerek içirilir.

4- Oral ve parenteral yoldan sıvı verilir.

5- Gerektiğinde hemodializ yada "charcol hemoperfüzyon" yapılır.

6- Kasılma hallerinde "succinyl choline" kullanılır.

7- α -lipoik asid verilir. Bu amaçla, 75 mg lipoik asit, bir litre %5'lik dekstroz (glukoz) içinde her altı saatte bir intravenöz olarak verilir.



1,2-Dithiolane-3-pentanoic acid
(α lipoik asid = Thioctic acid)

α -lipoik asid özellikle amanita türü mantarların neden olduğu zehirlenmelerde yarar sağlar ; toksinin karaciğer üzerindeki zararlı etkilerini azaltır.

Kaynaklar:

- 1-Wieland, Wieland, Review of the chemistry and toxicology of the toxins of Amanita phalloides, Pharmacol. Rev. 11, 87 (1959)
- 2-Frase, P.J. : Brith. J. Pharmacol., 12, 47 (1957)
- 3-Wogt, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 190, 406 (1938)
- 4-Thobald et al: Arzneimittel-Forsch, 18, 311 (1968)

Gıda Zehirlenmeleri

Gıda allerjisi ile gıda zehirlenmeleri, aralarında bir ilişki olmayan tamamen farklı iki olaydır. Gıda allerjilerinde sorumlu olan gıdadır ve şahsın gıdaya karşı duyarlı oluşundan ileri gelir. Gıda zehirlenmelerinde ise sorumlu olan kesinlikle besin olmayıp, o gıdada üremiş olan bakteri veya toksindir. Ancak gıda allerjilerinin sebep olduğu mide-bağırsak belirtileri ile gıda zehirlenmelerindeki belirtiler karışabilir. Bu bakımdan inceleme alanımızın dışında kalmakla beraber, kısaca bu konuya da temas etmek istedik. Gıda zehirlenmelerinden sorumlu olan bakteri veya bakteri gruplarından en sık rastlananlar şunlardır: salmonella, streptokok, basillus sereus, klostridium perfringes, vibrio parahemolitikus, klostridyum botulinum (toksik yoldan), stafilokok (toksik etkisiyle).

Klostridium perfringens: Gıda zehirlenmelerinin büyük bir kısmından sorumludur. Zehirlenmenin kaynağını, bu bakteri ile bulaşmış tavuk, et, sebze yemekleri gibi besinler oluşturur. Yemekleri yiyenlerde belirtiler, 6-12 saatlik bir kuluçka döneminden sonra, hemen hemen aynı anda ortaya çıkar. Hastalarda kramp şeklinde karın ağrıları ile birlikte diare görülür. Bu belirtiler 2-4 saat kadar devam eder. Kolstridyum perfiringens'in neden olduğu besin intoksikasyonlarından korunmak için et, tavuk gibi besinlerin taze ve temiz olması, iyi pişirilmesi ve pişmiş yemeklerin açıkta bırakılmayıp hemen soğutularak saklanması gerekir.

Basillus sereus: Sporlu bir bakteridir. Yaptığı zehirlenmelerde hastaların bir kısmında ishal, bir kısmında ise bulantı ve kusma hakimdir. Bunun sebebi, bakterilerin iki çeşit toksin içermesindendir. Toksinlerden biri Escherichia Coli toksinine benzer ve bu tür toksinin hakim olduğu zehirlenmelerde, daha çok, ishal görülür. Diare sulu, şiddetli ve kramp şeklinde karın ağrıları ile birlikte bulunur. Buna karşılık stafilokok toksinine benzeyen toksin türünün etkisiyle oluşan gıda zehirlenmelerinde bulantı ve kusma hakimdir.

Basillus sereus ile oluşan zehirlenmeler daha çok piringli yiyecekler (pilav, çorba, sütlaç, muhallebi....vb) yiyen kimselerde görülür. Pişirilmiş besinlerin kısa sürede soğutulup, soğukta saklanması en iyi önleyici tedbirdir. Basillus sereus'un inkubasyon süresi oldukça kısadır (6-14 saat).

Stafilokkus Aureus: Kuluçka devri çok kısa (2-6 saat) olmakla beraber, zehirlenme bakterinin eksotoksini ile olduğundan, dışkidan bakteriyi izole etmek çok kere mümkün olmaz. Toksin, doğrudan merkezi sinir sitemine etki ederek, kusmaya neden olur. Bu bakteri açıkta bırakılan gıdalarda çabuk rer. Pasta, krema, mayonez, patates püresi gibi besinler içinde kolay üreyerek gıda zehirlenmesine yol açar. Besin maddelerini hazırlayanların ellerinde bulunan bir stafilokoklu pistl, infeksiyon amilinin gıdalarda süratle üremesine yol açabilir.

Botulismus: Klostridium botulinum adlı sporlu bakterinin toksini ile oluşan ve çok şiddetli seyreden bir gıda zehirlenmesi türüdür. Botulinum toksininin 1 mg'ı 20 milyon fareyi öldürebilecek kadar şiddetli bir zehirdir. Bakteri anaerob koşullarda çoğaldığından, daha çok uygun olmayan tekniklerle hazırlanan konserve ve et ürünlerinin (sucuk, pastırma, sosis, salam hazır kavurma vb.) yenilmesiyle zehirlenme görülür. Hastalarda bulantı, kusma, ishal, bazen kabızlık görülür. En önemli belirtiler toksinin sinir sistemine etki ederek felçler (ptoz, çift görme, kuadripleji, yutma-konuşma güçlüğü, solunum kaslarında felç) yapmasıdır. Beyin ve iç organ kanamaları, karaciğer ve böbrek harabiyeti de görülür. Botilinum toksini 10 dakika 80 C de ısıtmakla, ya da 1 dakika kaynatmakla tahrip edilebilirse de, sporlar ancak 115 C de tahrip edilebildiklerinden, uygun olmayan koşullarda saklanan besinlerde süratle yeniden üreme sağlayabilirler.

Gıda maddesinde üreyen bakteri, çevresine toksin salgıladığından, aynı besin maddesinin (rneğin sucuk) bir bölümünde toksin bulunması, diğer bir kısmında ise bulunmaması mümkündür. Bu yüzden aynı gıda maddesini yiyenlerden bir kısmında zehirlenme olduğu halde, diğer kısmında olmayabilir.

Botilismus vakalarının % 50-60'ı ölümle sonuçlanır. Tedaviye erken başlamak, inkubasyon süresi bazen uzun olduğundan, aynı yemekten yiyen fakat belirti gstermeyenleri de tedaviye almak en önemli tedbirlerdir. Hastalara ağız yoluyla, günde kilo başına 15-50 mg guanidin hidroklorid vermek tedavide başarı oranını arttırır. Zira ilaç nöromusküler bağlantılarda asetilkolin salgılanmasını arttırır. Klostridyum botilinum'un altı tipi vardır ve her tipin toksinleri arasında farklılıklar bulunmaktadır. Her tip için o tipe karşı elde edilmiş antitoksinin kullanılması gerektiğinden, tedavide öncelikle bakteri tipinin de saptanması gerekmektedir.

Besin zehirlenmelerine toplu bir bakış:

Zehirlenmeler, yukarıda da görüldüğü gibi, ya bizzat bakteri etkisi ile, ya da toksinlerle meydana gelmektedir. O halde besinleri pişirdikten sonra, spor yoluyla yeniden üremeyi ortadan kaldırmak için, mümkün olan süratle soğutmak ve soğukta muhafaza etmek en iyi korunma yoludur. Zehirlenmelerde en çok görülen belirtiler bulantı, kusma, ishal, karında ağrı ve kramplar, halsizlik ve ateştir. Diarenin sebep olduğu dehidratasyonun şoka neden olabileceği unutulmamalıdır. Normal, barsak florası, toksik etki yapan bakterilere karşı uygun olmayan bir ortam oluşturmaktır. Bu yüzden normal barsak florasının bozulmamasına dikkat etmek, flora bozulmasına yol açan diare ve antibiyotik kullanımı gibi durumlarda besin seçiminde çok daha dikkatli davranmak gerekmektedir. Gıda zehirlenmelerinde çok kere antibiyotik kullanımına ihtiyaç yoktur. Hatta gereksiz antibiyotik kullanmakla, florayı bozarak, durumun daha da ağırlaşmasına yol açma tehlikesi yaratılabilir. Ayrıca gıda zehirlenmesine yol açan bakterilerden çoğunun da antibiyotiklere karşı dirençli olduğunu unutmamak gerekir.

Son olarak, daha önce de belirttiğimiz gibi, diare ve bununla birlikte görülen gastrointestinal belirtilerde, olayın bakteriyal ve viral etkenlerden mi, gıda intoksikasyonundan mı, besinsel bir intoleranstan, ya da gastrointestinal lokalizasyonlu bir besin allerjisinden mi ileri geldiğinin dikkatli bir biçimde araştırılması gerektiğini önemle belirtmek isteriz.

Sülfidler

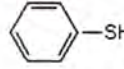
1-Hidrojen sülfür (H_2S): Çürük yumurta kokusunda bir gazdır. Kükürtlü organik bileşiklerin bozunmasından oluşur. Petrol rafinelerinde, iplik fabrikalarında da işlemler sırasında meydana çıkar.

2-Karbon sülfür (CS_2): $46^\circ C$ de kaynayan ve $100^\circ C$ de yanan bir sıvıdır. İplik endüstrisinde çözücü sıvı olarak kullanılır.

3- Metil merkaptan (CH_3-SH) ve etil merkaptan (CH_3-CH_2-SH): Petrol rafinelerinde oluşur ve propan, bütan gibi sıvılaştırılmış gazlara, kötü bir koku vermek, gaz kaçaqlarında, kaçağın fark edilmesini sağlamak amacıyla kullanılır.

4-Fenil

merkaptan



ve

paraklorofenil

merkaptan

: Pestisid olarak kullanılır.

5-Toksisiteleri: Sülfid bileşikleri için bir ortamda bulunmasına müsaade edilen en yüksek miktar, hidrojen sülfür ve karbon sülfür için 10 ppm, alil propil disülfür için 2 ppm, metil, etil, bütül ve fenil merkaptanlar için 0.5 ppm; paraklorometil merkaptan için 0.1 ppm dir.

H_2S 'in insanların yaşadığı bölgelerde, açık havadaki konsantrasyonu 0.03 ppm'i aşmamalıdır.

Suda çözünebilir sülfür bileşiklerinin öldürücü miktarı 10 g dolaylarındadır. Karbon sülfür'ün öldürücü dozu ise, bu miktarın onda biri kadardır (1g).

Hidrojen sülfür, zehirlenme etkisini iki yoldan gösterir. Bunlardan birincisi, beyin hücrelerini doğrudan etkileyerek, hasara yol açmasıdır. İkincisi ise anoksemiye neden olmasıdır. Bunun sonucunda ölüm kısa süre içinde meydana gelmişse, otopside belirgin bir bulguya rastlanmaz. Fakat zehirlenen kişi bir, iki gün sonra ölecek olursa, otopside akciğerlerde konjesyon ve ödem görülür.

H_2S karakteristik çürük yumurta kokusu yüzünden, çok düşük konsantrasyonlarda bile, hemen fark edilir. Fakat havadaki konsantrasyonu 50 ppm'e ulaşınca koku hissi kaybolur. Bu konsantrasyonda öksürük, şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, ışık etrafında hareler görme şeklinde belirtiler ortaya çıkar.

Konsantrasyon bu miktarın 10 katına (500 ppm) erişirse solunum depresyonu ve şuur kaybı ile 1 saat içinde ölüm meydana gelir.

Karbon sülfür(CS_2)'ün etkisi de merkezi sinir sistemi üzerinedir; fakat periferik sinirler de etkilenir. Hemopoetik sistem üzerine de toksik etkisi vardır. Şahıs uzun süre, düşük konsantrasyonlara maruz kalacak olursa beyin damarlarında patolojik değişimler oluşur.

Tedavi: 1-) 25 mg/kg dozda B6 vitamini (Pridoksin) uygulanır.

2-) %3'lük sodyum nitrit çözeltisinden I.V. olarak dakikada 2.5-5 ml verilir. Bu arada kan basıncı devamlı olarak kontrol edilmeli, TA 80 mmHg basıncına yaklaştığında uygulamaya son verilmelidir. Nitrit verilmesi ile methemoglobin oluşur; bu da kükürdü sulfmethemoglobin halinde bağlayarak uzaklaştırılmasını sağlar. Aynı amaçla amylnitrite'de zehirlenene koklatılabilir. Verilecek sodyum nitrit miktarı hemoglobin düzeyi ile orantılıdır. Hemoglobin düzeyi %14 gram ise, kilo başına 11.6 mg (0.39 ml %3'lük) sodyum nitrit verilir. Hemoglobin düzeyi daha düşükse, hemoglobinin gram başına, 0.8 mg/kg (0.03 ml/kg) kadar daha az miktarda verilir. Örneğin hemoglobin 13 g ise 10.8 mg/kg (0.36 ml/kg %3) sodyum nitrit verilmelidir.

Thallium

Havada kolaylıkla oksitlenebilen hafif bir metaldir. Yarı iletken olarak, ayrıca mücevher ve optik aletlerin imalinde kullanılır. Kıl dökücü ya da rodentisid olarak kullanım gittikçe terk edilmektedir.

Toksisitesi ve zehirlenme belirtileri:

Thallium tuzlarının (sulfate, acetate) toksik miktarı 12-15 mg/kg'dır. Fakat erişkin bir kişide 200 mg ile ölüm görülmüştür. Ancak, genellikle, ölüme yol açan miktar 1 g kadardır. Bir ortamdaki tahammül edilebilir sınır 0.1 mg/m³ olarak kabul edilmektedir.

Thallium'un toksik etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, bir çok enzimleri inhibe ettiği, ayrıca Na-K ATP transport mekanizmasını etkilediği, böylece K⁺'un membranlardan geçişini engellediği sanılmaktadır. Thallium alındıktan sonra etkisinin görülmesi için bir sürenin geçmesi gerekmektedir. Bu zaman, en az 12-14 saat kadar kısa, ya da 1-10 gün kadar uzun olabilir.

Zehirlenenlerde bulantı, kusma, ishal görülür. Diare kanlı olabilir. Karın ağrısı, ekstremitelerde ağrı ve uyuşma, göz kapaklarında ptoz, saçlarda ve vücut kıllarında dökülme, gözyaşı, burun akıntısı, ataksi, kasılma nöbetleri, delirium gibi belirtiler ortaya çıkar. Şok ve solunum yetmezliği sonucu ölüm meydana gelebilir. Ölüm olmazsa genellikle bir kaç hafta içinde periferik nöropatiler, myopatiler ortaya çıkar. Vücut kıllarının ve saçların tamamen döküldüğü görülür. Tıpkı kurşun zehirlenmesinde olduğu gibi dişetlerinde mavi bir çizgi belirir. Deride ve tırnaklarda atrofik bozukluklar ortaya çıkar. Hastaların idrar sedimentinde eritrositler ve silindirlerle birlikte proteinüri görülür. Bazan anüri tablosu ile hasta kaybedilir. Kıl foliküllü, surrenal korteksi, tiroid bezi ve merkez sinir sistemi hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ve vakuolizasyon ortaya çıkar.

Tedavi:

- 1-) Hasta kusturulur ve midesi yıkanır.
- 2-) Aktif karbon verilir.
- 3-) Ferri ferro siyanür (prusya mavisi) dört doza bölünmüş olarak (250 mg/kg'lık dozlarda peroral) verilir; safra yoluyla atılan thallium'un barsaklardan geri emilimini önler. İdrarda thallium ölçümü yapabilen yerlerde, 24 saatlik idrar thallium miktarı 0.5 mg'a düşünceye kadar bu tedaviye devam edilir.

Kaynaklar:

- 1- Heath, A. Et al: J. Toxicol, Clin. Toxicol, 1983, 20:451

Barium

Barium tuzlarından BaSO_4 , suda çözünmediğinden zehirli değildir ve bu yüzden bazı radyolojik tetkiklerde, radioopak madde olarak kullanılmaktadır. BaSO_4 dışında kalan diğer barium bileşikler ise toksiktir. Barium sülfat yerine bu bileşiklerin verilmesi ile, hekim ya da eczacı hatası olarak, ölümlere rastlanmıştır. Ayrıca çözünür barium tuzları maytapların, kıl dökücü müstahzarların bileşimine girmekte, kumaş boyamasında boyayı sabitleştirici madde olarak ve cam endüstrisinde de kullanılmaktadır.

Barium'un toksisitesi, membranları K^+ iyonlarına karşı geçirgen hale getirmesinden, asetilkolini serbestleştirerek membranları depolarize etmesinden ve kasları doğrudan stimüle etmesinden kaynaklanmaktadır. Bu yüzden hipopotasemiye neden olur. Tüm kaslarda (çizgili, düz ve kalp kası) kasılmalara neden olarak peristaltizm artar; fasikülasyonlar olur ve kalpte aritmiler oluşur. Yumuşak felçler hem ekstremitelerde kaslarında, hem de solunum kaslarında ortaya çıkar. Görme bozuklukları ve midriasis meydana gelir. Barium kemiklerde birikir. Ölüm olmayan olgularda, kemiklerde biriken barium yavaş yavaş feçesle atılır.

Öldürücü miktarı 1-20 g arasındadır. Fakat 300 mg ile toksik belirtiler görülür.

Tedavi:

1-) Hasta kusturulur ve midesi yıkanır.

2-) Ağızdan MgSO_4 verilerek bariumun çözünmeyen BaSO_4 haline geçmesi sağlanır. Asla MgSO_4 enjeksiyon yolu ile verilmez; zira böbreklerde Ba ile birleşerek tubuluslarda BaSO_4 halinde çöker ve böbrek yetmezliğine neden olur.

Kurşun

Özel, parlak gri renkte, oldukça yumuşak bir metaldir. Pil imalatında, lehim yapımında, bazı alaşımlarda (Bakır-çinko alaşımı olan pirincin bileşiminde), cam sanayiinde, benzinde (tetraethyl kurşun) kullanılır. Toksisitesi yüzünden gitgide kullanımı azalmaktadır. Az miktarlarda devamlı olarak alınan kurşunun hafıza bozukluklarına yol açtığı ileri sürülmektedir. Hatta Roma medeniyetinin çöküşü ile, Romalıların yemek pişirmede kurşun kaplar kullanmaları arasında bağlantı kurulmaktadır.

1-Toksisitesi: 0.5 g kurşuna tekabül eden miktarda kurşun tuzu almakla ölüm meydana gelir. Vücuda giren kurşunun büyük kısmı kemiklerde toplanır. Kemiklerdeki kurşunun yarılanma süresi yaklaşık 32 yıldır. Diğer dokularda bu süre daha azdır. Örneğin böbreklerde 7 yıl kadardır.

Kurşunun başlıca alınma yolu ağız ve solunum yollarıdır. Solunum havası ile alınan 1 μm 'den daha küçük partiküller (kurşun tozları) kolaylıkla alveollere kadar giderek kolayca absorbe edilirler. Ağız yolundan alınan kurşun bileşiklerinin %10'u absorpsiyona uğrar. Bu oran çocuklarda daha fazladır ve %50 dolaylarındadır.

Kurşun itrahi en çok böbreklerle ve daha az oranda safra ile olur.

Kanda normal kurşun düzeyi %10 μg 'ın altında olmalıdır. Bu miktar, eski kitaplarda, oldukça yüksek olarak kaydedilmiştir. Bunun nedeni, o dönemlerde kurşuna özgü, hassas tayin yöntemlerinin henüz geliştirilmemiş olması idi. Bu nedenle bazı eski tarihli kitaplarda verilmiş olan bu değerlere itibar edilmemelidir.

Kurşun, pek çok yönden etkili, toksik bir maddedir. Bu etkiler, başlıca sinir sistemi, hemopoetik sistem, urogenital sistem, iskelet sistemi, kalp, endokrin ve gastrointestinal sistem üzerinde görülür.

1-) Kurşun'un sinir sistemi üzerine etkileri:

a) Kafa içi basıncı artar; beyinde ödem oluşur.

b) Beyinde, protein kinaz enzimini inhibe ederek ve nörotransmitter'lerin (asetil kolin, dopamine, norepinefrin, ve γ -amino bütirik asid) fonksiyonlarını bozarak hafıza kusurlarına yol açar.

c) İşitme sinirine ve retina hücrelerine etki ederek işitme ve görme fonksiyonlarını bozar.

d) Periferik nöropatiye yol açar; özellikle üst ekstremitelerde görülür ve ekstensor kasları etkiler.

2-) Kurşunun hemopoetik sistem üzerine etkisi:

a) Mitokondrilerde Δ -aminolevulinik asid dehidrataz enzimini inhibe ederek "hem" ve "hemoglobin" sentezini azaltır. Δ -amino levulinik asid "hem" sentezine giremediğinden kan ve idrarda miktarı artar.

b) Ferrokelataz enzimi inhibisyona uğrar, bunun sonucunda hem oluşumu azalır ve eritrosit içindeki protoporfirin IX miktarı artarak çok kere %50 μg 'ın üzerine çıkar.

c) Normokrom bir anemi oluşur; anemi mikrositer olabilir.

d) Bazofillerde noktalanmalar meydana gelir (basofilic stippling).

3-) Ürogenital sistem üzerine etkileri:

a) Nefropatiye ve tubuluslarda atrofiye neden olur.

b) Erkeklerde sperm sayısında azalma, hareketsiz sperm sayısında artma ile birlikte infertilite'ye neden olur.

c) Kadınlarda düşüklere, ölü doğumlara ve infertiliteye sebep olur.

4-) Kalp üzerine etkileri:

E.K.G. de taşikardi ve negatif T dalgaları saptanır.

5-) Gastrointestinal sistem üzerine etkisi:

Bulanti, kusma ve kramp tarzında karın ağrılarına neden olur. Çoğunlukla kabızlığa, bazan da ishale neden olabilir. Diş etlerinde mavimsi mor renkte çizgilenmeler (liséré plombique=Burton line) görülür. Zehirlenenler ağızlarında madensel bir tad duyduklarını ifade ederler.

6-Diğer etkileri:

Kurşun'un proteinlerin ve enzimlerin yapılarında yer alan "tio=-SH" gruplarına karşı büyük affinitesi vardır. Enzimin etkili kısmında tio grubu bulunuyorsa, o enzim etkisini kaybeder. İndirgenmiş glutation da tio grubu taşıdığından, kurşun bağlayarak oksido-redüksiyon reaksiyonlarındaki rolü bozulur (Baban).

Kurşun nöronlarda bulunan voltaja duyarlı kalsiyum kanallarını ve membrana bağlı "Na,K-ATPaz"ı inhibe eder. Buna karşılık kalsiyuma bağımlı protein kinaz C enziminin aktivitesini artırır.

Tedavi: Kurşun zehirlenmelerinde tedavi olarak kelatlaştırıcı maddeler (BAL; CaNa_2EDTA ; Succimer; D-penicillamine) kullanılır. Bunların kullanım şekli ve dozları için "Antidotlar" kısmına bakınız.

Kaynaklar:

1- Assenato, G. et al, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1986, 41:387

2- Annest, J. et al, N. Eng. J. Med. 1983, 308:1373

3- Jetyaratnam, J. et al, Br. J. Int. Med. 1985, 42:173

4- Porru, S. ve Alessio, L., Occup. Med. 1996, 46:41

Arsenik(As)

1-Bulunduğu yerler: Zehirli, zararlı, ya da bahçe ve tarlalarda yetişen yararsız otları yok etmede kullanılan maddeler (herbicide), zararlı böcekleri yok etmede kullanılan (pesticide) maddelerden bazılarının bileşiminde bulunur. Endüstride kullanılan bazı kimyasal maddelerin ve bazı boyaların içinde de bir miktar arsenik bulunmaktadır. Yarı iletkenlerin imalinde ve kerestelerin ağaç kurtlarından korunması işleminde de kullanılmaktadır.

2-Toksitesi ve zehirlenme belirtileri: Arseniğin minimum letal dozu 1 mg/kg kadardır. Üç değerli arsenik bileşiklerindeki arsenik (Arsenitler) enzimlerdeki fosfat grubu ile reaksiyonlaşır ve fosforun yerine geçer. Arsenate'ler (5 değerli arsenik içeren maddeler) ise enzimlerin tio (-SH) grupları ile reaksiyonlaşarak onları etkisiz hale getirir. Arseniğin kanserojen etkisi olduğu da kanıtlanmıştır. Arsenitler, arsenat'lara oranla yaklaşık 2-10 defa daha toksiktir. Bir defada alınan 100-300 mg arsenit halindeki As bileşiği, örneğin sodyum arsenit öldürücüdür. 120 mg Arsenik triksid ile ölüm meydana geldiği bildirilmiştir.

Çalıştıkları ortamda 300-600 µg/ m³ oranında As bulunan işçilerin 15-20 yıl içinde kansere ve özellikle akciğer kanserine yakalanma riskleri çok yüksektir.

Zehirlenenlerde bulantı, kusma, karın ağrıları, hematemez ve melena, baş dönmesi, huzursuzluk, kaslarda kramplar, anestezi ve parestezi şeklinde kendini gösteren belirtiler, şiddetli diare ve buna bağlı TA'de düşme ile birlikte şok görülebilir. Elektrokardiogramda QT aralığı uzamıştır. Ventriküler taşikardi oluşabilir; akciğer ödemi de görülebilir. Bu belirtiler sonucu ölüm meydana gelmezse zehirlenmeden 15 gün kadar sonra, ya da 1.5 ay içinde ağrılı dysestesia'lar, assandan paraliziler ortaya çıkabilir. Sarılıkla birlikte karaciğer sirozu görülebilir; kanda bilirubin düzeyi yükselir. Deride brozlaşma ve hiperkeratoz, alopecia, tırnaklarda Aldrich-Mess çizgileri (tırnaklarda enlilemesine beyaz renkte çizgiler oluşması) gibi değişimler gözlenir.

Arsenikle zehirlenenlerin ekspirasyon havasında sarmısak kokusu duyulabilir.

Arsenik zehirlenmelerinde ölüm birkaç saat içinde olursa mide mukozasında sadece inflamasyon belirtileri gözlenir. Ölüm çok daha uzun süre sonra meydana gelirse barsak mukozasında deskuamasyon

ve iltihabi belirtiler ortaya çıkar. Karaciğerde ve böbreklerde dejeneratif değişiklikler meydana gelir.

Çok yüksek dozlarda, örneğin letal dozun 10 katı kadar arsenik alanlarda ölüm hemen olmaz; 1-3 gün içinde ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği tablosu gelişerek hayat sona erer.

Tedavi:

1-) Hasta kusturulup, her seferinde 200 ml kadar ılık su ile, 5-10 kere mide yıkanır.

2-) Dimercaprol (B.A.L.) antidot olarak 2.5 mg/kg'lık dozlar halinde ve 2 gün süre ile her 4 saatte bir I.M. olarak yapılır. Bu süre sonunda 12 saatte bir, 10 gün süre ile B.A.L. tedavisine devam edilir. B.A.L. tedavisi sırasında bulantı, kusma, baş ağrıları, yüzde yanma hissi gibi belirtiler ortaya çıkabilir; bunları 25 mg efedrin vererek tedavi etmek mümkündür. B.A.L. tedavisine mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır.

3-) Koma, kardiak aritmiler ve şok oluşursa gereği gibi tedavi edilir. Ancak quinidine, procainamide gibi antiaritmikler kullanılmaz.

4-) Hemodializ etkilidir.

Asidler "Koroziv" ve "Kostik" Maddeler

Türk Ceza Kanununun 457. maddesi, şahıslara karşı işlenen müessir fiillerde aşındırıcı ecza kullanıldığı takdirde cezanın üçte birden yarıya kadar arttırılacağını belirtmektedir. Bu bakımdan kimyasal maddelerden hangilerinin koroziv ve kostik (yakıcı, aşındırıcı) etkileri bulunduğunun bilinmesi adli tıp açısından önem taşımaktadır. Söz konusu maddelerin tam bir listesi aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Tablo 16: Koroziv ve Kostik Maddeler

Maddenin Adı	Öldürücü Miktar (gram)	Tahammül Sınırı (ppm veya mg/m ³)
Acetic acid anhyride	5	5 ppm
Acetyl chloride	1	5 ppm
Acrylic acid	5	10 ppm
2-Aminobutane	10	-
2-Aminopropane	10	5 ppm
Amyltrichlorocyclane	5	10 ppm
Benzalchloride	1	-
Benzotrichloride	1	-
Bromine	1	0.1 ppm
Butylamine	20	5 ppm
Calcium carbide	15	-
Calcium chloride	30	-
Calcium hydroxide	30	5 ppm
Calcium oxide	10	2 mg/m ³
Cement (Portland)	60	10 mg/m ³
Cesium hydroxide	15	2 mg/m ³
Chlorine	?	1 ppm
Chlorine dioxide	?	0.1 ppm
Chloroacetylchloride	1	0.05 ppm
Chlorosulfonic acid	1	-
Cyclohexylamine	30	10 ppm
2-N-Dibutylaminoethanol	30	2 ppm
Dibutylphospate	20	
2,2-Dichloropropionic acid	10	-
Diethanolamine	20	3 ppm

Diethylamine	20	10 ppm
Diethylamino ethanol	20	10 ppm
Diethylenetriamine	20	1 ppm
Diisopropylamine	20	5 ppm
Dimethylamine	10	10 ppm
Ethanolamine	50	3 ppm
Ethylamine	20	10 ppm
Ethylchlorocarbonate	1	-
Ethylendiamine	10	10 ppm
Formaldehyde		
Formic acid	30	5 ppm
Furoil chloride	1	-
Glacial acetic acid	5	10 ppm
Hydrazoic acid	?	10 ppm
Hydriodic acid	1	10 ppm
Hydrobromic acid	1	3 ppm
Hydrochloric acid	1	5 ppm
Hydrofluoric acid		
Hydrogen bromate	1	3 ppm
Hydrogen iodate	1	-
Isopropylamine	20	5 ppm
Lactic acid	1	-
Lithium hydride	5	0.025 mg/m ³
Lithium hydroxide	5	-
Maleic anhydride	10	0.25ppm
Methacrylic acid	10	20 ppm
Methylamine	50	10 ppm
Methylene chlorid		
Methylsilicate	1	1 ppm
Methyltrichlorosilane	1	-
Osmic acid	1	0.0002 ppm
Oxalic acid		
Paracetic acid	1	-
Paraquat		
Peracetic acid	1	-
Perchloric acid	1	-
Permanganate		
Phenol		

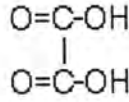
Phenylmagnesium chloride	5	-
Phosphoric acid	1	1 mg/m ³
Phosphorus		
Phosphorus pentachloride	1	0.1 ppm
Phosphorus trichloride	1	0.2 ppm
Phthalic anhydride	1	1 ppm
Picric acid		
Potassium carbonate	20	
Potassium hydroxide	5	2 mg/m ³
Propionic acid	30	10 ppm
Silver nitrate		
Sodium carbonate	30	-
Sodium hydroxide	5	2 mg/m ³
Sodium phosphate	50	-
Sodium silicate	50	-
Sulfanic acid	5	-
Sulfosalicylic acid	10	-
Tannic acid		
Tartaric acid	30	-
Tetrasodium pyrophosphate	50	5 mg/m ³
Thioglycolic acid	1	1 ppm
Titanium tetrachloride	1	-
Trichloroacetic acid	1	1 ppm
Triethanolamine	50	-
Triethylamine	20	10 ppm
Trimethylamine	20	10 ppm
Tris(hydroxymethyl) aminomethane	50	-

Oxalic acid

Ispanak, kuzu kulağı, asma yaprağı, çay yaprakları ve daha birçok bitkilerde çözünür ve çözünmez oxalic acid tuzları bulunur. Bazı kimselerin üriner sisteminde oluşan taşların bir kısmının yapısında ya yalnız başına, ya da fosfat, ürat, karbonat gibi maddelerle birlikte bulunur.

Oxalic acid sanayi alanında en çok pas çıkarmada, metal temizleyicilerin imalinde, evlerde kullanılan temizleme malzemeleri ve renk açıcı, ağartıcı maddelerin yapımında kullanılmaktadır.

