8. Fejezet: TOXIKUS HIPOXIÁK

A. A HIPOXIÁK TÍPUSAI 1. Artériás (anoxiás) hipoxia. 2. Anémiás hipoxia. 3. Stagnáló (hipokinetikus) hipoxia. 4. Hisztotoxikus hipoxia.

B. A HEMOGLOBIN – Tetramer szerkezet. A monomerek kooperativitása az O_2 kötésben és O_2 leadásban.

C. SZÉN-MONOXID MÉRGEZÉS

1. Jelentősége 2. A CO mérgezés mechanizmusa – fő és járulékos mechanizmusok.
3. A CO mérgezés forrása: tökéletlen égés, diklór-metán mérgezés. 4. A CO mérgezés tünetei.
5. Diagnózis: pulzus CO-oximéterrel. 6. Terápia: O_2, túlnyomásos kamra. 7. Szövődmények – korai, késői.

D. METHEMOGLOBINÉMIA

1. A methemoglobinémia-okozta anémiás hipoxia mechanizmusa.
2. Methemoglobin (metHb) redukáló rendszerek:
   a. Nem-enzimatikus: GSH, aszkorbinsav, NADH, NADPH.
   b. Enzimatikus: *„Fiziológiás”*: NADH – $Cytb_5$ reduktáz.
   „Farmakológiás”: NADPH – Metilénkék-methemoglobin reduktáz.
3. Methemoglobin-képző vegyületek:
   a. Nem hemolizáló metHb-képzők: nitritek (pl. Na-nitrit), aminofenolok (pl. 4-DMAP).
   b. Hemolizáló metHb-képzők:
   α. Szervesek: Aromás hidrazinok ($Ar\text{-}NH\text{-}NH_2$) és -hidroxilaminok ($Ar\text{-}NH\text{-}OH$), fenolok ($Ar\text{-}OH$).
   β. Szervetlenek: Réz-sók (pl. $CuSO_4$), klorátok (pl. $KClO_3$).
4. Fokozott érzékenység hemolizáló metHb-képzőkre (és favizmusra) glükóz-6P-DHáz hiányban.
5. A methemoglobinémia tünetei: szürke bőrszín, hipoxia pO_2 csökkenés nélkül a vérben.
6. Diagnózis: pulzus CO-oximéterrel – méri a vérben a Hb formáit (oxiHb, deoxiHb, COHb, MetHb)
7. Terápia: metilénkék i.v., vércsere.

E. AKUT TOXIKUS HEMOLITIKUS ANÉMIA: Mérgezés arzinnal (AsH_3)

1. Az AsH_3 kémiai tulajdonságai.
2. Forrás: AsH_3 képződés arzenidből sav hatására, arzenitből redukálószer (pl. $NaBH_4$, Al^0, Zn^0) hatására.
3. A mérgezés mechanizmusa: az AsH_3 disszociálja a hemet a deoxiHb-ból (?) – anémiás hipoxia.
4. A mérgezés tünetei – Triád: hasi fájdalom + hemoglobinuria (vörös vizelet) + sárgaság.
5. A mérgezés diagnózisa – a hemolízis jeleiből. 6. Terápia: vér- vagy plazmacsere.

F. CIANIDMÉRGEZÉS

1. A mérgezés mechanizmusa: a citokróm-oxidáz gátlása – hisztotoxikus hipoxia.
2. A mérgezés forrásai: a. HCN. b. Cianidok. c. *Metabolikus* cianogének: amigdalin, linamarin, alifás nitrilek, nitroprusszid-nátrium. d. *Pirolitikus* cianogének: gyapjú, selyem, nylon, műgumi, poliuretán, poliakril-nitril, papír, nitrocellulóz – az égésük során képződő HCN a füstmérgezés egyik okozója.
3. A mérgezés célszervei (a szív és az agy) és tünetei. 4. Késői szövődmények. 5. Diagnózis.
6. A cianid eliminációja – biotranszformáció tiocianáttá: rodanáz és 3-merkaptopiruvát-szulfurtranszferáz.
7. Terápia: a. CN^--kötő antidótumok: MetHb-képzők (pl. $NaNO_2$, 4-DMAP) vagy Co-komplexek (pl. hydroxocobalamin, Co-EDTA). b. A CN^- eliminációjának fokozása Na-tioszulfáttal ($Na_2S_2O_3$).
8. A CN^- intoxikáció megelőzése nitroprusszid-Na infúzió esetén: együttes infúzió $Na_2S_2O_3$-tal.

G. KÉNHIDROGÉN MÉRGEZÉS

1. Kémiai jellemzők. 2. A H_2S forrásai. 3. A mérgezés mechanizmusai: a citokróm-oxidáz gátlása, oxidatív stressz, a TRPA1 receptor aktiválása. 4. A H_2S sorsa a szervezetben. 5. Veszélyessége – bénítja a szaglóhámot. 6. Mérgezési tünetek – a belélegzett H_2S koncentráció függvényében. 7. A mérgezés kezelése.

H. FÜGGELÉK: 1. A 2,3-BPG szabályozza a hemoglobin O_2 kötő és leadó képességét – szerepe a Hb-monomerek kooperativitásban. **2.** A rasburikáz kezelés hemolízist és methemoglobinémiát okoz glükóz-6P-DHáz hiányban. **3.** A Cu-ionok nemcsak methemoglobinémiát okozhatnak: a fém réz vagy rézötvözetek (pl. sárgaréz) felszínéről leválva percek alatt megölik a MRSA-t és más kórokozókat („copper destroys MRSA at a touch”) – a réz jelentősége a nozokomiális fertőzések megelőzésében. **4.** I.m. injektálható új cianid-antidótumok a láthatáron: *cobinamide* (a hidroxocobalamin helyett) és *sulfanegen* (a Na-tioszulfát helyett).

A. A HIPOXIÁK TÍPUSAI – Mechanizmusuk és toxikológiai okaik

1. Artériás (anoxiás) hipoxia – Oka: nem jut elegendő O_2 az artériás vérbe → alacsony pO_2 az artériás vérben.

Toxikológiai okai:

• O_2 hiány a levegőben – okozhatja pl. a szén-dioxid feldúsulása a levegőben, amely származhat:
- Erjedésből → CO_2 → halál a pincében a must erjedése idején.
- Vulkanikus forrásból: pl. 1986, Kamerun: CO_2 felhő szállt fel a Lake Nyosból, 25 km-re terjedt ki, ~1700 ember halt meg.

• A légzőmozgás hiánya – okozhatják:
- A légzőközpont bénulása – pl. opioidok, altatószerek, szerves foszfát-észterek (OP-észterek).
- A légzőizmok bénulása (pl. a sünhal = fugu mérge, a tetrodotoxin; OP-észter, Ba^{2+}, Tl^{+}), vagy konvulziója (pl. triciklikus antidepresszáns vagy isoniazid túladagolás után, ill. sztrichnin-mérgezésben).

• A légzőfelszín károsodása – okozhatják:
- Benzin aspiráció (lásd a 7. Fejezetben).
- Mély légúti irritánsok (lásd a 9. Fejezetben) inhalációja, mint pl.:
  > **Nitrogén-dioxid** ($^{\bullet}NO_2$) – a silómunkás-betegség okozója; gabona-silókban fermentálódás során képződhet a szagtalan, „alattomos” $^{\bullet}NO_2$ gáz (reaktív szabadgyök), amely órák múlva okozhat nehézlégzést, tüdőödémát.
  > **Metil-izocianát** (CH_3-N=C=O) – reagens karbamátok szintéziséhez (Bhopal, 1984, tömegmérgezés; ld. 4. Fejezet).
  > **Foszgén** (Cl_2C=O) – fojtóméreg (ld. 9. Fejezet); klórozott szénhidrogének (pl. tetraklóretilén) pirolitikus terméke.
  > **Klórpikrin** (Cl_3C-NO_2) – fumigáns (lásd a 4. Fejezetben) és fojtó harci méreg (lásd a 9. Fejezetben).
- Belsőleg-tüdőkárosító vegyületek: pl. paraquat (Gramoxon®), gyomirtó – lásd a 4. Fejezetben.

2. Anémiás hipoxia – Oka: Az artériás vér nem képes elég O_2-t felvenni.

Toxikológiai okai:

• Kevés a vörösvérsejt és/vagy a hemoglobin (anémia).
- Vérzés: vas-intoxikáció (ld. a 3. Fejezetet), warfarin vagy ún. szuperwarfarin-mérgezés (ld. a 4. Fejezetet).
- Hemolízis: pl. arzin (AsH_3) mérgezés (ld. lejjebb, a 11. oldalon).

• Kémiailag megváltozott, a molekuláris oxigént kötni nem képes hemoglobin, mint pl.:
- Karboxihemoglobin (COHb): CO mérgezés (ld. lejjebb, a 3. oldalon).
- Methemoglobin (MetHb): methemoglobinémia (ld. lejjebb, az 5. oldalon).

3. Stagnáló (hipokinetikus) hipoxia – Oka: Az artériás vér O_2-szállító sebessége kicsi.

Toxikológiai okai: csökkent szöveti perfúzióval járó mérgezések.

• A vazomotor-központ depressziója: pl. altatószer- és triciklusos antidepresszáns-mérgezésekben.
• A szívműködés depressziója: pl. β-blokkoló- és Ca^{2+}-csatorna blokkoló-mérgezésekben (→ kardiogén sokk).
• Direkt vazodilatáció és/vagy a kapilláris-permeabilitás fokozódása: pl. akut arzén- vagy vasmérgezésben.

4. Hisztotoxikus hipoxia – Oka: A szöveti mitokondriumok nem képesek az O_2-t felhasználni (a citrátkörben képződő H vízzé történő égetésére a mitokondriális légzési lánc működése nyomán: $O_2^{4-} + 4H^{+} = 2H_2O$).

Toxikológiai okai:

• A citrátkört gátló vegyületek: pl. fluoroacetát (lásd a 4. Fejezetben, a rodenticidek alatt).
• A citokróm-oxidázt gátló vegyületek: CN^{-} és H_2S mérgezés (ld. lejjebb); hangyasav a retinában (6. Fejezet).

B. A HEMOGLOBIN

• *A hemoglobin (Hb) szerkezete*: teramer hemoprotein; felépítése:
- 4 fehérjelánc (globin): 2 α és 2 β lánc (talasszémiában az α v. β lánc mutáns – ld. 5. Fejezet, 2. Függelék).
- Mindegyik lánchoz 1 hem kötődik (két hisztidin imidazol-N atomja közé koordinálva).

