

İLAÇLARDA TOKSİSİTE TAYİNİ I. AKUT TOKSİSİTE

Kemal Ozan*

Farmakolojide, bir ilâcın canlı bir organizma üzerinde meydana getirdiği zararlı tesirlerin tümüne "toksisite" denir. Bir maddenin toksisite'sinin incelenmesi, farmakolojide yapılacak bütün araştırmaların temelini ve başlangıcını teşkil eder. Zaten, farmakolojik etki ile toksik etki, birbirleriyle çeşitli yönlerden ilgili olup, toksik etki, farmakolojik etkiye sebep olan miktarın artırılması neticesi görülen mübalağalı bir farmakolojik reaksiyondur denebilir⁽¹⁾.

Toksisite incelenmesi, bir ilâcın rezorbsiyon ve eleminasyon özelliklerini, tesir mekanizmasını, hatta bazı hallerde ilâcın zarara uğrattığı organların bile tesbit edilmesini mümkün kılar. Keza, toksisite tayini, bir ilâcın ilâç olarak kabul edilip edilmemesini de tayin eder. Aynı şekilde toksisite tayini, herhangi bir madde, ilâç olarak kabul edildiği takdirde, tedavi amacıyla verilecek dozlarının tayin edilmesinde de, bir hareket noktası ve mukayese kaynağı teşkil eder.

Şunu da belirtmek yerinde olur: Tradisyonel bir veteriner hekimlikte, bu deneylerin bazıları belki faydasız görülebilir. Keza, veteriner hekimlikte, birinci plânda ekonomik olmak zorunlu olduğundan, toksisite tayininde uzun süre devam edecek tedavilere yer verilmesi gibi bir sakıncayla karşılaşmış oluruz. Oysa, modern veteriner hekimlik, ilâç adı altında, gelişme ve verim artırıcı veya hastalıklardan koruyucu veya tedavi edici maksatla kullanılması git gide artan antibiyotik, hormon, vitamin ve antiparaziter v.s. gibi maddelerin herhangi bir tehlike doğurup doğurmayacağı sorununun araştırılması gereğini ortaya çıkarmış bulunmaktadır⁽²⁾. Zira etli yenilen hayvanlarda, ilâç şirketlerince işaret edilen dozlarda kullanılan bazı ilâçların, tedaviden

* A. Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Doçenti.

haftalarca sonra bile, verildikleri hayvanlarda etkilerini devam ettirdiklerine dair bir çok gözlem vardır⁽³⁾. Şu halde, yetiştiricilikte kullanılan kimyasal maddelerin sekonder olarak insan beslenmesine intikal edebilmesi, en önemli protein kaynaklarımızdan biri olan hayvansal gıdaların, beklenmedik bir kirlenmeden korunması için veteriner hekimlikte kullanılacak ilaçlarda toksisite tayini yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Akut Toksikite:

Akut toksisite tayini, belli koşullarda, bir defa verilmekle ölüme sebep olan ilaç miktarının bulunmasından ibarettir^(2,3).

Akut toksisite iki şekilde ölçülür:

1. *Letal Doz* 50 (LD₅₀): Akut toksisite'nin en çok kullanılan ölçüsü LD₅₀ dir. Letal doz 50, belli koşullarda bir gruptaki hayvanların % 50 sini öldürebilen ilaç miktarı olup, mg/kg olarak ifade edilir.

2. *En küçük Öldürücü Doz*: Bir hayvanı öldürebilen en az ilaç miktarıdır.

Akut toksite'ye etkiyen faktörler:

1. *Hayvan nev'i*: Bir ilacın belli bir hayvan nev'i için toksisitesi, büyük ölçüde bu hayvan'ın dokularında, özellikle karaciğerinde metabolize olma tarzına bağlıdır. Zira, bu metabolize olma tarzı, nev'e göre dikkati çekecek derecede farklılıklar gösterebilmektedir. Örnek olarak, tavşanların atropine, ratların histamine dayanıklılığı ve kedilerin sentetik östrojenlere, kobayların penisiline, tavukların organik fosforlu enzektisidlere karşı aşırı derecedeki duyarlılığı zikredilebilir^(2,3).

Nev'e bağlı duyarlılıktan ileri gelebilecek yanımlardan kaçınılması maksadiyle, toksisite tayininde birden fazla nev'iden hayvan kullanılması gerekir. Sağladığı kolaylık sebebiyle, öncelikle kemiriciler (fare, rat, kobay, tavşan) kullanılır. Şüpheli bir durumla karşılaşıldığı hallerde, insana benzer biyolojik davranışlar gösteren hayvanlar (kedi, köpek, özellikle maymun) seçilerek deneyler tamamlanır.

2. *Hayvanların kondisyonu ve sayısı*: Toksikite tayininde kullanılan metod ve hayvan nev'i ne olursa olsun, aşağıdaki hususların kesinlikle tesbiti zorunludur:

Hayvanların yaşı ve ağırlığı: Duruma göre genç veya ergin hayvanlar üzerinde denemelerin yapılması gerekir.