1- Formülü:



2-Etkileri ve toksisitesi: Cilde temas eden oxalic acid tahriş ve kaşıntıya neden olur. Calcium oxalate suda çözünmez. Bu yüzden, alınan oxalic acid veya oxalate tuzları kan kalsiyumunu bağlayarak, kanda calcium ionlarının azalmasına (hipokalsemi) neden olur.

Dokularda ve organlarda (böbrekler, beyin ve kalp) çöken ve çözünme özelliği olmayan calcium oxalate kristalleri, çöktükleri organda harabiyete neden olurlar.

Öte yandan hipokalsemi nedeniyle şiddetli kas kasılmaları, konvülsyonlar ve kollaps oluşur. Ağız yoluyla alınan oxalic acid ve tuzları ağız, boğaz, özofagus ve midede şiddetli ağrılara neden olur. Kusma başlar. Kısa süre sonra tremor'lar, konvulsionlar başlar. Tetani tablosu gelişir. Kalp iletimi bozulur. Genellikle QT aralığında uzama meydana gelir. Nabız zayıflar, kollaps husule gelir. Fazla miktarda oxalate alınmışsa bir kaç dakikada ölüm meydana gelir.

Oxalic acid ve tuzlarının öldürücü miktarı 5-15 g arasındadır.

Oxalic acid'in çalışma yerlerinde bulunabilecek azami miktarı 1 mg/m³tür. Bu miktar 500 mg/m³ olacak olursa hayatı tehlikeye sokacak düzeye erişilmiş olur.

3- Otopsi bulguları: Dokularda ve böbrek tubuluslarında mektup zarfı şeklindeki oxalate kristellerine rastlanır. Böbrek hücrelerinde bulanık şişme mevcuttur. Hyalin dejeneressans görülür. Böbrek tubuluslarında skleroz olur; tubulusların oxalate kristalleri ile tamamen

tıkanmış olduğu gözlenebilir. Bu yüzden kişi hayatta iken, erken bulgu olarak, anüri görülür.

4-Tedavi:

- 1- Ağızdan bol miktarda calcium çözeltileri (calcium gluconate, calcium chloride veya calcium lactat'ın %10'luk çözeltileri) ve calcium içeren maddeler (süt, yoğurt) verilir.
- 2- Solunum desteği sağlanır.
- 3- I.V. olarak 10 ml calcium gluconate veya calcium chloride yapılır.
- 4- Hastada anüri yoksa bol miktarda (günde 4 L) oral veya I.V. olarak sıvı verilir.

Amonyak (Amonyum Hidroksid)

1- Formülü:	NH_3 (gaz); Amonyak (Anhydrous Ammonia)	$\text{NH}_4\text{-OH}$ (sıvı) Amonyum hidroksid
--------------------	--	---

2-Kullanım alanları: Buzdolabı ve derin dondurucularda soğutucu gaz (refrigerant) olarak, gübre sanayiinde, temizleme malzemelerinde kullanılır.

3-Toksisitesi ve toksisite mekanizması: Gaz halinde amonyak şiddetli iritasyona neden olur. Mukozaya temas eden amonyak gazı, mukozadaki ıslaklıkla amonyum hidroksid haline dönüşerek kuvvetli bir alkalik korozif etki meydana getirir; gözler ve solunum yolları ileri derecede etkilenir.

Amonyak gazının havadaki miktarı birkaç ppm olsa bile, kokusundan farketmek mümkündür. Konsantrasyonu 50-100 ppm'e erişince mukoza iritasyonu açıkça hissedilir. İş yerlerinde müsaade edilen limit 8 saatlik süre için 25 ppm'dir. 300 ppm'lik konsantrasyon hayati tehlike arz eder. Yüksek konsantrasyonlarda siyanoz ve akciğer ödemi oluşabilir.

Solunum yolu ile alınan gaz halindeki amonyak astım bronşiyale'ye ve solunum yollarının tıkanmasına neden olabileceği gibi, iyileşenlerde solunum yolları disfonksiyon sendromunun ortaya çıkmasına yol açabilir (Flury; Montague)

Ağız yolu ile alınan amonyum hidroksid ağız, boğaz ve karında şiddetli ağrıya ve yanıklara neden olur (Sugava; Guadreault). Öksürük, kusma, şok ve kollaps meydana gelir. Alınan amonyum hidroksid yeterince konsantre ise, özofagus ve midede perforasyon olabilir. Hematemez ve melenas görülebilir.

Ağız yolu ile alınan amonyum hidroksid'in özofagusta (Appleqvist; Hopkins; Kivrianta) kansere neden olduğu bildirilmiştir (1,4,6).

Amonyak gazı veya çözeltisi (amonyum hidroksid) deri ile temas edecek olursa yanık ve yaralara neden olur. Gözlere konsantre (gaz veya sıvı) amonyak temas edecek olursa konjonktivada yanma, ağrı, kanlanma ve ödem oluşturur. Tedavi edilmeyen kimselerde katarakt oluşumu, retina ve optik diskte atrofi ve iris atrofisi ortaya çıkabilir. Devamlı körlük meydana gelebilir.

Amonyakın kanda normal miktarı %8-11 μg (4.7-6.5 μMol) dır. Amonyum hidroksid'in %25'lik konsantrasyondaki çözeltisinin 30 ml'lik miktarı öldürücüdür.

4-Tedavi: a- Amonyak solunum yolu ile alınmışsa, üst solunum yollarında tahriş neticesi oluşabilecek ödemin yaratacağı obstrüksiyon etkisini önlemek üzere, lüzum görülen durumlarda, hasta entübe edilir.

b- Bronkodilatatörler kullanılır.

c- Oksijen verilir.

d- Akciğer ödeminde karşı gerekli tedbirler alınır.

e- Pnömoniye önlemek için gerekli tedbirler (antibiyotik tedavisi) alınır.

f- Gözler en az 15 dakika süre ile yıkanır. Bu işlem göz kadehi kullanılarak yapılır.

g- Özofagusta oluşabilecek darlıklara (striktür) karşı önlemler alınır.

h- Hastalara süt içirilmesi yararlıdır.

Amonyak zehirlenmelerinde, 48 saat içinde ölmeyen hastalarda yaşama şansı yüksektir.

Kaynaklar

- 1- Appleqvist, P. ve Salmo, S. : Cancer, 1980, 45:2655
- 2- Flury K.E. et al: Mayo Clin. Proc.: 1983, 58:389
- 3- Gaudreault, P. et al: Pediatrics, 1983, 71:767
- 4- Hopkins, R.A. ve Postlethwait, R.W.: Ann. Surg., 1981, 194:146
- 5- Sugava, C. Ve Lucas, C.E.: Surgery, 1989, 106:802
- 6- Kivrianta, V.K: Acta Otolaryngol., 1952, 42:89
- 7- Montague, T.J. ve Macneil, A.R.: Chest, 1980, 77:496

Kuaterner Amonyum Bileşikleri

1-Adları: Paraquat, diquat, mepiquat (Pix), difenzoquat (Avenge), morfamquat, chlormequat (Cycocel).

2-Kullanım alanları: Zararlı otları yok etmek(herbicide) için kullanılırlar. Toprakla temas eden herbisidler ışığın etkisi ile bir süre sonra bozunurlar.

3-Toksisite: İnsanlarda 4 mg/kg paraquat ile ölümler olduğu bildirilmiş ise de genel olarak fatal dozun 2-4 g arasında olduğu kabul edilmektedir. Buna karşılık sıçanlarda ölüm dozu daha yüksektir (120 mg/kg).

Diquat, paraquat'a oranla daha az toksiktir. %20'lik çözeltisinden 30-60 ml alındığında ölüm meydana gelir. Ancak, kg başına 30 mg almakla da ölüm olduğu (70 kg ağırlığında bir kimsede 2100 mg) bildirilmiştir.

4-Etkiler ve zehirlenme belirtileri: Dipyridyl yapısında olan bu bileşikler, konsantre çözelti (%20 veya daha yüksek) halinde cilt, ya da mukozalara temas edecek olursa yakıcı ve aşındırıcı etki yaparlar. Ağız yolu ile alındıklarında tüm organlarda toksik hasarlara yol açarlar. Paraquat akciğer alveollerinde bulunan hücrelerin nekroze olmasına yol açar. Daha sonrada akciğer fibrozuna neden olur. Diquat ise, beyinde hemorajik infarktlar oluşmasına ve böbrek yetmezliğine yol açar, emilen paraquat 2 saatte kanda maksimal düzeye erişerek bulantı, kusma, karın ağrısı solunum güçlüğü, hipoksi ve siyanoza neden olur. Bir kaç gün sonra hemoptizi başlar. Zehirlenenlerde oligüri görülür. Bir hafta sonra, genellikle, sarılık ortaya çıkar. Paraquat'ın idrarla atılışı 1 ay kadar devam edebilir. Atılan paraquat miktarı saatte 1 mg'ı aşarsa ağır bir zehirlenme söz konusudur. Bu gibi durumlarda, kanda paraquat düzeyinin 0.1 µg/ml (%10 µg) dolayında olduğu düşünülür.

Kuaterner amonyum bileşikleri ile olan zehirlenmelerde, akciğer hücrelerinde superoxide dismutaz enziminin kuvvetle inhibe edildiği ve ileri derecede reaksiyon kabiliyetine sahip serbest radikallerin ortaya çıktığı, bu yüzden doku ve organlarda bulunan lipidlerin peroksidasyonuna neden olduğu, böylece doku ve organ harabiyetine yol açtığı kabul edilmektedir.

Zehirlenme sonucu ölenlerin otopsilerinde, fokal myokard nekrozu, akciğerlerde ödem ve kanama, alveol septumlarında fibroblastik proliferasyon ve eozinofilik hyalin membran oluşumu, renal tubuler

nekroz gibi bulgulara rastlanır. Diquat ile olan ölümlerde ise, daha çok beyinde hemorajik nekroz alanları, renal tubuler nekroz, bronkopnömoni, akciğer ödemi gibi belirtilere rastlanır.

Tedavi:

1-Mide yıkanır. Yıkamada %1'lik Bentonite çözeltisi, ya da %30'luk füller toprağının sudaki çözeltisi kullanılır. İlk 6 saat içinde, mide, bu çözeltilerden 200 ml kullanılarak yıkanır. Bu maddeler yoksa, normal mide yıkama işlemi yapılır.

2-En etkin tedavi hemodializ veya hemoperfüzyondur. Bu tedaviye ilk 10-12 saat içinde başlandığı takdirde çok iyi sonuçlar alınır. Hastalara i.v. olarak günde 4-8 litre serum verilerek diürezin artması sağlanır. Gerekirse diüretikler, örneğin furosemid verilerek idrar miktarı artırılır.

Hemodializ veya hemoperfüzyon uygulanmayan olgularda, solunum komplikasyonlarına bağlı ölüm oranı oldukça yüksektir.

Kişisel Korunma Spreyleri

1- Diğer adları: Mace, Chemical mace, Streamer, Paecmaker, Riot control agents, Personel protection devices

2-Kullanım amaçları: Şahsın kendisine zarar verecek kişilerden ve hayvanlardan (köpek gibi) korunması için imal edilmiş ve göz yaşartıcı bir madde içeren spreylendir. Ancak, tam tersine kötü amaçlı kişiler tarafından soygun, gasp gibi gayelerle de kullanılabilir.

3-İçerdikleri maddeler: Etkin madde olarak Chloropicrin, 2-chloracetophenone, bromo benzyl cyanide,0-chlorobenzyl malonitrile (CS) gibi gözleri ve mukozaları tahriş edici gazlar içerirler. Ayrıca, bu maddelerin etkisini arttırmak için, çözücü olarak 1,1,1 trichlorethane veya propylene glycol gibi maddeler içerirler.

Bu maddeler için kabul edilen tahammül edilebilir sınır (exposure limit) şu şekildedir.

Chloropicrin: 0.1 ppm

2-chloracetophenone: 0.05 ppm

chlorobenzyl malonitrile (CS): 0.05 ppm

4- Etkileri

a- Gözlerde tahriş, yanma ve yaşarma

b- Mukozalarda ve deride tahriş, yanma ve kaşıntı

c- Baş ağrısı, mide bulantısı, bazen kusma

d- Laringospazm

e- Çok uzun süre devamlı olarak püskürtülme hallerinde kornea yanıkları ve deride yanıklardır.

5- Tedavi: Gözler, mukozalar ve deri su ya da serum fizyolojik ile, belirtiler kayboluncaya kadar iyice yıkanır.

6-Adli Tıp açısından bu tür olayların değerlendirilmesi.

Mahkemelerce bu tip spreylerin T.C.K.'nın 457. maddesine göre "aşındırıcı ecza" mahiyetinde olup olmadığı sorulmaktadır. Adli Tıp Kurumu 5. İhtisas kurulu tarafından bu gibi spreylerin 457. madde kapsamında olmadığı mütalaa edilmektedir. 5.ci ihtisas kurulunca bu tip olaylardan birisi için hazırlanmış raporun " sonuç ve karar" kısmı aşağıya çıkarılmıştır.

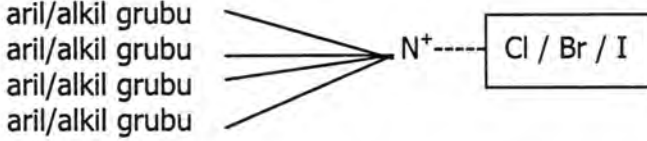
RAPOR

Sonuç ve Karar

Bu tip spreylelerin bazı batı ülkelerinde hırsızlık, soygun, gasp ve saldırı olaylarından korunmak gayesiyle kullanılmakta olduğu, içlerinde muharriş madde olarak Chloropicrin, 2-chloroacceptophenone, bromo benzyl cyanide ya da 0-chlorobenzyl malonitrile (CS) gazı içerdikleri, üzerine sıkıldıkları kişide deri ve mukozalarda tahriş, gözde tahriş, yanma ve yaşarma, laringospazm, baş ağrısı ve bazen da kusmaya neden oldukları; müştekilerin muayenelerinde sadece gözlerinde tahrişe delalet eden hiperemi saptandığına göre, söz konusu spreylein muharriş etkisi olduğu, insan sağlığı üzerinde kaşıındırıcı etki yapacağı, deri ve mukozalarda yanma hissi vereceğı, gözlerde hiperemi (kızarıklık) ve yaşarmaya neden olacağı, öldürücü nitelikte olmayıp T.C.K.'nın 457. maddesinde yer alan " aşındırıcı madde" kapsamında olmadığı kanaatine varıldığı oy birliği ile mütalaa olunur.

Katyonik Deterjanlar

1-Yapıları: Molekölün bir ucunda, dört alkil ya da aril grubu içeren bir azot atomu, diğer ucunda ise klor, brom, iyod gibi bir atom bulunur.



Bunlar yüzey aktif maddelerdir.

2-Türleri: Benzethonium chloride(Phemeride, Solamin), Benzalkonium chloride(Zephrol, zephiran), Methylbenzethonium chloride(Diaparene), Cetylpyridinium chloride(Ceepryn)

3-Toksisiteleri: 70 kg ağırlığında bir kişi için öldürücü doz 1-3 g arasında değişir. İki uzun karbon zinciri içeren katyonik deterjanların toksik etkileri daha azdır.

Uzun süre kaynatmakla parçalanırlar; parçalanma ürünleri deri ve mukozalardan geçebilir ve methemoglobinemiye neden olabilir. Benzalkonium chloride'in %10'luk çözeltisi ciltte yanıklara neden olabilir.

4-Zehirlenme belirtileri: Bulantı, kusma, hipotansiyon, kollaps, konvülsiyonlar ve koma yeter dozda alındığı taktirde 1-4 saat içinde ölüm olur.

5-Kullanım alanları: Dezenfektan olarak, mukozalar için %0.5, cilt için %1 oranındaki çözeltileri kullanılır. Ayrıca tıbbi aletlerin dezenfeksiyonunda da kullanılırlar.

İnsan ve Hayvanlarda Toksik Dozlar

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
2-Aminobutane					10 g oral
2-Aminopropane		5			10 g oral
Acebutolol	3-6		günde 400-800 mg		
Acetaldehyde		200	0.2	1-2	
Acetaminophen (Paracetamol) (Tylenol)	1-7		10-20 6x500 mg oral	150-400	1500 20 g oral
Acetazolamide (Diamox)	1.5-5.8		10-15 1-5 g/gün oral		
Acetic acid (Glacial)		10			5-20 ml oral
Acetic anhydride		5			5 ml oral
Acetohexamide (Dymelor)			21-56		
Acetone		750		200-300	550
Acetonitrile		40	20-30		
Acetylbutyrolactone		5			
Acetylchloride		5			1 g oral
Acetylcholine					20 mg enj. Bir defada
Acetylene		2500			
Acrivastine	Etki süresi 6-8		8 mg oral		
Acrolein		0.1			

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Acrylic acid		10			5 ml oral
Adrenaline (Epinephrine)			0.5 mg sc		4-10 mg s.c.
Albuterol (Salbutamol, Proventil)	2-4				200 mg oral
Allobarbitol(Dialog, Dial)			300 mg/gün oral		10-402-2.5 g oral
Allyglycidyl ether		5			
Allyl alcohol		2			
Alphaprodine (Nisentil)					0.1 g oral
Alprazolam	6-15		0.01-0.006 0.25-0.5 mg oral	0.075	
Alprenolol	2-3		günde 200-800 mg		
Aluminium			0.13 0.12-1.2 300 mg		
Amantadine	1.8				60 mg oral
Ambenienium (Mytelas)					
Aminophylline (Theophylline)	6.9		4-5 170 mg i.v.	20	63-250
Amiodarone	50 gün		0.2-1 200-600 mg/gün		
Amitriptyline (Elavil)	9-40		0.016-0.035 50 mg/gün oral	0.4-0.1 1-1.8 g/ gün oral	2.7-4.7
Amlodipine	30-50		günde 2.5-10 mg		
Amly alcohol		100			30 g oral
Ammonia			500-1700		

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Amolanone (Amethone) (Topikal kullanımlar)			100 mg/gün %33 den 30 ml		
Amoxapine	8-30		0.03 150-300 mg oral	0.2	0.6
Amphetamine (Benzedrine)	7-34		0.035 10 mg oral	0.1-0.2	0.5-2 10 mg oral
Amylacetate		100			
Amylphenol					5 g oral
Amyltrichlorocyclane					1 g oral
Anileridine (Apodol, Leritine)					0.5 g oral
Aniline		5			1 g oral
Antazoline					25-250 mg/kg
Antimony				1	
Antracol					
Apomorphine			8 mg, i.m., s.c.		100 mg i.m., s.c.
Arsenic			0.20-4 µg/L	0.6-1	9.3-15
Aspirin	2-24		20-100 325-975 mg/gün oral	150-300	500-750 16 g oral
Astemizole	Etki süresi 30-60 gün		10 mg oral		
Atenolol	4-10		günde 50-100 mg		
Atropine	13-38		2 mg s.c., i.m.		3-50 mg s.c., i.m.

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Azatadine (Optimine)	12		10 mg oral		25-250 mg/kg
2-Butonone peroxide		0.2			
2-Butoxy ethanol		25			
Baclofen	3-4				
Barbitüratlar					
Çok kısa etkili					
Methohexital	3-5		1 50-120 mg oral 50-75 mg oral 100-250 i.v.	5 10-26 1 g oral	10 1 g oral
Thiopental	8-46			5	1 g oral
Kısa etkili					
Pentobarbital	15-50		1 50-200 mg oral	7-10	10 1 g oral
Secobarbital	15-40		100-200 mg oral	4	5-50 2 g oral
Orta etkili					
Amobarbital	10-40		1-5 65-200 mg oral	10 (8-21)	30 mg 1.5 g oral
Aprobarbital	14-34		40-160 mg oral	10	30 mg 2 g oral
Uzun Etkili					
Mephobarbital	10-70		2.0-2.5 50-100 mg oral	30	2 g oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksit Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Phenobarbital	80-120		10 100-320 mg orl	40-60 mg/L	80-150 1.5 g oral
Barbital			10	60-80	100 2 g oral
Benoxinate (Dorsacaine) (Topikal kullanım)			100 mg/gün %4 den 25 mm		
Benzalchloride					
Benzalkonium chloride (Zephiriol; Zephiran)					1 g oral
Benzene		25		Kanda ölçülebilen miktarı toksiktir	1-3 g oral 0.94 30 ml oral
Benzoquinone		0.1			
Benzotrichloride					1 g oral
Benzoylperoxide		5 mg/m ³			
Benzphetamine (Didrex)	6-12		25-50 mg oral		200 mg oral
Benzpyrinium(Stigmonene)					10 mg i.m.
Benzyl alcohol (Topikal kullanım)			5000 mg/gün %5'den 100 ml		
Benzylchlorophenol					
Bepridil	30-50		2.5-10 mg/gün		5 g
Beryllium			20 µg		
Betanidine	7-11		200 mg/gün		
Betaxolol	12-22		10-20 mg/gün		
Bethanecol (Urecholine)					20 mg injeksiyon

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Biperiden			20 mg/gün		10-100 mg/kg
Biphenyl		0.2			
Bismuth			10 µg/L		
Bisoprolol	8-12		5-20 mg/gün		
Boric asid (Boron)			0.8	20-40	50
Bretylum	4-17		0.7-1.5		
Bromide	168-290		5-10 mg/kg i.v.	0.5-1.5 g	500-2000
Bromine		0.1	50		1 g oral
Bromocriptine	48				
Bromodiphenhydramine (Ambodryl)	Etki süresi 4-6		Bir defada 12.5-25 mg 100 mg/gün		25-50 mg/kg
Brompheniramine (Dimethane)	Etki süresi 4-6		Bir defada 4-8 mg 32 mg/gün	0.05	1.0 5-10 mg/kg
Bucizine (Bucladine)	Etki süresi 8		50 mg oral		25-250 mg/kg
Buflomedil			0.2-0.5	25	55
Bupivacaine	2.7		0.25-0.75 25 ml %1 topical	4-5 (1-5 mg epidural)	
Buprenorphine			0.001-0.005		
Butacaine sülfate (Topical kullanımlar)			100 mg/gün %2'den 5 ml)		
Butadien-1,3		10			

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Butalbital			30-50 mg		13-26
Butane		800			
Butanone-2		200			
Butethamine			750 mg inj. 75 ml %1 topical		
Butyl acrylate		10			
Butorphanol (Stadol)	3-4		2 mg/gün		0.1 g oral
Butyl acetate		150			
Butyl alcohol		50			
Butyl lactate		5			
Butylamine		5			20 g oral
Butylaminobenzoate (Topikal kullanım)			5 g %5'den 100 ml		
n-Butyl glycidyl ether		25			
O-sec-Butylphenol		5			10
p-tert-Butyltoluen		100			
Cadmium			0.1-0.2 µg/L	15-50 µg/L	
Caffeine	3		1-10 300 mg/gün	25	100 10 g oral
Calcium carbide					15 g oral
Calcium chloride					30 g oral
Calcium hydroxide		5			30 g oral
Calcium oxide		2 mg/m ³			10 g oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Cantharidin					60 mg oral
Carbacol (Miostat)					10 mg injection veya topical
Carbamazepine (Tegretol)	18-65		2-6.5 350-420 mg/gün	8-10 1 g oral	10
Carbinoxamine (Clistin)	Etki süresi 3-4		Bir defada 4-8 mg		25-250
Carbitol		200 mg/m ³			
Carbon monoxide			%1 Carboxy Hb	%15-35 Carboxy Hb	%50-70 Carboxy Hb
Carbon tetrachloride		25	4 ml/gün	20-50 5 ml oral	
Carbromal			6.0 130-1000 mg/gün	24-83	100
Carisoprodol (Soma; Rela)			10-30 250-300 mg/gün	30	100
Carteolol	6		2.5-10 mg/gün		
Carvacrol					2 g oral
Carvedilol	6-10		6.25-50 mg/gün		
Catechol		5			2 g oral
Cement(Portland)		10 mg/m ³			60 g oral
Cesium hydroxide		2 mg/m ³			15 g oral
Chloral hydrate (Noctec)	8-35		10 (2-12) 1000 mg/gün	50-100	110-640 10 g oral
Chlorcyclizine					25-250

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Chlordiazepoxide (Librium)	5-30		1.0-3.0 5-100 mg oral	5.5-8	19-20
Chlorine		1			
Chlorine dioxide		0.1			
Chloromethiazole					8-170
Chloroacetylchloride		0.05			1 g oral
Chloroform			150-250: anestezi	70-250	390 10 ml oral
Chlorophenol					5 g oral
Chloroprocaine(Nescaine)	1.5-6dakika		750 mg injec.75 ml %1 topikal		
Chloroquine	2.5-5		0.02-0.3 50-100 mg/gün	0.5-1	3-16
Chlorosulfonic acid					1 g oral
Chlorpheniramine (Chlor-Trimeton)	Etki süresi 4-6 saat		0.017 0.5-12 mg	20-30	5-10 mg/kg
Chlorphenoxamine (Phenoxene)					25-250
Chlorphentermine (Presate)	35-40				200 mg oral
Chlorpromazine (Thorazine)	16-31		0.02-0.08 75-500 mg/gün	0.7 1mg/kg	0.8-35 15-150 mg/kg
Chlorpropamide (Diabinese)	25-42		30-140 500 mg/gün	300-750	

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Chlorprothixene (Taractan)	8-12		0.04-0.3 75-200 mg/gün	0.2 2-5 g	
Chlorzoxazone	5		9-20 750-2000 mg/gün		
Cinnarizine	Etki süresi 8		15-30 mg oral		
Clemastine (Tavist)	Etki süresi 10-12 saat		Bir defada 0.67-2.68 mg		10-100
Clomipramine	20-40		0.1-0.25 100-250 mg/gün		
Clonazepam (Rivotril)	20-60		0.017-0.075 0.5-2 mg oral	0.6	
Clopenthixol			0.002-0.010	0.05-0.1	
Clorazepate	50-100		0.16 3.75-30 mg oral		
Clozapine			100-900 mg/gün		
Cocaine	1-2.5		0.011-0.149 10-120 mg	0.1	0.9-21 1-2 g oral
Mukoza yolundan almak daha toksiktir ve 50 mg'dan fazla kullanılması toksiktir (1ml %5)					
Codeine	2-4		25 µg-134 µg 60 mg/gün	0.5-1.1	1.4-5.6 0.8 g oral
Copper			1-1.5	5.4	
Creosote(coal tare)					10 g oral
Cresol		5	8-12		2 g oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Crotonaldehyde		2			
Cumene		50			
Cyanamide		2 mg/m ³			
Cyanide salts		5 mg/m ³	0.15	0.9	1-53
Cyanogen		10			
Cyanogen chloride		0.3			
Cyclizine (Marezine)	Etki süresi 4-6		25-50 mg oral		25-250
Cyclohexane		300			
Cyclohexanol		50			
Cyclohexonone		25			
Cyclohexylamine		10			30 g oral
Cyclomethycaine (Surfacaine) (Topikal kullanımlar)			500 mg/gün %2 den 25 ml		
Cyclopentadiene		75			
Cyclopentamine (Clopane)					200 mg oral
Cyclopentane		600			
Cyproheptadine (Periactin)	Etki süresi 8		2-4 g oral		25-250
γ Carbinoxamine	Etki süresi 3-4 saat	Bir defada 4-8 mg			
p-Chloro-m-cresol					5 g oral
2,2Dichloro propipnic acid					10 g oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
2-N-Dibutylaminoethanol		2			30 g oral
3,2 Dichloro propionic acid					10 g oral
Dantrolene	8.7				
DDT			13 µg/L		
Decahydronaphthalene		50			
Decanol		50			
Demecarium					20 mg Topical
Deptropine			4 mg/gün	0.015	
Desacetylirifampicin					10
Desipramine	12-24		0.59-1.4 tek doz 75-200 mg	1	3
Desmethyldomipranine				0.15-0.55	
Desmethyldiazepam			0.1-0.6	0.7	
Desmethyldiazepam			0.05-0.3	1	
Desmethylenlafaxine			0.09-0.35	0.9	2.5-4
Destropine			4 mg/gün	0.015	
Dexbrompheniramine	Etki süresi 6-8		2-4 mg oral		
Dexbrompheniramine (Disomer)					25-250 mg/kg
Dexchlorpheniramine (Polaramine)	Etki süresi 6-8		2-4 mg oral		25-250 mg/kg
Dexfenfluramine	17-20				

Maddenin Adı	Yarınlanma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Dextroamphetamine	10-12		5-15 mg oral		20 mg oral
Dextrometorphan			0.01-0.04 120 mg/gün		3 0.5 g oral
Dextropropoxyphene (Darvon)			50-200 µg/L 260 mg/gün	0.1 5-10	
Diacetone alcohol		50			57
Diazepam (Valium)	20-100		0.5-2.5 tek doz 5-20 mg 40 mg/gün		5-50 100-500 mg/kg
Diazinon					25 g oral
Diazoxide	21-36				
Dibucaine (Nupercaine)			Cilt altı 10-25 mg % 0.5 den 5 ml topical		
Dibutyl phosphate		1			10 g oral
Dichlorophene					10 g oral
Dicoumarol	7-100		300 mg/gün		
Dicyclopentadiene		5			
Dicylamine	1.5	0.05 20 mg	0.50		
Dieldren			1.5 µg/L		
Diethanolamine		3			20 g oral
Diethylamine		3			20 g oral
Diethylamino ethanol		10			20 g oral
Diethylene triamine		1			20 g oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Diethylketone		200			
Diethylphtallate		5 mg/m ³			
Diethylpropion (Tenuate)	2.5-6		25 mg oral 20-35 µg/L 0.2 mg/gün		200 mg oral 320 µg/L 2 mg oral
Digitoxin	96-144				
Diglycidyl ether		0.1			
Digoxin	3-40		0.6-1.3 µg/L 0.75 mg/gün 0.03-0.25	2-9 µg/L 0.5-1	10-20 µg/L 0.5 g oral
Dihydrocodeine		25			
Diisobutyl ketone		5			20 g oral
Diisopropylamine			90-360 mg oral 0.25 mg/kg i.v. Tek doz: 50-100 mg		25-250 mg/kg
Diltiazem	4-6				
Dimenhydrinate (Dramamine)	Etki süresi 4-6				
Dimethindene	Etki süresi 8		1-2 mg oral		
Dimethisoquin (Quatone)			Topcal:100 mg, %1'den 10 ml		
Dinitro-o-cresol				3-40 µg/L	75
Diocetylphthalate		5 mg/m ³			
Dioxane		25			

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Diperodon (Diothan)			Topcal:100 mg, %1'den 10 ml		
Diphenhydramine (Benadryl)	3-8 Etki süresi 4-8		0.085-0.112 Bir defada 25-50 mg 300 mg/gün		8 40 mg/kg bir defada 400 mg
Diphenoxylate (Lomotil)	2.5				
Diphenylpyraline (Diafen)	Etki süresi 6-8		Tek doz: 5 mg		
Dipropyl ketone		50			5-10 mg/kg
Dipropylene glycol methylether		100			
Disopyramide	4-10		2-4400-800 mg/gün		
Divinyl benzene		10			
Divinyl oxide			300 mg/gün		700 40 mg/kg
Dobutamine (Dobutrex)					200 mg i.v.
Dopamin (Intropin)					200 mg i.v.
Dothiepin					1.1-19
Doxepin (Sinequan)	8-25		tek doz 75-300 mg	0.14	0.7-29
Doxylamine (Decapryn)	Etki süresi 4-6		Tek doz 25 mg		25-250 mg/kg
Droperidol	2				0.2
Dyclonine (Dyclone)			Topcal:100 mg, % 0.5'den 20 ml		
2-Ethoxyethanol		5			