• *A Hb szerepe*: *az* O_2 kötése a hem Fe^{2+} ionja és a globin His^{93} N atomja között. 1Hb = 4hem → 4 O_2-t köthet.
- <u>Emelkedő O_2 tenzió</u> a vérben → az O_2 kötődik → 90 Hgmm-nél telítődés: 4 O_2/Hb-tetramer (ld. 1. Függ.).
- <u>Csökkenő O_2 tenzió</u> → az O_2 disszociál; ez annál „könnyebb” (= kisebb O_2 tenzió-csökkenést igénylő), minél több O_2-t nem-kötő, azaz deoxiHb-monomer van a Hb-tetrameren belül. *Látszólag* tehát az O_2-t nem-kötő monomer fokozza az O_2-t kötő monomer O_2 leadását. Ez a **KOOPERATIVITÁS** jelensége. A kooperativitás mechanizmusa: Az O_2 csökkent kötődése elősegíti a 2,3-biszfoszfoglicerát (2,3-BPG) kötődését a Hb-hoz, ami növeli a még kötött O_2 disszociációját (bővebben lásd az 1. Függelékben). FONTOS: ***Kooperatív hatása csak a deoxiHb-nak van, sem a COHb-nak, sem pedig a metHb-nak nincs!***

C. SZÉN-MONOXID MÉRGEZÉS

Irodalom: Raub et al.: Toxicology 145: 1-14, 2000; Gorman: Toxicology 87: 25-38, 2003.

1. Jelentősége

• A halálos mérgezések felét világszerte a CO okozza! Magyarországon évi 40-50 halálos CO mérgezés van!
• A súlyos mérgezést túlélők 10%-ában agykárosodás alakul ki.

2. A CO mérgezés mechanizmusa

Fő mechanizmus*: a CO kötődik a Hb-hoz* (karboxihemoglobin, COHb)*, kompetitíven gátolva az O_2 kötődését.* A versengés egyenlőtlen: a CO 250-szer nagyobb affinitással kötődik, mint az O_2. Ezért, ha a levegőben 1/250-ed annyi CO van, mint O_2, akkor egy idő múlva 50%-os karboxihemoglobinémia alakul ki (ami már eszméletvesztéssel jár – lásd a 4. oldalon).

• Mekkora CO koncentráció okozza ezt? A levegő O_2 koncentrációja 21% → 21 : 250 ≈ 0,1%.
• Mennyi idő múlva? A légzési percvolumentől függ: nyugalomban ~4 h múlva, munka közben hamarabb.

Valaha kanárival észlelték szénbányákban a CO gázt. Gyors légzése (nagy légzési percvolumene) miatt a madárban előbb alakult ki a CO mérgezés, mint a bányászokban.

• Miért okoz a COHb képződése anémiás hipoxiát? Az alábbi két okból:
- A Hb O_2 felvétele ↓, mert a CO-kötő Hb-monomer nem köthet O_2-t,
- A Hb O_2 leadása ↓, mert a CO-kötő monomernek nincs kooperatív hatása, vagyis nem „segíti” az O_2 disszociációját az O_2-kötő monomerről a PaO_2 csökkenésekor; ezért az O_2 disszociációs görbéje BALRA tolódik (lásd az 1. Függelékben). Vagyis csak alacsonyabb O_2 tenzió hatására szabadul fel az O_2, azaz nagyobb PaO_2 csökkenés kell ugyanannyi O_2 leadásához. PaO_2 = oxigéntenzió az artériás vérben. *Ezért:*

Az 50%-os karboxihemoglobinémia súlyosabb állapot, mint az 50%-os anémia.
Anémiában ugyanis nem szűnik meg a kooperativitás!

Járulékos mechanizmusok

• A CO *kötődik a citokróm-oxidázhoz* és gátolja az oxidatív foszforilációt. Ezt nem tartják lényegesnek, mert a CO kisebb affinitással kötődik a citokróm-oxidázhoz, mint az O_2.
• A CO *növeli a nitrogén-monoxid szabadgyök (•NO) szintjét* az agyban, mégpedig két módon:
- Növeli a •NO képződést, mert aktiválja a *nitric oxide synthase* (NOS) enzimet ideg- és gliasejtekben.
- Csökkenti a •NO eliminációját, mert gátolja az •NO kötődést intracelluláris hem-fehérjékhez.

A •NO káros agyi hatásai

• *Mikrocirkulációs zavart kelt*:
Vazodilatáció + kapilláris-permeabilitás fokozódása + leukocita-kemotaxis és -diapedesis → gyulladás → a granulociták NADPH-oxidáz (NOX) aktivitása miatt helyileg a $O_2^{\bullet-}$ képződés nő (respiratory burst).

• *Nitrozatív stressz* lép fel – Figyelem: ez történik a paracetamol-mérgezett májában is (ld. 3. Fej. 19. old.)
$^{\bullet}NO + O_2^{\bullet-} \rightarrow$ **$ONOO^-$** (peroxinitrit; erős oxidáns), majd a peroxinitrit igen gyorsan reagál szén-dioxiddal:
$ONOO^- + CO_2 \rightarrow ONOOCO_2^-$ (nitrozoperoxikarbonát), majd ez homolitikus módon két gyökre hasad:
$ONOOCO_2^- \rightarrow$ **$^{\bullet}NO_2$** (fehérjék tirozinjait nitrálja) + **$CO_3^{\bullet-}$** (karbonát-anion gyök).

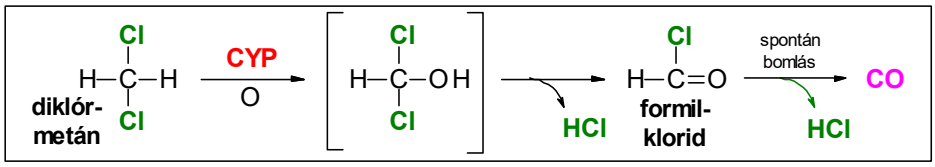
Ischiropoulos et al.: **Nitric oxide production and perivascular tyrosine nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat.** J. Clin. Invest. *97:* 2260-2267, 1996.

Mindezeknek szerepet tulajdonítanak a tartós eszméletvesztéssel járó, súlyos CO-mérgezés okozta agykárosodás pathomechanizmusában. Megjegyzés: A •NO a guanilát-cikláz aktiválásával fejti ki érhatásait. A CO is aktiválja ezt a hem-tartalmú enzimet, bár sokkal kevésbé, mint a •NO!

3. A CO mérgezés forrásai

• Tökéletlen égés, amely nek forrásai lehetnek:
- Rossz huzatú kályhák, kazánok – eltömődött kémény.
- Benzinmotor működtetése zárt helyen – pl. garázsban.
- Tűzesetek – A tűzeseti halálozások több mint a felét CO mérgezés okozza! Más okozóit ld. 14. oldalon.

• Diklórmetán intoxikáció
A diklórmetán felhasználása: festék-leoldóként, alkatrészek zsírtalanítására; egykor a kávé koffeinmentesítésére.



Ábra fent: CYP-katalizált oxidatív dehalogenálás következtében diklórmetánból CO képződik a szervezetben.

4. A CO mérgezés tünetei – *ezek a COHb arányától a vérben, valamint a telítődés gyorsaságától függenek*:
• Ha *magas a környezeti CO koncentráció*, akkor gyors a CO felvétel, és *eszméletvesztés* következhet be előzetes tünetek nélkül is, mert a CO 1%-os koncentrációban narkotikus hatású!
• Alacsonyabb CO koncentrációnál előzetes tünetek lépnek fel, a COHb %-os arányától függően:

COHb (%)	Tünetek, mechanizmusok
1	Normális szint; endogén CO képződik a hem metilén csoportjából, a hem hem-oxigenáz által katalizált oxidációja során: **Hem** + NADPH+H^+ + $3O_2$ → **biliverdin** + **Fe^{2+}** + **CO** + $NADP^+$ + H_2O
1-10	Tünetmentes – dohányosok vérében ≈5% a COHb aránya
10-20	Enyhe fejfájás, kipirulás. Okai: • Vazodilatáció a bőrben, mert a CO aktiválja guanilát-ciklázt (mint a •NO is) → cGMP • A COHb cseresznye-piros színű.
20-40	• Erősödő lüktető fejfájás, hányinger, hányás (oka: cerebrális vazodilatáció, kezdődő agyödéma). • Terhelésre légszomj, fulladásérzet (Oka: cardiális hipoxia → csökkent myocardiális kontraktilitás).
40-50	• Ájulás, szapora pulzus. (Oka: vazodilatáció → szimpatikus reflex). • Kóma, konvulzió. (Oka: agyi hipoxia → ↓ATP → ↓repolarizáció és ↑Ca^{2+} → neuronális izgalom). • Tejsavas acidózis. (Oka: a szöveti hipoxia miatt lassul a mit. légzés, az ox. foszforiláció és a citrát-kör, ezért a piruvát nem acetil-CoA-vá, hanem tejsavvá alakul – lásd az ábrát a 12. oldalon.)

Az újszülött és a magzat érzékenyebb CO-ra, mint az anya, mert a **fötális Hb** nagyobb affinitással köti nemcsak az O_2-t, hanem a CO-t is, és mert vérükben alacsonyabb a PaO_2. Terhes anya CO expozíciója után a COHb aránya a fötális vérben abszolút értelemben 10-15%-al magasabb, mint az anyai vérben, ekvilibrálódás esetén. Az anya viszonylag enyhe CO mérgezése is magzati károsodást, halált okozhat; ezért agresszíven kezelendő (lehetőleg túlnyomásos kamrában). Figyelem: A terhesség alatti intenzív dohányzás is jelentősen növeli a magzat COHb szintjét!

5. Diagnózis
• Körülmények (anamnézis), tünetek. Gyanút kelt*: Fűtés-szezonban influenza-szerű tünetek (fejfájás, hányinger, szédülés); hasonló tünetek a lakótársakban is. Érdeklődni kell a fűtőberendezés állapotáról!*
• COHb a vérben – *Pulzus CO-oximéter*rel mérhető, nem a pulzus oximéterrel (!) Ez az ujjbegyre feltehető műszer 4 vagy több hullámhosszon méri az átáramló vérben a Hb-származékok (oxiHb, deoxiHb, COHb, MetHb) fényabszorpcióját, így méri ezek koncentrációját. – A pulzus oximéter csak 2 hullámhosszon működik, így csak az oxiHb és deoxiHb-t méri és ezekből számítja a Hb oxigén-szaturációjának értékét (%) = [oxiHb **:** (oxiHb + deoxiHb)] • 100. Normál érték 96-99%. Másik eljárás: mérés *laboratóriumi CO-oximéter*rel, a levett vérből.

Gyanú esetén ellenőrizni kell a vér COHb szintjét! A CO mérgezést ugyanis sokszor nem diagnosztizálják!

Igazságügyi orvostani vonatkozás: Az 50%-nál magasabb COHb arányt halálóknak nyilvánítják. Halál után még sokáig magas marad a COHb szint a vérben (szemben a cianid vérszintjével).