Cinsiyet: Gebe olan dişiler denemelerde kullanılmamalıdır. Guruplar mümkün olduğu nisbette, % 50 erkek, % 50 dişi fertlerden teşkil edilmelidir.

Hayvan sayısı: Her doz için deneyler, küçük hayvanlarda (fare, rat, kobay, hamster, kurbağa) onarlık guruplar; diğer hayvanlarda ise (tavşan, kedi, köpek, maymun) beşerlik guruplar üzerinde yapılır.

3. Deney Koşulları:

Dış ortamla ilgili koşullar: Deneylerin yapıldığı yer, tarih, ortamın ısı derecesi ve rutubeti tesbit edilmelidir.

İlâçla ilgili koşullar: Eritkenin tabiatı, suspansiyonun hazırlanışı, ilâç yoğunluğu ve pH gibi özellikler kaydedilmelidir.

İlaçların verilme yolları ile ilgili koşullar: İlâç hangi yol ile verilmişse bu yol işaret edilmelidir. Farmakolojik incelemeler için en az iki ayrı yolla ilâç verilmek suretiyle denemeler yapılmalıdır. Vena içi yol kullanıldığında, enjeksiyonun yapıldığı vena, ilâcın verilme hızı, verilen miktar işaret edilmelidir. Farelere vena içi verilecek ilâç hacmi, 0,5 ilâ 0,6 ml'den fazla olmamalı ve bu hacim de, 10 saniyede 0,2 ml verilecek şekilde şırınga edilmelidir. İlâç, derialtı veya kas içi yolla verildiği takdirde, enjeksiyonun yapıldığı bölge kaydedilmelidir.

Hayvanla ilgili koşullar: Hayvanlara verilen gıdaların tabiatı tesbit edilmelidir. İlâçların ağız yolu ile verileceği hallerde, hayvanlar bir gün evvelinden aç bırakılmalı, fakat istediği kadar su içebilmeleri sağlanmalıdır. İlâçların öldürücü dozlarının verilmesini müteakip gözlenen semptomlar işaret edilmeli ve hayvanın ilâç verilmesinden ne kadar zaman sonra öldüğü kaydedilmelidir.

Letal Doz 50'nin Tayini:

Genellikle onar hayvanlık guruplar teşkil edilir. Tatbik edilecek ilâç dozları tesbit edilir. Ölümün meydana gelmesi için 48 ilâ 72 saatlik bir bekleme süresi uygulanması daha yerinde olur. Zira, çok kısa bekleme sürelerinde (meselâ 24 saat), bazan geç meydana çıkan bir toksisitenin gözden kaçma ihtimali vardır. Aksine, daha uzun bekleme sürelerinde ise, ilâcın etkisine bağlı olmıyan ölümlerin ilâca atfedilmesi gibi bir yanlışlığa yol açmış olabiliriz. Bu şekilde, deney koşulları kesinlikle standartlandırılmış bir DL_{50} tayininden elde edilen netice, tıpkı fiziksel veya kimyasal bir özellik gibi, analitik bir kriter olarak kullanılabilir.

Genellikle, LD_{50} tayini için yapılan deneylerin ekserisinde hayvanlar tam % 50 lik bir oran dahilinde ölmezler. Bu sebeple deneyler-

den elde edilen neticelerden LD_{50} nin hesaplanması gerekir. LD_{50} nin hesaplanması için bir çok metot ileri sürülmüşse de, daha iyi anlaşılabilirliği bakımından, Trevan tarafından kullanılan bir hesaplanma tarzını örnek olarak alalım⁽⁶⁾.

Farelerde, vena içi yolla, kokain klorhidrat'ın akut toksisitesini tayin etmek için yapılan deneylerden elde edilen neticeler tablo: 1 de gösterilmiştir.

TABLO I.

Farelerde vena içi yolla, kokain klorhidrat'ın akut toksisitesinin tayini (dozlar mg/20 g. olarak gösterilmiştir).

Gruplar	Dozlar	Ölüm %
A	0.3	0
B	0.4	16
C	0.5	56
D	0.6	76
E	0.7	95
F	0.8	100

Bu neticeler, X ekseninde dozlar ve Y ekseninde ölüm yüzdeleri işaretlenerek, bir grafik kâğıdı üzerinde gösterilecek olursa, karakteristik bir sigmoid eğri elde edilir (şekil: 1).