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
2-Ethoxyethyl acetate		5			
Echothiophate iodide (Phospholine)					10 mg topical
Edrophonium					100 mg injection
Emetine	iki ay süre ile idrarda bulunur				150-700 mg oral / inj
Encainide	2-11		75-300 mg/gün		
Ephedrine	5-7	100-110 mg/gün oral			Çocuk 200 mg oral Erişkin 2 g oral
Epinephrine (Adrenaline)		0.5 mg s.c.			4-10 mg injection
Ertidocaine (Duranest)	1.5-2.7		400-750 mg %1'den 75 ml		
Esmolol	9 dakika		Dakikada: 50-200 mg/kg infusion		
Estazolam	10-24		1-2 mg oral		
Ethacrynic acid	0.5-1				
Ethane		500			
Ethanol				1.5 g/L	3.5 g/L
Ethanolamine		3			50 g oral
Ethchlorvynol (Placidyl)	5-32		5 100-1000 mg	20-85	100-400
Ethinamate (Valmid)	2.3		3.5-11.7 500-1000 mg		100

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Ethiopropazine			1.5 g/gün		15-150 mg/kg
Ethosuximide (Zarontin)	33-60		40-100	150	250
Ethyl acetate		400			
Ethyl acrylate		5			
Ethyl butyl ketone		50			
Ethyl chloride					400
Ethyl chlorocarbonate					1 g oral
Ethyl ether			0.9-1.0 g/L		1.4-1.89 g/L 30 ml oral
Ethyl formate		100			
Ethyl silicate		10			
Ethylamine		10			20 g oral
Ethylaminobenzoate (Benzocaine)			5 g oral %20'den 25 ml (topical)		
Ethylamyl ketone		25			
Ethylbenzene		100			
Ethylbiscoum asetat	3.1				90
Ethylchloride					400
Ethylendiamine		30			10 g oral
Ethylene glycol		400 ppm	8	0.25-1.5 g/L	2-4 g/L
Ethylene oxide		1			
Ethylidene norbornene		5			

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Ethylmorphine (Dionine)			30 mg'a kadar oral		0.5 g oral
Etidocaine (Duranest)		500 mg inj. %1'den 75 ml topical			
Eucalyptol			0.2 ml		3-30 ml
2-Furaldehyde		2			
Fantanyl(Sublimaze)					0.002 g oral
Felodipine	11-16		0.001-0.008 5-30 mg oral	0.01-0.015	
Fenfluramine (Pondimin)	10-30				200 mg oral (1.6-1.8 g alanlarda tedavi ile şifa elde edilebilmiştir.)
Fenoprofen	2-7 1.5		Dose:20-40 mg		500
Fentanyl	etki süresi 12 dakika		0.001-0.002 0.2-0.6 mg i.v.	0.003-0.005	
Ferbam		10			
Fexofenadine	Etki süresi 24		60 mg oral 0.2-1.0 200-600 mg/gün		
Flecainide	14-15			1.5-3	
Flucaoazol			5-15	20	
Flunarizine	Etki süresi 24		0.025-0.2 5-10 mg oral	0.3	

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Flunitrazepam	8-10		1-2 mg oral		
Fluoride			0.5		2
Fluoxetine			0.15-0.5		
Fluphenazine (Moditen)	14		2.5-5 mg oral		15-150 mg/kg
Fluraoroacetic acid					50-100 mg oral
Flurazepam	47-100		0.013 15-30 mg oral		0.5-4
Formic acid		5			30 ml oral
Furfuryl alcohol		10			
Furoil chloride					1 g oral
Furosemide	1-3.5				
Gallic acid					20 g oral
Gamma benzene hexachloride					200 mg/kg
Gentamicin			0.1-2	2-3	
Glutaraldehyde		0.2			
Glutethimide(Doriden)	10-100		0.21 g/gün	6-10	30-1005-10 g oral
Glyceryl Trinitrate		0.5	1 mg oral		2 g oral
Glycidol		25			
Glycopyrronium bromide			0.6 mg/gün		10-100 mg/kg
Gold (Na-aurothiomalate)			3-6		
Guaiacol					2 g oral
Guanethidine	216-240		10 mg		

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
2-Hexanone		5			
Haloperidol	14-21		0.006-0.245 1-10 mg/gün	42	
Halothane (Fluothane)			%3 oranında O ₂ ile birlikte		200 10 ml
Heparin	1-2				
Heptabarbital			600 mg/gün		2 g oral
Heptane		400			
Heroin	Morfine dönüşür		4 mg oral / inj.		0.05-3.0 0.2 g
Hexabarbital	3-7				
Hexachlorophene					5 g oral
Hexamethonium bromide			5-15 mg i.m. maximal 500 mg/gün (İnsülin etkisini artırır. Anesteziye dikkat!)		
Hexan (branched)		500			
Hexylcaine (Cyclaine)		500 mg inj %1'den 50 ml (topical)			
Hexobarbital			500 mg/gün		2 g oral
Hexyl acetate		50			
Hexylene glycol		25			
Hexylresorcinol					5 g oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Homatropine			% 1-2		10-100 mg/kg
Hydralazine	2-7.8		200 mg/gün		
Hydrazoic acid		10			
Hydriodic acid		10			1 ml
Hydrobromic acid		3			1 ml
Hydrochloric acid		5			1 ml
Hydrochlorothiazide	2-15				
Hydrocodone (Diconid; Hycodane)	1-4		0.007-0.024 5 mg oral 15 mg/gün		0.6 100-200 mg oral
Hydrogen bromate		3			1 ml
Hydrogen cyanide		10			
Hydrogen iodate					1 ml
Hydrogen sulfide		5-10		0.90	0.92 (100 ppm)
Hydromorphone (Dilaudid)	1.5-3.8		0.018 5 mg imj.	0.020	0.1-0.3 100 mg oral
Hydroquinone		2 mg/m ³			2 g oral
Hydroxy itraconazol			1-4	6	
Hydroxyamphetamine (Peredrine)					Çocuk 200 mg intranasal Erişkin:çocuk değeri x 10
Hydroxycarbazepine			180 mg/gün 12-30	45	
Hydroxychloroquine			800 mg/gün		

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Hydroxyphenamate			800 mg/gün		100-500 mg/kg
Hydroxypropylacrylate		0.5			
Hydroxyzine (Atarax)	Etki süresi 20-25		10-400 mg/gün		20-250 mg/kg
Hyoscine	7				
n-Hexane		50			
Ibuprofen	0.9-2.5		900-2400 mg/gün		
Imipramine	6-25		0.008-0.5 75-200 mg/gün	0.5 Çocuk: 75 mg oral	1-7 750 mg oral
Indene		10			
					50-180 mg/ günlük dozlarda aylarca alan çocuklarda ölümler görülmüştür.
Indomethacin	4-12		150 mg/gün		
Iron			0.5-2 500 (Erythrocytes) 750 mg inj.%1'den 75 ml	6 (serum)	17 (serum)
Isobucaine(Kincaine)			Topical		
Isoetharine (Bronkosol)					20 mg oral
Isometheptene (Octin)			100-130 mg 30 dakikada bir, 4 defa		Çocuk 200 mg oral 70
Isoniazid	0.6-6.7		1.2-4.8 200-500 mg/gün	20	5-10 mg/kg/gün
Isophoron		5			

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Isopropanol				3.4 g/L	240 ml
Isopropoxyethanol		25			
Isopropyl ether		250			
Isopropyl glycidylether		50			
Isopropylamine		5			20 g oral
Isoproterenol (Isuprel, Aludrine)					
Isosorbide dinitrate	0.3				100 mg mucosa
Isoxsuprine (Vasodilane)	1.25				
Isradipine	8		5-25 mg/gün		100 mg oral
Itraconazol			> 0.25		
Ketene		0.5			
Labetalol	6-8		200-800 mg/gün		
Lactic acid					1 g oral
Lamotrigine					
Lanatoside-C	33-36		4-10	15	
Lead			1 mg/gün	20-50 mg	
Levallorphan (Lorfan)			0.05-1.2	1.3	
Levobunolol	5-6		2 mg i.v.		100-200 mg oral
Levodopa	2.5		1 g Oral		
Levopropoxyphen (Novrad)			600 mg/gün		1 g oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Levorphanol(Levo- Dromoran)			6 mg/gün 1.5-5		60-120 mg oral
Lidocaine (Xylocaine)	1.2-2.3		Dose:400-500 mg injection		
Lidocain-epinephrin	2		Dose: 500 mg	5-6	7-9
Lisinopril			0.02-0.07	0.5	
Lithium			4.2-8.3	13.8	13.9-34.7
Lithium hydride		0.025 mg/m ³			5 g oral
Lithium hydroxide					5 g oral
Loperamide (Imodium)	9-14				0.5 g oral
Loratadine	Etki süresi >24		Dose: 10 mg 0.618		
Lorazepam	9-24		2-4 mg oral 0.005-0.03	0.3	
Loxapine	3-4		60-100 mg/gün	0.1	1.0
LSD (Lysergide; Lysergic acid diethylamide)			1 µg/kg	1-4 µg/L	
1-Methoxy-2-propanol		100			
2-Methoxy ethanol		5			
2-Methoxy ethyl acetate		5			
4-Methoxyphenol		5 mg/m ³			10 g oral

Maddenin Adı	Yarılanma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
4-Methyl-pentanone-2		100			
Malathion				4 g : çocuk 14 g : erişkin	100-1880 25-70 g. oral
Maleic anhydride		0.25			10 g oral
Malononitrile		3			
Mannitol	1.5				
Maprotiline	36-105				
Mazindol (Sanorex)	10-55		Dose:1-2 mg	0.237-0.317	2-13
Mecloastine	35				50 mg oral
Mecizine(Bonine)	Etki süresi 12-24		Dose: 25-50 mg		25-250 mg/kg
Meclozine			50 mg/gün		25-250 mg/kg
Menthol					2 g oral (Çocuklarda menthol'un burun damlası kollapsa neden olabilir)
Meperidine (Pethidine; Demerol; Dolantin)	2-5		600-650 µg/L 150-200 mg/gün oral 100 mg i.m. 50 mg i.v.	5	30 8-20 g oral 1 g injection
Mephentermine (Vyamine)					200 mg oral, nasal
Mepivacaine (Carbocaine)	1.9		Dose:400 mg %1'den 40 ml		

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Meprobamate	6-17		400-2400 mg/gün 7.7	60-95	100-300
Meprylcaine (Oracaine)			Dose: 750 mg %1'den 75 ml		
Mercury				150 µg/L	
Mesoridazine	2-9		150-400 mg/gün	2	
Metabutethamine (Oracaine)			Dose: 750 mg %1'den 75 ml		
Metaproterenol (Alupent)	1.5				20 mg oral
Metaraminol (Aramine)					60 mg I.M., nasal
Methacholin (Mecholil)					30 mg injection
Methacrylic acid		20			10 g oral
Methadone (Dolophine, Adanon)	18-97		0.07-0.1 Dose: 10 mg 60 mg/gün	0.10 Alışkanlığı olanlarda 0.75	0.11-1.8 60-120 mg injection
Methamphetamine (Desoxine)	4-5		Dose: 5-15 mg		40 100 mg oral
Methane		1000			
Methanol				20-40 10-25 ml oral 17.9-20 g	50-370 30-250 ml (20-155 g) oral
Methaprilene			2 µg/L		
Methaqualone			15-50 mg 1-1.1	30-50	100 mg oral
Quaalude	20-60		200-400 mg/gün	2-4	5-42

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Methidiazine			Dose: 4-8 mg		
Methohexital	1.2-2.1		1.5-2.0 mg/kg		100
Methoxamin (Vasoxyl)					60 mg i.m.; Sub Cutan
Methoxsalen			0.025-0.1		
Methoxyphenamine (Ortoxine)			600 mg/gün		200 mg oral,
Methusiximide (Celontin)	0.7-10		2.5-6.8 1200 mg/gün		
Methyl isocyanate		0.02			
Methyl silicate		1			1 g oral
Methyl trichlorosilane					1 g oral
Methyl-2-cyanoacrylate		2			
Methylacetate		200			
Methylacetylene		1000			
Methylacrylate		10			
Methylacrylonitrile		1			
Methylal		1000			
Methylamine		10			50 g oral
Methylamyl ketone		50			
Methylcyclohexane		400			
Methylcyclohexanol		50			
Methylcyclohexanone		50			

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Methyldopa	1-75		1-5	7-10	
Methylene chloride					> 280
Methylenedioxy- amphetamine (XTC; MDMA)			0.1-0.30	0.35-0.5	4-10
Methylformate		100			
Methylhexaneamine (Forthane)					200 mg mucosa
Methylisobutylcarbinol		25			
Methylisobutylketone		50			
Methylmethacrylate		100			
Methylmethane sulfonate					
Methylphenidate (Ritalin)	2-7		Dose:5-20 mg		
Methylpropylketone		200			
Methylprylon (Noludar)			10 50-300 mg/gün	30-60	100
Metoclopramide	2-4				
Metoclopramide (Reglan)	2-4				200 mg oral
Metopon					0.2 g injection
Metoprolol	3-7		0.02-0.34 100-450 mg/gün	1	12
Metronidazole			10-30	150	
Mexiletine	10-12		0.5-2 300-1200 mg/gün	2-4	
Mezityl oxide		15			

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Mibefradil	17-25		50-100 mg/gün		
Midazolam	1-5		Dose:1-5 mg (I.M.; I.V.)		
Mirtazepine			0.02-0.1		
Modobemide			0.4-1	5-8	16
Molindone			50-225 mg/gün		
Monobenzone (Benzlhidroquinone)					5 g oral
Moricizine	1.5-3.5		0.8-2 600-900 mg/gün		
Morphine	1.3-10		0.02-0.07 Dose:10-20 mg	0.18	0.2-2.3 0.2 g injection 10 g oral
Muscarine					
1,4-Naphthoquinone					
Nabam					
Nadolol	9.6-24		80-240 mg/gün		
Naepaine			100 mg		
Nalbuphine(Nubain)	5		Dose:10 mg		0.3 g injection
Nalorphine (Nalline)			40 mg/gün i.v.		200 mg injection
Naloxone (Narcan)	1-2				
NAPA (N-cetylprocainamide)	5-7		15-25		
Naphazoline(Privine)					10 mg nasal
Naphthalene		10			2 g oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Naphtol(α ; β)					5 g oral
Naproxen	10-17				
Neostigmine (Prostigmin)					60 mg oral 10 mg injection
Netilmicin			0.5-3	4	
Nicardipine	8		Dose: 6-120 mg		
Nickel			0.41		
Nicotine				4.5	
Nicotine				4-8 mg oral	5-52
Nifedipine	2-5		Dose: 30-120 mg	40-60 mg oral	
Nimodipine			0.01-0.05		
Nisoldipine	4		Dose: 20-40 mg		
Nitrazepam	21-28				5-9
Nitrendipine	2-20		Dose: 40-80 mg		
Nitrofurantoin (Furadantin)			1.8		
Nitroglycerin	0.3				
Nitroprusside	150				
Nonane		200			
Norepinephrine (Levarterenol; Levophed)			20 μ g/dakika i.v. infusion		10 mg i.m.; s.c. Çocuk
Normeperidine	15-20				
Norpropafenone			2-3		

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Norpropoxyhene	30-36				
Nortryptilin (Aventyl)	15-90		0.01-0.375 75-150 mg/gün	1-5	10-26
Norverapamil			0.1-0.6	1	
Noscapine			120 mg/gün		100-500 mg/kg
Nylidrin (Arlidin)					200 mg oral
Octane		300			
Octanol		50			
Olanzapine			0.01-0.05	0.2	
Omnopon (pantopon)					0.3 g oral
Opipramol(İnsidon)			150 mg/gün(Monoaminoksida z inhibitörleri ile birlikte alınmaz)		49 tablet insidon alan bir çocukta postmortem 66 mg/kg saptanmıştır.
Opium					0.3 g oral
Orphenadrine (Disipal)	10-14		0.10-0.845 50-250 mg/gün	2-3.9	4-8 25-250 mg/kg
Orthoform			500 mg topical %20'den 25 ml		
Osmic acid		0.0002			1 ml oral
Ouabain			0.25 i.v.		
Oxalate				2	10-65 5 g oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Oxazepam	5-20		0.31-1.44 Dose:15-30 mg	2.0	100-500 mg/kg
Oxycodon (Percodon)	2-5		0.009-0.016 Dose:4.5 mg 30 mg/gün		5 500 mg oral
Oxymetazoline (Afrin)					10 nasal
Oxymorphone (Numorphan)			5 mg i.m. 10 mg oral		50 mg oral
Oxyphenbutazone	27-64		11-44 100-600 mg/gün		5-30 g oral
Oxyprenolol	1-3		40-480 mg/gün		
β-propiolactone					
m-Phtalodinitrile		5 mg/m ³			
o-Phenylphenol					10 g oral
Papaverine			1 300 mg/gün oral 100 mg/gün inj.		100-500 mg/kg
Paracetamol			1 g x 6 defa		5-20 g oral
Paraffinwax		2			
Paraldehyde	3-10		50-77 5-10 ml oral, i.m. 30 ml rectal	200-400	480-500
Paramethadione(Paradione)			1.8 mg/gün		5 g

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Paregoric					60 g oral
Paroxetine			0.01-0.075	0.35-0.4	
Pemoline(Cylert)	9-14		Dose:18.7-75 mg		200 mg oral
Penbutolol	17-26		20-40 mg/gün 0.1-0.3		
Penciclovir			1.75-2 mg oral		
Pentachlorophenol		0.5 mg/m ³			1 g oral
Pentane		600			
Pentanone-2		200			
Pentazocaine (Talwin)	2-3		0.14-0.16 Dose:50 mg 60 mg s.c.; i.m.	2-5	10-20 0.3 g oral
Pentazocine					
Penthienate methobromide			40 mg/gün 0.3-3.1 15-200 mg		10-100 mg/kg 10-50
Pentobarbital	20-30			8	1 g oral 1 g oral
Peracetic acid					
Perchloric acid					
Perphenazine	8-64 mg/gün				15-150 mg/kg
Perphenazine (Trilacon)	8-21		0.016 12-64 mg oral 5-10 mg i.m.	0.1	1
Pethidine			100 mg oral; i.m.; s.c.		1-2 g oral
Petroleum gas		1000			

Maddenin Adı	Yararlanma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Phenacaine(Halocaine)			50 mg %1'den 5 ml		
Phenacetine	0.7-1.25		0.09-0.220 100-160 mg/gün		100 5-20 g oral
Phenazocaine (Prinadol)			5 mg oral 3 mg i.m. 12 mg/gün		
Phenazone			600 mg-3 g/gün		100-200 mg oral
Phencyclidine			0.07 2-6 mg oral		5-30 g oral
Phendimetrazine (Plegine)	11-168		0.2 mg/kg i.v. 0.025-0.045	0.02-0.22	0.3-25
Phenindamine	5-12.5		32-210 mg/gün		200 mg oral
Phenindione	Etki süresi4-6 5-10		Dose:25 mg		
Pheniramine	Etki süresi 8-12		Dose:25-50 mg		
Phenmetrazine (Preludin)	8		0.06-0.13 25-75 mg/gün		200 mg oral 4
Phenobarbital (Phenobarbitone)	48-144		15-40 15-120 mg/gün	45	50-100 1.5 g oral
Phenol					2-15 g oral
Phensuximide (Milontin)			10-19		
Phentermine (Fastine)	7-24		0.03-0.09 Dose: 8 mgx3	0.2	1.0 200 mg oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Phenyl glycidil ether		1			
Phenylbutazone (Butazolidin)	29-175		4-16 100-400 mg/gün	100	120-400
Phenylephrine (Neo- Synephrine)			40-60 mg/gün		100 mg nasal
Phenylether		1			
Phenylmagnesium chloride					5 g oral
Phenylpropanolamine (Propadrine)	4		0.05-0.5 40-60 mg/gün	2	48 200 mg nasal
Phenyltoloxamine	Etki süresi 6-8		Dose:50 mg		
Phenytoloin (Dilantin)	8-6010-42		5-22 300-400 mg/gün	30-40	45-100 5 g oral
Phosphoric acid		1 mg/m ³			1 g oral
Phosphorus pentachloride		0.1			1 g oral
Phosphorus trichloride		0.2			1 g oral
Phthalic anhydride		1			1 g oral
Physostigmine (Antilirium)	13.2-19.6 dakika		2.5-3.5 µg/L 1.5 mg i.v.		6 mg oral; injection
Pilocarpine					60 mg topical
Piminodine(Alvodine)					0.5 g oral
Pimozide	29				

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Pindolol	3-4		5-60 mg/gün		
Piperazine				0.02-0.1	0.5
Piprocain (Metycain)			Dose:750 mg %2'den 37.5 ml		
Piroxicam				7-20	
Polypropylen glycol					
Potassium carbonate					20 g oral
Potassium hydroxide					5 g oral
Pralidoxime chloride			1 g I.V. (çok yavaş) (Doz tekrarlanabilir)		
Pramoxine (Tronothane)			200 mg %1'den 20 ml		
Prazepam	1.3-10		Dose:20-60 mg		
Prilocaine(Citanest)			Dose:600 mg %1'den 60 ml		
Primidone (Mysoline)	3.3-22		5-10 250-1500 mg/gün	50-80	100
Probenecid(Benemid)	4-12		100-200		
Procainamid					
Procaine	4-9.2		50 mg/kg, 1-4 g gün	10-16	80-260
				2.5-10	15-18
Procaine (Novocaine)	7-8 dakika		2.5-10 Dose:600 mg %1'den 60 ml	15-18	20

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Prochlorperazine (Compazine)	23		15-40 mg/gün	1	5 15-150 mg/kg
Promazine (Sparine)			1 g/gün	1	15-150 mg/kg
Promethazine	Etki süresi 4-8		0.05-0.023 25-200 mg/gün	0.1-0.4	1 200 mg/kg
Propadiene		1000			
Propafenone	2-10		0.5-1 450-900 mg/gün	1.1-1.4	1.5-2
Propane		1000			
Propanteline	9				
Proparacaine(Ophthaine)			5 mg% 0.5'den 1 ml		
Propionic acid		10			30
Propoxyphene (Darvon)	3-24		5-200 µg/L 30-65 mg/gün	0.75	1-17 0.5 g oral
Propoxycaine (Blockain)			Dose:100 mg %1'den 10 ml		
Propranolol (Inderal)	2-16		0.025-0.2 40-360 mg/gün		4-29
Propyl acetate		200			
Propylene oxide		20			
Propylhexedrine (Benzedrex)					2-3 200 mg oral; nasal
Propynol		1			
Protoktylol (Venteaire)					100 mg oral

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Protriptyline	54-92		0.010-0.22 15-60 mg/gün		
Pseudoephedrine (Afrinol)	5-16		180-360 mg/gün		200 mg oral
Pyridostigmine (Mestinon)			240 mg/gün oral 5 mg injection		
Pyrilamine	Etki süresi 4-6		Dose:25-50 mg		
Pyrogallol					2 g oral
Pyrrhobutamine	Etki süresi 8-12		15-45 mg/gün		25-250 mg/kg
Quinacrine	120				
Quinalbarbital	40		400 mg/gün		2 g
Quinidine	3-16		3-6 1-2 g gün	9-10	30-50
Quinine	3-15		2.5-5.2 600 mg/gün	10	12 8 g oral
Reserpine	46-168		5 mg/gün		2 g oral
Resorcinol		10 mg/m ³			
Rifampicin			0.5-1	20	
Rifampin	1.5-5		4-16 mg/gün		
Risperidone					
Ritodrine(Yutopar)					200 mg oral
Rotenone					200 mg oral
Rotoxamine (Twiston)					25-250 mg/kg

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Salbutamol			0.004-0.015	0.03	0.16
Salicylate (Acetylsalicylic acid)	2-24	20-100 325-975 mg/gün Artritlerde 3-5 g/gün	150-300		500 5-15 g
Secobarbital	22-29		2.0 8-250 mg/gün		30
Sertraline			0.05-0.25		
Sodium carbonate					30 g oral
Sodium hydroxide		2 mg/m ³			5 g oral
Sodium phosphate					50 g oral
Sodium silicate					50 g oral
Sotalol	5-15		0.8-3 160-480 mg/gün	5-10	40
Spectinomycin	1.7				
Spironolactone	13-24		200 mg/gün		
Streptomycin	2-3				
Strychnine					9-12
Styrene		50	8 mg/gün	2	60-100 mg
Sufentanyl(Sufenta)					0.002 g oral
Sulfadiazine			80-150 4 g/gün		

Maddenin Adı	Yarlanma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Sulfadimethoxine (Madribon)			80-100 500 mg/gün		
Sulfaguanidine			30-50		
Sulfallate					
Sulfamethoxazole	8-11		3 g/gün		
Sulfamic acid					5 g oral
Sulfanilamide			100-150 9 g/gün		
Sulfasalazine	6-10				
Sulfipyrazone	2-3		600 mg/gün		5-30 g
Sulfisoxazole(Gantrisin)	5-7		90-100		
Sulfosalicylic acid					10 g oral
Sulindac	7				
Suxamethonium chloride			40 mg i.v. (S.pseudocholinesteraz düzeyi düşük kimselerde apne yapar.)		
Tannic acid					20 g oral
Tartaric acid					30 g oral
Temazepam	10-12		0.363-0.856 15-30 mg/gün		
Terbutaline (Bricanyl)	3-4				50 g oral
Terfanadine	Etki süresi 12		Dose:60 mg		

Maddenin Adı	Yarılanma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Terphenyls		0.5			
Tetracaine (Pontocaine)	5-10 dakika		50 mg %0.5'den 10 ml		
Tetrachlorophenol					5 g oral
Tetracycline	9-11		4 g/gün oral		
Tetrahydrofurfuryl alcohol					2.3 g/kg
Tetrahydronaphthalene		50			
Tetrahydrozoline (Tyzine)					5 g nasal
Tetrasodium pyrophosphate		5 mg/m ³			50 g oral
Thallium			2.0 µg/L	100-800 µg/dl	
Thenyldiamine (Thenfadiil)	4-6		Dose: 10 mg 180 mg/gün		25-250 mg/kg
Theophylline	3-11		200-1000 mg/gün Tek doz: 500 mg	20	63-250
Thiocresol					5 g oral
Thiocyanate				120	
Thioglycolic acid		1			1 g oral
Thiopental (Thiopentone)	3-8		100-500 i.v. 2 g rectal	2.4-14	
Thioridazine(Mellaril)	16-24		150-300 mg/gün	2.4-11.8	20-80
Thiram		5			

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Thonzylamine (Neohetramine)					25-250 mg/kg
Thymol					2 g oral
Timolol	2-4		20-80 mg/gün		
Tin			0.12		
Titanium tetrachloride					1 g oral
Tobramycine	2-3				
Tocainide	11-15		5-12		
Tolbutamide (Orinase)	5-11		1.2-2.4 g/gün		
Tolmetin	5.3		53-96		600
Toluene		190	100 mg-2 g/gün		
Tramadol					10
Trandolapril	16-24		0.1-0.8	1	2
Trazodone	3-9		0.49		
Triamterene	1.5-2		25 mg		
Triazolam	1-6		300 mg/gün		
Tribromoethanol			0.125-0.5 mg/gün		90
Tributylphosphate		0.2			
Trichlor acetic acid		1			1 g oral
Trichlormethiazide	2-7				

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Trichloroethane					0.01-1 g/L
Triethanolamine					50 g oral
Triethylamine		10			20 g oral
Trifluoperazine (Desyrel)	5-18		0.0004-0.0275 30 mg/gün oral 5 mg/gün i.m.		15-150 mg/kg
Trihexyphenidyl	5-10				
Trimellitic anhydride		0.005			
Trimeprazine	Etki süresi 6		Dose:2.5mg 40 mg/kg		
Trimethobenzamide(Tigan)	1		100-250 mg/gün	10.0	25-250 mg/kg
Trimethoprine	6-17		800 mg/gün		
Trimethylamine		10			20 g oral
Trimethylphosphite		2			
Trimethylbenzene		25			
Trimipramine	15-30		0.01-0.3 25-300 mg/gün		5
Tripeleennamine (Pyribenzamine)	Etki süresi 4-6		400 mg/gün, oral 100 mg/gün, inj		25-250 mg/kg
Triphenylphosphate		3 mg/m ³			
Tripolidine (Actidil)	Etki süresi 4-6		Dose:2.5 mg		25-250 mg/kg

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Tris (Hydroxymethyl- aminomethane)					50 g oral
Troxidone			900 mg/gün		5 g oral
Tuaminoheptane (Tuamine)					200 mg oral; nasal çocuklarda
Tubocurarine			10-20 mg i.v.		
n-Valeraldehyde		50			
Valproate	8-15				200
Valproic acid	5-20		32-106 1.4-2.5 g/gün		
Vancomycin	6-8		8-12	50	
Venlafaxine			0.25-0.75	1-1.5	
Verapamil	2-8		0.09-0.35 120-480 mg oral 0.075-0.15 mg/kg i.v.	0.9	2.5-4
Vinylacetate		10			
Vinyltoluene		50			
Vitamin A	50-100 gün				
Vitamin C	8-10 gün				
Vitamin D	19 gün				
Warfarin	15-70		1.0 50 mg/gün ile başlanır protrombin zamanına göre ayarlanır.	10-16	

Maddenin Adı	Yarılma Zamanı (Saat)	Kabul edilen sınır (ppm)	Tedavi Dozu ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Toksik Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L	Fatal Doz ve Kan Konsantrasyonu mg/L
Woodtar					10 g oral
Zinc			0.68-1.36		
Zolpidem	2-3		Dose:10-20 mg		
Zoxazolamine (Flexin)			3-12		
Uropidil	5				
Xylometazoline (Otrivine)					10 mg nasal

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
2-Aminothiazole		or. 0.48 g/kg			
2,2'-Azobisisobutyronitrile	or. 0.7 g/kg				
4-Amino-3-phenylbutyric Asid	i.p. 900 mg/kg				
6-Azauridine	or. 7.8 g/kg	or. 12 g/kg			
α Antiarin (LD) (anhydr compd.)					Kedi i.v. 0.116 mg/kg
Abamectin (Avermectin B1) (Avomec; Vertimec) Askarisid, İnsektisid	oral 13.5 mg/kg	oral 10 mg/kg		<2 g/kg dermal	
Acegalatone (D-glucaricacid) Antineoplastik	<20 g/kg oral, s.c	<10 g/kg oral, s.c			
Aceglutamide (N2-Acetyl-L-glutamine) Nootropic	Γ 14.3 g/kg oral Γ 5 g/kg i.p. Γ 0.46 g/kg i.v.	Γ 14.5 g/kg oral Γ 4.2 g/kg i.p. Γ 0.40 g/kg i.v.			
Acenocoumarol Antikoagulan	114.7 mg/kg i.p.				
Acephate		700 mg/kg			
Acepromazine (Dimetiaminopropyl phenothiarine-ethylone-acetazine, acetopromazine acetylpromazine, Vetvave - Quil)		or. 130 mg/kg i.v. 70 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Acetaldehyde	İnsanlarda aspirasyonla yüksek dozlarda ölümlü oluşabilir.				
Acetaminophen (paracetamol)	Γ 55.5 mg/kg oral Φ 18.42 mg/kg oral Γ 34.1 mg/kg i.v. Φ 51.1 mg/kg i.v.	Γ 24.2 mg/kg oral Φ 30.1 mg/kg oral Γ 38.1 mg/kg i.v. Φ 28.3 mg/kg i.v.		or. 1.9 gr	
Acetarsone	or. 338 mg/kg			i.v. 3.7 gr or. 125-150 mg/kg	Kedi or. 150-175 mg/kg
Acetic Anhydride		or. 1.78 g/kg			
Acetimidochinone	Γ i.p. 20 mg/kg				
Acetone		or. 10.7 ml/kg			
Acetone Cyanohydrin		or. 0.17 g/kg			
Acetonitril		or. 3800 mg/kg			
Acetophenazine		or. 433 mg/kg			
Acetophenone		or. 0.90 g/kg			
Acetoxolone		Γ or. i.p. 3300 mg/kg			
Acetizoade Sodium				i.v. 5200 mg/kg	Kedi i.v. 5600 mg/kg Köpek i.v. 6300 mg/kg
Acetylcholine chloride		s.c. 250 mg/kg			
Acetylcysteine		or. 5050 mg /kg			
Acetylene Dichloride	i.p. 32 ml/kg	or. 1 ml/kg i.p. 60 ml/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)					
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar	
Acipimox	or. 3500 mg/kg					
Acitretin	i.p. >4000 mg/kg (1.gün) >700 10. Gün >700 20 gün					
Adalinomycins	i.p. 22.6 mg/kg i.v. 33.7 mg/kg					
Aconitine	i.v. 0.166 mg/kg i.p. 0.328 mg/kg ovalı 1 mg/kg					
Aconitine Amorphous		s.c. 0.175 mg/kg				
Acridine	s.c. 0.40 g/kg					
Acrolein		or. 0.046 g/kg				
Acrylamide	i.p. 170 mg/kg					
Acrylic Acid		or. 2.59 g/kg				
Acrylonitrile		or. 0.093 g/kg				
Actinobolur	i.v. 800 ± 27 mg/kg	i.v. 1550 mg/kg				
Acyclorin	or. >10000 mg/kg i.p. 1000 mg/kg					
Adenin		or. 745 mg/kg				
Adenosylmethionine	i.v. 560 mg/kg i.p. 2500 mg/kg					