• CO a kilégzett levegőben – *Lélegzet CO-monitor* készülékkel mérhető a CO koncentrációja (ppm) a kilégzett levegőben; ebből a készülék kiszámítja és kijelzi a COHb arányát (%) is.

6. Terápiás lehetőségek
• Az expozíció megszüntetése: friss levegőre vinni a mérgezettet!
• Karbogén gáz (5% CO_2 - 95% O_2) lélegeztetése.
• Túlnyomásos kamra (Hyperbaric oxygen chamber, HBO; 2,5-3 atm O_2 lélegeztetését teszi lehetővé): Gyorsítja a COHb eliminációját; csökkenti az agyban a leukocyta diapedezist, a nitrozatív stresszt és az agykárosodás esélyét; a terhes nő magzatát megmentheti. Veszélye: O_2-toxicitás túl tartós alkalmazás esetén!
• Vércsere – végső esetben, ha nincs lehetőség HBO kezelésre.

A belélegzett gáz O_2 tenziója	A COHb eliminációs $T_{1/2}$ ideje
0,2 atm (levegő)	3-4 óra (a magzatban 3-4-szer hosszabb!)
1,0 atm (100% O_2)	≤1 óra
3,0 atm O_2 (HBO)	<<1 óra

Táblázat: A COHb eliminációs $T_{1/2}$ ideje a belélegzett levegő O_2 tenziójától függ.

7. Szövődmények

• Korai szövődmények
- Kardiális: ritmuszavar, hipoxiás EKG jelek (pl. ST-depresszió, T-inverzió), szívinfarktus.
- Egyéb: tüdőödéma (füst-inhaláció esetén), vese, máj, pancreas károsodás.

• Késői szövődmények (ha az eszméletlen állapot >15 óráig tartott):
- Izom-károsodás: Rhabdomyolysis
  > Mech.: hipoxiás izomkárosodás (?) – a CO kötődése a myoglobinhoz 60-szor nagyobb, mint az O_2-é!
  > Myoglobinuriával járhat → vesekárosodás (de $NaHCO_3$ infúzió megelőzi a myoglobin kicsapódását).
- Neurodegeneratív elváltozások
  > Neuropszichiátriai zavarok (Alzheimer-kór szerű jelek): Mentális hanyatlás (↓ koncentrálóképesség, az absztrakt gondolkodás zavara), emlékezetvesztés, viselkedési zavar (indokolatlan euféria).
  > Parkinsonismus

8. Megelőzés: elemmel működő CO riasztó; közel a fűtőberendezéshez, a mennyezeten (ár: 10-20 ezer Ft).

D. METHEMOGLOBINEMIA

Methemoglobin (MetHb, Fe^{3+}Hb) = a Hb-ban lévő Fe^{2+} ion oxidálódik Fe^{3+} ionná. Fiziológiás körülmények között a Hb-nak csak 2%-a methemoglobin. A halálos methemoglobin szint ~80%-os.

1. A methemoglobinémia-okozta anémiás hipoxia mechanizmusa – kettős (ahogy a CO mérgezésnél is):
• A Fe^{3+}Hb nem képes O_2-t megkötni.
• A Fe^{3+}Hb-monomer jelenlétében a tetrameren belüli oxihemoglobin-monomer kevésbé képes O_2-t leadni. A Fe^{3+}Hb-nak ugyanis nincs kooperatív hatása; ezért az oxiHb disszociációs görbéje (ld. az 1. Függeléket) BALRA tolódik.

2. Methemoglobin redukáló rendszerek a vörösvérsejtekben

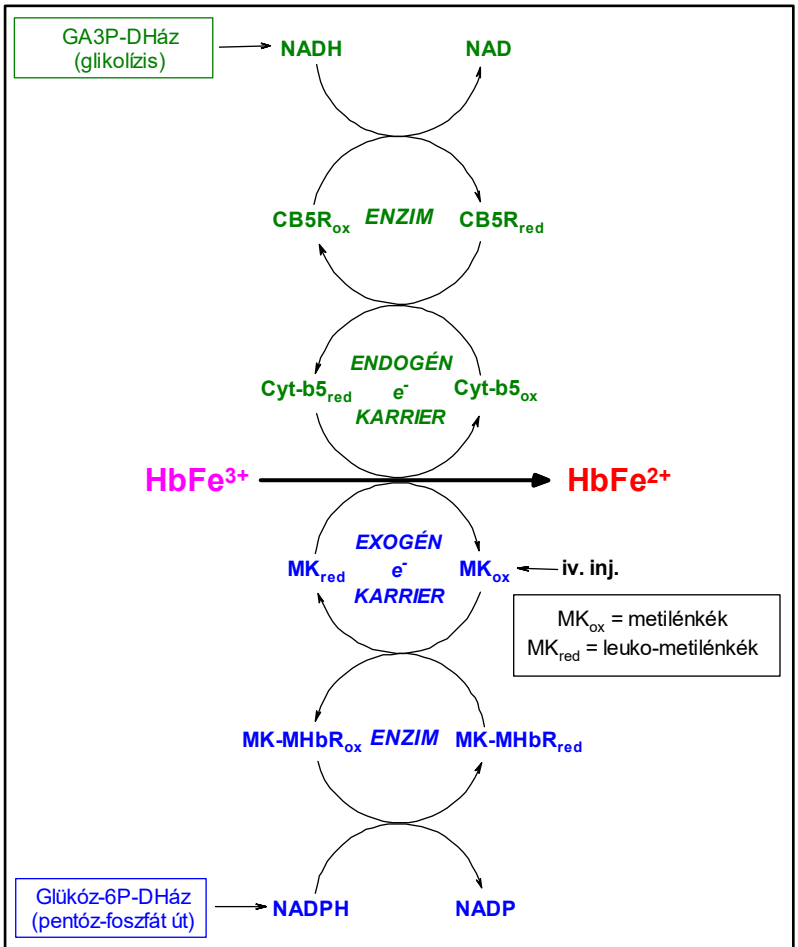
Nem-enzimatikus – Ezek endogén redukáló vegyületek, mint pl. a glutation (GSH), az aszkorbinsav, a NADH, és a NADPH.

Enzimatikus – két enzimrendszerünk van:

• **NADH – Cytochrome b_5 reduktáz „Fiziológiás" rendszer**, amely egy *endogén* elektron-karriert – cytochrome-b5 enzimet – igényel. Ez egy NADH-függő enzim. A NADH-t a gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenáz (GA3P-DHáz) enzim képezi, amely a glikolízis kulcsenzime.

• **NADPH – Metilénkék – methemoglobin reduktáz: „Farmakológiás" rendszer**, amely egy *exogén* elektron-karriert (pl. metilénkéket) igényel (tehát csak akkor működik, ha metilénkéket adagolunk). Ez egy NADPH-függő enzim. A NADPH-t a glükóz-6P-dehidrogenáz enzim képezi, mely az ún. pentóz-foszfát út kulcsenzime.

Figyelem: A két enzim elnevezése nem egységes a szakirodalomban. Helyenként az egyiket, másutt a másikat nevezik pusztán methemoglobin reduktáznak.



Methemoglobin (HbFe^{3+}) redukáló enzim-rendszerek.
FELÜL: *Fiziológiás rendszer. Endogén elektron-karriert (cytochrome-b5)* igénylő NADH-függő **citokróm-b5-reduktáz** (CB5R).

LENT: *Farmakológiás rendszer. E*xogén elektron-karriert (pl. metilénkéket) igénylő NADPH-függő **metilénkék-methemoglobin-reduktáz** (MK-MHbR).

NADH – Cytochrome b_5 reduktáz hiányállapotok

- A veleszületett hiány 10-50% metHb-émiával jár, de polycytaemia kompenzálja a hipoxiát. Emberben ritka állapot, de gyakoribb macskában és kutyában; az ilyen egyén, ill. állat metHb-képzőre érzékeny.
- Újszülöttkorban fiziológiásan csökkent az aktivitás (expresszió), ezért újszülöttek fokozottan érzékenyek:
  - A nitrátos ivóvízre (NO_3^- → bélbaktériumok → NO_2^- → metHb).
  - Methemoglobin-képző szerekre – pl. prilocainra, melynek metabolitja metHb-képző (lásd a 8. oldalon).

ESET (Odemis et al.: **Toxic methemoglobinemia due to prilocaine injection after circumcision**. Int. Pediatrics *19:* 96-97, 2004): Török újszülöttön prilocain-érzéstelenítésben végeztek circumcisiót. „Cyanosis" lépett fel. Kórházban methemoglobinémiát igazoltak (~30% metHb); metilénkék adásra megszűnt.

3. Methemoglobin-képző vegyületek – két csoportjuk van, a nem hemolizáló és hemolizáló metHb képzők.

Nem hemolizáló metHb képzők – Nem okoznak nettó HOOH (és HO•) képződést, ezért nincs hemolízis.

Nitrit ion (NO_2^-)

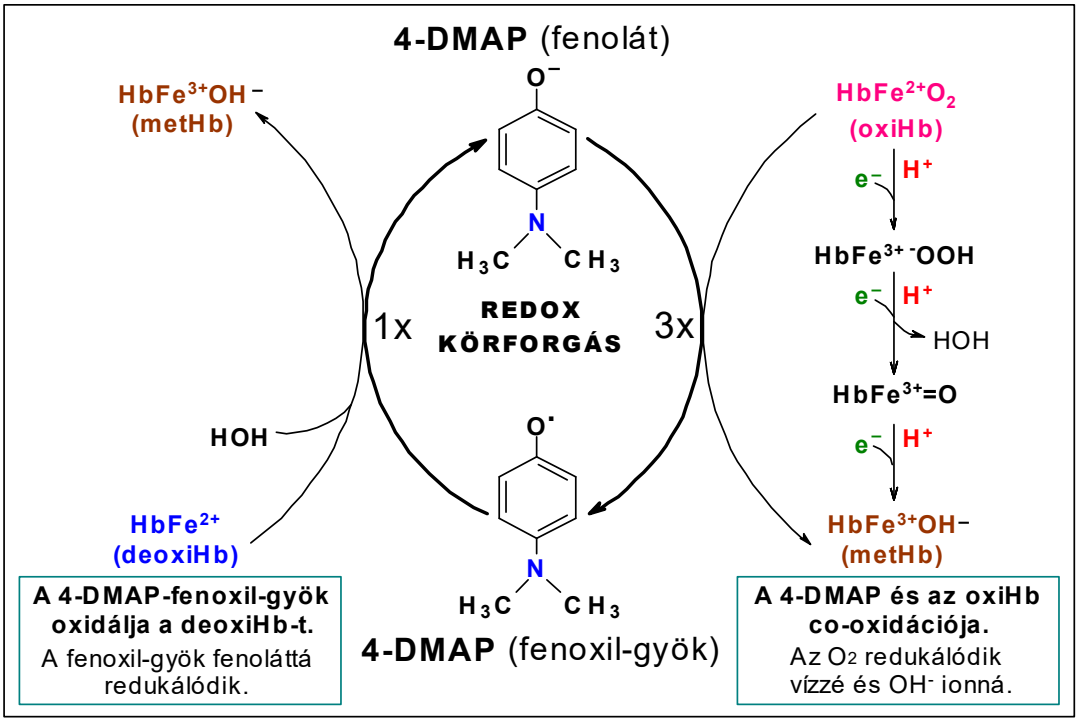
- Forrása:
  - Nitrátos ivóvíz – a nitrátot a bélflóra baktériumai képesek redukálni nitritté: NO_3^- → NO_2^-.
  - $NaNO_2$ – összetéveszthető konyhasóval; ESET: „**11 blue men**" – az újságcikk címe, 1944, New York. A cikk szerint mindannyian egy étteremben vacsoráztak, ahol a sószóróban $NaNO_2$ volt NaCl helyett.
  - Gyógyszer: $NaNO_2$ túladagolás – a $NaNO_2$ methemoglobin-képző CN^- antidótum (lásd a 15. oldalon).
- A nitrit reakciója oxiHb-nal – ez a reakció több részreakció összege:

$$4NO_2^- + 4H^+ + 4HbFe^{2+}O_2 \rightarrow 4HbFe^{3+} + 4NO_3^- + 2H_2O + O_2$$