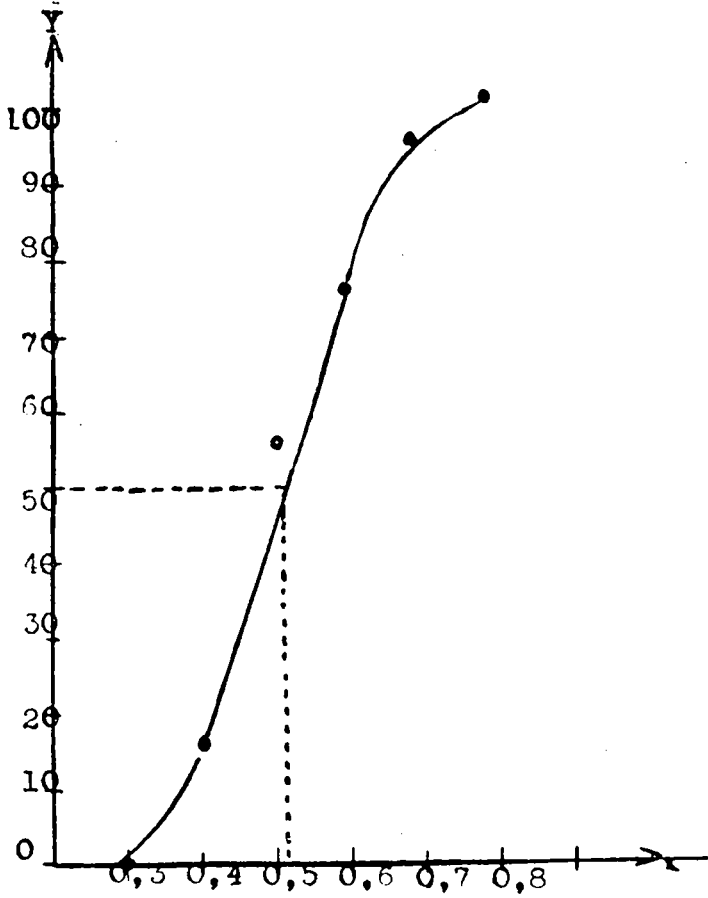
Bu grafikten basit bir tarzda LD_{50} nin hesaplanması, Y eksenindeki % 50 ölüme isabet eden dozun X ekseninde işaretlenmesinden ibarettir. Örneğin: şekil 1 de $LD_{50} = 0,510$ mg/20 g.dır.

LD_{50} nin ikinci bir hesaplanma tarzı da, Behrens ve Karber⁽¹⁾ tarafından ortaya konmuştur. Bu metoda göre:

TABLO II.

Behrens ve Karber' metoduna göre LD_{50} nin tayini.

Dozlar	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8
Ölüm	0	16	56	76	95	100
n	100	100	100	100	100	100
a	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
b	$\frac{0+16}{2}$	$\frac{16+56}{2}$	$\frac{56+76}{2}$	$\frac{76+95}{2}$	$\frac{95+100}{2}$	
ab	0.8	3.6	6.6	8.55	9.75	



Şekil 1. LD₅₀ grafiksel olarak tayini.

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{E(ab)}{n} \text{ dir}^*.$$

Örnek olarak, tablo: 1 de verilen neticelerden, bu metoda göre LD₅₀ yi hesaplayalım (Tablo II):

Bulunan neticeler, yukarıdaki formülde yerine konularak, LD₅₀ bulunur:

$$LD_{50} = 0,8 - \frac{0,8+3,6+6,6+8,55+9,75}{100} = 0,507 \text{ mg/20 g.}$$

(*): n her grupta bulunan hayvan sayısı; a: birbirini takip eden iki doz arasındaki fark; b: birbirini takip eden iki dozdan ileri gelen ölümlerin aritmetik ortalaması.

En Küçük Öldürücü Dozun Tayini:

En küçük öldürücü dozun tayini vena içi devamlı perfüzyon tarzında yapılır. Dijitalik ilaçların aktivitesinin tayini için kullanılan Knaffl-Lenz⁽⁴⁾ tekniği, bu bakımdan en iyi bir örnek teşkil eder.

En küçük öldürücü doz, letal doz 50 gibi karakteristik bir değer teşkil etmez. Sadece spesifik bir toksisitenin değerlendirilmesine yarar.

Literatür

- 1 - **Behrens, N., Karber, C.** (1935): *Wie sind reihenversuche für biologische auswertungen am zweckmassigsten anzuordnen.* Arch. exp. Path. Pharmak., 1935, 177, 379.
- 2 - **Cheymol, J., Boissier, J. R., Lechat, P.** (1961): *Principes de l'étude de la toxicité d'un médicament nouveau.* Thérapie, XVI, 326-340.
- 3 - **Cheymol, J., Sabourdy, M., Beauvallet, M., Portet, R., Tuffrau, H.** (1964): *Variation de la toxicité dans une espèce animale selon la souche.* Thérapie, XIX, 323-343.
- 4 - **Knaffl - Lenz, E.** (1926): *The physiological assay of preparations of Digitalis.* J. Pharmacol. exp. Ther., 29, 407.
- 5 - **Plume, C.** (1970): *L'étude pharmacologique des toxicités.* Ann. Méd. Vét. 114, 481-490.
- 6 - **Trevan J. W. cité par Schlossmann, H.** (1935): *Abderhalden's handbuch der biologischen arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 7B,* p. 1716, Urban u. Schwarzenberg, Berlin.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 28.12.1971 günü gelmiştir.