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Adiphenine hydrochloride				i.v. 22.5-27.5mg/kg	
Adrafinil	i.p. < 2048 mg/kg				
AET(Carbonimidothidic Acid-2-aminoethyl ester dihydrobromide)	i.v. 100 mg/kg s.c. 280 mg/kg i.p. 480 mg/kg or. 1600 mg/kg				
Alacepil	or. > 5000 mg/kg s.c. > 3000 mg/kg i.v. » 3000 mg/kg	or. > 5000 mg/kg s.c. > 3000 mg/kg i.v. > 2000 mg/kg			
Alachlor		or. 1200 mg/kg			
Alazopeptin		150 mg/kg (?)			
Alclofenac	or. 1100 mg/kg s.c. 600 mg/kg i.p. 550 mg/kg	or. 1050 mg/kg s.c. 630 mg/kg i.p. 530 mg/kg			
Aldicaub		or. 1mg/kg(female rats)			
Aldrin		Γ or. 39 mg/kg Φ or. 60 mg/kg			
Alfaxalone	i.v. 54.7 mg/kg				
Alfentanil					Köpek i.v. 20 mg/kg
Alibendol	Γ or. > 3000 mg/kg s.c. > 2000 mg/kg i.p. 209 mg/kg i.v. 217 mg/kg	i.v. 47.5 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Alizepinde	i.v. 92.7 mg/kg (5 günlük fare)				
Allicin	i.v. 60 mg/kg s.c. 120 mg/kg				
Allidochlor		or. 700 mg/kg			
Allobarbitol		i.p. 127.3 mg/kg			
Alloclamide	or. 740 mg/kg				
Allyl Chloride		or. 0.7 g/kg			
Allyl Cyanide		or. 0.115g/kg			
Allyl Isothiocyanate		or. 339 mg/kg			
Alminoprofen	or. 2400 mg/kg				
Almitrine	i.v. 210 mg/kg i.p. 390 mg/kg or. 2 g/kg				
Alphaprodine	i.v. 54 mg/kg i.p. 73 mg/kg	i.p. 22 mg/kg			
Alpiropride	Γ i.v. 44 mg/kg i.p. 184 mg/kg s.c. 204 mg/kg oral 3600 mg/kg				
Alprazolam	or. 1020 mg/kg i.p. 540 mg/kg	or. >2000 mg/kg i.p. 610 mg/kg			
Alprenolol	or. 278 mg/kg	or. 597 mg/kg		or. 337.3 mg/kg	

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sığır	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Altretamine		or. 350 mg/kg			Domuz or. 225 mg/kg
Aluminum Isopropoxide		or. 11.3 mg/kg			
Aluminum Nitrat		or. 4.28 mg/kg			
Amanitin	i.p. 0.1 mg/kg	İnsanlar için çok toksik			
Amfenac	or. 615 mg/kg	or. 1 311 mg/kg			
Amicaumacin A	or. 132 mg/kg				
Amidephrine		Φ oral 13-36 mg/kg i.p. 5-25 mg/kg			
Amidinocillin pivoxil	i.v. 475-480 mg/kg s.c. 1736-1930 mg/kg oral 3020 mg/kg	i.v. 465 mg/kg s.c. 1935-2100 mg/kg oral 9500-10000 mg/kg			
Aminacrine	or. 75 mg/kg				
Aminoacetophenone		i.p. 260 mg/kg			
Aminocaproic Asid		i.p. 7 g/kg i.v. 3.3 g/kg			
Aminocarb		Γ or. 40.38 mg/kg Φ or. 40.38 mg/kg			
Aminocarbalede	s.c. 120 mg/kg				
Aminochlorthenoxazin	or. 2250 mg/kg				
Aminophylline	or. 540mg/kg				
Aminopyrine		or. 1.7 g/kg			
Amisametradine	or. 610 mg/kg i.p. 415 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Düz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Amisulpride	İ.v. 56-60 mg/kg i.p. 175-180 mg/kg s.c 224-250 mg/kg or. 1024-1054 mg/kg				
Amiton		or. 5.4 mg/kg			
Amitraz	or. 1600 mg/kg	or. 400 mg/kg			
Amitriptyline	or. 350 mg/kg i.p. 65 mg/kg	or. 380 mg/kg i.p. 75 mg/kg			
Amitriptylinoxide	or. Fare - domuz - tavşan - köpek 330- i.v. 87 mg/kg i.p. 320 mg/kg	460 mg/kg i.v. 25 mg/kg i.p. 110 mg/kg			
Amitrole	or. 14.7 g/kg	or. 25 g/kg			
Ammonium chloride		i.m. 30 mg/kg			
Ammonium Ferrous sülfat		or. 3.25 g/kg			
Ammonium Hexafluorosilicate					Domuz or. 150 mg/kg
Ammonium peroxydisulfate		or. 820 mg/kg			
Ammonium Vanaded (V)		or. 0.16 g/kg			
Amobarbital	s.c. 2.2 mg/kg				
Amotrphene	or. 385 mg/kg i.v. 30 mg/kg				
Amoxapine	i.p. 122 mg/kg or. 112 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Amphetamine	or. 24.2 mg/kg i.v.? 120.2 g/kg (Kalsiyum tuzları)	or. 55 mg/kg			
Amphotycin	i.v. 177.8 mg/kg (Sodyum tuzları)				
Amphotericin B	i.p. 88 mg/kg i.v. 4 mg/kg				
Amsacrine	i.p. 60 mg/kg				
Anazoline sodium	i.v. 450 mg/kg				
Ancymidol		or. 4500 mg/kg			
Anemonin	i.p. 150 mg/kg				
Anethole		i.p. 900 mg/kg			
Angelica Lactone	or. 2800 mg/kg				
Anilazine		or. >5000 mg/kg			
Anilin		or. 0.44 g/kg			
Aninopentamide	i.v. 34.7 mg/kg or. 396 mg/kg				
Aniracetam	or. >5000 mg/kg	or. ~ 4500 mg/kg			
Anise Alcohol		or. 1.2 ml/kg			
Anisole		or. 3700 mg/kg			
Antimon		i.p. 100 mg/kg			
Antimon pentasulfide		i.p. 1.5 g/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Antimon pentoxide		? 4 g/kg			
Antimon potasium Tartarat	s.c. 55 mg/kg i.v. 65 mg/kg				
Antimon Sodium Tartarat	i.v. 25 mg/kg				
Antimon Trioxide		or. > 20 g/kg			
Antipyrine		or. 1.8 g/kg			
Antrafenine	or. 4000 mg/kg				
Apamin	i.v. 4 mg/kg				
Apholate		Γ or. 98 mg/kg Φ or. 113 mg/kg			
Aplasmomycin	i.p. 125 mg/kg				
Apomorphine	i.p. 600 μ moles/kg				
Aranite		or. 3.90 ± 0.28 g/kg			
Arbekacin	i.v. > 150 mg/kg				Köpek s.c. 5 mg/kg
Arecolin	s.c. 100 mg/kg				
	Γ i.v. 38.4 mg/kg Φ i.v. 70.1 mg/kg Γ or. 55.9 mg/kg Φ 1006.1 mg/kg	Γ i.v. 82.5 mg/kg Φ i.v. 74 mg/kg Γ or. 203.4 mg/kg Φ or. 183.9 mg/kg			
Aristolochic Asid	or. > 10000 mg/kg	or. > 10000 mg/kg			
Aroparcin	i.v. 86 mg/kg i.p. > 306 mg/kg or. > 5000 mg/kg				
Arotinolol					

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Arsanilic Asid		Γ or. > 1000 mg/kg			
Arsenic Acid				i.v. 6 mg/kg	
Arsenic Trioxide	or. 39.4 mg/kg	or. 15.1 mg/kg			
Arsphenamine		i.v. LD ₁₀₀ 140 mg/kg			
Artemether	i.m. 363 mg/kg				
Artemisinin	or. 4228 mg/kg i.m. 3840 mg/kg	or. 5576 mg/kg i.m. 2571 mg/kg			
Artesunate	i.v. 520 mg/kg i.m. 475 mg/kg				
Asetic Asid Glacial		or. 3.53 g/kg			
Asidospermine	i.p. 40 mg/kg				
Aspirin	or. 1.1 g/kg	or. 1.5 g/kg			
Atenolol	or. 2000 mg/kg i.v. 98.7 mg/kg	or. 3000 mg/kg i.v. 59.24 mg/kg			
Atropin		or. 750 mg/kg			
Auranofin	or. 310 mg/kg	or. 265 mg/kg			
Aurodox	s.c. > 1000 mg/kg or. > 4000 mg/kg				
Azamethonium Bromide	or. 2500 mg/kg i.v. 60 mg/kg			or. 3000 mg/kg s.c. 160 mg/kg i.v. 75 mg/kg	
Azanidazole	or. 5100 mg/kg i.p. 590 mg/kg	or. 7600 mg/kg i.p. 860 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Azaserine	or. 150 mg/kg/gün Γ i.v. 36.5 mg/kg Φ i.v. 35.5 mg/kg Γ i.p. 56.4 mg/kg Φ i.p. 42.8 mg/kg Γ s.c. 63 mg/kg Φ s.c. 54.2 mg/kg Γ or. 124 mg/kg Φ or. 139 mg/kg	or. 170 mg/kg/gün Γ i.v. 26.9 mg/kg Φ i.v. 30.3 mg/kg Γ i.p. 43.2 mg/kg Φ i.p. 46.1 mg/kg Γ s.c. 66.5 mg/kg Φ s.c. 59.5 mg/kg Γ or. 310 mg/kg Φ or. 417 mg/kg			
Azelastine					
Azintamide	or. 2.34 g/kg	or. 1.55 g/kg			
Azobenzene		or. 1000 mg/kg			
Azomycin	i.v. 80 mg/kg				
Aztreonan	i.v. 3300 mg/kg	i.p. 6600 mg/kg			
m-Aminophenol	i.p. 4.5 mg/kg				
p-Aminobenzoic Asid	or. 2.85 g/kg	or. 6 g/kg		i.v. 2 g/kg oral 1.83 g/kg	
p-Aminosalicilic Asid	or. 4 g/kg				
p-Anisaldehyde		or. 1510 mg/kg			
Bacampicillin	or. 8529 mg/kg i.p. 176 mg/kg s.c. 9475 mg/kg i.v. 184 mg/kg				
Bacimethrin	(i.v.) ve (i.p.) 300 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Baclofen	Γ i.v. 45 mg/kg or. 2000 mg/kg s.c.,i.p. 2000 mg/kg i.v. 1400 mg/kg	Γ i.v. 78 mg/kg			
Bambermycins	or. 246 mg/kg i.p 89 mg/kg i.v. 67 mg/kg	or. 1139 mg/kg i.p. 131mg/kg i.v. 65 mg/kg			
Bamifylline		or. 600 mg/kg			
Barban					
Barbital	or. 600 mg/kg				
Barbituric Asid		Γ or. > 5000 mg/kg			
Barium Acetate	i.v. 23.1 mg Ba ⁺² /kg (ICR MICE)				
Barium Carbonate		or. 800 mg/kg			
Barium chloride	i.v. 19.2 mg Ba ⁺² /kg (ICR MICE)				
Barium cyanide	Çok toksik i.v. 20.10mg Ba ⁺² /kg (ICR)				
Barium nitrate					
Beclobrate	or. 8000 mg/kg				
Beclotiamine	i.p. 294 mg/kg	i.p. 585 mg/kg			
Befunolol	i.v. 100-150 mg/kg				
Benalaxyl		or. 4200 mg/kg i.p. 1100 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Benzazac	i.v. 380 mg/kg i.p. 355 mg/kg s.c. 440 mg/kg or. 1105 mg/kg	i.v. 304 mg/kg i.p. 388 mg/kg s.c. 910 mg/kg or. ~ 1200 mg/kg Φ EI > 10000 mg/kg			
Benfluralin					
Benfuracab	Γ or. 175 mg/kg	Γ or. 138 mg/kg			
Benfurodil Hemisuccinate	or. 550 mg/kg				
Benomyl		or. > 9590 mg/kg or. ~ 10000 mg/ml i.p. 1830 mg/ml			
Benorylate	or. 2000 mg/ml i.p. 1255 mg/ml i.p. 192 mg/kg or. 1365 mg/kg				
Benproperine					
Benzaldehyde		or. 1300 mg/kg			
Benzalkonium chloride		or. 400 mg/kg			
Benzene		or. 3.8 ml/kg			
Benzethonium chloride		(-) 420 mg/kg			
Benzetidine	i.v. 46 mg/kg	i.v. 37.6 mg/kg			
Benzilium Bromide		or. 1.86 g/kg			
Benzotamine		or. 700±170 mg/kg			
Benzotrichloride		or. 6 g/kg			
Benzoxoniumchloride		or. 750 mg/kg			
Benzpiperylon	i.v. 160 mg/kg or. 1880mg/kg	i.v. 160 mg/kg or. 2700 mg/kg		i.v. 83 mg/kg or. 1700 mg/kg	

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Benzquinamide	i.p. 376 mg/kg or. >500 mg/kg	i.p. 990 mg/kg or. > 10000			
Benzthiazide	i.v. 410 mg/kg	i.v. 422 mg/kg			
Benzylamine	i.p. 110 mg/kg or. 515 mg/kg	i.p. 100 mg/kg or. 1050 mg/kg			
Benzyl alcohol		or. 3.19 g/kg			
Bepiridil	or. 1955 mg/kg i.v. 23.5 mg/kg				
Berberine	i.p. 24.3 mg/kg				Domuz i.p. 6.3 mg/kg
Beryllium Nitrate					Domuz i.p. 50 mg/kg
Beryllium chloride					
Bestrabucil		i.p. 0.6 mg Be/kg			
Bestrabucil	or. >10 g/kg				
Betaxolol	or. 944mg/kg i.v. 37 mg/kg				
Bethanidine	i.v. 12 mg/kg i.p. 150 mg/kg s.c. 260 mg/kg				
Bezitramide	or. 2101 mg/kg	or. 141 mg/kg			
Bezyl Cinnamate		or. 5530 mg/kg			
Bicozamycin	(-) >4 g/kg				
Bifemelane	or. 1000 mg/kg i.p. 173 mg/kg	or. 1080 mg/kg i.p. 130 mg/kg			
Bifenox	or. 4556 mg/kg	or. > 6400 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Bifenthrin		or. 54.5 mg/kg		dermally in Rabbits > 2000 mg/kg	
Bifonazole	Γ or. 2629 mg/kg	Γ or. 2854 mg/kg Γ or. 63 mg/kg Φ or. 58 mg/kg			
Binapacryl					
	Γ or. 760 mg/kg Φ or. 770 mg/kg Γ i.v. 54 mg/kg Φ i.v. 54 mg/kg	Γ or. 1380 mg/kg Φ or. 1160 mg/kg Γ i.v. 27.2 mg/kg Φ i.v. 26 mg/kg			
Binedaline					
Binifibrate	or. >4000 mg/kg	or. 4000 mg/kg			
Bioresmethrim		Γ or. 1244 mg/kg Φ or. 1721 mg/kg			
Biperiden	or. 545 mg/kg i.v. 56 mg/kg				
Bis(D-Chlorophenoxy methane)		or. 5.8 mg/kg sıçanlar için havadaki konsantrasyon 18000 ppm			
Bisacodyl		or. >3 g/kg			
Bismuth ethyl camphorate		i.m. 250 mg Bi/kg			
Bisoxatin Acetate	or. >10000 mg/kg	or. 8000 mg/kg			
Bitertanol	Γ 4488 mg/kg Φ 4202 mg/kg				
Blasticidin S	i.v. 2.82 mg/kg	or. > 5000 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Bomyl		or. 32 mg/kg			
Bongkreik acid	i.v. 1.41 mg/kg				
Bopindolol	i.v. 17 mg/kg				
Borneol				or. 2 g/kg	
Boromycin	or. 180 mg/kg				
Brefelden A	i.p. > 2000 mg/kg				
Bretylium Tosylate	or. 400 mg/kg	i.m. 250 mg/kg			
Bromacil		or. 5200 mg/kg			
Bromadiolone	or. 1.75 mg/kg	or. 1.125 mg/kg			
Bromethalin	or. 2 mg/kg	or. 5 mg/kg			Kedi or.2 Köpek or. 5
Bromhexine				or. >10 g/kg	
Bromocriptine				or. >1000 mg/kg i.v. 12 mg/kg	
Bromoform					
tribromomethane	s.c. 7.2 mmol/kg				
Bromophos		Γ or. 1600 mg/kg Φ or. 1730 mg/kg			
Bromopropylate		or. 5000 mg/kg			
Bronopol	or. 350 mg/kg	or. 400 mg/kg			
Brotizolam	or. >10000 mg/kg i.p. 920 mg/KG	or. >10000 mg/kg i.p. 1000 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Brucentin	Γ i.v.1.95 mg/kg Φ i.v. 2.58 mg/kg				
Bucetin	i.p. 790 mg/kg or. 2800 mg/kg				
Bucillamine	i.p. 2285 mg/kg i.v. 989.6 mg/kg				
Bucioxic asid	or. 900 mg/kg i.p. 1700 mg/kg	or. 175 mg/kg i.p. 200 mg/kg			
Bucumolol	Γ 33.1 mg/kg Φ 31.6 mg/kg	Γ or. 676 mg/kg Φ or. 692 mg/kg			
Budipine	Γ or. 120 mg/kg Φ or. 165 mg/kg	Γ i.v. 33 mg/kg Φ i.v. 28 mg/kg			
Budralazine	or. 1820 mg/kg i.p. 4020 mg/kg	or. 620 mg/kg i.p. 3570 mg/kg			
Bufencarb		Γ or. 97.61 mg/kg Φ or. 97.61 mg/kg			
Bufeniode	i.p. > 600 mg/kg or. > 2 g/kg				
Bufetolol	or. 409 mg/kg s.c. 507 mg/kg	or. 1142 mg/kg s.c. 1904 mg/kg			
Bufexamac	or. > 8 g/kg	or. > 4 g/kg			
Buflomedil	i.v. 80±4.6 mg/kg i.v. 29,7 mg/kg i.p. 88 mg/kg or. 177 mg/kg				
Bufuralol		s.c. 1400 mg/kg or. 750 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Bumadizon	or. 2500 mg/kg i.v. 258 mg/kg	or. 1250 mg/kg i.v. 263 mg/kg			
Bumetanide	i.v. 330 mg/kg i.v. 418 mg/kg or. 2.75 g/kg				
Bunamiodyl Sodium					
Buparvaquone		or. > 2g/kg			
Bupirimate		or. 4000 mg/kg			
Bupivacaine	i.v. 7.8 mg/kg s.c. 82 mg/kg				
Bupropion	i.p. 230 mg/kg or. 575 mg/kg	i.p. 210 mg/kg or. 600 mg/kg			
Buspirone		i.p. 136 mg/kg			
Butachlor		or. 1740 mg/kg			
Butalamine	or. 625 mg/kg s.c. 2.5 g/kg				
Butanilcaine	s.c. 700 mg/kg				
Buthiobate		Γ or. 4.9 g/kg Φ or 2.7 g/kg			
Butibufen	or. 810 mg/kg i.v. 20.2 mg/kg or. 235 mg/kg				
Butidine HCl					
Butirosin	i.v. 450-500 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Butniptiline	i.p. 120 mg/kg or. 345 mg/kg				
Butobendine	i.p. 550 mg/kg	i.p. 420 mg/kg i.v. 15.8 mg/kg			i.v. 5.1 mg/kg
Butoconazole	or. > 3200 mg/kg i.p. > 1600 mg/kg	Γ or. 3200 mg/kg Φ or. 1720 mg/kg Γ i.p. > 940 mg/kg Φ i.p. 940 mg/kg			
Butoctamide	i.p. 176 mg/kg or. 2000 mg/kg				
Butorphanol	i.v. 40-57 mg/kg or. 395-527 mg/kg	i.v. 17-20 mg/kg or. 570-756 mg/kg			
Butralin		or. 2500 mg/kg			
Butric Asid		or. 8.79 g/kg			
Butropium bromide	Γ or. 5500 mg/kg Γ s.c. 660 mg/kg Γ i.v. 12 mg/kg				
Butyl Alcohol		or. 6.48 g/kg			
Butyl Carbitol		or. 6.56 g/kg			Domuz or. 2 g/kg
Butyl Cellosolve		or. 1.48 g/kg			
Butylate		or. 4000 mg/kg			
Butylated Hydroxyanisole	or. 2000 mg/kg	or. 2200 mg/kg			
Butylated Hydroxytoluene	or. 1040 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Butyrolactone		or. 17.2 ml/kg			
n-Butyl Acrylate		or. 3.73 g/kg			
n-butyl Ether		or. 7.4 g/kg			
n-Butylscopolammonium Bromide	i.v. 15.6 mg/kg i.p. 74 mg/kg s.c. 570 mg/kg 3000 mg/kg				
p-(Benzylsulfonamido) benzoic Asid	or. 2.45 g/kg i.v. 1.405 g/kg			i.v. 1.32 g/kg	Köpek i.v. 1.575 g/kg
p-tert-Butylphenol		or. 3.25 mg/kg			
sec-Butylamine		or. 380 mg/kg			
tert-Butyl Alcohol		or. 3.5 g/kg			
Cadmium Sulfate					Köpek s.c. 27 mg/kg Köpek i.v. 400 mg/kg or. >2000
Cadralazine		i.v. 219 mg/kg or. 2060 mg/kg			
Cafaminol	Γ 700 mg/kg				
	or. 127 mg/kg hamster or. 230 mg/kg Γ or. 137 mg/kg Γ hamster 249 mg/kg		or. 355 mg/kg Γ or. 247		or. 246 mg/kg Γ or 224 mg/kg
Caffeine	Γ or.10 g/kg s.c. 10 g/kg i.v. 6.35 g/kg i.p. 8.12 g/kg	Γ or. 10 g/kg s.c. 10 g/kg i.v. 8.48 g/kg i.p. 8.37 g/kg			
Cafotetan					

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Calcimycin	i.p. 10 mg/kg				
Calotropin					Kedi 0.12 mg/kg
Calsium chloride	i.v. 42.2 mg/kg				
Calsium cyanide		or. 39 mg/kg			
Calsium fluoride					Domuz or. > 9 g/kg
Calycanthine	Yüksek toksisitede				
Camazepam	or. 970 mg/kg	or. > 4000 mg/kg			
Camphor	i.p. 3000 mg/kg				
	i.v. 1.5 mg/kg				
	i.p. 7-36 mg/kg				
	s.c. 30 mg/kg				
Candidin					
Caprolactam		or. 2.14 g/kg			
Captan		or. 9000 mg/kg			
Captodiamine	i.p.(96 saat) 180 mg/kg	i.p. (96 saat) 343 mg/kg			
	or. 1630 mg/kg	or. 3800 mg/kg			
Captofol		or. 2500-6200 mg/kg		or. 15400 mg/kg	
Captopal	i.v. 1040 mg/kg				
	or. 6000 mg/kg				
Caramiphen HCl		i.p. 209 mg/kg			
Carbamazepine	or. 3750 mg/kg	4025 mg/kg			
Carbarsone		or. 510 mg/kg			
Carbaryl		or. 250 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Carbazole		or. > 5 g/kg			
Carbendazim		or. 6400 mg/kg			
Carbenicillin		i.p. > 2000 mg/kg			
Carbenoxolone	Γ i.v. 198 mg/kg Φ i.p. 120 mg/kg	Γ or. 3200 mg/kg			
Carbitol		or. 11 g/kg			
Carbofuran	or. 2 mg/kg				
	i.p. 150 mg/kg				
	i.v. 140 mg/kg				
Carboplatin	Γ i.v. 6.09 mg/kg	Γ i.v. 3.88 mg/kg			
	Γ i.p. 3.84 mg/kg	Γ i.p. 3.16 mg/kg			
	Γ or 30.8 mg/kg	Γ or 28 mg/kg			
Carbquone					
Carbubarb	s.c. 1.4 g/kg				
Carbutamide	s.c. 3 g/kg				
	i.v. 32.8 mg/kg				
	or. 3134.6 mg/kg	i.v. 77.2 mg/kg			
Carbuterol	or. 2340 mg/kg	or. 1320 mg/kg			
	i.p. 980 mg/kg	i.p. 450 mg/kg			
Carisoprodol					
Caroxazone	or. 728 mg/kg				
	i.v. 28.2 mg/kg	i.v. 37 mg/kg			
	i.p. 136 mg/kg	i.p. 70 mg/kg			
	or. 2180 mg/kg	or. 1025 mg/kg			
Carpipramine					
Carprofen	or. 400 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Carmustine	or. 19-25 mg/kg i.p. 26 mg/kg s.c. 24 mg/kg	or. 30-34 mg/kg			
Cartap	or. 165 mg/kg	or. 250 mg/kg			
	Γ or 810 mg/kg Γ i.v. 54.5 mg/kg Γ i.p. 380 mg/kg	Γ or. 1380 mg/kg Γ i.v. 158 mg/kg Γ i.p. 400 mg/kg			
Carteolol					
Carzinophilin	i.v. 150 g/kg				
Caulophylline	i.v. 21 mg/kg i.p. 51 mg/kg				
Cefatrizine	Γ i.p. 6880 mg/kg Φ i.p. 6410 mg/kg	Γ i.p. 4328 mg/kg Φ i.p. 4325 mg/kg			
Cefazodone	i.v. 6800 mg/kg i.v. 3.9 mg/kg i.p. 6.2 mg/kg	i.v. 4225 mg/kg i.v. 3.18 mg/kg i.p. 7.4 mg/kg		i.v. 3200 mg/kg	köpek i.v. 3000 mg/kg
Cefazolin					
Cefmetazole		i.v. >5000 mg/kg Γ i.v. 6600 mg/kg Φ i.v. 5700 mg/kg Γ i.p. 8600 mg/kg Φ i.p. 8550 mg/kg Γ s.c. >15000 mg/kg Φ s.c. >15000 mg/kg			
Cefminox	Γ i.v. 6100 mg/kg Φ i.v. 5200 mg/kg				
Cefoxitin	i.v. 5.10 g/kg	i.v. 8.98 g/kg			Köpek i.v. >10 g/kg