Vedd észre: A reakciókban a nitrit és az oxiHb co-oxidációja megy végbe (nitráttá és metHb-ná), miközben az oxiHb oxigénje vízzé redukálódik. A részreakciókban keletkezik ugyan HOOH, de ez reagál a nitrittel; ezért
- a nitrit nem okoz hemolízist,
- a nitrit methemoglobin-képző hatása „önkorlátozó", mert a nitrit végül nitráttá alakul.

Aminofenol vegyületek, amelyek redox-körforgás révén sok metHb-t képeznek! Ilyenek, például:

- Phenacetin (képletét ld. a 8. oldalon) → deacetilálás → deetilálás → *p-aminofenol* → methemoglobinémia, amely akut hatás. De a hónapokig phenacetint szedőkön a p-aminofenol hatása: „phenacetin-nephropathia".
- 4-Dimetil-aminophenol (4-DMAP): methemoglobin-képző CN^--antidótum (lásd a 15. oldalon) – Irodalom: Ludwig and Eyer, Chem. Res. Toxicol. 8: 302-309, 1995.



Methemoglobin ($HbFe^{3+}OH^-$) képződése 4-dimetil-aminofenol (4-DMAP) redox-körforgása során.
A 4-DMAP – mint methemoglobin-képző – a cianid mérgezés egyik lehetséges antidótuma.

Hemolizáló methemoglobin-képzők – két csoportba sorolhatók: szerves és szervetlen vegyületek.

SZERVES methemoglobin-képző vegyületek

Általános jellemzőik

• Nukleofil (elektrondús) atomot (N, O) hordozó vegyületek – a példákat lásd lejjebb.
• Nettó HOOH képzők. A HOOH képződésnek legalább ***három következménye*** van:

Hemolízis, mert:

HOOH + Fe^{2+} → Fe^{3+} + $[HOOH]^-$, majd:
$[HOOH]^-$ → HO^- + $HO^\bullet$ (Fenton-reakció).

$HO^\bullet$ → lipid-peroxidáció a vörösvérsejt membránjában → membránkárosodás → **hemolízis**.

Kevert diszulfidok képződése proteinek között, pl. membránfehérjék és a Hb tiol csoportja (HS-Hb) között:

Protein-*SH* + **HOOH** → HOH + **Protein-*S*-OH** (Protein-szulfénsav; az S itt elektrofil!), majd
Protein-*S*-OH + HS-Hb → HOH + **Protein-*S*-*S*-Hb** (Protein-hemoglobin kevert diszulfid).

Ez az alapja a **Heinz-test képződés**nek. A Heinz-test kristály-ibolyával (= genciánibolya) festődő, a vvt-membránhoz kötődő fehérje-aggregátum, vagyis diszulfid hídon át a membrán-fehérjéhez kötött Hb.
Érdekesség: Macskák methemoglobinémiájában gyakoribb a Heinz-test képződés, mert hemoglobinjuk 8 szabad SH-csoportot tartalmaz, az emberi Hb pedig csak kettőt.

GSSG képződés, ami a GSH és a NADPH depléciójához vezet, mert:

GSH depléció: **HOOH** + 2GSH → 2HOH + GSSG – ezt a *glutation-peroxidáz* (GPX) katalizálja.
NADPH depl.: GSSG + NADPH + H^+ → 2GSH + $NADP^+$ – ezt a *glutation-reduktáz* (GR) katalizálja.

A *GSH depléciója* káros, mert nehezíti:
- a HOOH eliminációját, ami GPX és a GSH-igényes.
- a protein-glutation kevert-diszulfidok redukcióját, ami glutaredoxin és GSH-igényes.

A *NADPH depléciója* káros, mert nehezíti a protein-protein kevert-diszulfidok redukcióját, ami tioredoxin, tioredoxin-reduktáz és NADPH-igényes.

Védő enzimek a HOOH és a GSSG ellen a vörösvérsejtekben

• HOOH redukálók: *GSH-peroxidáz, peroxiredoxin* (kataláz nincs a vvt-ben!) – lásd a 4. Fejezet, 13. oldalán.
• GSSG redukáló enzim: *Glutation-reduktáz* – NADPH-t igényel, amit a glükóz-6P-dehidrogenáz szolgáltat.
Peroxiredoxin-II hiányos egerekben észlelt változások (Lee et al., Blood 101: 5033, 2003):
• A vvt-ben: ↑ HOOH és $HO^\bullet$ szint → Heinz-testek: denaturált Hb a vörösvérsejt membránjához kötötten.
• A vérben: ↓ Hematokrit – a fokozott hemolízis miatt.
• A lépben: Splenomegalia és hemosziderin halmozódás – a sérült vörösvérsejtek a lépben fagocitálódnak.

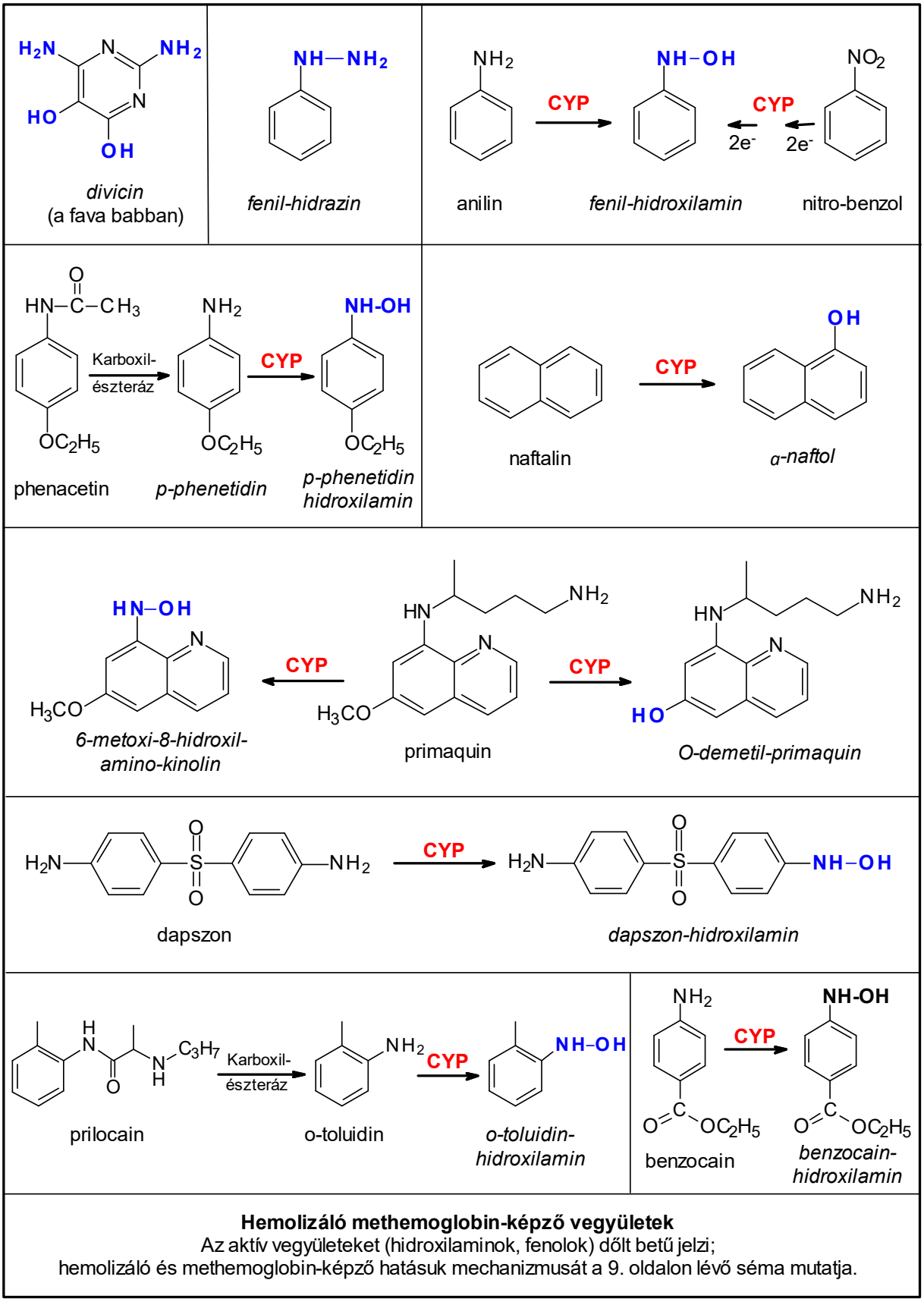
PÉLDÁK a hemolitikus methemoglobin-képző szerves vegyületekre – a képleteket lásd a 8. oldalon.
Közös jellemzőjük: nukleofil = elektrondús csoportokat tartalmaznak. A tényleges hemolitikus vegyület (nevét dőlt betűvel írtuk) lehet az anyavegyület vagy a metabolitja.

• ***Aromás hidrazinok*** (Ar-NH-NH_2)
pl. *fenil-hidrazin* – vegyipari alapvegyület indolok szintéziséhez; pl. a festék- és gyógyszergyártásban.