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Cefpimizole	Γ i.v. 2.70 g/kg Φ i.v. 2.9 g/kg Γ s.c. 8.2 g/kg Φ s.c. 6.2 g/kg Φ or. > 15 g/kg	Γ i.v. 4.2 g/kg Φ i.v. 3.5 g/kg Γ s.c. 12.2 g/kg Φ s.c. 11.5 g/kg Φ or. > 15 g/kg			
Cefpodoxine proxetil	Γ s.c. > 10000 mg/kg Φ s.c. > 10000 mg/kg Γ i.p. 3502 mg/kg Φ i.p. 2535 mg/kg Γ or. > 8000 mg/kg Φ or. > 8000 mg/kg	Γ s.c. > 2000 mg/kg Φ s.c. > 2000 mg/kg Γ i.p. 4000 mg/kg Φ i.p. 4000 mg/kg Γ or. > 4000 mg/kg Φ or. > 4000 mg/kg			
Cefroxadine	or. > 6000 mg/kg i.p. 7.090 mg/kg				
Cefsulodin	i.p. > 4000 mg/kg or. > 15000 mg/kg				
Cefteram	Γ i.p. > 6 g/kg Φ i.p. 5.86 g/kg Γ s.c. > 6 g/kg Φ s.c. > 6 g/kg Γ or. > 6 g/kg	Γ i.p. 5.63 g/kg Φ i.p. 5.09 g/kg Γ s.c. > 6 g/kg Φ s.c. > 6 g/kg Γ or. > 6 g/kg			Köpek or. > 2 g/kg
Ceftizoxime	i.v. ~ 6000 mg/kg	i.v. ~ 6000 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Ceftriaxone	Γ i.v. 3000 mg/kg Φ i.v. 2800 mg/kg Γ or. > 10000 mg/kg Φ or. > 10000 mg/kg Γ s.c. > 5000 mg/kg Φ s.c. > 5000 mg/kg	Γ i.v. 2175 mg/kg Φ i.v. 2175 mg/kg Γ or. > 10000 mg/kg Φ or. > 10000 mg/kg Γ s.c. > 5000 mg/kg Φ s.c. > 5000 mg/kg			
Cefuzonam	Γ i.v. 4117 mg/kg Φ i.v. > 4800 mg/kg Γ i.p. 6424 mg/kg Φ i.p. 6783 mg/kg	Γ i.v. 4281 mg/kg Φ i.v. 4222 mg/kg Γ i.p. > 8000 mg/kg Φ i.p. > 8000 mg/kg			
Celiprolol	Γ i.v. 56.2 mg/kg Γ or. 1834 mg/kg	Γ i.v. 68.3 mg/kg Γ or. 3826 mg/kg			
Cellocidin	i.v. 11 mg/kg or. 1.6-4.5 g/kg i.p. 0.4-1.3 g/kg	or. > 5 g/kg i.v. > 3.7 g/kg			
Cephalexin	or. > 15or. g/kg or. > 20000 mg/kg i.p. 5670 mg/kg	or. 2.5-4 g/KG or. > 10000 mg/kg i.p. 7716 mg/kg			Eşek i.m. > 2 g/kg
Cephaloridine	i.v. 1012 mg/kg i.p. 48.5 mg/kg				
Ceruletide					
Cervicarcin					
Cetrimonium Bromide	i.v. 32 mg/kg	i.v. 44 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Cetylpyridinium Chloride		s.c. 250 mg/kg i.p. 6 mg/kg i.v. 30 mg/kg or. 200 mg/kg			
Cevine	i.v. 87 mg/kg				
Chamazulene	beyaz fare i.m 3 g/kg				
Chartreusin	i.v. 250 mg/kg				
Chlophedianol	s.c. 95 mg/kg	or. 350 mg/kg			
Chloracetone	14 günlük or. 127 mg/kg	14 günlük or. 100mg/kg LC ₅₀ (1 saat) 162 ppm solunum yolu ile			
Chlordan(e)		Γ 343 mg/kg			
Chlorfenac		or. 3000 mg/kg			
Chlorfenrinphos		i.v. 6.6 mg/kg or. 9.66 mg/kg			
Chlorhexidine	i.v. 22 mg/kg or. 1800 mg/kg				
Chlorimuran Ethyl		Γ or. 4102 mg/kg Φ or. 4236 mg/kg			
Chlormerodin		or. ~ 82 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Chloroacetophenone		i.v. 41 mg/kg i.p. 35 mg/kg or. 127 mg/kg LC ₅₀ 8.750 mg/min/m ³			
Chlorroaniline		or. 0.31 g/kg			
Chlotquanide		or. 200 mg/kg			
(2,4 Dichlorophenoxy) Asetic Asid		or. 320 mg/kg			
0-0-Diethyl(0-(3-Methyl-5 pyrazolyl) phosphorot-hioate		36 mg/kg			
1,3 Dichloropropene		or. 250-500 mg/kg			
1,3-Dichloro-2-propanol		or. 110 mg/kg			
1,3-Diphenyl-quanidine		s.c. 50 mg/kg			
1-1-Dichloro-2-2bis (p-Chlorophenyl ethane)		or. 3.4 g/kg			
2,4-Dinitrophenol		or. 30 mg/kg			
4,6-Dinitro-o-Cresol		or. 30 mg/kg			
α-Dinitrobenzene					Kedi or. 29.4 mg/kg
Dactinomycin		i.v. 0.7 mg/kg			
Damascenine	or. 1800 mg/kg				
Danthran	500 mg/kg	500 mg/kg			
Dazomet		or. 363 mg/kg			
DCPA		or. > 3 g/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Deanol Aceumate	s.c. 4 mg/kg or. 235 mg/kg i.v. 31.7 mg/kg	i.p. 3100 mg/kg			
Debrisoquine					
Decalin		or. 4.2 g/kg			
Dehydroacetic Asid		or. 1 g/kg			
Demeton		or. 2.5-6.2 mg/kg dermally 8.2-14 mg/kg			
Dequalinium Chloride	s.c. 70 mg/kg				
Desaspidin	or. 340 mg/kg i.v. ~ 5-10 mg/kg or. 50-100 mg/kg				
Destomycin A	i.v. 2.24 g Fe/kg				
Dextran Iron Complex					
Diacetone Acrylamide		or. 2-5 g/kg			
Diactone Alcohol		or. 4 g/kg			
Dialifor	or. 39 mg/kg	or. 5 mg/kg		or. 35 mg/kg	
Di-allate		or. 395 mg/kg			
Diaphen	i.p. 80 mg/kg				
Dicapthron		or. 330-400 mg/kg dermally 790=1250 mg/kg			
Dichlofenthion		or. 270 mg/kg			
Dichlone		or. 1.3 g/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Dichlorobenzonitrile	or. 2460 mg/kg	or. 2710 mg/kg			
Dichlorophenarsine HCl	i.p. 41 mg/kg				
Dichlorphen (e)		or. 2.69 g/kg			
Dichlorvos		or. 70 mg/kg			
Dicloxacinlin	i.v. 0.9 g/kg	i.v. 0.63 g/kg or. >5g/kg			
Dieldrin		46 mg/kg			
Diethadione	i.p. 52 mg/kg or. 130 mg/kg	i.p. 31.6 mg/kg or. 70.5 mg/kg			
Diethazine	or. 450 mg/kg				
Diethylaminoethyl α-(2-cyclopenten-1-yl) -2-thiophene Acetate	s.c. 750 mg/kg i.v. 44 mg/kg				
Diethylcarbarnazine		or. 1.38 g/kg			
Difemerine	94 mg/kg				
Difenoxin		or. 149 mg/kg			
Difluran	or 4.64 g/kg	or. > 10 g/kg			
Digitoxin					Domuz 60 mg/kg Kedi 018 mg/kg
Digoxin	i.v. 4.9 mg/kg i.p. 4.8 mg/kg or. 8.3 mg/kg	i.v. 4.8 mg/kg i.p. 6.2 mg/kg or. 8.3 mg/kg			
Dihexyverine	i.p. 212 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Diisopropylamine		or. 770 mg/kg			
Dilazep	Γ i.v. 26.6 mg/kg	Γ i.v. 19.1 mg/kg			
	i.p. 161 mg/kg or. 3740 mg/kg	i.p. 90.1 mg/kg or. > 2150 mg/kg			
Dimemorfan	Γ or. 514 mg/kg	Γ or. 690 mg/kg			
Dimercaprol	i.v. 33.9 mg/kg	i.v. 57.4 mg/kg			
		i.m. 105 mg/kg			
Dimenoxadol	or. 70-80 mg/kg				
	s.c. 22-24 mg/kg				
Dimethindene		i.v. 26.8 mg/kg or. 618.2 mg/kg			
Dimethisterone	or. 7.65 g/kg				
Dimethocaine	s.c. 300 mg/kg				
Dimethyl Carbate	or. 1.4 g/kg	or. 1 g/kg			
		or. 6.5 g/kg			
Dimethylacetal					Tavşan 4 g/kg
Dimethylamine		or. 7 ml/kg			
Dimethylphthlate					
Dimethylthiambutene	or. 199 mg/kg				
Dimoxylone	i.v. 112.7 mg/kg				
Dinobuton	or. 1.500 mg/kg				
Dinocap		i.v. 23 mg/kg or. 980 mg/kg			memelilerde or. 400-2000 mg/kg
Dioscorine	i.p. 120 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Dioxadrol	or. 240 mg/kg				
Dioxane	3	or. 6 g/kg			
Dinitrobenzen					Kedi 29.4 mg/kg
Dinitro-o-cresol		or. 30 mg/kg			
Dinitro-o-fenol		or. 30 mg/kg			
Dioxathion		or. 23-43 mg/kg damar 63-235 mg/kg			
Diphenamid		or. 700 mg/kg			
Diphenhydramine		or. 500 mg/kg			
	or. 430 mg/kg i.p. 105 mg/kg i.v. 37 mg/kg	or. 515 mg/kg i.p. 82 mg/kg i.v. 29 mg/kg			
Diphenidol		or. 8.4 g/kg i.v. 208 mg/kg			
Dipyridamole					
	i.v. 75 mg/kg i.p. 500 mg/kg				
Distamycin A					
Disulfiram		or. 8.6 g/kg			
Disulfotam		or. 2.3-6.8 mg/kg			
Ditazol	or. 9621 mg/kg i.p. 3390 mg/kg	or. 11.35 mg/kg i.p. 7770 mg/kg			
Diuron		or. 3.4 g/kg			
Dobesilate Calcium	700 mg/kg				
Dodecarbonium Chloride		or. 100 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Dodine		or. 1-2 g/kg			
Doxorubicin	i.v. 20.8 mg/kg				
Doxylamine	or. 470 mg/kg				
Drazoxolon	or. 129 mg/kg	or. 126 mg/kg			
Drotebanol		Φ 339 mg/kg			
Dulcin					Köpek or. 1 g/kg
Dursban		or. 82 mg/kg			
Dynnone		or. 3.6 g/kg			
Dysprosium		i.p. 295 mg/kg			
N,N-Diethyl-m-toluamide		or. 3.1 g/kg			
Echinomycin	i.p. 0.4 mg/kg	or. 2 g/kg			
Echujin					Kedi i.v. 0.3 mg/kg
Ectylurea		or.i 2.5 g/kg		i.p. 14 g/kg	
EDN (ethyl D-nitrophenyl benzenethiophanate)		or. 7.7-39 mg/kg dermally 25-230 mg/kg			
Efloxate		i.p. 3200			
Embramine	i.v. 80 mg/kg or. 330 mg/kg				
Emetin HCl	or. 32.30 mg/kg				
Endosulfan		or. 100 mg/kg			
Endrin		or. 7.5-18 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Ephedrine	s.c. 500 mg/kg				
Epinephrine	or. 50 mg/kg				
Eprozinol	or. 370 mg/kg				
Ergocomine					i.v. 1.17 mg/kg
Ergocryptine					i.v. 1.05 mg/kg
Ergotamine		i.v. 62 mg/kg			
Erythritol					Köpek i.v 5 g/kg
Erythritol Anhydride	i.p. 25 mg/kg				
Erythromycin propionate		or. >5 g/kg			
Erythrosine		i.p. 300 mg/kg			
Estazolam	Γ or. 740 mg/kg	Γ or. 3200 mg/kg		Γ or. 300 mg/kg	
Etafenone	i.p. 85 mg/kg s.c. > 2 g/kg or. > 3 g/kg	or. 156 mg/kg			
Etamycin					
Ethamivan		i.p. 28 mg/kg			
Ethamsylate	i.v. 800 mg/kg	i.v. 1350 mg/kg			
Ethenzamide	or. 1160 mg/kg				
Ethion		or. 27-65 mg/kg			
Ethofumasate		dermally 62-245 mg/kg		or. >6.4 g/kg	

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Ethiopropazine	or. 650 mg/kg				
Ethosuximide		1820 mg/kg			
Ethoxyethanol		or. 3 g/kg			
Ethoxyethyl Acetate		or. 5.1 g/kg			
Ethyl Acetate		or. 11.3 g/kg			
Ethyl Acetoacetate		or. 4 g/kg			
Ethyl Amyl Ketone		or. 1.1 g/kg			
Ethyl Benzoate		or. 6.48 g/kg			
Ethyl Biscoumaracetate	or. 880 mg/kg				
Ethyl Choulmoograte		or. 35 ml/kg			
Ethyl phthalate				or. 1 g/kg	
Ethyl Succinate		or. 8.5 g/kg			
Ethyl Thiocyanate		or. 40 mg/kg			
Ethyl Vanilin				MLD or. 3 g/kg	
Ethyl-1-hexonal		or. 12.46 ml/kg			
Ethylene Chlorohdrin		or. 95 mg/kg			
Ethylene Dibromide		or. 117 mg/kg			
Ethylene Dichloride		or. 770 mg/kg			
Ethylene Glycol		or. 8.54 g/kg			
Ethylene Glycol Diacetate		or. 6.89 g/kg			
Ethylene Glycol Monoacetate		or. 8.25 g/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Ethylenediamine		or. 1.16 g/kg			
Ethilenimine		or. 15 mg/kg			
Ethylmethytilam-butene	or. 192 mg/kg				
Ethylmorphine	s.c. 200 mg/kg				
Etidocaine	Φ i.v. 6.7 mg/kg s.c. 99 mg/kg				
Etifelmin	or. 115 mg/kg				
Eugenol		or. 2 g/kg			
Euprocin	s.c. 300 mg/kg				
EurazyI	s.c. 460 mg/kg	s.c. 420 mg/kg i.p. 210 mg/kg or. > 5000 mg/kg			
Europinum					
Febrifugine	or. 2.5-3 mg/kg				
Fenac		or. 1780 mg/kg			
Fendiline	i.v. 14.5 mg/kg or. 950 mg/kg				
Fenipentol	i.p. 1.03 g/kg or. 3.10 g/kg				
Fenitrothion		or. 250 mg/kg			
Fenolozic Asid	or. 1000 mg/kg i.v. 250 mg/kg	or. 850 mg/kg i.v. 300 mg/kg			
Fenoxedil	or. 750 mg/kg				
Fenpentadiol	or. 940 mg/kg	Γ or. 1200 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Fenspiride	or. 106 mg/kg	or. 437 mg/kg			
Fenthion		Γ 215 mg/kg Φ 245 mg/kg			
Ferbam		Γ 2.7 g/kg			
Fenozolone	or. 0.425 - 0.175 g/kg				
Ferric Chloride		i.v. 900 mg/kg		i.v. 7.2 mg/kg	
Ferrous Fumarate	i.p. 480 mg/kg				
Ferrous Lactate		s.c. 578 mg/kg i.v. 287 mg/kg			
Ferrous Sulfate	i.v. 65 mg/kg or. 1.52 mg/kg				
Fertilysin	or > 16000				
Fezatione		s.c. > 10000 mg/kg			
Ficin	or. 10 g/kg	or. 10 g/kg		or. 5 g/kg or. 5 g/kg	
Filipin	i.p. 17 mg/kg				
Flucytosine	or. > 2000 mg/kg s.c. > 1190 mg/kg i.v. 500 mg/kg				
Flufenamic Acid	or. 715 mg/kg				
Fluometuron		Γ 89 mg/kg			Köpek > 10000 mg/kg
Fluorescein				or. 2.5 g/kg	
Fluoroacetamide		or. 15 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Flurazepam	i.p. 290 mg/kg				
Fominoben	i.p. 630 mg/kg or. 2200 mg/kg	i.p. 1201 mg/kg or. 1250 mg/kg			
Formaldehyde Solution		or. 800 mg/kg			
Formamide					
Formic Asid				MLD i.v. 239 mg/kg	Kurbağa s.c. 300 mg/kg
Formocortol	or. > 2000 mg/kg s.c. 490 mg/kg i.p. 537 mg/kg				
Formothion		or. 375 mg/kg			
Fructose				i.v. 15 g/kg	
Florafur	i.p. 750 mg/kg				
Funqichromin	i.p. 16 mg/kg				
Funtumine	i.v. 30 mg/kg				
Furfural Alcohol		or. 275 mg/kg			
Furtural		or. 50-100 mg/kg			
Fusaric Acid	or. 230 mg/kg				
Fusidic Acid	or. 1.2 g/kg				
Gadolinium Nitrate		i.p. 230 mg/kg or. > 5000 mg/kg			
Galanthamine	or. 8-18.7 mg/kg				
Gallic Asid		s.c. 4 g/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Gelsemine		MLD s.c. 0.1 mg/kg			
Gentain Violet	or. 1.2 g/kg	or. 1 g/kg			
Germannium Dioxide		i.p. 750 mg/kg			
Gitoxin					Kedi s.c. 0.8 mg/kg
Glaiclazide	or. > 3 g/kg				
Glipizide	i.p. > 3 g/kg	i.p. 1.2 g/kg			
	or. < 10 g/kg	or. > 10 g/kg			Kedi or. > 4 g/kg
Glisoxepid	i.v. 283 mg/kg	i.v. 196 mg/kg			Köpek or > 2 g/kg
Glucose				i.v. 35 g/kg	
Glucosulfone Sodium	or. 3.93 g/kg				
	or. > 20 g/kg	or. > 20 g/kg			
	i.p. > 12.5 g/kg	i.p. > 12.5 g/kg			
	s.c. > 20 g/kg	s.c. > 20 g/kg			
Glyburide					
Glybuzole	or. 1315 mg/kg				
	or. 31.5 g/kg				
Glycerol	i.v. 7.56 g/kg				
Glycidol		or. 0.85 g/kg			
Glycolic Asid					Köpek i.v. 1 g/kg
Glyhexamide	i.p. 1580 mg/kg				
	or. > 8000 mg/kg				
Gold sodium Thiosulfate				i.v. 100 mg/kg	
Gold Thichloride	s.c.1.5 g/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sığır	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Gossypol		or. 2.57 g/kg			
Gougerotin	i.p. 250 mg/kg i.v. 57 mg/kg				
Gramicidin S		i.p. 17 mg/kg			
Granaticim	s.c. 250 mg/kg				
Griseomycin	or. 2.1 g/kg s.c. 1.33 g/kg i.p. 0.21 mg/kg				
		or. 725 mg/kg			
		or. 500 mg/kg			
1-Hexanol		4.9 g/kg			
4-Hexylresorcinol		or. 550 mg/kg			
Hachimycin	i.p. 0.0.5 mmg10-12 g				
Halazone		MLD or. 3.5 g/kg			
Haloprogin	s.c.,or. < 3 g/kg i.p. 510 mg/kg				
Haloxon	or. 900 mg/kg				
Hamycin	i.v. 6.16 mg/kg				
Harmaline		s.c. 120 mg/kg			
Harmine		MLD s.c. 200 mg/kg			
Heptachlor		or. 90 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Heptanol		or. 2.58 g/kg			
Heptanone		or. 1.67 g/kg			
Hetolin	or. 610 mg/kg				
Hexabarbital Sodium		or. 468 mg/kg			
Hexachloroethane					Köpek MLD i.v. 325 mg/kg
Hexadimethrine Bromide	i.v. 25-40 mg/kg				
Hexamethylene Glycol		or. 3.73 g/kg			
Hexethal Sodium		i.p. 250 mg/kg			
Histamine	i.p. 13 g/kg				Eşek i.v. 50 mg/kg
Holamycin	i.v. 5-10 mg/kg				
Holmium	i.p. 560 mg/kg or. 7.2 g/kg				
Homatropin Methylbromide	or. 1.4 g/kg	i.p. 82 mg/kg			
HON	i.v. 5.2 g/kg s.c. 8 g/kg or. 7.6 g/kg				
Hordenine					Köpek or. 2 g/kg
Hydoquinone		or. 320 mg/kg			
Hydrargaphen	or. 80 mg/kg				
Hydrazine	i.v. 57 mg/kg or. 59 mg/kg				
Hydrocarpic Azide		MLD i.v. 100-125 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Hydrogen Aside	i.p. 21.5 mg/kg LC ₅₀ (1 saat) 500 ppm				
Hydrogen Bromide		LC ₅₀ (1 saat) 1278 ppm			Eşek LC ₅₀ (1 saat) 1780 ppm
Hydrogen Cyanide	LC ₅₀ (30 dak) 169 ppm	LC ₅₀ (5 dak) 544 ppm			Köpek LC ₅₀ (3 dak) 300 ppm
Hydrogen Selenide					Domuz LC ₅₀ (30 dak) 6 ppm
Hydrogen Sulfide	LC ₅₀ (1 saat) 673 ppm	LC ₅₀ (1 saat) 713 ppm			
Hydroxylamine					
Hydrochloride	or. 408 mg/kg				
Hydroxystreptomycin	s.c. 865 mg/kg				
Hydroxyzine		i.v. 45 mg/kg			
Hymecromoc O,O-Diethyl (Phosphorothioate)					
Ibotenic Acid	i.v. 15 mg/kg or. 38 mg/kg	i.p. 15 mg/kg i.v. 42 mg/kg or. 120 mg/kg			
Idoxuridine	i.p. 1800 mg/kg				
Idrocilamide	> 2950 mg/kg or. 17 mg/kg	> 3000 mg/kg			
Ifenprodil	i.p. 120 mg/kg i.p. 610 mg/kg or. 1880 mg/kg				
Imidazole					
Imipramine		Φ 305 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Imipramine N-oxide	i.p. 150 mg/kg	i.p. 90 mg/kg			
Indium Sulfate					MLD or. 1.8 g/kg i.v. 0.67 mg/kg
Indium Trichloride					MLD i.v. 0.64 mg/kg
Indole		or. 1 g/kg			
Ibuprofen	or. 800 mg/kg i.p. 320 mg/kg	or. 1600 mg/kg s.c. 1300 mg/kg			
Indolebutyric Acid	i.p. 100 mg/kg				
INF	i.p. 247 mg/kg				
Inosiplex	or. 4000 mg/kg i.p. 4000 mg/kg	or. 4000 mg/kg i.p. 4000 mg/kg			
Iobenzamic Acid	or. 2.87 g/kg				
Iocarmic Acid	i.v. 14-17.5 g/kg				
Iocetamic Acid		or. 2.21 g/kg i.v. 0.70 g/kg			
Iodamide	i.v. 10.8 g/kg				
Iodipamide		i.v. 3.4 g/kg			
Iodochlorhydroxyquin					Kedi or. 4000 mg/kg
Iodoform	s.c. 1.6 mmoles/kg				
Iodophthalein Sodium				or. 4.35 g/kg	
Iodopyracet					Köpek i.v. 2 g/kg
Iomeglamic Acid	or. 6350 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Ipronidazole					Kümes hayvanları or. 640±25 mg/kg
Iron pentacarbonyl	inhalation 2.19 mg/l (30 dak)	inhalation 0.91 mg/l (30 dak)			
Isobornyl Thiocyanacetate (Technical)		or. 1 g/kg			
Isobutyl Alcohol		or. 2.46 g/kg			
Isobutyraldehyde		or. 3.7 g/kg			
Isobuzole	or. 468 mg/kg	or. 534 mg/kg			
Isocil		Γ 3.4 g/kg			
Isodrin		Γ or. 15 mg/kg Φ or. 7 mg/kg			
Isofluorophate					Eşek i.v. 0.28 mg/kg
Isolan		dermally 5.6-6.2 mg/kg or. 13-23 mg/kg			
Isomethadone	s.c. 21 mg/kg				
Isoniazid		or. 600 mg/kg			
Isooctylhydrocuprine	MLD s.c. 200 mg/kg 144 mg isoprene buhan / 1 Atm				
Isoprene					
Isopropyl Alcohol		or. 5.8 g/kg			
Isopropyl Amine		or. 820 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Isopyrin	i.p. 843 mg/kg or. 1070 mg/kg				
Isothipendyl	or. 222 mg/kg				
Isoxsuprine		or. 1750 mg/kg i.p. 164 mg/kg			
N-Isopropylsalicylamide		i.p. 250 mg/kg			
Jervine	i.v. 93 mg/kg				
Kanamycin	i.v. 583 mg/kg				
Kebuzone	or. 650 mg/kg				
Ketamine	i.p. 224 mg/kg	i.p. 224 mg/kg			
Khellin		or. 80 mg/kg			
Lachesine	i.p. 0.8 mg/20g s.c. 3.2 mg/20g or. 20 mg/20 g				
Lactic Asid		or. 3.73 g/kg			
Lagosin	or. 2100 mg/kg	or. 1750 mg/kg			
Lambast		or. 1.4 g/kg			
Lanthanum Chloride		or. 4.2 g/kg 350 mg/kg			
Lanthanum Nitrate		or. 4.5 mg/kg i.p. 450 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)					
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar	
Lanthanum Sulfate		or. > 5000 g/kg i.p. 275 mg/kg				
Lappaconitine	i.v. 6.9 mg/kg i.p. 9.1 mg/kg					
Lead Acetate		i.p. 200 mg/kg				
Lead Arsenate		or. 825 mg/kg		or. 125 mg/kg		
Lead Chromate (VI)					Domuz 156 mg/kg	
Lead Dioxide					Domuz i.p. 200 mg/kg	
Lead Sulfate					Domuz i.p. 290 mg/kg	
Lead Sulfide		i.p. 1.8 g/kg				
Lead Tetroxide					Domuz i.p. 220 mg/kg	
Lenacil		> 11000 mg/kg				
Leptodoclyline	i.v. 3.3 mg/kg or. 325 mg/kg					
Lethane		or. 90 mg/kg				
Levodopa	or. 3650 mg/kg	or. >4000 mg/kg		or. 609 mg/kg		
Lidocaine	or. 292 mg/kg					
Lindane	Tahmini lethal doz 150 mg/kg vücut ağırlığı					
Lithium Carbonate	or. 650 mg/kg	or. 635 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Lithium Fluoride					
Lorazepam	or. 3000 mg/kg	or. > 5000 mg/kg			Domuz or. 200 mg/kg
Loxapine	or. 65 mg/kg				Köpek or. >2000 mg/kg
Lucensomycin	or. 1263 mg/kg				
Lupulon		or. 1.8 g/kg			
Lutetium (Chloride)	i.p. 315 mg/kg or. 7.1 g/kg				
Lysergide	i.v. 46 mg/kg	i.v. 16.5 mg/kg		i.v. 0.3 mg/kg	
Lysostaphin	i.v. 820 mg/kg	i.v. 530 mg/kg			
3'-methylphthalanilic Acid		or. 5230 mg/kg			
Mafenide	i.v. 2.04-1.58 g/kg				Köpek i.v. 750 mg/kg
Magnesium Chloride					
Magnesium Sulfate					
Malation		or. 1-1.37 g/kg dermally > 4 g/kg			
Maleic Hydrazide		or. 4 g/kg			
Mandelonitrile				s.c. 6 mg/kg	
Manganese Acetate		or. 3.73 g/kg			
Manganese Chloride	s.c. 180-250 mg/kg				
Manganese Dioxide				i.v. 45 mg/kg	
Mechlorethamine		i.v. 11 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Meclofenoxate	i.v. 330 mg/kg or. 1750 mg/kg i.p. 845 mg/kg				
Mefebutazone	i.v. 600 mg/kg				
Melybdenum Trioxide		or. 125 mg/kg			
Menadione	0.5 g/kg				
Menazon		or. 890 mg/kg		or. 200 mg/kg	
Meparfynol Carbamate	s.c. 0.56 g/kg (4 saat)				
Meperidine		170 mg/kg			
Mephenesin	or. 890 mg/kg				
Mephentermine	i.p. 100-110 mg/kg				
Mephentyoin		LD ₁₀₀ i.p. 270 mg/kg			
Mepicycline	i.v. 188 mg/kg				
Mepirizole	or. 971-1022 mg/kg	or. 445-526 mg/kg			
Merbromine				i.v 15-20 mg/kg	
Mescaline	i.p. 212 mg/kg i.v. 33 mg/kg s.c. 346 mg/kg	i.p. B132 mg/kg			Domuz i.p. 328 mg/kg
Mesoridazine					
Metalddehyde		or. 630 mg/kg Γ 136 mg/kg Φ 213 mg/kg			
Metepa					

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)					
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar	
Mertergoline		or. 430 mg/kg				
Methacrylic Acid		or. 9.4 g/kg				
Methacrylonitrile		or. 0.25 ml/kg				
Methacycline	i.p. 288 mg/kg	i.p. 252 mg/kg				
Metham Sodium	or. 285 mg/kg					
Methamphetamine	i.p. 70 mg/kg					
Methaphenilene					Domuz or. 375 mg/kg	
Methapyrilene		or. 0.5 g/kg				
Methdathion	or. 54 mg/kg	or. 25-48 mg/kg				
Methadone HCl		or. 95 mg/kg				
Methaqualone		or. 0.59 g/kg				
Methenamine		s.c. 200 mg/kg				
Methidation	or. 54 mg/kg	or. 25-48 mg/kg				
Methylen chloride		or. 1,6 ml/kg				
Methomyl		or. 17 mg/kg				
Methoxsalen		i.p. 470± 30 mg/kg				
Methoxychlor		or. 6 g/kg				
Methsuximide	or. 1.55 g/kg					
Methyl Butyl Ketone		or. 259 mg/kg				
Methyl Demeton		or. 40 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Methyl Ethyl Keton		Or. 6.86 mg/kg			
Methyl İodide	s.c. 0.78 mmoles/kg				
Methyl parathion		or. 14-24 mg/kg			
Methyl Salicylate		dermally 67 mg/kg			
Methyl Thiocynate				or. 2.8 g/kg	
Methyl thiouracil					Kedi or. 8.5 mg/kg
Methyl Vinyl Ketone	35 mg/kg			MLD or. 2.5 g/kg	
Methylal		35 mg/kg			
Methylamine	s.c. 2.5 g/kg	Lethal Consanrats in air ~ 15000 ppm			
Methylaminoethanol		or. 2.34 g/kg			
Methidathion	or. 54 mg/Kg	or. 25 – 48 mg/kg			
Methylene Chloride		or. 1.6 ml/kg			
Methylaniline				or. 280 mg/kg	
Methylene Chloride		or. 1.6 mg/kg			
Methylglyoxal BIS	stomach tube 1.5 g/kg				
Methylhydrazine	or. 32.5-33 mg/kg	or. 70.7 mg/kg			
Metiazinic Asid		or. 500 mg/kg			
Metizoline	or. 49.91 mg/kg or. 155 mg/kg	or. 74 mg/kg			
Metofiline	s.c. 180 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Metolazone	or. > 5000 mg/kg i.p. > 1500 mg/kg				
Metribuzin		or. 1937 mg/kg			
Mevinphos		or. 3.7-6.1 mg/kg dermally 4.5 mg/kg			
Mexacarbate		Γ or. 37 mg/kg Φ or 25 mg/kg			
	i.v. 83 mg/kg i.p. 331 mg/kg s.c. 691 mg/kg or. 772 mg/kg				
Mexolamine					
Mirex		Φ or. 600 mg/kg			
Mitomycin A	i.v. 2 mg/kg				
Mitomycin B	i.v. 10 mg/kg				
Mitomycin C	i.v. 5 mg/kg				
MON-0585		1890 mg/kg			
Monacatin		s.c. 6.6 g/kg			
Monobenzone		i.p. 4.5 g/kg			
Monocrotophos		or. 17-20 mg/kg dermally 112-126 mg/kg			
Monuron		or. 3.6 g/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sığır	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Moquizone	or. 1155 mg/kg i.v. 237 mg/kg	or. 2135 mg/kg i.v. 146 mg/kg			
Morpheridine	i.v. 45 mg/kg				
Morphine Monohydrate	s.c. 500 mg/kg				
Morpholine		Φ or. 1.05 g/kg			
Morsydomine	s.c. ~ 0.76 g/kg	s.c. 1.36 g/kg			
	i.v. ~ 0.83 g/kg	i.v. 0.80 g/kg			
	i.p. ~ 0.73 g/kg	i.p. 1.25 g/kg			
	or. ~ 0.83 g/kg	or. 1.13 g/kg			
Mucochloric Acid		or. 0.5-1 g/kg			
Muscarine	i.v. 0.23 mg/kg	i.p. 10-25 mg/kg			
Muscimol	s.c. 3.8 g/kg	i.v. 4.5 mg/kg			
	i.p. 2.5 mg/kg	or. 45 mg/kg			
Mustard Gas	i.v. 8.6 mg/kg	i.v. 3.3 mg/kg			
Mycobacilin	i.v. 3.5 g/kg				
	s.c. 2 g/kg				
Mycophenolic Acid	or. 2500 mg/kg	or. 700 mg/kg			
1-Naphthaleneacetic Acid		or. ~ 1 g/kg			
1-Naphthylisothio Cyanate	or. 245 mg/kg				
2-nitro-1,1-(bis) (p-chlorophenyl) propane		or. 750 mg/kg			
Nadoxolol	i.v. 180 mg/kg or. 1000 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	* Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Naled		or. 250 mg/kg dermally 800 mg/kg			
Nalidixic Acid	or. 3.3 g/kg s.c. 0.5 g/kg i.v. 0.176 g/kg				
Naphazoline		s.c. 385 mg/kg			
Naproxen	i.v. 435 mg/kg or. 1234 mg/kg	i.p. 575 mg/kg or. 534 mg/kg			
Naptalam					Memelilerde or. > 8.5g/kg
Nebularine		s.c. 220 mg/kg			
Nefopam	or. 119 mg/kg i.v. 44.5 mg/kg				
Negamycin	i.v. 400-500 mg/kg				
Neoarsphenamine		i.v. 300 mg/kg			
Neodymim		i.p. 270 mg/kg or. 2.75 g/kg			
Neostigmine Methyl Sulfate	or. 14.4 mg/kg				
Neurine	s.c. 46 mg/kg				
Neutral Red				i.v. 100 mg/kg	
Neriin	s.c.95 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Nickel Sulfate					Domuz s.c. 62 mg/kg
Nicodinamide		s.c. 1.6 g/kg or. 8.25 g/kg i.p. 3 g/kg s.c. 3 g/kg			
Nicomol	or. > 17.8 g/kg i.p. > 14.7 g/kg s.c. > 3 g/kg				
Nicotine		or. ~ 50.60 mg/kg			
Nicotinic Acid		s.c. 5 g/kg			
Nifedipine	or. 494 mg/kg i.v. 4.2 mg/kg	or. 1022 mg/kg i.v. 15.5 mg/kg			
Nifurpirinol					Yılan balığı or. 1780mg/kg
Nifurtimox	or. 3702 mg/kg	or. 4050 mg/kg			
Niketamide		s.c. 240 mg/kg			
Nimarazole		or. 3180 mg/kg			
		Γ or. 1150 mg/kg Φ or. 970 mg/kg Γ i.p. 970 mg/kg Φ i.p. 980 mg/kg Γ s.c. 1000 mg/kg Φ s.c. 1000 mg/kg			
Nimetazepam					
Ninhydrin	i.p. 78 mg/kg				
Nitractin	or. > 5000 mg/kg i.p. > 2500 mg/kg				
Nitrazepam		or. 825 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Nitrotriacetic Asid		MLD or. > 4000 mg/kg			
Nitrobenzene				or. 1 g/kg	
Nitroethane		or. 1100 mg/kg			
Nitrofurazone		s.c. 3 g/kg			
Nitroglycerin		or. 80-100 mg/kg			
Nitromethane	or. 1.44 g/kg				
N-Nitrosodimethylamine		i.p. 32.2-40 mg/kg			
Norbormide		or. 5.3 mg/kg i.v. 0.65 mg/kg			
Normethadone	s.c. 90 mg/kg				
Normicotine		i.p. 23.5 mg/kg		i.v. 3 mg/kg	
p-Nitrofenol	or. 467 mg/kg	or. 616 mg/kg			
Noscapine	i.v. 83 mg/kg Dilue HCl de çözölmüş ise)				
Noxiptilin	s.c. 240 mg/kg				
Noxythiolin	or. > 3 g/kg				
NPA Acid	or. > 1 g/kg				
Nucleocidin	i.p. ~ 0.2 mg/kg				
Nybomycin	i.p. 650 mg/kg				
Nystatin	i.p. ~ 200 mg/kg				
p-Nitrophenol	or. 467 mg/kg	or. 616 mg/kg			
Obidoxime Chloride	or. > 2240 mg/kg				
B – Nitrofenol	or. 467 mg/kg	or. 616 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Ochratoxins		or. 20-22 mg/kg			
		or. 9-42 mg/kg			
Octamethylpyrophosphorami de		dermally 15-44 mg/kg			
Octodrine	i.p. 60 mg/kg				
Oleandomycin	i.v. 15 mg/kg mouse				
Oleandrin					Kedi i.v. 0.30 mg/kg
Oleic Acid	i.v. 230 mg/kg				
Olivomycin	i.p. 12.5 mg/kg				
Opromazine	s.c. 102 mg/kg				
Orazamide	i.p. 0.6 g/kg or. > 4 g/kg				
Orcinol		or. 844 mg/kg			Domuz or. 1675 mg/kg
Ouabain		i.v. 14 mg/kg			
Ovex		or. 2 g/kg			
Oxaflumazine	or. 919 mg/kg				
	i.v. 94 mg/kg				
Oxanamide	i.p. 175 mg/kg				
	i.p. 720 mg/kg				
Oxanamide	or. 1220 mg/kg	or. 1360 mg/kg			
Oxazidione	or. 235 mg/kg				
Oxazolam	or. 6030-6310 mg/kg	or. > 4000 mg/kg			
	i.p. 768-925 mg/kg s.c. > 2000 mg/kg	i.p. > 2000mg/kg s.c. > 2000 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Oxeladin	i.v. 13 mg/kg or. 130 mg/kg				
Oxethazaine	or. 399.9 mg/kg i.m. 247.2 mg/kg i.v. 3.6 mg/kg	or. 625.9 mg/kg i.m. 502.3 mg/kg i.v. 1.3 mg/kg		i.v. 0.54 mg/kg	
Oxolinic Acid	or. > 6000 mg/kg	or. > 2000 mg/kg			
Oxophenarsinie HCl					i.p. 13 mg/kg
Oxycodone					i.v. 45 mg/kg
Oxymetazoline	or. 10 mg/kg or. 10.7 mg/kg i.v. 15.6 mg/kg				
Pactamycin		i.v. 1.4 mg/kg			
Palladium Chloride		i.v. 18.6 mg/kg			
Pancuronium Bromide	i.v. 0.045-0.050 mg/kg i.p. 0.144-0.160 mg/kg s.c. 0.158-0.175 mg/kg or. 19-25.2 mg/kg	i.v. 0.136-0.172mg/kg		i.v. 0.015-0.018 mg/kg	
Pantethine		or. > 10 g/kg s.c. > 4.87 i.v. 3.1 g/kg			
Papaverine		or. 750 mg/kg			
Paraldehyde		or. 1.65 g/kg			
Paramomycin Anhyd		or. 1625 mg/kg s.c. > 650 mg/kg i.v. 156 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
	or. ~ 15000 mg/kg s.c. 700 mg/kg i.v. 110 mg/kg				
Paramomycin Sulfate					
Parasorbic Acid	i.p. 750 mg/kg	or. 3.6-13 mg/kg dermally 6.8-21 mg/kg			
Parathion		or. > 4 g/kg			
Parbendazole					
Pasacaine	s.c. 860 mg/kg				
Patulin	i.p. 5 mg/kg				
Pebulate		or. 1.12 g/kg			
Pemoline		or. 500 mg/kg			
Pemoline Magnesium		550 mg/kg			
Penicilic Acid	100 mg/kg				
	Lethal Coms for mice in Air 4200 ppm				
Pentachloroethane					
Pentachlorophenol		or. 146-175 mg/kg			
Pentagastrin		i.v. 160-170 mg/kg			
Pentanol		or. 1.87 g/kg			
Pentobarbital Sodium	i.p. 130 mg/kg				
Pentoxiglyline	or. 1385 mg/kg				
Pentylenetetrazole		or. 170 mg/kg			
Pepstatin	i.p. 1090 mg/kg	i.p. 875 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
tert-Pentyl Alcohol	Bütün bitki türleri için > 2 g/kg	or. 1g/kg			
β-propiolactone	i.v. 345 mg/kg				
m-Phenylenediamine		~ 100 mg/kg			
n-propyl Alcohol		1.87 g/kg			
n-propylbenzene	LC for mice in Air 4100 ppm				
o-phenylphenol		or. 2.48 g/kg			
Penceolanin	or. 315 mg/kg				
Percyazine		or. 395 mg/kg			
Perhexiline	or. 4,37 g/kg	or. >7 g/kg			
Perillaldehyde oxime		or. 2.5 g/kg			
Permethazine	i.v. 115 mg/kg or. 310 mg/kg				
Perlapine	or. 415 mg/kg				
Perriplocin Dihydrate		s.c. 10 mg/kg			
Phalloidine	3.3 µg/g i.m.				
Phenacaine HCl					Domuz s.c. 53 mg/kg
Phenacemide	or. 5 g/kg				
Phenadoxone HCl	i.v. 47.5 mg/kg				
Phenaglycodol		or. 832 mg/kg			
Phenanthrene	or. 700 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Phenazopyridine Hydrochloride		i.p. 450 mg/kg			
Phenbenicillin	i.v. 225 mg/kg i.p. 520 mg/kg or. 3000 mg/kg				
Phendimetrazine		or. 455 mg/kg i.p. 245 mg/kg			
Phenethyl Alcohol		or. 17 mg/kg			
Phenethylamine	i.p. 366 mg/kg				
Phenetole		MLD s.c. 4 g/kg			
Phenindamine		or. 280 mg/kg			
Pheniramine		s.c. 500 mg/kg			
Phenobarbital Sodium		or. 600 mg/kg		s.c. 150 mg/kg	
Phenodanisyl					
Phenol		or. 530 mg/kg			
Phenothiazine		or. 5 g/kg			
Phenprobamate	or. 1220 mg/kg i.v. 320 mg/kg				
Phensuximide	or. 960 mg/kg				
Phentydrone	s.c. 1-1.3 g/kg				
Phenytol		MLD or. 2.2 g/kg			
Phenylhydrazine		or. 188 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Phenylmercuric Chloride		or. 60 mg/kg			
Phenylmercuric Nitrat (Basic)		s.c. 63 mg/kg			
Phenylpropanolamine HCl				i.v. 75 mg/kg	
Phenylthiourea		or. 3.40 mg/kg		or. 3.40 mg/kg	
Phloroglucinol		MLD s.c. 1.55 g/kg			
Pholcodine	i.p. 0.5 g/kg				
Phorate		or. 1.1 mg/kg dermally 2.5 mg/kg			
Phosalone	or. 180-205 mg/kg	or. 120-175 mg/kg			
Phosgene		Lethal Coms. Havada 50 ppm			
Phoshamidon		or. 24 mg/kg dermally 107-143mg/kg			
Phosmet		or. 113 mg/kg			
Phthiocol	or. 600 mg/kg				
Picosulfate Sodium		or. 5000 mg/kg			
Picric Acid					Kurbağa s.c. 200mg/kg
Picrotoxin	MLD i.v. 4 mg/kg				
Pinacolone					Domuz s.c. 700 mg/kg
Pindone		i.v. 50 mg/kg or. 280 mg/kg			
Pipazethate		or. 560 mg/kg			
Phosphorus			50-100 mg		