• ***Aromás hidroxilaminok*** (Ar-NH-OH) – számos vegyszernek és gyógyszernek van ilyen metabolitja:
Vegyszerek:
- Anilin → N-hidroxilálás → *fenil-hidroxilamin.*
- o- vagy p-Toluidin → N-hidroxilálás → *o-* vagy *p-toluidin-hidroxilamin.*
- Nitrobenzol → $2e^-$ redukció: → nitrozo-benzol → $2e^-$ redukció: *fenil-hidroxilamin.*

Gyógyszerek:
- Dapszon → N-hidroxilálás → *dapszon-hidroxilamin.*
- Benzocain → N-hidroxilálás → *benzocain-hidroxilamin.*
- Primaquin → N-dealkilálás → N-hidroxilálás → *6-metoxi-8-hidroxilamino-kinolin.*
- Phenacetin → amid-hidrolízis → p-phenetidin → N-hidroxilálás → *p-phenetidin-hidroxilamin.*
- Prilocain → amid-hidrolízis → o-toluidin → N-hidroxilálás → *o-toluidin-hidroxilamin.*

• ***Fenolok*** (Ar-OH)
- Naftalin → hidroxiláció → *naftol*
- Primaquin (antimaláriás szer) → O-demetiláció → *O-demetil-primaquin.*
- *Divicin* – a fava-babban található vegyület, két fenolos -OH csoporttal; a fava bab a falafel alapanyaga. A glükóz-6P-DHáz hiányos egyénben (lásd a 10. oldalon) fogyasztása hemolízist okoz = favismus.



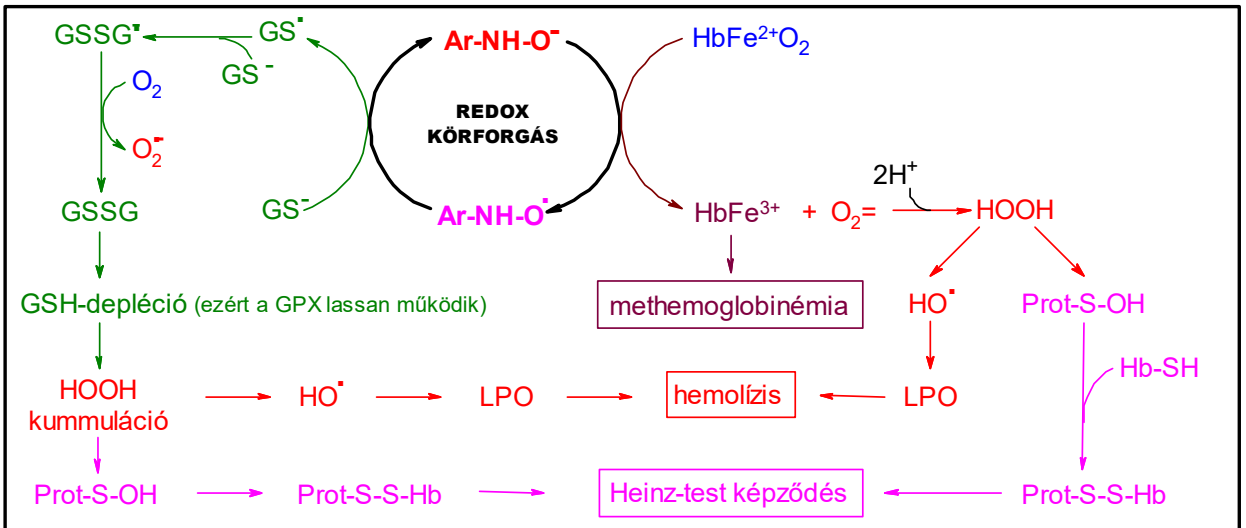
Hemolizáló methemoglobin-képző vegyületek
Az aktív vegyületeket (hidroxilaminok, fenolok) dőlt betű jelzi;
hemolizáló és methemoglobin-képző hatásuk mechanizmusát a 9. oldalon lévő séma mutatja.

Megjegyzés: Az o-toluidin – a prilocain metabolitja – a dohányfüstben is jelen van. Foglakozási expozíciója hólyagrákot okozhat (genotoxikus). Az IARC humán karcinogénnek minősíti (1. csoport) – ld. 11. Fejezet.

ESET – Hegedus et al., **Benzocain-induced methemoglobinemia**. Anest. Prog. *52:* 136-139, 2005. Száloptikás nazális intubáció előkészületeként a műtétre kerülő beteg mindkét orrnyílásába kétszer röviden befújtak a Hurricane® nevű helyi érzéstelenítő sprayből (20% benzocain PEG-ban oldva), majd inhalációs általános érzéstelenítést alkalmaztak sevoflurránnal. Két perccel a narkózis-indukció után észlelték, hogy a vérben a Hb oxigén-szaturációja 88%-ra csökkent, és ezt 100% O_2 belélegeztetése sem normalizálta. Légcserezavar nem igazoltak. Hamarosan a beteg „cianotikussá" vált, vére pedig csokoládébarnává. A vérében 41%-nyi metHb-t mértek. Az artériás vér O_2-tenziója (PaO_2) 261 Hgmm volt, vagyis a normális 80-100 Hgmm-nél jóval magasabb, az O_2 lélegeztetés miatt. Metilénkéket injektáltak a betegnek (70 mg i.v., 1%-os oldatból, lassan). 15 perc múlva a vér metHb aránya 11%-ra esett. A Hurricane betegtájékoztatójából: *This preparation is contraindicated in children of less than 2 years of age.*

A methemoglobin-képző, hemolitikus és Heinz-test-képző szerves vegyületek hatásmechanizmusa

Nukleofil (elektrondús) vegyületek (pl. Ar-NH-O⁻) elektront adhatnak le az oxiHb O_2 molekulájára. *Ezzel gyökké (Ar-NH-O•) oxidálódnak,* az oxiHb pedig metHb-ná (ko-oxidáció). Az O_2 redukálódik $O_2^{=}$ anionná.



Methemoglobin ($HbFe^{3+}$) képződése egyes nukleofil-csoportot hordozó vegyületek - mint pl. az aril hydroxylaminok (Ar-NH-O⁻) - és az oxihemoglobin ($HbFe^{2+}O_2$) ko-oxidációja során.

Melléktermékként peroxid-anion ($O_2^{=}$), hidrogén peroxid (HOOH), hidroxil-szabadgyök (HO•), protein-szulfénsav (Prot-S-OH), protein-Hb kevert diszulfid (Prot-S-S-Hb), valamint glutation-diszulfid (GSSG) képzödik, amelyek lipid-peroxidációt (LPO), hemolízist és Heinz-test képzödést okoznak.

SZERVETLEN methemoglobin-képző vegyületek

• Réz-szulfát ($CuSO_4$; rézgálic) – kettős mechanizmus:

- A cupri-ion oxidálja a ferroHb-t:	$Cu^{2+} + HbFe^{2+} \rightarrow$ **$HbFe^{3+}$** $+ Cu^{+} \rightarrow$ ***MetHbémia.***
- A *képződő* cupro-ion katalizálja a Fenton reakciót:	$HOOH + Cu^{+} \rightarrow Cu^{2+} + [HOOH]^{-}$, *majd*
	$[HOOH]^{-} \rightarrow HO^{-} +$ **•OH** $\rightarrow$ LPO $\rightarrow$ ***Hemolízis.***
- A cupri-ion oxidálja a GSH-t is:	$2Cu^{2+} + 2GS^{-} \rightarrow Cu^{+} +$ **GSSG** $\rightarrow$ ***GSH depléció.***
- A *képződő* cupro-ion kötődik a GSH-hoz:	$Cu^{+} + GS^{-} \rightarrow$ Cu-SG $\rightarrow$ ***GSH depléció.***
és gátolja a G6P-DHázt és a GSSG reduktázt	$\rightarrow$ ***GSH depléció.***
A GSH hiány lassítja a HOOH eliminációját, ezért:	↑HOOH $\rightarrow\rightarrow$ **•OH** $\rightarrow$ LPO $\rightarrow$ ***Hemolízis.***

Az akut $CuSO_4$ mérgezés más hatásai: hányás, hemorrágiás gasztroenteritis, májkárosodás, veseelégtelenség. *Ajánlott olvasmány:* A fém-réz és rézötvözetek szerepe a kórházi fertőzések megelőzésében (3. Függelék).

• Klorátok (pl. $KClO_3$): a klorát robbanóanyagok összetevője (pl. tűzijáték, gyufa) és vegyipari oxidálószer.

Mechanizmus: - A klorát oxidálja a $HbFe^{2+}$-t $\rightarrow$ ***Methemoglobinémia.***

- A klorát a GSH-t diszulfiddá oxidálja: $^{-}ClO_3 + 6GSH \rightarrow 3$**GSSG** $+ 3HOH + Cl^{-}$

$\rightarrow$ GSH depléció $\rightarrow$ ↑HOOH $\rightarrow$ **•OH** $\rightarrow$ lipid-peroxidáció (LPO) $\rightarrow$ ***Hemolízis.***

A fő veszély nem a methemoglobinémia, hanem a hemolízis (hemoglobinuria, esetleg veseelégtelenséggel) és az expozíció helyén (pl. a bélben) kialakuló szövetkárosodás.

4. Glükóz-6P-DHáz hiány: érzékenység hemolizáló metHb képzőkre, favizmusra és rasburikázra (2. Függ.)
A glükóz-6P-DHáz hiány kb. 400 millió embert érint! A fokozott érzékenységük oka: csökken a GSSG redukciója 2 GSH-vá, mert a GSSG reduktáz részére a NADPH-t a glükóz-6P-DHáz termeli a vvt-ben. Ezért: ↓ a GSH a vvt-ben → ↓ a HOOH redukciója GSH-peroxidáz (GPX) által → a HOOH kumulálódik.
- HOOH → Fenton reakció → **HO•** → lipid-peroxidáció a vörösvérsejt membránjában → *Hemolízis.*
- HOOH → Prot-SH oxidációja **Prot-S-OH**-vá → fehérje-Hb kevert diszulfidok = *Heinz-test képződés.*

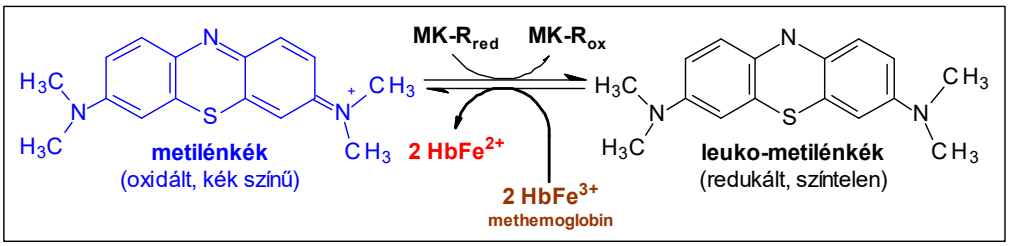
5. A methemoglobinémia tünetei
- *Látszólagos cyanosis*: a bőr szürkéskék (de afrikai és afroamerikai betegen ez nehezen észrevehető).
A cyanosis azért látszólagos, mert nem a deoxiHb felszaporodása okozza, hanem a methemoglobiné!
A methemoglobin ugyan csokoládébarna színű, de a bőrön kékes szürkén tűnik át.

Két meglepő megfigyelés: - A beteg sokkal rosszabbul néz ki (ijesztően szürkéskék), mint ahogy van!
- O_2 belélegeztetésre nem csökken a „cyanosis", szemben a valódi cyanosissal!

- *Hipoxiás tünetek*: fejfájás, gyengeség, terhelésre fulladásérzet, palpitáció (tachycardia, szívdobogásérzet).
- *A vegyületre jellemző tünet*ek, pl.: - A nitritek (értágítók) hipotenziót és reflexes tachycardiát okozhatnak.
- A nitrobenzol (oldószer) narkotikus hatást válthat ki.
- *Laboratóriumi jelek*
  - Az artériás vérben: > normális a pO_2 és pCO_2 – hiszen az oldott vérgázok nem változnak.
  > ↑ a metHb aránya (%) – csak a pulzus CO-oximéter méri, a pulzus oximéter nem!
  > a vér csokoládébarna színű
  > metabolikus acidózis – a hipoxia következménye: piruvát → tejsav
  - HOOH képzőknél: > Hemolízis → Hb-uria és metHb-uria – veszély: kicsapódás a tubulusban, anuria.
  > Heinz-testek az eritrocitákban: kristály-ibolyával (gencián-ibolya) festett kenetben láthatóak mint a sejtmembránhoz kötődő, sötéten festődő szemcsék; ezek deformálják a vörösvérsejteket, amelyek ezért a lépben fagocitálódnak.

6. Diagnózis
- Anamnézis: MetHb-képző vegyülettel történt expozíció igazolható.
- Artériás vér: Csokoládébarna, de O_2-re nem pirosodik meg – hiszen nem képződik a metHb-ból oxiHb.
- MetHb a vérben; méri a pulzus CO-oximéter – a pulzus oximéter alkalmatlan erre (lásd a 4. oldalon).

7. Terápia
- *Metilénkék i.v.:* A vvt-ben a NADPH-függő metilénkék-metHb-reduktáz (MK-R_{red}) redukálja leukometilénkéké, amely aktív metabolitként a metHb-t redukálja (ld. ábra).



- Metilénkék adása csak akkor indokolt, ha a metHb aránya a vérben >25-30% (halálos, ha ~80%-os).
- Dózis: 2 mg/kg i.v., lassan, 5-10 perc alatt az 1%-os oldatból, mert töményebben szövetkárosító!
- Várhatóan metilénkék beadása után 30 percen belül jelentősen javulnak a tünetek.
- Súlyos esetben: ismét 2 mg/kg, de jól meg kell gondolni, mert a MK túladagolása is metHb-émiát és hemolízist okoz. Túladagolva a MK-R telítődik, a MK kumulálódik. Ekkor a MK nem a MK-R-t oxidálja (ld. fent), hanem a Hb-t.
- Csökkent hatású hemolízis esetén (mert a vörösvérsejt ekkor NADPH-t veszít) – a MK-reduktáz NADPH-függő enzim!
- Ellenjavallt: (1) Veseelégtelenségben, mert a MK a vizelettel ürül, veseelégtelenségben kumulálódik. (2) Glükóz-6P-dehidrogenáz hiányban, mert ekkor nincs NADPH termelés, ezért a MK nem redukálódik leuko-MK-ké.
- Gyógyszerinterakció: A metilénkék gyenge MAO gátló, ezért szerotonerg szerekkel együtt szerotonin-szindrómát okozhat – lásd a Gyógyszermérgezések c. 3. Fejezet 5. Függelékében.
- Készítménye: **Metilénkék Pharmamagist** 1% oldatos injekció (100 mg metiltioninium-klorid 10 ml-es ampullában)
- Megjegyzés: A MK (pozitív töltésű lévén) a DNS foszfát-csoportjához kötődő festékként is használatos, pl. a kromoszóma aberrációk mikroszkópos vizsgálatában – lásd a 11. Fejezetben.

- *Hemolízis esetén: mannit-diuresis és $NaHCO_3$ infúzió,* nehogy a Hb vagy metHb kicsapódjon a tubulusban.
- *Vércsere* (súlyos esetben) – vércsere után a páciens esetleges glükóz-6P-DHáz hiánya nem mutatható ki!

E. AKUT TOXIKUS HEMOLITIKUS ANÉMIA: Mérgezés arzinnal (AsH_3)

1. Az AsH_3 kémiai tulajdonságai: Az arzin (AsH_3, arzén-hidrid, hidrogén-arzenid) fokhagyma szagú gáz, a levegőnél nehezebb. Erős redukáló, vagyis könnyen oxidálódik; ezért a mérgezés forrása főleg a frissen képződött AsH_3. TLV értéke: 0,05 ppm.

2. Az AsH_3 forrása

• Félvezető-ipari baleset: AsH_3-at a félvezető gallium-arzenid gyártásához használják.

• Észrevétlen AsH_3 képződés:
- Arzenidekből (pl. cink-arzenidből) *sav hatására* – ércfeldolgozók AsH_3 mérgezése:

$$Zn_3As_2 + 6\mathbf{HCl} = 2AsH_3 + 3ZnCl_2$$

- Arzenitből – $As(OH)_3$ – *redukálószer hatására:*
  > $NaBH_4$ (vegyészek használják redukálószerként):

$$As(OH)_3 + 3\mathbf{H_2} = AsH_3 + 3\ HOH$$

  > Arzenitet redukáló fémek, pl. Al, Zn (a reakció közben a fém fém-ionná oxidálódik):

$$As(OH)_3 + 2\mathbf{Al} + 6H^+ = AsH_3 + 2Al^{3+} + 3\ HOH$$
$$As(OH)_3 + 3\mathbf{Zn} + 6H^+ = AsH_3 + 3Zn^{2+} + 3\ HOH$$

Esetek: - Alumínium-létrát állítottak Na-arzenit oldatot tartalmazó tankba – buborékok szálltak fel (!)
- Cinkkel galvanizált vödörrel és merővel mertek ki arzenit-tartalmú ipari szennyvizet.

3. Az AsH_3 mérgezés mechanizmusa

• Célsejt: az vörösvérsejt, amelyben az AsH_3 akut hemolízist vált ki.

• Az AsH_3 disszociálja a hemet a Hb-ból. Lehetséges, hogy a szabad hem a Fenton-reakciót katalizálva, vagy ozmotikus hatást kiváltva hemolizál.

Az arzinnak a redukált Hb-nal (deoxiHb) történő reakciója fontos a hemolitikus hatásában, mert az O_2, a CO, illetve methemoglobin-képzés csökkenti a vörösvérsejt érzékenységét arzinra in vitro.

4. Az AsH_3 mérgezés tünetei

• Jellemző triád: <u>Hasi fájdalom + hemoglobinuria (vörös vizelet) + sárgaság</u>

• Lefolyás
- Az expozíció idején általában tünetmentes
- 1-24 h: „rosszullét”: > görcsös hasi és deréktáji fájdalom, hányinger, hányás.
  > terhelésre légszomj és palpitáció; ezek hipoxiás tünetek.
  > vörös vizelet; ezt nem vvt okozza (az üledék sejtmentes), hanem hemoglobin!
  > esetleg CNS tünetek – izgatottság, agresszivitás, hallucinálás.

• Szövődmények
- Akut: > Vese: oliguria → anuria (Hb!) – tovább növelheti a hemolízis okozta magas szérum K^+ szintet.
  > Szív: szívelégtelenség → tüdőödéma: az AsH_3 kardiotoxicitása és az anémiás hipoxia miatt.
- Késői: Perifériás neuropátia (ahogy arzenit vagy arzenát-mérgezés esetén is) → paresthesia.

5. Diagnózis – a hemolízis laboratóriumi jelei

• Korán: - Hb jelenik meg a szérumban, vizeletben, Hb-cilinderek láthatók a vizelet üledékében.
- Anémia jön létre (alacsony a hematokrit érték).
- Magas a szérum K^+ szint (a K^+ a hemolizált vörösvérsejtekből származik).

• Később: - A szérum bilirubin-szintje nő, reticulocytosis fejlődik ki (mert éretlen, még a sejtmag maradványait tartalmazó vörösvérsejtek – reticulocyták – jelennek meg a keringésben).

6. Az AsH_3 mérgezés kezelése

• Vér- vagy plazmacsere – a szabad Hb eltávolítására a keringésből, kivédendő a Hb okozta vesekárosodást.

• Mannit-diuresis és a vizeletet lúgosítása $NaHCO_3$ infúzióval – a Hb tubuláris kicsapódását megelőzendő.

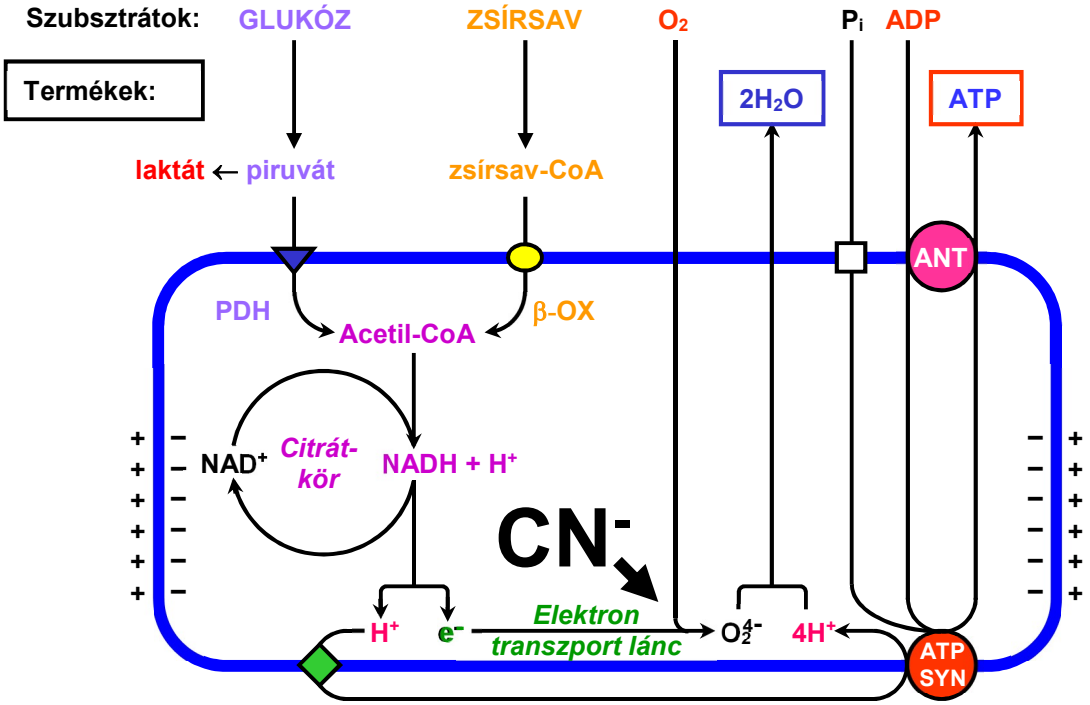
• Hemodialízis – a károsodott vese helyettesítésére. Az As-kelátorok (pl. BAL, DMPS, DMSA) hatástalanok.