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Piperazine Adipate	or. 11.4 g/kg				
Piperocaine		s.c. 1.3 g/kg i.v. 20 mg/kg			
Piperonal		or. 2700 mg/kg			
Pipidone	i.v. 25 mg/kg				
Pipoxolan HCl	or. 700 mg/kg	or. 1500 mg/kg			
Piracetam	i.v. >10000 mg/kg				
Piridocaine	s.c. 23 mg/kg				
Piromidic Asid	s.c., i.p. >4 g/kg	s.c., i.p. >4 g/kg			
Phosphorus		Tahmini fatal doz 50 – 100 mg			
Pixifenide	or. 1000 mg/kg				
Plegatil	i.v. 39.1 mg/kg				
Pleuromutilin	> 60 mg/kg				
Plumbagin	i.p. ~ 0.015 g/kg				
Podophyllotoxin	or. 90 mg/kg				
Potassium Iodide		LD i.v. 285 mg/kg			
Potassium Nitrate					1.166 g anion/kg
Potassium Permanganate	MLD s.c. 500 mg/kg				
Potassium Thiocyanate	or. 594 mg/kg	or. 854 mg/kg			
p-Phenylenediamine		or. 250 mg/kg			
Potasyum Cyanide		or. 10 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Prajmaline	or. 43 mg/kg i.v. 1.7 mg/kg				
Pralidoxime Iodide	1500 mg/kg				
Prenazone	i.p. 409 mg/kg				
Prifinium Bromide	Γ i.v. 11 mg/kg				
	Γ i.p. 43 mg/kg				
	Γ s.c. 30 mg/kg				
	Γ or. 300 mg/kg				
Primaricin		or. 2.73-4.67 g/kg			
Primocarcin	i.p. 55.5 mg/kg				
	i.v. 200 mg/kg				
Probenecid		or. 1.6 g/kg			
Potassium Cyanide		or. 10 mg/kg			
Procaine Penicilin G	i.v. 70 mg/kg				
Procaine-Base	i.v. 88 mg/kg				
	or. 500 mg/kg	57 mg/kg			
Prochlorperazine	or. 1.25 g/kg				
Progesterone		LD ₁₀₀ i.p. 327 mg/kg			
Proglumide	i.v. 2211-2649 mg/kg				
	or. 7350-8861 mg/kg				
Promecarb	or. 39.5 mg/kg	or. 60 mg/kg			
Promethazine Hydrochloride		s.c. 400 mg/kg			
Prometryne		or. 3.75 g/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Propachlor		%65 Formülasyonda 1200 mg/kg			
Propallylonol				MLD or. 300-350 mg/kg	
Propanil		or. 560 mg/kg			
Propanidid					Domuz 80 mg/kg
Propargyl Alcohol		or. 0,0907 g/kg			
Propazin		or > 5 g/kg			
Propineb		or. 8.5 g/kg			
Propionitrile		or. 39 mg/kg			
Propiram	or. 874 mg/kg	or. 1657 mg/kg			
Propoxur		or. 83 mg/kg			
Propoxyphene	i.v. 35 mg/kg	or. 84 mg/kg			
Propranolol	Γ 30-40 mg/kg Φ 40-50 mg/kg				
Propylene Dichloride		LC for rate in Air 2000 ppm			
Propylene Glycol		or. 30 g/kg			
Propylene Oxide		or. 1.14 g/kg			
Propylidene Chloride		or. 6.5 g/kg			
Propylidone	i.v. 300 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Proscillaridin					Kedi i.v. ~ 0.137 mg/kg or. 0.732 mg/kg
Pseudococaine (Tartrate)		MLD i.v. 30 mg/kg			
Pseudojervine	i.v. > 50 mg/kg i.v. 275 mg/kg i.p. 420 mg/kg				
Psilocybin					
Pyrazine	s.c. 1.5 g/kg				
Pyrethrins (II)		or. 1.2 g/kg			
Pyridofylline	or. 1.6 g/kg				
Pyridomycin	i.p. > 2100 mg/kg				
Pyrimidine		s.c. 150 mg/kg			
Pyrimithate		or. 125 mg/kg			
Pyrocatechol		or. 3.89 g/kg			
Pyrogallol		MLD s.c. 700 mg/kg			Köpek MLD or. 75 mg/kg
Pyrovalerone	or. 350 mg/kg				
Pyrrrole	MLD 60.5 g/kg				
Pyrrrolitirine	i.p. 680 mg/kg				

Toksik Doz (LD₅₀)

Maddenin Adı	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Quercetin	or. 160 mg/kg				
Quinapyramine	i.v. 10-15 mg/kg				
Quinhydrone		or. 225 mg/kg			
Quinidine					Kedi i.v. 21.6 mg/kg
Quinidine Sulfate	i.v. 69 mg/kg				
Quinoline		or. 460 mg/kg			
Quintozene		or. > 12 g/kg			
Red Phosphorrus	Fatal dose 50-100 mg				
R-11		or. > 2.5 g/kg			
Reposal	i.p. 175 mg/kg				
Rhodium Chloride		i.v. 198 mg/kg			
Ribavirin	or. ~ 2000 mg/kg i.p. 1200 mg/kg				
Ribostamycin	Γ i.v. 224 mg/kg Γ i.p. 1981 mg/kg Γ s.c. 2443 mg/kg	i.v. 396 mg/kg i.p. 3080 mg/kg s.c. > 5600 mg/kg			
Rifamide	or. 2450 mg/kg sc. 640 mg/kg i.p. 320 mg/kg i.v. 315	or. > 4000 mg/kg s.c. 2500 mg/kg i.p. 535 mg/kg i.v. 380 mg/kg			
Rifampin	or. 858 mg/kg i.v. 260 mg/kg i.p. 620 mg/kg	or. 1668 mg/kg i.v. 330 mg/kg i.p. 533 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Rifamycin SV	i.v. 550 mg/kg i.p. 625 mg/kg or. 2120 mg/kg				
Rimocidin	i.v. 20 mg/kg				
Ronnal		1.74 g/kg			
Rosamicin	or. 1000 mg/kg s.c. 625 mg/kg i.p. 350 mg/kg i.v. 155 mg/kg				
Roxarsone		or. 155 mg/kg i.p. 66 mg/kg			Piliç or. 110-123 mg/kg i.p. 34 mg/kg
Rubijervine		i.v. 70 mg/kg			
Rythmol		or. 600 mg/kg			
Riboflavine	i.p. 340 mg/kg	i.p. 560 mg/kg			
Sabadilla		or. 5 g/kg			
Safrrole	or. 2350 mg/kg	or. 1950 mg/kg			
Salicylaldehyde		s.c. 1 g/kg			
Salicylamide	or. 1.4 g/kg				
Salicylic Acid				or. 1.3 g/kg	
Salmine Sulfate		i.v. 75 mg/kg			
Salsoline	i.p. 140 mg/kg or. > 1000 ng/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Samarium Trichloride	i.p. 585 mg/kg or. >2000 mg/kg				
Saxitoxin (Dihydrochloride)	i.p. 10 µg/kg or. 263 µg/kg	i.p. 10.5 µg/kg or. 531 µg/kg			
Scandium Chloride	i.p. 755 mg/kg or. 4 g/kg				
Scilliroside		1 or. 0.7 mg/kg			
Secobarbital Sodium		MLD or. 125 mg/kg			
Sesamex		or. 2 g/kg			
Sesone		or. 730 mg/kg			
Showdomycin	i.p. 25 mg/kg s.c 18 mg/kg i.v. 110 mg/kg				
Siccanin	i.p. 1720 mg/kg	i.p. >600 mg/kg			
Silvex		or. 650 mg/kg			
Simazine		5 g/kg			
Simetride	or. 12 g/kg				
Simetryn		or. 1830 mg/kg			
Simfibrate	or. 3.3-3.5 g/kg	or. 7.3-8 g/kg			
Sinomenine		580 mg/kg			
Sisomicin (Sulfate)	i.v. 34 mg/kg i.p. 221 mg/kg s.c. 288 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Siçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Sodium Arsanilate	s.c. 400 mg/kg				
Sodium Bismuthate		or. 720 mg/kg			
Sodium Bisulfite		i.v. 115 mg/kg			
Sodium Bromide		or. 3.5 g/kg			
Sodium Cacadylate (Trihydrate)		s.c 1.25 g/kg			
Sodium Chloride		or. 3.75 g/kg			
Sodium Cyanide		or. 15 mg/kg			
Sodium Diprotizoate	i.v. 1180 mg/kg				
Sodium Dodecylbenzene Sulfonate	or. 2 g/kg i.v. 105 mg/kg				
Sodium Hexafluoro Silicate		or. 125 mg/kg			
Sodium Iodide		MLD i.v. 1.3 g/kg			
Sodium Molybdate (Dihydrate)		MLD i.p. 290 mg/kg			
Sodium Nitrite		or. 180 mg/kg			
Sodium Nitrate					or. 1.955 g anion/kg
Sodium Oxalate	s.c. 100-200 mg/kg				
Sodium Persulfade					MLD i.v. 178 mg/kg
Sodium Selenite		or. 7 mg/kg			
Sodium Succinate	i.v. 4.5 g/kg				
Sodium Sulfate					i.v. 4.47 g/kg

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Sodium Sulfite	i.v. 175 mg/kg				
Sodium Thiocyanate	i.v. 484 mg/kg	or. 764 mg/kg			
Sodium Thioglycolate		i.p. 148 mg/kg			
Sodium Trimetaphosphate	or. > 100 mg/kg				
Sodium Tungstate					
Sodium-4-Amino-2-Aurothiosalicylate		i.v. 3 mg/kg s.c. 50 mg/kg			Domuz 990 mg/kg
Solan		or. 10 g/kg			
Solanine Hydrochloride	i.p. 42 mg/kg				
	i.v. 1.28mg/kg s.c. 2.68 mg/kg or. 7.5 mg/kg				
Solupyrindine					
	i.p. 0.062mg/kg dermally 0.78 mg/kg				
Soman					
Songorine	142.5 mg/kg				
Sorbic Acid		or. 7.36 g/kg			
	or. 2600 mg/kg i.p. 670 mg/kg	Γ or. 3450 mg/kg Γ i.p. 680 mg/kg		or. 1000 mg/kg	
Sotalol					
Spectinomycin (Dihydrochloride phenanthrate)	i.p. 5724 mg/kg	i.p. 7500 mg/kg			
Spectinomycin (Sulfat Dihydrate)	i.p. > 2 g/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Stannic Iodide		MLD i.v 200 mg/kg			
Stannous chloride	i.p. 66 mg/kg				
Stibazium Iodide	> 1. 3 g/kg				
Stibocaptate	s.c. 500 mg/kg				
Stibophen					i.v. 80 mg/kg
Streptozocin		i.v. 137.7 mg/kg			
Strontium Chloride		i.v. 400 mg/kg			
Strontium Iodide		i.p. 800 mg/kg			
Strontium Lactate		i.p. 900 mg/kg			
Strontium Nitrate		i.p. 540 mg/kg			
Strophanthin		i.v. 15 mg/kg			
Strychnine		MLD or. 5 mg/kg			
Styrene		or. 4.92 g/kg			
Succinimide		or. 14 g/kg			
Succinylsulfathiozole (Monohydrate)	i.p. 5.7 g/kg or. 5.2 g/kg s.c. 2.9 g/kg i.p. 2.9 g/kg				
Sulfadoxine					

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Sulfalene	or. 2.164 g/kg i.v. 1.41 g/kg				
Sulfameter	i.v. 1.1 g/kg				
	i.p. 1.2 g/kg s.c. 2.5 g/kg or. 3 g/kg				
Sulfamethoxazole 1)(Britter crystal) 2)(Trimethoprim ile 1:5 karışımı)	or. 3662 mg/kg or. 5513 mg/kg				
Sulfaguanidine (Monohydrate)	i.p. 1 g/kg				
Sulfarsphenamine		MLD i.v. 480 mg/kg			
Sulfathiazole	s.c. 1.6 g/kg				
Sulfisoxazole	or. 6800 mg/kg				
Sodium tuzu	or. 10 g/kg				
Sulfamic Acid		or. 1.6 g/kg			
Sulfonmethane					Köpek or. 800 mg/kg
Sulfoxide		or. 2 g/kg			
Sulphenone	or. 2.7 g/kg				
Sulpiride	or. 2.3 g/kg	or. 9.8 g/kg			
	i.p. 0.18 g/kg	i.p. 0.23 g/kg			
Synhexyl	i.v. 170 mg/kg			i.v. 223 mg/kg	Köpek i.v. 143 mg/kg
2,4,5,-Trichlorophenol		or. 0.82 g/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
2,4,6,-Tribromophenol		or. 200 mg/kg			
2-Thiouracil				MLD or. 3.7 g/kg	
Tabun	i.p. 0.6 mg/kg				
Talastine	i.p. 116 mg/kg				
Tannic Acid	LD ₁₀₀ or. 6 g/kg				
Tantalum Pentachloride		or. 1.9 mg/kg			
Tantalum Pentoxide		or. > 0.8 g/kg			
Terbium Chloride Hexahydrate	i.p. 550 mg/kg or. 5100 mg/kg				
Terbium Nitrate		i.p. 260 mg/kg or. >5000 mg/kg			
Terreic Acid	i.v. 71-119 mg/kg				
Tetrachlorethylene	or. 8.85 g/kg Lethal Cons. Formule in Air 6000 ppm				
Tetrachlorosioptalonitrile		or. > 10 g/kg			
Tetrachlorvinphos	75% Wetted powder or. 1.6-2.1 g/kg				
Tetradifon		or. 556 mg/kg			
Tetraethyllead		or. 12.3 mg/kg			
Tetralin		or. 2.86 mg/kg			
Tetram		Γ or. 9 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)					
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar	
Tetramethylenedisulfotetramine	or. 0.20 mg/kg					
Tetramethylurea		i.v. 1.19 g/kg				
Tetrazepam	i.p. 415 mg/kg or. 2000 mg/kg					
Tetrodotoxin	i.p. 10 µg/kg					
Tetraphan	i.p. 760 mg/kg					
Thallium Nitrate					Köpek or. 45 mg/kg	
Thallium Sulfate		or. ~ 25 mg/kg				
Thebaine (Hydrochloride Monohydrate)				s.c. 14 mg/kg		
Thiacetazone	s.c. 1-2 g/kg					
Thiambutane	or. 204 mg/kg s.c. 101 mg/kg					
Thiamin Hydrochloride	or. 3 g/kg					
Thiazinamium Methyl Sulfate	or. 375 mg/kg					
Thiazolidinecarboxylic Acid	or. 400 mg/kg					
Thioacetamide		MLD or. 200 mg/kg				
Thioaurin	i.v. 16 mg/kg					
	LD ₅₀ s.c. 5-10 mg/kg or. 10 mg/kg					
	LD ₅₀ s.c. 25 mg/kg or. 10 mg/kg					
Thiolutin						

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Thiopental Sodium	i.p. 149 mg/kg i.v. 78 mg/kg				
Thiophanate	or. >15 g/kg	or. >15 g/kg			
Thiophanate (Dimethyl Ester)	or. 6.64 g/kg	or. 3.40 g/kg		or. 2.27 g/kg	Domuz or. 3.64 g/kg
Thioquinox		or. 3.4			
Thiosinamine		s.c. 850 mg/kg			
Thiourea		1.25-640 mg/kg			
Thulium	i.p. 485 mg/kg or. 6.25 g/kg				
Tilorone	or. 959 mg/kg	or. 852 mg/kg			
Tinidazole	or. > 3600 mg/kg i.p. >2000 mg/kg				
Tipepidine	i.p. 294 mg/kg i.m. 308 mg/kg or. 867mg/kg				
	or. ~ 184 mg/kg s.c. 82 mg/kg i.p. 57 mg/kg i.v. 36.5 mg/kg	i.p. 72 mg/kg			
Tofenacin	or. > 10 g/kg s.c. > 6 g/kg	or. > 6 g/kg s.c. > 4 g/kg			
Tolnaftate		or. 880 mg/kg			
Toloxychlorinol					
Tolpronine	i.p. 146 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Tomatine		or. 900-1000 mg/kg			
Toxaphene		or. 69 mg/kg			Köpek or. 20-30 mg/kg
Toxoflavin	i.v. 1.7 mg/kg or. 8.4 mg/kg				
		or. > 10 g/kg s.c. 6.0 g/kg i.p. 4.2 g/kg i.v. 4.1 g/kg			
Tranexamic Acid					
Tranid		or. 19-30 mg/kg			
	i.v. 115 mg/kg or. 380 mg/kg i.p. 155 mg/kg s.c 132 mg/kg	i.v. 76 mg/kg or. 235 mg/kg i.p. 100 mg/kg s.c. 100 mg/kg			
Trapidil		s.c. 3.25 g/kg			
Triacetin		or. 500 mg/kg			
Triacetyl/diphenolisatin					
Tribromeathanol					Kedi or. 150 mg/kg
Tributyl phosphate		or. 3 g/kg			
Trichloroacetic Acid		or.3.3 g/kg			
Trichloroethylene		or. 4.92 ml/kg LC (4 saat) 8000 ppm			
Triclofos	or. 1.4 g/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Trietazine		Γ or. 2.83 g/kg			
Triethylenemelamine	i.p. 4 mg/kg				
Trifluralin		or. 500 mg/kg			
Trigonelline		5 g/KG			
Trimetazidine	i.v. 150 mg/kg				
Trimethopium	or. 7000 mg/kg				
Tripelennamine	or. 210 mg/kg				
Tromantadine		or. 630 mg/kg i.v. 71 mg/kg			
Tropacocaine		i.v. 20 mg/kg			
Tuberactinomycin	i.v. 385 mg/kg i.m. 1240 mg/kg				
Tubercidin	i.v. 45 mg/kg				
Tungsten		i.p. 5 g/kg			
Tyrosine	or. 90 mg/kg				
Undecylenic Acid		2.5 g/kg			
Urena		i.v. 2 g/kg			
Urocl Mustard		i.p. 3.7 mg/kg or. 7.5 mg/kg			

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Vacor		or. 12.3 mg/kg			
Valporic Acid		670 mg/kg			
Vanadyl Trichloride		or. 0.14 g/kg			
Vancomycin	i.v. 400 mg/kg				
Vanillin		MLD or. 3 g/kg			
Veratridine	i.p. 1.35 mg/kg				
Viminol	i.p. 162 mg/kg				
Vinbarbital Sodium		or. 130 mg/kg			
Vincamine	i.v. 75 mg/kg s.c. >1000 ü				
Vinyl Acetate		or. 2.92 g/kg			
Vinyl Ether	Fareler için havadaki konsantrasyon 51.233 ppm				
Xanthinol Niacinate	i.p. 1750 mg/kg i.v. 510 mg/kg				
Xenbucin		i.p. 348 mg/kg			
Xylazine	i.v. 43 mg/kg s.c. 121 mg/kg or. 240 mg/kg				

Maddenin Adı	Toksik Doz (LD ₅₀)				
	Fare	Sıçan	İnsan	Tavşan	Diğer Hayvanlar
Ytterbium (Chlorid)	i.p. 395 mg/kg or. 6.7 g/kg				
Ytterbium Nitrate		i.p. 255 mg/kg or. 3.1 g/kg			
Zinc Acetate		or. 2.46 g/kg			
Zinc Chloride		i.v. 60-90 mg/kg			
Zinc Phosphate		or. 40.5-46.7 mg/kg			
Ziram		or. 1.4 g/kg			
Zirconium Fluoride	or. 98 mg/kg				
Zirconium Sulfate		or. 3.5 g/kg i.p. 175 mg/kg			
Zirconyl Acetate		or. 4.1 g/kg i.p. 300 mg/kg			
Zirconyl Chloride		i.p. 400 mg/kg or. 3.5 g/kg			
Zoxazolamine	or. 1 g/kg				
Zytron		or. 270-360 mg/kg			

**2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkındaki
Kanunun 19. Maddesine Göre Uyuşturucu Kapsamına Alınan
Maddeler**

**06.09.1931 tarih ve 11694 numaralı İcra Vekilleri
Heyeti Kararnamesi;**

Tıbbi Afyon, Toz Afyon, Afyon hlasası, Pantopon ve bütün mamlleri (Pavopin, Panopin) ve bunların ispeniyari şekilleri, Morfin ve %0.20'den fazla Morfin ihtiva eden tüm müstahzarları (Laudanunum ve Dover tozu dahil değil), Heroin ve %0.2 Heroin ihtiva eden tüm müstahzarlar, Kokain ve % 0.10'dan fazla Kokain ihtiva eden tüm müstahzarlar, Tropokokain ve müstahzarları, Eukodal ve tüm müstahzarları, Acedicon ve tüm müstahzarları, Peronine ve tüm müstahzarları. Ecgonine ve tüm müstahzarları, Codeine ve tüm müstahzarları, Haşış hlasası, Dicodid ve müstahzarları, Diladid ve tüm müstahzarları.

**30.03.1961 tarih ve 5/990 sayılı B.K.K. (17.04.1961 ve
10794 sayılı Resmi Gazete);**

Hydromorphinol ve tuzları, Diampromide ve tuzları, Phenampromide ve tuzları, Clonitazene ve tuzları, Etonitazene ve tuzları, Diphenoxylate ve tuzları, Phenoperidine ve tuzları.

31.08.1962 tarih ve 6/884 sayılı B.K.K.;

Noracymethadol ve tuzları, Intermediaire de la Methadone ve tuzları, Intermediaire A de la Pethidine ve tuzları, Intermediaire de Moremide ve tuzları, Intermediaire B de la Pethidine ve tuzları, Myrophine ve tuzları, Nicocosine ve tuzları. Aldolan (amp.)

08.05.1963 tarih ve 6/1731 sayılı B.K.K.;

Intermediaire C de la Pethidine ve tuzları.

**20.06.1964 tarih ve 6/3247 sayılı B.K.K. (16.07.1964
tarih ve 11755 sayılı Resmi gazete);**

Norpipanone ve tuzları, Fentanyl ve tuzları

**19.11.1965 tarih ve 6/5505 sayılı B.K.K (09.02.1965
tarih ve 12172 sayılı Resmi Gazete);**

Piritramide ve tuzları.

11.11.1966 tarih ve 6/7318 sayılı B.K.K. (05.12.1966 tarih ve 12469 sayılı Resmi Gazete);
Nicodicodine ve tuzları.

30.05.1967 tarih ve 6/8265 sayılı B.K.K. (21.06.1967 tarih ve 12627 sayılı Resmi Gazete);
Etorphine, Acetorphine

31.10.1967 tarih ve 6/8980 sayılı B.K.K. (09.11.1967 tarih ve 12746 sayılı Resmi Gazete);
Codein ve tuzları.

30.12.1967 tarih ve 6/9315 sayılı B.K.K. (17.01.1968 tarih ve 12802 sayılı Resmi Gazete);
L.S.D.

25.07.1970 tarih ve 7/1076 sayılı B.K.K. (27.08.1970 tarih ve 13592 sayılı Resmi Gazete);
Bezitramide ve tuzları

18.03.1971 tarih ve 7/2111 sayılı B.K.K. (01.04.1971 tarih ve 13792 sayılı Resmi Gazete);
Propiram ve tuzları.

17.02.1972 tarih ve 7/3915 sayılı B.K.K.;
Pentazocine ve tuzları.

07.08.1978 tarih ve 7/16238 sayılı B.K.K.;
Tilidine ve tuzları (Tilidate ve tuzları).

03.07.1980 tarih ve 8/1207 sayılı B.K.K. (11.07.1980 tarih ve 17044 sayılı Resmi Gazete);
Gastril damla.

11.11.1980 tarih ve 8/1898 sayılı B.K.K. (05.12.1980 tarih ve 17181 sayılı Resmi Gazete);
Sufentanil ve tuzları, Dextropropoxyphene ve tuzları.

18.11.1980 tarih ve 82/1943 sayılı B.K.K. (15.12.1980 tarih ve 17191 sayılı Resmi Gazete);
Opia damla, aspasmil damla.

05.08.1982 tarih ve 8/5190 sayılı B.K.K. (05.09.1982 tarih ve 17773 sayılı Resmi Gazete);

DET
DMHP
DMT
Lysergide Lsd-25
Mescaline
Parahexyl
PCE
PHP PCPY
Psilicine Psilotsin
Psilocybine
STP DOM
TCP
Tetrahydrocannabinol İzomerleri
Amphetamine
Dexamphetamine
Metamphetamine
Phenmetrazine
Methaqualone
Methylphenidate
Amfepramone
Pipradrol
Phendimetrazine
Phentermine

12.08.1986 tarih ve 86/0321 sayılı B.K.K. (02.09.1986 tarih ve 19209 sayılı Resmi Gazete);
Flunitrazepam ve tuzları (Rohypnol).

01.04.1988 tarih ve 88/12773 sayılı B.K.K. (12.04.1988 tarih ve 19783 sayılı Resmi Gazete);
Fenetylline hydrochloride (Captagon).