F. CIANIDMÉRGEZÉS

1. A mérgezés mechanizmusa: „hisztotoxikus anoxia”.

A CN^- gátolja a mitokondriális *citokróm-oxidáz*t annak Fe^{3+} atomjához kötődve. Következmények:

- Blokkolt az e-transzport az O_2-re → az O_2 a vénás vérben marad (↑oxiHb) → a vénás vér és a bőr piros.
- Leáll az e-transzporthoz kapcsolt oxidatív foszforiláció (azaz az ADP → ATP átalakulás), ezért:
  - ↓ ATP → energetikai zavarok lépnek fel (pl. a szívben → ↓ a kontraktilitás).
  - ↓ ATP → a NaK-ATPáz aktivitás csökken → repolarizációs zavar → az excitábilis sejtek izgalma.
  - ↓ ATP → a Ca-ATPáz aktivitás csökken → ↑ Ca^{2+} a citoplazmában → excitábilis sejtek izgalma.
- Leáll citrátkör, mert a NADH nem használódik az e-transzport lánchoz, így a NAD sem képződik újra.
- Leáll a PDH, mert az acetil-CoA-t nem használja a citrátkör → ↑a piruvát koncentráció a citoplazmában.
- Gyorsul a glikolízis, mert ↑az ADP, amely több glikolitikus lépést aktivál → ↑a piruvát termelődése.
- Gyorsul a laktát-képződés (piruvát → laktát) → tejsavas acidózis – *a cianidmérgezés kötelező jele*.



PDH = piruvát dehidrogenáz, **β-OX** = zsírsavak β-oxidációja, **ANT** = Adenin-nukleotid-transzlokáz (ADP/ATP csere-transzporter), **ATP SYN** = ATP-szintáz, **Pi** = szervetlen foszfát (inorganic phosphate)

2. A mérgezés forrása – 4 vegyületcsoport:

- ***HCN (ciánhidrogén = kéksav)***

Rendkívül mérgező illékony folyadék, forráspontja 25 °C. A HCN gáz maga nem ég, de 50-60 °C-on, vagy bázis jelenlétében robbanás kíséretében polimerizálódik és tüzet okozhat. Cianidokból savak hatására HCN képződik, pl.: KCN + HCl = KCl + **HCN**. Ez a reakció végbemegy a gyomorban is cianid lenyelése után. A HCN 1-3 mg/L-es koncentrációban belélegezve percek alatt letális.

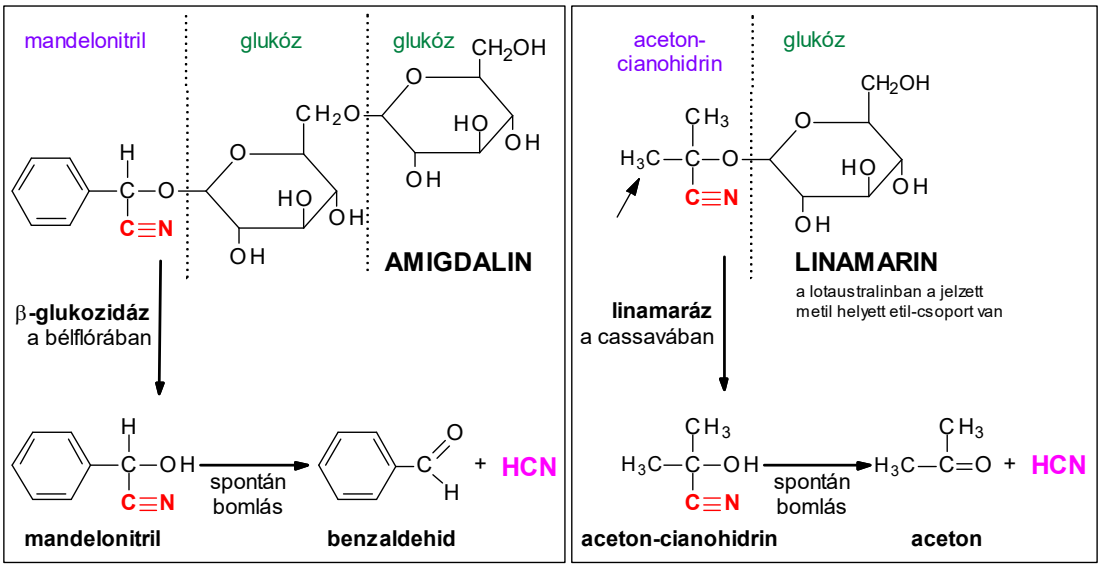
Zyklon B = kovaföldhöz adszorbeált HCN, a gázkamrákban alkalmazott hírhedt anyag, emberek elpusztítására a II. világháború alatt (a történelem legnagyobb szándékos tömegmérgezése). A Zyklon B eredetileg fumigáns inszekticid volt. E célra ma is használják más néven (pl. Uragan D2).

- ***Cianidok, pl. KCN = ciánkáli*** – letális dózis: ~0,25 g, 60 percen belül halálos. Esetek:

- 1978. nov. 18. Guayana: Itt történt a történelem legnagyobb *tömeges öngyilkossága* üdítőbe kevert KCN-el. Egy vallási szekta – *Peoples Temple* – több mint 900 tagja lett öngyilkos vezetőjük (Jim Jones) rábeszélésére.
- 2000. január 30. – *a tiszai halmérgezés*: Egy cianidos arany-kivonást alkalmazó bánya meddőtavából cianid-tartalmú víz került a Tiszába, nagymértékű halpusztulást okozva. Az elpusztult halak rózsaszínűek voltak – a fentiekben leírtak alapján érthető okból.

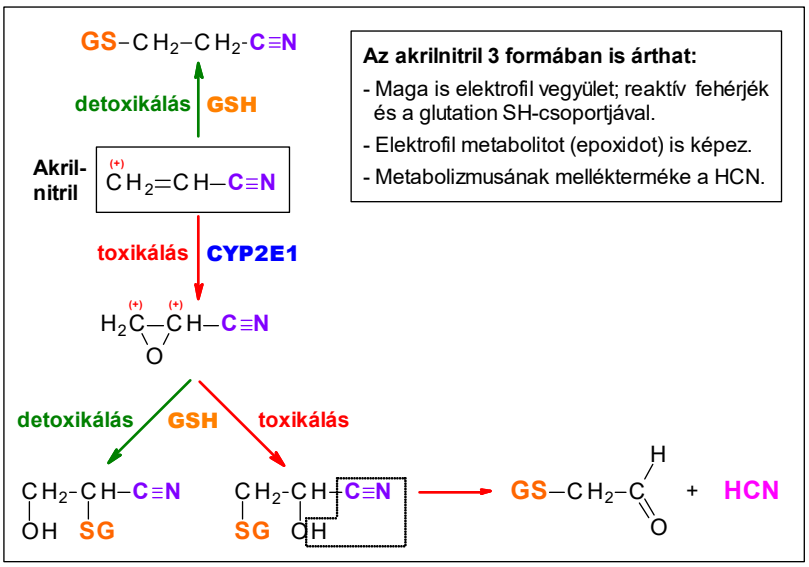
• ***Metabolikus cianogének***: *a szervezetben cianiddá metabolizálódó természetes vagy szintetikus vegyületek.*

- *Amigdalin,* a keserűmandula glikozidja. Az amigdalinból HCN szabadul fel a bélben a bélbaktériumok β-glukozidáz enzime hatására: *Amigdalin → mandelonitril → HCN* (ld. az ábrát). Felnőttben 50-70, kisgyermekben 5-10 keserűmandula elfogyasztása halálos cianidmérgezést okozhat!



- *Linamarin és lotaustralin,* a cassava (= manióka) glikozidjai. A cassavát a trópusokon (Dél-Amerika, Nigéria, Thaiföld) termesztik földalatti gumójának magas keményítő- és fehérjetartalma miatt. A rizs és a kukorica után a harmadik fő étkezési szénhidrát-forrás a meleg égövön. A növény nyers leveleit, héját és gumóját nem szabad fogyasztani, mert akut cianidmérgezést okoznak. A bennük levő két cianogén glikozid a növényi sejtfalban lévő linamaráz enzim által katalizált hidrolízis hatására ugyanis illékony termékeket (aceton-cianohidrint, majd HCN-t) fejleszt (lásd az ábrát). A gumó, ill. a belőle készült liszt előkészítése (pl. 1 napi áztatása) során azonban ez a folyamat végbemegy, így aceton-cianohidrin és HCN tartalma veszélytelen szintre csökken. Az elégtelenül előkészített cassava termékek rendszeres fogyasztása krónikus cianidmérgezést okozhat. Ez megnyilvánulhat idegrendszeri károsodásban (pl. trópusi ataxiás neuropátia, és bénulásokkal járó „konzo"), valamint golyvában. Az utóbbit a cianid-metabolizmus terméke, a tiocianát ($^-$SCN) okozza, amely kompetitíven gátolja a jodid anion felvételét a pajzsmirigybe a Na-jodid szimporteren (NIS) át.

- *Alifás nitrilek.* Belőlük HCN szabadul fel biotranszformációjuk során. Példák:
  > Akrilnitril (CH_2=CH-CN): a vinil-típusú műszálgyártásban monomer, fumigáns is (ld. 4. Fejezet). Cianid-képzéshez vezető folyamat: CYP2E1 → epoxid → konjug. GSH-val → HCN képződik (ld. az ábrát).
  > Propionitril (CH_3–CH_2–CN) → az 1-es C-atom hidroxilációja → HCN spontán lehasadása.
  > Acetonitril (CH_3–CN; oldószer, gyakori kromatográfiás eluens) → hidroxiláció a metil csoporton → HCN lehasadása.

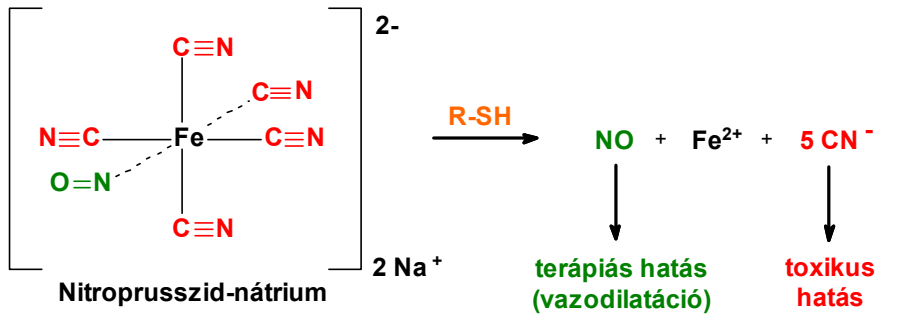


Vegyük észre, hogy a mandelonitrilben, az aceton-cianohidrinben és az alifás nitrilek hidroxilált metabolitjában is *a nitril (-CN) csoportot hordozó C-atomhoz egy -OH csoport is kötődik.* Vagyis két elektronszívó csoport is kapcsolódik egyazon szénhez! Az ilyen vegyület instabil, ezért spontán bomlik egy aldehidre vagy ketonra és HCN-ra.