26.11.1996 tarih ve 96/8883 sayılı B.K.K. (16.08.1997 tarih ve 23082 sayılı Resmi Gazete);

DOB (INN: Brolamfetamine)

DMA

DOET

MDMA

4-Methylaminorex

MDMA

N-ETHYL MDA

N-HYDROXY MDA

PMA

MDA (INN: Tenamfetamine)

Metamfetamine Racemate

MBOB

03.04.1998 tarih ve 98/10934 sayılı B.K.K. (25.04.1998 tarih ve 23323 sayılı Resmi Gazete);

Pemoline

Adli Tıp Toksikoloji Konuları İle İlgili Kanunlar ve Maddeleri

Türk Ceza Kanunu

Madde 189/4

Yakıcı, aşındırıcı, yaralayıcı eczalar veya diğer bir türlü zehirler ve boğucu, kör edici gazlardır.

Madde 394 - (Değişik: 22/9/1983 - 2891/2 md.)

Halkın içeceği sulara ve yiyeceği veya içeceği her çeşit şeylere zehir katarak ve sair suretle bozarak umumun sıhhatini tehlikeye düşüren kimse beş yıldan onbeş yıla kadar ağır hapis cezası ile cezalandırılır.

Madde 395 - (Değişik: 22/9/1983 - 2891/3 md.)

Halka dağıtılmaya veya parasız verilmeye mahsus her nevi yenilecek veya içilecek şeyleri veya ilaçları- bunları yiyen veya içenin sıhhatini hafif veya ağır surette bozmaya sebep olacak şekilde tağşiş veya taklit veya tağyir eden veya bu gibi şeyleri bilerek satan ve veren veya mağşuş ve sıhhate zararlı olduğunu bildiği halde satılmak üzere mağaza veya dükkanında bulunduran ve gıdaları ve ilaçları bu suretle tağşişe, taklit veya tağyire yarayan maddeleri bu hususlarda kullanılacağını bilerek satan veya tedarikine yol gösteren veya yardım eden kimseler bir yıldan beş yıla kadar hapis ve yirmibin liradan yüzbin liraya kadar ağır para cezasına mahkûm olur ve bu gibi maddelerin tamamı müsadere ve imha olunur.

Madde 396 - (Değişik: 22/9/1983 - 2891/4 md.)

Her kim taklit veya tağyir veya tağşiş edilmemiş olduğu halde aslında umumun sıhhati için tehlikeli olan yenilecek ve içilecek ve sair şeyleri müşteriye tehlikeyi haber vermeksizin satarsa üç aydan altı aya kadar hapis ve beşbin liradan yirmibeşbin liraya kadar ağır para cezasıyla cezalandırılır.

Madde 397 - (Değişik: 22/9/1983 - 2891/5 md.)

Tıbbi maddeleri satmaya yetkili olup da bunları nevi ve miktar itibariyle hekim reçetelerinin münderecatına aykırı olarak yapan kimse altı aydan bir yıla kadar hapis ve onbin liradan ellibin liraya kadar ağır para cezasıyla cezalandırılır.

Madde 398 - (Değişik: 22/9/1983 - 2891/6 md.)

Sihhat için zararlı olmayıp ancak tabii olmayan bir gıda maddesini tabii diye satılığa çıkaran kimse üç aydan altı aya kadar hapis ve beşbin liradan yirmibeşbin liraya kadar ağır para cezasıyla cezalandırılır.

Madde 399 - (Değişik: 22/9/1983 - 2891/7 md.)

Geçen maddelerde yazılı fiillerden biri hataen veya kayıtsızlık veya meslek ve sanatta tecrübesizlik veya nizam ve emir ve talimata uymama sonucu olarak yapılmış ise faili 394 üncü maddede beyan olunan fiillerden dolayı altı aydan iki yıla kadar hapis, onbin liradan yetmişbeşbin liraya kadar ağır para cezası ve 395 inci maddede beyan olunan fiillerden dolayı altı aydan bir yıla kadar hapis ve onbin liradan ellibin liraya kadar ağır para cezası ve 396 ve 397 nci maddelerde yazılı fiillerden dolayı iki aydan altı aya kadar hapis ve üçbin liradan onbeşbin liraya kadar ağır para cezası ile cezalandırılır.

Madde 400 - (Değişik: 22/9/1983 - 2891/8 md.)

395, 396, 398 inci maddelerdeki fiillerden birinin faili hekim veya eczacı veya umumun sıhhatini korumak için yapılması resmi izin alınmasına bağlı bulunan bir meslek ve sanat sahibi olup da bu fiili meslek ve sanatını suistimal sureti ile yapmış ise 395'inci maddede yazılı fiillerden dolayı iki yıldan on yıla kadar ağır hapis ve yetmişbeşbin liradan ikiyüzbin liraya kadar ağır para cezası ve 396'ncı maddede yazılı fiillerden dolayı bir yıldan dört yıla kadar hapis ve yirmibin liradan yüzellibin liraya kadar ağır para cezası ve 398'inci maddede yazılı fiillerden dolayı bir yıldan iki yıla kadar hapis ve yirmibin liradan yetmişbeşbin liraya kadar ağır para cezası ile cezalandırılır.

Madde 402 - (Değişik: 22/9/1983 - 2891/10 md.)

Geçen maddelerde yazılı cürümlerden birine mahkumiyet halinde ayrıca, tertip olunacak ağır hapis veya hapis cezası müddetine müsavi olarak failin cürme vasıta kıldığı meslek ve sanatın ve ticaretin tatiline ve fiilin işleniş şekli veya niteliğine göre yedi günden altı aya kadar iş yerinin kapatılmasına da hükmolunur. Ancak, işyeri bulunduğu mahal için hayati önem taşıdığı takdirde işyerinin kapatılmasına karar verilmez. Bu maddenin uygulandığı hallerde, verilip kesinleşen karar özetleri, büyük harflerle yazılmak suretiyle ve kapatma süresi kadar

kalmak üzere kapatılan işyerinin göze çarpan bir yerine yapıştırılır. Ayrıca karar özeti mahkemece Cumhuriyet savcılığına bildirilir ve masrafı bilahare hükümlüden alınmak üzere Ankara, İstanbul, İzmir'de yayınlanan ve tirajı yüzbinin üzerinde bulunan bir veya iki gazetede ve ayrıca varsa suç yerinde yayınlanan mahalli bir gazetede derhal ilan edilir.

Madde 403 - (Değişik: 6/6/1991- 3756/6 md.)

1. Uyuşturucu maddeleri ruhsatsız veya ruhsata aykırı olarak imal veya ithal edenlere on yıldan yirmi yıla kadar ağır hapis ve uyuşturucu maddenin her gram ve küsuru için ellibin lira ağır para cezası verilir.

2. Bir numaralı fıkra yazılı maddeleri ihraç edenlere, altı yıldan oniki yıla kadar ağır hapis ve uyuşturucu maddenin her gram ve küsuru için ellibin lira ağır para cezası verilir.

3. Uyuşturucu maddeleri imal veya ithal ettikten sonra ihraç edenler hakkında 1 numaralı fıkra gösterilen cezalara da ayrıca hükümlenir.

4. Böylece ihraç edilmiş maddeler dolayısıyla yabancı memlekette hükmedilmiş ve çekilmiş veya yabancı ülkede çekilmemiş olmakla beraber Türkiye'de infazı kabil cezalar çekildikleri takdirde, ihraç sebebiyle hükmedilecek cezadan indirilir.

5. Uyuşturucu maddeleri ruhsatsız veya ruhsata aykırı olarak satanlara veya satışa arz edenlere veya satın alanlara veya yanında yahut başka bir yerde bulunduranlara veya bu maddeleri parasız devredenlere yahut bu suretle devralanlara veya sevk veya nakledenlere veya bunların alınıp satılmasına veya devrine veya ne suretle olursa olsun tedarik edilmesine aracı olanlara dört yıldan on yıla kadar ağır hapis ve uyuşturucu maddenin her gram ve küsuru için ellibin lira ağır para cezası verilir.

6. Yukarıdaki fıkralarda gösterilen uyuşturucu madde eroin, kokain, baz morfin, morfin ise, fail hakkında verilecek ceza bir katı oranında artırılır.

7. Yukarıdaki fıkralarda gösterilen suçların, teşekkül oluşturanlar ile idare edenler veya bu teşekküle dahil bulunanlar tarafından işlenmesi halinde, verilecek ceza ayrıca yarı oranında artırılır.

8. Bu maddede yazılı suçlar, bunları meslek, sanat veya geçim vasıtası haline getirenler ile aralarında teşekkül olmaksızın birden ziyade kimse tarafından toplu olarak işlenirse, hükümlenilecek cezalar üçtebir oranında artırılır.

9.Onsekiz yaşını bitirmeyen küçükleri veya ceza ehliyetini sahip bulunmayanları bu maddede yazılı suçları işlemekte kullanan kimseler hakkında,fiil için tertip olunacak ceza altıda biri oranında artırılarak hükmolunur.

10.Yukarıdaki fıkralarda yazılı suçları işlemek maksadı ile teşekkül oluşturanlar ile bunları idare edenlere veya bunlara dahil olanlara beş yıldan on yıla kadar ağır hapis cezası verilir.

11.Birden ziyade kimsenin bu suçları işlemek için önceden anlaşmaları teşekkül sayılır.

12.Uyuşturucu maddeleri sahte reçete ile alanlara bir yıldan üç yıla kadar hapis ve birmilyon liradan beşmilyon liraya kadar ağır para cezası verilir.

Madde 404 - (Değişik: 6/6/1991 - 3756/7 md.)

1.Özel bir yer sağlayarak veya başka suretle bir kimsenin uyuşturucu madde kullanmasını kolaylaştıranlar ile bu maddeleri onsekiz yaşını bitirmeyen küçüklere veya aklen malullere veya müptela olan kişilere verenler hakkında 403'üncü maddenin 5 ve 6 numaralı fıkralarında yazılı cezalar altıda biri oranında artırılarak hükmolunur.

2.Uyuşturucu maddeleri kullananlar ile bu maksatla yanında bulunduranlara, bir yıldan iki yıla kadar hapis cezası verilir.

3.Uyuşturucu madde kullanan kimse,hakkında herhangi bir tahkikata girilmeden resmi makamlara başvurarak tedavi ettirilmesini isteyecek olursa, kullanma fiilinden dolayı hakkında kovuşturma yapılmaz.

4.Uyuşturucu maddeleri kullanan kimselerin alışkanlığı iptila derecesinde ise, salahı tıbben anlaşılınca kadar bir hastanede muhafaza ve tedavisine hükmolunur. Bu kimselerin hastanede muhafaza ve tedavilerine, yetkili mahkemece tahkikatın her safhasında da karar verilebilir.

Madde 405 - (Değişik : 6/6/1991 - 3756/8 md.)

403 ve 404 üncü maddelerde yazılı suçlara iştirak etmiş olan kimse, resmi makamlar tarafından haber alınmadan önce durumu ve suç ortaklarını ve uyuşturucu maddelerin saklandığı veya imal edildiği yerleri merciine haber vererek bunların yakalanmalarını veya elde edilmelerini kolaylaştırırsa ceza verilmez.

Bu cürümler haber alındıktan sonra, cürümün meydana çıkmasına veya suç ortaklarının yakalanmasına hizmet ve yardım eden kimseler hakkında verilecek ceza yarısı oranında indirilir.

Madde 406 - (Değişik: 6/6/1991 - 3756/9 md.)

403 üncü maddede ve 404'üncü maddenin 1 numaralı fıkrasında yazılı fiileri işleyen tabip, veteriner, kimyager, eczacı, diş tabibi, dişçi, ecza ticarethanesi sahibi, mesul müdür, sağlık memuru, ebe, hemşire veya hastabakıcı ise, verilecek ceza yarısı oranında artırılır ve fail hakkında ayrıca müebbeten memuriyetten yasaklanma veya meslek ve sanatın icrasının tatili cezasına da hükmolunur.

403'üncü maddede veya 404 üncü maddenin 1 numaralı fıkrasında yazılı cürümler, her nev'i ulaşım araçlarında veya umuma açık yerlerde, bunların sahip ve müstahdemleri veya memuriyet vazife ve nüfuzunun suiistimali suretiyle memur ve müstahdemler tarafından işlenecek olursa, cezalar üçte biri oranında artırılır ve fail hakkında ayrıca, müebbeten memuriyetten yasaklanma veya meslek ve sanatın icrasının tatili cezasına da hükmolunur.

Madde 407 - (Değişik: 9/7/1953 - 6123/1 md.)

Geçen maddelerde yazılı fiillerden dolayı şahısların hastalanması veyahut yara ve berelenmesi gibi sıhhatçe bir arıza vukubulduğu takdirde ölüm ve müebbeden ağır hapsi müstelzim ahvalin gayrısında ceza üçte birden yarısına kadar çoğaltılır. Eğer fiil bir kaç kişinin hastalığına sebep olmuş ise birinci fıkra beyan olunan ceza bir mislinden aşağı olamaz.

Eğer fiil bir kimsenin ölümüne sebep olmuş ise faile müebbet ağır hapis cezası verilir.(1)

Madde 408 – 403'üncü maddede yazılı şeylerin kullanılmasını kolaylaştırmak için açılan mahallerde mevcut bütün eşya müsadere olunur ve işbu eşyanın bedelinin yarısı cürmü meydana çıkarmakta hizmeti görülenlere verilir.

Madde 409 – 403'üncü maddede yazılı mevaddın gayri semleri bila mezuniyet satanlar on beş günden iki seneye kadar hapis olunur ve bunlardan on beş liradan yüz liraya kadar ağır cezayı nakdi alınır ve sattığı semler müsadere edilir.

(1) Bu fıkradaki "idam cezası" tabiri 21/11/1990 tarih ve 3679 sayılı Kanunun 27'nci maddesi ile "müebbet ağır hapis cezası" olarak değiştirilmiş ve metne işlenmiştir.

Madde 410 - Elinde şahadetnamesi olmayarak eczacı dükkanı açan eczacıların dükkanı kapattırılır ve kendilerinden on beş liradan elli liraya kadar ağır cezayı nakdi alınır.

Madde 468 - (Değişik : 24/5/1983 - 2827/9 md.)

Bir kadının rızası olmaksızın çocuğunu düşürten kimseye yedi yıldan oniki yıla kadar ağır hapis cezası verilir.

Gebelik süresi on haftadan fazla olan bir kadının rızasıyla tıbbi nedenler mevcut olmadan çocuğunu düşürten kimseye iki yıldan beş yıla kadar hapis cezası verilir. Çocuğunu düşürmeye rıza gösteren kadına da aynı ceza verilir.

Birinci fıkrada yazılı fiil; kadının ölümüne neden olmuşsa, faile onbeş yıldan yirmi yıla ve bedeni bir zarara neden olmuşsa sekiz yıldan oniki yıla kadar ağır hapis cezası verilir.

İkinci fıkrada yazılı fiil; kadının ölümüne neden olmuşsa, faile beş yıldan oniki yıla ve bedeni bir zarara neden olmuşsa üç yıldan sekiz yıla kadar ağır hapis cezası verilir.

Gebe sanılan bir kadın üzerinde rızası olmaksızın çocuk düşürme amacıyla bazı fiillerde bulunan kimse kadının ölümüne veya bedeni zararına sebep olmuşsa 452 nci ve 456 ncı maddeler hükümlerine göre cezalandırılır.

Madde 469 - (Değişik : 11/6/1936 - 3038/1 md.)

(Değişik : 24/5/1983 - 2827/10 md.) Gebelik süresi on haftadan fazla olan çocuğunu isteyerek düşüren kadına bir yıldan dört yıla kadar hapis cezası verilir.

Yukarıdaki fıkrada yazılı cürme iştirak halleri dışında gebe bir kadını, çocuk düşürmeğe yarayacak vasıta tedarik etmek suretile çocuğu düşürmeğe tahrik eden kimse altı aydan iki seneye kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

Madde 470 - (Değişik : 24/5/1983 - 2827/11 md.)

Rahim tahliye etme yetkisi olmayan bir kimse, gebelik süresi on haftadan az olan bir kadına rızasıyla düşük yaptırdığı takdirde iki yıldan dört yıla kadar hapis cezasıyla cezalandırılır. Fiil kadının

ölümüne veya bedeni bir zararına sebep olmuşsa, fail ayrıca 452'nci ve 456'ncı maddeler hükümlerine göre cezalandırılır.

Rahim tahliye etme yetkisi olmayan bir kimse 468'inci maddenin birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü fıkralarında öngörülen fiilleri işlediği takdirde cezası üçte bir oranında artırılır.

Rahim tahliye etme yetkisi olmayan bir kimse; gebe sanılan bir kadına çocuğunu düşürmek için ilaç, gereç tedarik eder veya gebe sanılan bir kadın üzerinde rızası olmaksızın çocuk düşürme amacıyla bazı fiillerde bulunur ve kadının ölümüne veya bedeni zararına sebep olursa, 452'nci ve 456'ncı maddeler hükümlerine göre cezalandırılır. Fiil kadının rızası ile işlenmişse verilecek ceza üçte bir oranında indirilir.

*

Madde 471 - (Değişik : 24/5/1983 - 2827/12 md.)

Bir erkek veya bir kadın üzerinde rızası olmaksızın sterilizasyon yapan kimse iki yıldan beş yıla kadar hapis cezasıyla cezalandırılır. Fiil erkeğin veya kadının ölümüne veya bedeni bir zararına sebep olmuşsa fail ayrıca 452'nci ve 456'ncı maddeler hükümlerine göre cezalandırılır. Eğer bu fiil sterilizasyon ameliyatı yapma yetkisi olmayan bir kimse tarafından yapılırsa ceza üçte bir oranında artırılır.

Sterilizasyon ameliyatı yapma yetkisi olmayan bir kimsenin, kişinin rızasıyla sterilizasyon ameliyatı yapması halinde faile bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası verilir. Fiil kişinin ölümüne veya bedeni bir zarara sebep olmuşsa fail ayrıca 452'nci ve 456'ncı maddeler hükümlerine göre cezalandırılır.

Madde 472 - (Değişik: 11/6/1936 - 3038/1 md.)

471'inci madde dışında bu fasılda yazılı olan fiiller kendisinin veya akrabasının şeref ve namusunu kurtarmak için işlenmiş ise verilecek ceza yarıdan üçte ikiye kadar indirilir. (İkinci fıkra mülga : 24/5/1983 - 2727/13 md.)

Rapor Örnekleri

1-Morfin ve Kodein Hakkında

.....Asliye Ceza Mahkemesi'nin tarih, sayılı yazısında, sanık hakkında açılan dava nedeniyle, suça konu maddenin esrar veya esrar hammaddesi olup olmadığı sorulmaktadır.

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Kimyasal Tahliller İhtisas Dairesi'nin tarihli, sayılı raporunda,

Toplam net ağırlığı 1.950 kg (bir kilo gram dokuzyüz elli gram) olan içi boşaltılmış durumdaki iç tarafları bölmeli bitki kapsüllerinin "Haşhaş bitkisi kapsülleri" olduğu; söz konusu kapsüllerin ekstraksiyonu sonucu elde edilen ekstrede, 2.123 g (iki gram yüzyirmiüç miligram) "Morfin", 278 mg (ikiyüzyetmişsekiz miligram) "Kodein" saptandığı,

Diğer afyon alkaloidlerinin azlığından dolayı kantitatif analizlerinin yapılamadığı bildirilmektedir.

SONUÇ:

1.950 kg (bir kilo gram dokuzyüz elli gram) net ağırlığındaki üstten kesilerek açılmış ve içi boşaltılmış durumda olan, iç tarafı bölmeli bitki kapsüllerinin, ekimi izne bağlı bitkilerden olan "Haşhaş bitkisine ait kapsüller" olduğu;

İçleri boşaltılmış haldeki söz konusu kapsüllerde arta kalan miktardaki 2.123 g (iki gram yüzyirmiüç miligram) ağırlığındaki "Morfin" in TCK'un 403-6 ve 278 mg (ikiyüzyetmişsekiz miligram) "Kodein" in T.C.K./403. maddesi kapsamındaki uyuşturucu maddelerden olduğu, "Haşhaş kapsüllerinden, morfin,(TCK/403-6) ve tebain, kodein gibi T.C.K./403. maddesi kapsamındaki afyon alkaloidleri ile uyuşturucu madde kapsamına girmeyen papaverin, noskapin gibi alkalodilerin elde edildiği;

Haşhaş kapsüllerinin esrar elde edilmesinde kullanılmadığı,

Esrarın ekimi izne bağlı olan kenevir bitkisinden elde edildiği oy birliği ile mütalaa olunur.

2-Baz eroin, 6-monoasetilmorfin ve asetilkodein hakkında:

.....Devlet Güvenlik Mahkemesi Başkanlığı'nın..... tarih vesayılı yazısı ile istenmesi üzerine, aynı yer Cumhuriyet Başsavcılığı'nıntarih ve sayılı havalesi ile birlikte gönderilen hakkındaki evrak tetkik edildi.

.....Devlet Güvenlik Mahkemesinintarih,sayılı yazısında, teşekkül oluşturarak eroin ticareti yapmak suçundan sanıklar..... ve arkadaşları hakkında açılan dava nedeniyle, suça konu maddelerle ilgili olarak rapor düzenlenmesi istenmektedir.

Lyon,tarihli, Kabaradjian imzalı, orjinal dilindeki ve Türkçe'ye çevrilmiş onaylı rapor fotokopisinde; (42560g= 42.560 kg= kırkiki kilogram beşyüz altmış gram) ağırlığındaki maddenin % 57 oranında "Baz eroin", % 0.50 oranında "Monoasetilmorfin= 6-monoasetilmorfin"(6-MAM), % 4.40 oranında "Asetilkodein" içerdiği bildirilmektedir.

Net madde miktarları rapor verileri yardımıyla tarafımızca hesaplanmış ve sonuç bölümünde bildirilmiştir.

SONUÇ:

24.2592 kg (yirmidört kilogram ikiyüzellidokuz gram ikiyüz miligram) net ağırlıktaki "Baz eroin'in" TCK/403-6 maddesi kapsamındaki uyuşturucu maddelerden olduğu, 212.8 g (ikiyüzoniki gram sekiz miligram) net ağırlıktaki "6-monoasetilmorfin (6-MAM)'nin TCK/403-6 maddesi kapsamında değerlendirilmesi gerektiği (Adli Tıp Kurumu Genel Kurulu'nun 174 sayılı, 9 Kasım 1995 tarihli kararı gereği);

1.87264 kg (bir kilogram sekizyüzyetmişiki gram altıyüzkırk miligram) net ağırlığındaki "Asetilkodein'in TCK/403 maddesi kapsamındaki "kodein"den, eroin imalatı sırasında oluşması, nedeniyle TCK/403 maddesi kapsamında değerlendirilmesi gerektiği;

Aynı suça konu maddenin, içerdiği, "Papaverin", "Noscapin", "Mekonin" in uyuşturucu madde kapsamına girmediği;

Ekte gönderilmiş olan raporun ilim ve fenne uygun olduğu oy birliği ile mütaala olunur.

3-Kenevir ve esrar hakkında:

Asliye Ceza Mahkemesinin tarih ve sayılı yazısı ile istenmesi üzerine aynı yer Cumhuriyet Başsavcılığının tarih vesayılı havalesi ile gönderilen.....hakkındaki evrak tetkik edildi.

.....Asliye Ceza Mahkemesi..... tarihli yazısında, sanıkhakkında açılan dava nedeniyle suça konu maddenin uyuşturucu niteliğinde olup olmadığı ve miktarı sorulmaktadır.

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Kimyasal Tahliller İhtisas Dairesi'nin tarih, sayılı raporunda,

Toplam net ağırlığı 2.157 kg (iki kilogram yüzelliyeedi gram) olan nemli durumdaki bitkisel maddenin 1.117 kg (bir kilogram yüzonyedi gram)'nın su olduğu; 1.040 kg (bir kilogram kırk gram)'nın ise "kenevir bitkisi" olduğu; bu miktar kuru kenevir bitkisinden elemek suretiyle toplam net 587.28 g. (beşyüzseksenyeedi gram yirmisekiz santigram) ağırlığında "toz esrar elde edilebileceği;

Net ağırlığı 5 g (beş gram) olan bitki tohumlarının ekimi izne tabi "kenevir bitkisi tohumları" olduğu bildirilmektedir.

SONUÇ:

1.040 kg (bir kilogram kırk gram) net ağırlıktaki "kenevir bitkisi"nin ekimi izne bağlı bitkilerden olduğu; Bu miktar kenevir bitkisinden elenmek suretiyle elde edilen 587.28 g. (beşyüzseksenyeedi gram yirmisekiz santigram) "toz esrar" ın TCK/403. maddesi kapsamındaki uyuşturucu maddelerden olduğu; 5 g (beş gram) ağırlığındaki ekimi izne bağlı olan kenevir bitkisine ait tohumların, bünyelerinde esrar etkin maddeleri bulunmadığından uyuşturucu madde kapsamına girmediği oy birliği ile mütalaa olunur.

4-Rohipnol ve diğer benzodiazepinler hakkında:

..... Ağır Ceza Mahkemesi'nin tarih ve sayılı yazısı ile istenmesi üzerine aynı yer Cumhuriyet Başsavcılığı'nın tarih ve sayılı havalesi ile gönderilen uyuşturucu hakkındaki evrak tetkik edildi.

..... Ağır Ceza Mahkemesi'nin tarih ve sayılı yazıları ekinde Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Kimyasal Tahliller İhtisas Dairesi'nin tarih ve sayılı rapor fotokopisi gönderilerek anılan idrar raporunda tespit edilen benzodiazepin türevi maddenin piyasada ROCHE adı altında bilinen uyuşturucu hapin etken maddesi olup olmadığı sorulmaktadır.

SONUÇ:

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Kimyasal Tahliller İhtisas Dairesi'nin tarih ve sayılı raporunda adlı kişiden alındığı belirtilen idrar örneğinde saptanan 956 ng/ml(nanogram/mililitre) benzodiazepin türevi maddenin yurdumuzda satışa sunulmuş ve değişik firmalarca piyasalanan çeşitli benzodiazepin türevi ilaçlardan birinin şahıs tarafından alınmış olduğunun kanıtı olduğu,

Yurdumuzda benzodiazepin türevi ilaç üreten firmalar arasında ROCHE Müstahzarları Sanayi A.Ş. firmasının da bulunduğu, (ROCHE isminin bir müstahzar adı olmadığı) ve firmaya ait Rivotril, Mogadan, Librium, Rohipnol gibi müstahzar adları altında satılan değişik kimyasal yapıda benzodiazepin türevi ilaçların yer aldığı ve tarih ve sayılı raporumuzda da belirtildiği gibi, Rohipnol isimli Flunitrazepam etkin maddesi içeren müstahzarın kırmızı reçete ile satılabilen ve 2313 sayılı kanunla TCK/403 kapsamına alınmış olduğu, diğer benzodiazepin türevlerinin yeşil reçete ile satılabilen kontrole tabi ilaçlardan oldukları oy birliği ile mütalaa olunur.

5-Xanax hakkında:

.....Ağır Ceza Mahkemesinintarih ve..... sayılı yazısı ile istenmesi üzerine aynı yer Cumhuriyet Başsavcılığının..... tarih ve sayılı yazısı ile gönderilen evrak Kurulumuzca tetkik edildi. Sanıkta yakalanan ve müştekiye verildiği iddia edilen Xanax (Alprazolam) isimli ilacın başlı başına kişide uyutma ya da kendinden geçirme etkisi bulunup bulunmadığı, bu etkinin süresi ve verildikten ne kadar süre sonra etkisini gösterebileceği, ayrıca müştekinin alkollü olduğu dosyadaki bilgi ve belgelerden anlaşılmakla, alkol ile bu ilacın birleşmesi halinde etkisinin daha fazla olup olmayacağının ve bu ilacın ne kadar verilmesi halinde bayılma ya da uyku halinin görülebileceği hususları sorulmaktadır.

Alprazolam etkin maddesi içeren Xanax adlı ilacın başlı başına kişide uyutma, yada kendinden geçirme etkisinin bulunduğu, bu etkisinin 30 dakika içinde başlayacağı, 1-2 saatte en yüksek düzeye ulaşacağı, vücutta, 6-15 saat içinde, metabolizma ve itirah yoluyla miktarının %50 oranında azalacağı ve buna paralel olarak aynı sürede tesirinde gittikçe azalma olmasının bekleneceği, alkolle birlikte etkisinin artacağı, alınan Xanax ve alkol miktarı fazla olduğu takdirde etkinin daha erken başlayıp daha uzun süreceği, hatta solunum durmasına ve dolayısıyla ölüme yol açabileceği, tıbben Xanax kullanımı dozunun 0.25-0.50 mg olduğu, bunun üzerinde verilen miktarlarda, miktarla orantılı olarak artan derecelerde baygınlık, uyku hali görülebileceği ve zehirlenmeye yol açabileceği oy birliği ile mütalaa olunur.

6-Benzodiazepinler hakkında:

.....Ağır Ceza Mahkemesinin tarih ve sayılı yazısı ile aynı yer Cumhuriyet Başsavcılığınıntarih ve sayılı yazısı ile gönderilen hakkındaki evrak Kurulumuzca tetkik edildi.

.....Ağır Ceza Mahkemesinin gün ve sayılı yazısıyla sanıkhakkında açılan kamu davası nedeniyle Adli Tıp KurumuGrup Başkanlığının tarihli raporunda belirtilen Benzodiazepin adlı ilacın uyuşturucu, uyutucu, şuur kaybettirici etkisi olan bir ilaç olup olmadığı TCK'nun 501. maddesinde belirtilen kişide kendisini bilemeyecek veya müdafaa edemeyecek etki oluşturacak vasıfta sayılacak araçlardan sayılıp sayılamayacağı hususunda rapor düzenlenmesi istendiğinden adı geçen rapor incelenmiştir.

Adli Tıp KurumuGrup Başkanlığının tarih ve sayılı Kimyasal Tahliller İhtisas Dairesi Acil ve Klinik Toksikoloji Raporunda.....den alınan kan ve idrar örneklerinde benzodiazepin türevi bir maddenin bulunduğu bildirildiğine göre;

1- Yurdumuzda Benzodiazepin türevi çok sayıda değişik firmalarca piyasalanmış tablet, kapsül, damla, fitil ve ampül formlarında ve farklı kimyasal yapıda ilacın bulunduğu,

2- Bu benzodiazepin türevi ilaçların mutad dozlarda merkez sinir sistemini etkileyerek sakinleştirici, rahatlatıcı, uyutucu, kas gevşetici, yeterli miktarda alındıklarında derin uyku hali yaratacakları, damar yolu ile uygulananların kısa süreli genel anestezi etkilerinin bulunduğu; bunlardan flunitrazepam isimli olanın kırmızı reçete ile, diğerlerinin yeşil reçete ile satılabilen ve bağımlılık yapma potansiyelleri nedeni ile kontrole tabi ilaçlardan oldukları;

3- Ağız yoluyla kullanılan benzodiazepin türevi ilaçların da yeterli miktarda alındıklarında derin uykudan, şuur kaybı ve koma haline kadar sinir sistemini baskılayıcı etkileri olduğu; bu nedenle kullanıldıkları kişilerde kendini bilemeyecek ve müdafaa edemeyecek etki oluşturarak TCK'nun 501'nci maddesinde belirtilen vasıfta maddelerden sayılacağı oy birliği ile mütalaa olunur.

7-Rivotril hakkında:

.....Ağır Ceza Mahkemesinin tarih ve sayılı yazısı ile aynı yer Cumhuriyet Başsavcılığınıntarih ve sayılı yazısı ile gönderilen ROCHE isimli ilaç hakkındaki evrak tetkik edildi.

.....Ağır Ceza Mahkemesinin gün ve sayılı yazıları ekinde ilgili dava dosyası, aynı mahkeme Cumhuriyet Başsavcılığı aracılığı ile gönderilerek ROCHE isimli veya halk arasında bu isimle bilinen ilacın uyku verici olup olmadığı, bir bardak içinde meyve suyu ile verildiğinde içen şahısta kendini bilmeyecek veya müdafaa edemeyecek durum yaratıp yaratmadığı, mağdurun ifadesinde belirttiği şekilde ilaçlı meyve suyu içildikten sonra uyku hali ile illiyet bağı olup olmadığının tespiti konusunda rapor düzenlenmesi istendiğinden dosya içeriği incelendiğinde,

1- Müşteki.....ile sanıklar..... ve’ın emniyetteki ve savcılıktaki ifadelerine göre..... tarihinde Kütahya ilinden Balıkesir iline giden trende sanıkların müştekinin içtiği meyve suyuna Roche isimli uyuşturucu özelliği olan hapı attıktan sonra müştekinin para cüzdanını aldıkları,

2- Sanıklardan.....’ın ev arama tutanağı fotokopisinde tespit edilen eşya arasında 22 no ile kayıtlı olarak Rivotril (30) tabletlik boş hap şişesinin yer aldığı,

3- Roche isminin "Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. "olarak yurdumuzda faaliyet gösteren ilaç firmasının kısa adı olarak bütün ürünlerinde yer aldığı, Roche firmasının ürünleri arasında uyutucu ve uyuşturucu özellikte ve alınan miktara bağlı olarak kişide hafif uykuya meyil ve sakinleşme halinden bilinç kaybına ve derin uyku haline kadar değişebilen etkiler oluşturan Mogadon, Librium, Rivotril gibi müstahzarların da bulunduğu, sanıklardan.....’ın ev arama tutanağında 22 no ile kayıtlı Rivotril (30) tabletlik boş şişedeki ilacın Roche firması tarafından üretilen 2mg klonazepam etkin maddesini içerir uyku verici ve sakinlik sağlayıcı tablet şeklinde bir ilaç olduğu bilindiğine göre;

SONUÇ:

Müşteki.....’ın kanı veya idrarında olaydan sonra kimyasal analiz yapıp uyku verici etken madde aranmadığı dosya içeriğinden anlaşılmakla birlikte, sanık.....’ın ev araması sırasında bulunan Roche ilaç firmasının ürünü Rivotril isimli boş ilaç şişesindeki ilacın

müştekinin ieine katıldığı kabul edildiğı taktirde kendini bilmeyecek ve müdafaa edemeyecek durum yaratabileceğı, ancak bu durumun adli tahkikatla aydınlatılabileceğı oy birliğı ile mütalaa olunur.

Kırmızı Reçeteye Tabi Olan Uyuşturucu madde ve Müstahzarlar

Morphine HCl (Morphine HCl 0.01 G.Ampul) (Morphine HCl 0.02 G Ampul)	Ritalin Tablet
	Rohypnol Tablet
	Oxymorphone
Morphine Sulphat Müstahzarları (MST Continus Tb. 10mg.X20 Tb) (MST Continus Tb. 30mg.X14 Tb) (MST Continus Tb. 60mg.X 6 Tb) (MST Continus Tb.100mg.X4 Tb)	Hydromorphone
	Poudre D'opium
	Teinture D'opium
	Codeine
	Codeine Phosfat
Pethidin HCl Aldolan Ampul 100 Mg.	Oxycodone
	Hydrocodone
Pethidin HCl Alfentanyl (Rapifen Ampul 2 Cc) (Rapifen Ampul 10 Cc)	Dionine (Ethyl Morphine)
	Dextropropoksifen Hcl
	Diphonoxylate Hcl
	Methadone
Fentanyl (Fentanyl Ampul 2 Cc.) (Fentanyl Ampul 5 Cc.) (Fentanyl Ampul 10 Cc.)	Cocaine

Yeşil Reçeteye Tabi İlaçlar

Adumbran Tablet	Enobrin Kapsul
Akineton Ampul	Epizep Tablet
Akineton Tablet	Equnail
Algaphan	Fenekodin Şurup
Algaphan Draje	Fenekodin Tablet
Alprazolam 0,5 Mg Tablet	Frisium 10 Mg Tablet
Altecodine Tablet	Gayakodin Şurup
Anksen 5 Mg Kapsul	Halcion Tablet
Anksen 5 Mg Kapsul	Hypnomidate Ampul
Aparkan Tablet	İmovane Tablet
Arkodin Şurup	İpnozem Tablet
Arkodin Tablet	Jucodinine Draje
Asekod Tablet	Jucodine Draje
Ativan Tablet	Kadineks Tablet
Balans Draje	Klidrax Draje
Barbinal Ampul	Koden Tablet
Bellacodin Komprime	Kodibeksin Tablet
Benzokodin Tablet	Kodilin Tablet
Cafergot Pb Draje	Kodin Komprime
Calcidrine Şurup	Kodinal Tablet
Codenur Tablet	Kodipen Tablet
Codephal Tablet	Kodis Şurup
Coderpin Tablet	Kodis Tablet
Contramal 100 Supn,Sst,Am	Kodis Tablet
Contramal 50 Amp.Capa	Kodiyon Tablet
Corex Şurup	Kodulimin Tablet
Coveral Şurup	Koludin Tablet
Culminef Tablet	Lexotan 1.5 Mg Tablet
Defrol Tablet	Lexotan 3 Mg Tablet
Dephedrin Şurup	Libertin Draje

Diapam Drje	Librium Ampul
Diazem Ampul	Librium Draje
Diazem Kapsul	Librizan Tablet
Di-Co Tablet	Libroksil Tablet
Dikosan Tablet	Lizan Kapsul
Diocidin Tablet	Ludicodine Şurup
Dionidin Komprime	Ludicodine Tablet
Dolosen Kapsul	Ludionine Komprime
Dorfan Cf Kapsul	Luminal Ampul
Dormicum Amp	Luminal Tablet
Efeko Şurup	Luminaletten Tablet
Efetal Tablet	Mogadon Tablet
Ekivan Draje	Pentotal Sodyum 0.5 Gr Fl
Elibrin Draje	Peracon Damla
Etomidate-Lipuro amp.	Rivotril (Clonazepam)
	Tramadolar amp. ve caps.
	Meprol (Meprobamat)
	Nervium

Kitabın Hazırlanmasında Genel Olarak Yararlanılan Önemli Kaynaklar:

- 1-** The Merck Index, 11. edition, 1989
- 2-** Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6. edition, 1998
- 3-** Poisoning and Drug Overdose, 1999
- 4-** Handbook of poisoning, 1987
- 5-** Casarett and Doull's Toxicology, 1999

Alkolün Zamanla Orantılı Olarak Azalması

Bir kişinin zamanla orantılı olarak alkol miktarındaki düşme 370-378 numaralı sayfalarda bulunan tablolardan aşağıdaki yöntemle hesaplanabilir.

Sayfa 370'deki tablonun sol sütunundaki dakika hanesinden dakika olarak zaman bulunur ve hizasındaki rakamlardan 0.12; 0.15; 0.18 promil için olan azalmalar saptanır. Bulunan rakkamlar şahsın olay sonrası ölçülen alkol miktarına eklenir.

Örnek: Bir kişinin kazadan 12 dakika sonra ölçülen alkol miktarı 0.48 promil olsun; 12 dakikanın hizasında bulunan rakamlar 0.0240, 0.0300, 0.0360 olduklarına göre

$$0.12 \text{ promil azalmaya göre } 0.48 + 0.0240 = 0.504$$

$$0.15 \text{ promil azalmaya göre } 0.48 + 0.0300 = 0.510$$

$$0.18 \text{ promil azalmaya göre } 0.48 + 0.0360 = 0.516$$

olarak bulunur.

Sayfa 370-378'deki tabloların sol sütunun dakika hanesinden dakika, yatay satırdaki saat hanesinden saat olarak zaman bulunur ve kesiştiği hanedeki rakamlardan 0.12; 0.15; 0.18 promil için olan azalmalar saptanır. Bulunan rakkamlar şahsın olay sonrası ölçülen alkol miktarına eklenir.

Örnek: Bir kişinin kazadan 2 saat 10 dakika sonra ölçülen alkol miktarı 0.50 promil olsun; 2 saat ve 10 dakikanın kesiştiği hanede bulunan rakamlardan 0.260, 0.325, 0.390 olduklarına göre

$$0.12 \text{ promil azalmaya göre } 0.50 + 0.260 = 0.760$$

$$0.15 \text{ promil azalmaya göre } 0.50 + 0.325 = 0.825$$

$$0.18 \text{ promil azalmaya göre } 0.50 + 0.390 = 0.890$$

olarak bulunur.

Dakika	0.12 Promil	0.15 Promil	0.18 Promil
	0.0020	0.0025	0.0030
1	0.0020	0.0025	0.0030
2	0.0040	0.0050	0.0060
3	0.0060	0.0075	0.0090
4	0.0080	0.0100	0.0120
5	0.0100	0.0125	0.0150
6	0.0120	0.0150	0.0180
7	0.0140	0.0175	0.0210
8	0.0160	0.0200	0.0240
9	0.0180	0.0225	0.0270
10	0.0200	0.0250	0.0300
11	0.0220	0.0275	0.0330
12	0.0240	0.0300	0.0360
13	0.0260	0.0325	0.0390
14	0.0280	0.0350	0.0420
15	0.0300	0.0375	0.0450
16	0.0320	0.0400	0.0480
17	0.0340	0.0425	0.0510
18	0.0360	0.0450	0.0540
19	0.0380	0.0475	0.0570
20	0.0400	0.0500	0.0600
21	0.0420	0.0525	0.0630
22	0.0440	0.0550	0.0660
23	0.0460	0.0575	0.0690
24	0.0480	0.0600	0.0720
25	0.0500	0.0625	0.0750
26	0.0520	0.0650	0.0780
27	0.0540	0.0675	0.0810
28	0.0560	0.0700	0.0840
29	0.0580	0.0725	0.0870
30	0.0600	0.0750	0.0900

Dakika	0.12 Promil	0.15 Promil	0.18 Promil
	0.0020	0.0025	0.0030
31	0.0620	0.0775	0.0930
32	0.0640	0.0800	0.0960
33	0.0660	0.0825	0.0990
34	0.0680	0.0850	0.1020
35	0.0700	0.0875	0.1050
36	0.0720	0.0900	0.1080
37	0.0740	0.0925	0.1110
38	0.0760	0.0950	0.1140
39	0.0780	0.0975	0.1170
40	0.0800	0.1000	0.1200
41	0.0820	0.1025	0.1230
42	0.0840	0.1050	0.1260
43	0.0860	0.1075	0.1290
44	0.0880	0.1100	0.1320
45	0.0900	0.1125	0.1350
46	0.0920	0.1150	0.1380
47	0.0940	0.1175	0.1410
48	0.0960	0.1200	0.1440
49	0.0980	0.1225	0.1470
50	0.1000	0.1250	0.1500
51	0.1020	0.1275	0.1530
52	0.1040	0.1300	0.1560
53	0.1060	0.1325	0.1590
54	0.1080	0.1350	0.1620
55	0.1100	0.1375	0.1650
56	0.1120	0.1400	0.1680
57	0.1140	0.1425	0.1710
58	0.1160	0.1450	0.1740
59	0.1180	0.1475	0.1770
60	0.1200	0.1500	0.1800

Dakika (0.002 P)	S A A T (0.12 promil)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0.120	0.240	0.360	0.480	0.600	0.720	0.840	0.960	1.080	1.200
1	0.122	0.242	0.362	0.482	0.602	0.722	0.842	0.962	1.082	1.202
2	0.124	0.244	0.364	0.484	0.604	0.724	0.844	0.964	1.084	1.204
3	0.126	0.246	0.366	0.486	0.606	0.726	0.846	0.966	1.086	1.206
4	0.128	0.248	0.368	0.488	0.608	0.728	0.848	0.968	1.088	1.208
5	0.130	0.250	0.370	0.490	0.610	0.730	0.850	0.970	1.090	1.210
6	0.132	0.252	0.372	0.492	0.612	0.732	0.852	0.972	1.092	1.212
7	0.134	0.254	0.374	0.494	0.614	0.734	0.854	0.974	1.094	1.214
8	0.136	0.256	0.376	0.496	0.616	0.736	0.856	0.976	1.096	1.216
9	0.138	0.258	0.378	0.498	0.618	0.738	0.858	0.978	1.098	1.218
10	0.140	0.260	0.380	0.500	0.620	0.740	0.860	0.980	1.100	1.220
11	0.142	0.262	0.382	0.502	0.622	0.742	0.862	0.982	1.102	1.222
12	0.144	0.264	0.384	0.504	0.624	0.744	0.864	0.984	1.104	1.224
13	0.146	0.266	0.386	0.506	0.626	0.746	0.866	0.986	1.106	1.226
14	0.148	0.268	0.388	0.508	0.628	0.748	0.868	0.988	1.108	1.228
15	0.150	0.270	0.390	0.510	0.630	0.750	0.870	0.990	1.110	1.230
16	0.152	0.272	0.392	0.512	0.632	0.752	0.872	0.992	1.112	1.232
17	0.154	0.274	0.394	0.514	0.634	0.754	0.874	0.994	1.114	1.234
18	0.156	0.276	0.396	0.516	0.636	0.756	0.876	0.996	1.116	1.236
19	0.158	0.278	0.398	0.518	0.638	0.758	0.878	0.998	1.118	1.238
20	0.160	0.280	0.400	0.520	0.640	0.760	0.880	1.000	1.120	1.240
21	0.162	0.282	0.402	0.522	0.642	0.762	0.882	1.002	1.122	1.242
22	0.164	0.284	0.404	0.524	0.644	0.764	0.884	1.004	1.124	1.244
23	0.166	0.286	0.406	0.526	0.646	0.766	0.886	1.006	1.126	1.246
24	0.168	0.288	0.408	0.528	0.648	0.768	0.888	1.008	1.128	1.248
25	0.170	0.290	0.410	0.530	0.650	0.770	0.890	1.010	1.130	1.250
26	0.172	0.292	0.412	0.532	0.652	0.772	0.892	1.012	1.132	1.252
27	0.174	0.294	0.414	0.534	0.654	0.774	0.894	1.014	1.134	1.254
28	0.176	0.296	0.416	0.536	0.656	0.776	0.896	1.016	1.136	1.256
29	0.178	0.298	0.418	0.538	0.658	0.778	0.898	1.018	1.138	1.258

Dakika (0.002 P)	S A A T (0.12 promil)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0										
30	0.180	0.300	0.420	0.540	0.660	0.780	0.900	0.1020	1.140	1.260
31	0.182	0.302	0.422	0.542	0.662	0.782	0.902	0.1022	1.142	1.262
32	0.184	0.304	0.424	0.544	0.664	0.784	0.904	0.1024	1.144	1.264
33	0.186	0.306	0.426	0.546	0.666	0.786	0.906	0.1026	1.146	1.266
34	0.188	0.308	0.428	0.548	0.668	0.788	0.908	0.1028	1.148	1.268
35	0.190	0.310	0.430	0.550	0.670	0.790	0.910	0.1030	1.150	1.270
36	0.192	0.312	0.432	0.552	0.672	0.792	0.912	0.1032	1.152	1.272
37	0.194	0.314	0.434	0.554	0.674	0.794	0.914	0.1034	1.154	1.274
38	0.196	0.316	0.436	0.556	0.676	0.796	0.916	0.1036	1.156	1.276
39	0.198	0.318	0.438	0.558	0.678	0.798	0.918	0.1038	1.158	1.278
40	0.200	0.320	0.440	0.560	0.680	0.800	0.920	0.1040	1.160	1.280
41	0.202	0.322	0.442	0.562	0.682	0.802	0.922	0.1042	1.162	1.282
42	0.204	0.324	0.444	0.564	0.684	0.804	0.924	0.1044	1.164	1.284
43	0.206	0.326	0.446	0.566	0.686	0.806	0.926	0.1046	1.166	1.286
44	0.208	0.328	0.448	0.568	0.688	0.808	0.928	0.1048	1.168	1.288
45	0.210	0.330	0.450	0.570	0.690	0.810	0.930	0.1050	1.170	1.290
46	0.212	0.332	0.452	0.572	0.692	0.812	0.932	0.1052	1.172	1.292
47	0.214	0.334	0.454	0.574	0.694	0.814	0.934	0.1054	1.174	1.294
48	0.216	0.336	0.456	0.576	0.696	0.816	0.936	0.1056	1.176	1.296
49	0.218	0.338	0.458	0.578	0.698	0.818	0.938	0.1058	1.178	1.298
50	0.220	0.340	0.460	0.580	0.700	0.820	0.940	0.1060	1.180	1.300
51	0.222	0.342	0.462	0.582	0.702	0.822	0.942	0.1062	1.182	1.302
52	0.224	0.344	0.464	0.584	0.704	0.824	0.944	0.1064	1.184	1.304
53	0.226	0.346	0.466	0.586	0.706	0.826	0.946	0.1066	1.186	1.306
54	0.228	0.348	0.468	0.588	0.708	0.828	0.948	0.1068	1.188	1.308
55	0.230	0.350	0.470	0.590	0.710	0.830	0.950	0.1070	1.190	1.310
56	0.232	0.352	0.472	0.592	0.712	0.832	0.952	0.1072	1.192	1.312
57	0.234	0.354	0.474	0.594	0.714	0.834	0.954	0.1074	1.194	1.314
58	0.236	0.356	0.476	0.596	0.716	0.836	0.956	0.1076	1.196	1.316
59	0.238	0.358	0.478	0.598	0.718	0.838	0.958	0.1078	1.198	1.318

Dakika (0.0025 P)	S A A T (0.15 promil)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0.1500	0.3000	0.4500	0.6000	0.7500	0.9000	0.10500	0.13500	0.13500	0.15000
1	0.1525	0.3025	0.4525	0.6025	0.7525	0.9025	0.10525	0.13525	0.13525	0.15025
2	0.1550	0.3050	0.4550	0.6050	0.7550	0.9050	0.10550	0.13550	0.13550	0.15050
3	0.1575	0.3075	0.4575	0.6075	0.7575	0.9075	0.10575	0.13575	0.13575	0.15075
4	0.1600	0.3100	0.4600	0.6100	0.7600	0.9100	0.10600	0.13600	0.13600	0.15100
5	0.1625	0.3125	0.4625	0.6125	0.7625	0.9125	0.10625	0.13625	0.13625	0.15125
6	0.1650	0.3150	0.4650	0.6150	0.7650	0.9150	0.10650	0.13650	0.13650	0.15150
7	0.1675	0.3175	0.4675	0.6175	0.7675	0.9175	0.10675	0.13675	0.13675	0.15175
8	0.1700	0.3200	0.4700	0.6200	0.7700	0.9200	0.10700	0.13700	0.13700	0.15200
9	0.1725	0.3225	0.4725	0.6225	0.7725	0.9225	0.10725	0.13725	0.13725	0.15225
10	0.1750	0.3250	0.4750	0.6250	0.7750	0.9250	0.10750	0.13750	0.13750	0.15250
11	0.1775	0.3275	0.4775	0.6275	0.7775	0.9275	0.10775	0.13775	0.13775	0.15275
12	0.1800	0.3300	0.4800	0.6300	0.7800	0.9300	0.10800	0.13800	0.13800	0.15300
13	0.1825	0.3325	0.4825	0.6325	0.7825	0.9325	0.10825	0.13825	0.13825	0.15325
14	0.1850	0.3350	0.4850	0.6350	0.7850	0.9350	0.10850	0.13850	0.13850	0.15350
15	0.1875	0.3375	0.4875	0.6375	0.7875	0.9375	0.10875	0.13875	0.13875	0.15375
16	0.1900	0.3400	0.4900	0.6400	0.7900	0.9400	0.10900	0.13900	0.13900	0.15400
17	0.1925	0.3425	0.4925	0.6425	0.7925	0.9425	0.10925	0.13925	0.13925	0.15425
18	0.1950	0.3450	0.4950	0.6450	0.7950	0.9450	0.10950	0.13950	0.13950	0.15450
19	0.1975	0.3475	0.4975	0.6475	0.7975	0.9475	0.10975	0.13975	0.13975	0.15475
20	0.2000	0.3500	0.5000	0.6500	0.8000	0.9500	0.11000	0.14000	0.14000	0.15500
21	0.2025	0.3525	0.5025	0.6525	0.8025	0.9525	0.11025	0.14025	0.14025	0.15525
22	0.2050	0.3550	0.5050	0.6550	0.8050	0.9550	0.11050	0.14050	0.14050	0.15550
23	0.2075	0.3575	0.5075	0.6575	0.8075	0.9575	0.11075	0.14075	0.14075	0.15575
24	0.2100	0.3600	0.5100	0.6600	0.8100	0.9600	0.11100	0.14100	0.14100	0.15600
25	0.2125	0.3625	0.5125	0.6625	0.8125	0.9625	0.11125	0.14125	0.14125	0.15625
26	0.2150	0.3650	0.5150	0.6650	0.8150	0.9650	0.11150	0.14150	0.14150	0.15650
27	0.2175	0.3675	0.5175	0.6675	0.8175	0.9675	0.11175	0.14175	0.14175	0.15675
28	0.2200	0.3700	0.5200	0.6700	0.8200	0.9700	0.11200	0.14200	0.14200	0.15700
29	0.2225	0.3725	0.5225	0.6725	0.8225	0.9725	0.11225	0.14225	0.14225	0.15725

Dakika (0.0025 P)	S A A T (0.15 promil)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0										
30	0.2250	0.3750	0.5250	0.6750	0.8250	0.9750	0.11250	0.12750	0.14250	0.15750
31	0.2275	0.3775	0.5275	0.6775	0.8275	0.9775	0.11275	0.12775	0.14275	0.15775
32	0.2300	0.3800	0.5300	0.6800	0.8300	0.9800	0.11300	0.12800	0.14300	0.15800
33	0.2325	0.3825	0.5325	0.6825	0.8325	0.9825	0.11325	0.12825	0.14325	0.15825
34	0.2350	0.3850	0.5350	0.6850	0.8350	0.9850	0.11350	0.12850	0.14350	0.15850
35	0.2375	0.3875	0.5375	0.6875	0.8375	0.9875	0.11375	0.12875	0.14375	0.15875
36	0.2400	0.3900	0.5400	0.6900	0.8400	0.9900	0.11400	0.12900	0.14400	0.15900
37	0.2425	0.3925	0.5425	0.6925	0.8425	0.9925	0.11425	0.12925	0.14425	0.15925
38	0.2450	0.3950	0.5450	0.6950	0.8450	0.9950	0.11450	0.12950	0.14450	0.15950
39	0.2475	0.3975	0.5475	0.6975	0.8475	0.9975	0.11475	0.12975	0.14475	0.15975
40	0.2500	0.4000	0.5500	0.7000	0.8500	1.0000	0.11500	0.13000	0.14500	0.16000
41	0.2525	0.4025	0.5525	0.7025	0.8525	1.0025	0.11525	0.13025	0.14525	0.16025
42	0.2550	0.4050	0.5550	0.7050	0.8550	1.0050	0.11550	0.13050	0.14550	0.16050
43	0.2575	0.4075	0.5575	0.7075	0.8575	1.0075	0.11575	0.13075	0.14575	0.16075
44	0.2600	0.4100	0.5600	0.7100	0.8600	1.0100	0.11600	0.13100	0.14600	0.16100
45	0.2625	0.4125	0.5625	0.7125	0.8625	1.0125	0.11625	0.13125	0.14625	0.16125
46	0.2650	0.4150	0.5650	0.7150	0.8650	1.0150	0.11650	0.13150	0.14650	0.16150
47	0.2675	0.4175	0.5675	0.7175	0.8675	1.0175	0.11675	0.13175	0.14675	0.16175
48	0.2700	0.4200	0.5700	0.7200	0.8700	1.0200	0.11700	0.13200	0.14700	0.16200
49	0.2725	0.4225	0.5725	0.7225	0.8725	1.0225	0.11725	0.13225	0.14725	0.16225
50	0.2750	0.4250	0.5750	0.7250	0.8750	1.0250	0.11750	0.13250	0.14750	0.16250
51	0.2775	0.4275	0.5775	0.7275	0.8775	1.0275	0.11775	0.13275	0.14775	0.16275
52	0.2800	0.4300	0.5800	0.7300	0.8800	1.0300	0.11800	0.13300	0.14800	0.16300
53	0.2825	0.4325	0.5825	0.7325	0.8825	1.0325	0.11825	0.13325	0.14825	0.16325
54	0.2850	0.4350	0.5850	0.7350	0.8850	1.0350	0.11850	0.13350	0.14850	0.16350
55	0.2875	0.4375	0.5875	0.7375	0.8875	1.0375	0.11875	0.13375	0.14875	0.16375
56	0.2900	0.4400	0.5900	0.7400	0.8900	1.0400	0.11900	0.13400	0.14900	0.16400
57	0.2925	0.4425	0.5925	0.7425	0.8925	1.0425	0.11925	0.13425	0.14925	0.16425
58	0.2950	0.4450	0.5950	0.7450	0.8950	1.0450	0.11950	0.13450	0.14950	0.16450
59	0.2975	0.4475	0.5975	0.7475	0.8975	1.0475	0.11975	0.13475	0.14975	0.16475

Dakika (0.0030 P)	S A A T (0.18 promil)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	0.1800	0.3600	0.5400	0.7200	0.9000	0.10800	0.12600	0.14400	0.16200	0.18000
1	0.1830	0.3630	0.5430	0.7230	0.9030	0.10830	0.12630	0.14430	0.16230	0.18030
2	0.1860	0.3660	0.5460	0.7260	0.9060	0.10860	0.12660	0.14460	0.16260	0.18060
3	0.1890	0.3690	0.5490	0.7290	0.9090	0.10890	0.12690	0.14490	0.16290	0.18090
4	0.1920	0.3720	0.5520	0.7320	0.9120	0.10920	0.12720	0.14520	0.16320	0.18120
5	0.1950	0.3750	0.5550	0.7350	0.9150	0.10950	0.12750	0.14550	0.16350	0.18150
6	0.1980	0.3780	0.5580	0.7380	0.9180	0.10980	0.12780	0.14580	0.16380	0.18180
7	0.2010	0.3810	0.5610	0.7410	0.9210	0.11010	0.12810	0.14610	0.16410	0.18210
8	0.2040	0.3840	0.5640	0.7440	0.9240	0.11040	0.12840	0.14640	0.16440	0.18240
9	0.2070	0.3870	0.5670	0.7470	0.9270	0.11070	0.12870	0.14670	0.16470	0.18270
10	0.2100	0.3900	0.5700	0.7500	0.9300	0.11100	0.12900	0.14700	0.16500	0.18300
11	0.2130	0.3930	0.5730	0.7530	0.9330	0.11130	0.12930	0.14730	0.16530	0.18330
12	0.2160	0.3960	0.5760	0.7560	0.9360	0.11160	0.12960	0.14760	0.16560	0.18360
13	0.2190	0.3990	0.5790	0.7590	0.9390	0.11190	0.12990	0.14790	0.16590	0.18390
14	0.2220	0.4020	0.5820	0.7620	0.9420	0.11220	0.13020	0.14820	0.16620	0.18420
15	0.2250	0.4050	0.5850	0.7650	0.9450	0.11250	0.13050	0.14850	0.16650	0.18450
16	0.2280	0.4080	0.5880	0.7680	0.9480	0.11280	0.13080	0.14880	0.16680	0.18480
17	0.2310	0.4110	0.5910	0.7710	0.9510	0.11310	0.13110	0.14910	0.16710	0.18510
18	0.2340	0.4140	0.5940	0.7740	0.9540	0.11340	0.13140	0.14940	0.16740	0.18540
19	0.2370	0.4170	0.5970	0.7770	0.9570	0.11370	0.13170	0.14970	0.16770	0.18570
20	0.2400	0.4200	0.6000	0.7800	0.9600	0.11400	0.13200	0.15000	0.16800	0.18600
21	0.2430	0.4230	0.6030	0.7830	0.9630	0.11430	0.13230	0.15030	0.16830	0.18630
22	0.2460	0.4260	0.6060	0.7860	0.9660	0.11460	0.13260	0.15060	0.16860	0.18660
23	0.2490	0.4290	0.6090	0.7890	0.9690	0.11490	0.13290	0.15090	0.16890	0.18690
24	0.2520	0.4320	0.6120	0.7920	0.9720	0.11520	0.13320	0.15120	0.16920	0.18720
25	0.2550	0.4350	0.6150	0.7950	0.9750	0.11550	0.13350	0.15150	0.16950	0.18750
26	0.2580	0.4380	0.6180	0.7980	0.9780	0.11580	0.13380	0.15180	0.16980	0.18780
27	0.2610	0.4410	0.6210	0.8010	0.9810	0.11610	0.13410	0.15210	0.17010	0.18810
28	0.2640	0.4440	0.6240	0.8040	0.9840	0.11640	0.13440	0.15240	0.17040	0.18840
29	0.2670	0.4470	0.6270	0.8070	0.9870	0.11670	0.13470	0.15270	0.17070	0.18870

Dakika (0.0030 P)	S A A T (0.18 promil)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0										
32	0.2760	0.4560	0.6360	0.8160	0.9960	0.11760	0.13560	0.15360	0.17160	0.18960
33	0.2790	0.4590	0.6390	0.8190	0.9990	0.11790	0.13590	0.15390	0.17190	0.19090
34	0.2820	0.4620	0.6420	0.8220	0.10020	0.11820	0.13620	0.15420	0.17220	0.19020
35	0.2850	0.4650	0.6450	0.8250	0.10050	0.11850	0.13650	0.15450	0.17250	0.19050
36	0.2880	0.4680	0.6480	0.8280	0.10080	0.11880	0.13680	0.15480	0.17280	0.19080
37	0.2910	0.4710	0.6510	0.8310	0.10110	0.11910	0.13710	0.15510	0.18310	0.19110
38	0.2940	0.4740	0.6540	0.8340	0.10140	0.11940	0.13740	0.15540	0.17340	0.19140
39	0.2970	0.4770	0.6570	0.8370	0.10170	0.11970	0.13770	0.15570	0.17370	0.19170
40	0.3000	0.4800	0.6600	0.8400	0.10200	0.12000	0.13800	0.15600	0.17400	0.19200
41	0.3030	0.4830	0.6630	0.8430	0.10230	0.12030	0.13830	0.15630	0.17430	0.19230
42	0.3060	0.4860	0.6660	0.8460	0.10260	0.12060	0.13860	0.15660	0.17460	0.19360
43	0.3090	0.4890	0.6690	0.8490	0.10290	0.12090	0.13890	0.15690	0.17490	0.19390
44	0.3120	0.4920	0.6720	0.8520	0.10320	0.12120	0.13920	0.15720	0.17520	0.19320
45	0.3150	0.4950	0.6750	0.8550	0.10350	0.12150	0.13950	0.15750	0.17550	0.19350
46	0.3180	0.4980	0.6780	0.8580	0.10380	0.12180	0.13980	0.15780	0.17580	0.19380
47	0.3210	0.5010	0.6810	0.8610	0.10410	0.12210	0.14010	0.15810	0.17610	0.19410
48	0.3240	0.5040	0.6840	0.8640	0.10440	0.12240	0.14040	0.15840	0.17640	0.19440
49	0.3270	0.5070	0.6870	0.8670	0.10470	0.12270	0.14070	0.15870	0.17670	0.19470
50	0.3300	0.5100	0.6900	0.8700	0.10500	0.12300	0.14100	0.15900	0.17700	0.19500
51	0.3330	0.5130	0.6930	0.8730	0.10530	0.12330	0.14130	0.15930	0.17730	0.19530
52	0.3360	0.5160	0.6960	0.8760	0.10560	0.12360	0.14160	0.15960	0.17760	0.19560
53	0.3390	0.5190	0.6990	0.8790	0.10590	0.12390	0.14190	0.15990	0.17790	0.19590
54	0.3420	0.5220	0.7020	0.8820	0.10620	0.12420	0.14220	0.16020	0.17820	0.19620
55	0.3450	0.5250	0.7050	0.8850	0.10650	0.12450	0.14250	0.16050	0.17850	0.19650
56	0.3480	0.5280	0.7080	0.8880	0.10680	0.12480	0.14280	0.16080	0.17880	0.19680
57	0.3510	0.5310	0.7110	0.8910	0.10710	0.12510	0.14310	0.16110	0.17910	0.19710
58	0.3540	0.5340	0.7140	0.8940	0.10740	0.12540	0.14340	0.16140	0.17940	0.19740
59	0.3570	0.5370	0.7170	0.8970	0.10770	0.12570	0.14370	0.16170	0.17970	0.19770