Figyeljük meg, hogy a GSH detoxikáló és toxikáló szerepet is játszik az akrilnitril biotranszformációjában! Bővebben a GSH detoxikáló és toxikáló szerepéről a 16. oldalon olvashat az érdeklődő.

- *Nitroprusszid-Na*-ból (SNP). Ha az SNP infúzió tartós (>12 óra) és sebessége gyors (>2 µg/kg/min) az infundált betegben cianidmérgezés jöhet létre (lásd még a 3. Fejezet 17. oldalán is), a következő módon.

A SNP a vérben reagál -SH csoportokkal (pl. membránproteinekben), így a komplex alkotóira bomlik:
→ **1 db NO** → terápiás hatás: aktiválja a guanilát-ciklázt → ↑cGMP → ↑PKG → vazodilatáció.
→ **5 db CN^-** → toxikus hatás: iatrogén CN^- intoxikáció!



A nitroprusszid-nátrium komplex tiol-vegyület (R-SH; pl. cisztein, protein-SH) hatására bomlik, belőle cianid szabadul fel.

• ***Pirolitikus cianogének*** – égve hidrogén-cianidot képző N-tartalmú anyagok:
- Természetes anyagok, pl. gyapjú, selyem, papír.
- Szintetikus anyagok, pl. műgumi, nitrocellulóz, nylon, poliuretán, poliakril-nitril.

A modern tüzek veszélyesebbek, mint a régiek – a fa égésekor nem képződik HCN!

***Füstmérgezés:* a tűzeseti halál fő oka!** *Három fő mérgező gáz lehet a füstben*:
- **CO** – tűzeseti halálozások több mint felét okozta.
- **HCN** – gyakori halálok → füstmérgezetten mérendő a vér CN^- szintje! A New York-i tűzesetek elemzése szerint a vér CN^- szintje magas volt az égettek 90%-ban és a meghaltak 100%-ában!
- **HCl** – a HCl gáz, nem folyadék (!): Cl-tartalmú műanyagokból (pl. PVC, neoprén) képződik égésük során.
  > Sűrű fehér füst jelzi a HCl jelenlétét.
  > A HCl belégzés következményei: → Felső légúti irritáció: laryngo- és bronchus-spasmus → fulladás.
  → A légzőfelszín károsodása → tüdőödéma.

***Túlélési tanács:* A mérgező gázok a forró levegővel felszállnak a helyiség mennyezete alá, *ezért*:**
A PADLÓN KÚSZVA TÁVOZZ! A SZÁD ELÉ TARTS NEDVES KENDŐT!

ESET: 1985. augusztus 25-én, a manchesteri repülőtéren egy Boeing 737-es repülőgép 137 utasa közül 55 meghalt, amikor felszállás közben tűz ütött ki a gépen. A túlélők 20%-ában igen magas vér COHb szintet mértek, 90%-ukban pedig veszélyesen magas cianid szintet. A baleset után végzett kísérletek szerint a fedélzeten található anyagok közül a *modakril* (függöny), a *poliuretán* (ülőhely párna) és a *gyapjú* (szőnyeg) égése fejlesztette a legtöbb HCN-t, a *polimetil-metakrilát* (ablakok) a legtöbb CO-t, és a *PVC* (panelek) a legtöbb HCl-t.
Forrás: http://www.fss.aero/accident-reports/dvdfiles/GB/1985-08-22-UK.pdf

3. A CN^- mérgezés célszervei és tünetei

• Célszervek: az intenzív oxidatív foszforilációt igénylő szervek – az agy és a szív.
• Tünetek:
- Átmeneti tachypnoe (hirtelen nagyfokú expozíció esetén); oka: *glomus caroticum* chemoreceptor-izgalom.
- Izgalom, zavartság, szédülés → letargia → stupor → konvulzió (agyi ATP hiány → repolarizációs zavar).
- Cardiális zavarok: > Tachycardia → bradycardia és hypotensio (oka: ATP hiány → ↓ kontraktilitás).
  > Aritmiák; ok: cardiális ATP hiány → repolarizációs zavar + i.c. Ca^{2+} növekedése.

Érdeklődőknek – A CN^- anion okozta hiperventilláció (tachypnoe) mechanizmusa
A **glomus caroticum** sejtjeiben a CN^- gátolja az oxidatív foszforilációt → az AMP/ATP arány nő → az AMPK (AMP-aktivált protein kináz) aktiválódik → a feszültségfüggő Ca^{2+} csatorna nyitása → az i.c. Ca^{2+} nő a glomus sejtekben → neurotranszmitter (pl. DA) release → reflex (afferens szára: a sinus ideg; efferens szára: a rekeszt beidegző n. phrenicus) → tachypnoe (Evans et al., *J. Biol. Chem.* 280: 41504–41511, 2005).

4. Késői következmények

• Krónikus fáradtság szindróma.
• Neuromuszkuláris működészavar: izomgyengeség.
• Kardiális működészavar: pangásos szívelégtelenség.

5. Laboratóriumi diagnózis

• *Magas CN^- koncentráció a vérben* – Nem a plazmában, mert a vvt/plazma CN^- koncentráció arány = 10:1.
- Normális: < 0,10 mg/L – a dohányzókban nagyobb, mint a nem dohányzókban; SCN^- szint: 1-12 mg/L.
- Veszélyes: > 0,25 mg/L
- Halálos: > 1,00 mg/L

Figyelem: *A mérés időigényes, nem várhatjuk meg! Továbbá a CN^- szint csökken a vérben tárolás közben!*

• *Laktát a plazmában*: >8 mmol/L („Sensitive and specific indicator of CN^- intoxication") – Két oka van:
- A piruvát csökkent felhasználása a leálló citrátkör miatt, és
- A piruvát gyorsult képződése a fokozott glikolízis miatt (amit a ↑ADP koncentráció vált ki). A piruvátot a laktát-dehidrogenáz (LDH) laktáttá redukálja.

6. A cianid eliminációja: biotranszformáció tiocianáttá (rodaniddá) – <u>2 enzim katalizálhatja</u>:

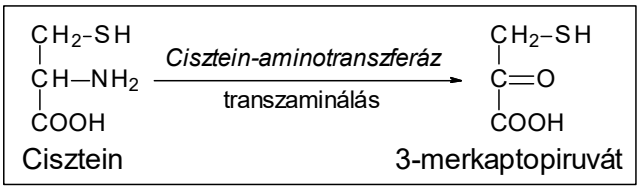
• *Rodanáz* (tioszulfát-szulfurtranszferáz): mitokondriális enzim a májban, vesében és izomban

$$\underset{\text{tioszulfát}}{S_2O_3^{2-}} + CN^- \rightarrow \underset{\text{tiocianát}}{SCN^-} + \underset{\text{szulfit}}{SO_3^{2-}}$$

• *3-Merkaptopiruvát-szulfurtranszferáz* (lásd a 4. Függelékben is; endogén H_2S képző enzim is – ld. 17. old.):

$$\text{3-merkaptopiruvát} + CN^- \rightarrow SCN^- + \text{piruvát}$$

A 3-merkaptopiruvát (3-MP) ciszteinből képződik a májban Cys-aminotranszferáz által katalizált transzaminálással:



7. Terápia – az anamnézis, tünetek, jelek alapján; azonnal.

<u>Antidótumok adagolása</u> – két céllal:

a. A CN^- ion megkötése Fe^{3+} vagy Co^{3+} tartalmú vegyülettel (methemoglobinnal vagy kobalt-komplex-szel).
b. A CN^- eliminációjának fokozása (Na-tioszulfáttal; sulfanegennel – kísérleti szer, lásd a 4. Függelékben).

a. *A CN^- anion megkötése* – két módon:

• **Methemoglobinnal** – A $HbFe^{3+}$ köti a CN^--ot, mint a citokróm-oxidázban lévő Fe^{3+} is.
Methemoglobin-képző szerek – *Nem javasoltak füstmérgezettnek* (COHb mellett ne képezzünk metHb-t is).
- <u>Nátrium nitrosum</u> ($NaNO_2$): 300-600 mg i.v., lassan; kiegészítésül amylnitrit gőz belélegeztetve.
NITHIODOTE® kit: 1 üveg 300 mg/10 ml $NaNO_2$ és 1 üveg 12,5 g/50 ml $Na_2S_2O_3$; egymás után i.v.
Újabb nézet szerint a $NaNO_2$ nem csak metHb-képzéssel hat, hanem NO donorként is, mert az NO leszorítja a CN^- aniont a citokróm-oxidázról. A nem metHb-képző NO izoszorbid dinitrát is védő hatású volt CN^--mérgezett nyúlban.
- <u>4-Dimetilaminofenol</u> (4-DMAP®): 3-4 mg/kg i.v. – hatása nehezen kontrollálható.
Gyermekek érzékenyek methemoglobinémiára – kisgyermeknek (<25 kg) csökkentett dózisban adagolandó! Methemoglobin-képzők G6PDHáz hiányban hemolitikus krízist okozhatnak. Gyanú esetén mérd a Htc-ot!

• **Kobalt-komplexszel** (Co^{3+}) – Előnyei: *Füstmérgezettnek is adható. Azonnal hat.*
- <u>Hydroxocobalamin</u>: CYANOKIT® (2 x 2,5 g liofilezett hydroxocobalamin; 2 üveg + infúziós szerelék). Dózis: 5 g infúzióban (200 ml fiz. NaCl oldatban feloldva) 15 perc alatt. Biztonságos, <u>a leginkább ajánlott</u> CN-antidótum. A vegyület vörös, a bőrt és a vizeletet is vörösre festi. Allergiás reakciót okozhat.
- <u>Cobalt-EDTA</u>: KELOCYANOR® 300 mg i.v. (20 ml-es 1,5 %-os injekció). Vannak káros hatásai is; ezek hasonlóak, mint a fémkelátor EDTA nem-kívánt hatásai (lásd az 5. Fejezet 13. oldalán).

b. *A CN^- anion eliminációjának fokozása* – 2 úton:

• **Na-tioszulfáttal** (a rodanázt támogatja): Dózis: $Na_2S_2O_3$, 3-10 g i.v. Hatása nem azonnali.
• **Sufanegennel** (a 3-MP prodrugja, a 3-merkaptopiruvát-szulfurtranszferázt támogatja) – lásd 4. Függelék.

Támogató kezelés

• Lélegeztetés, 100% O_2 adása – különösen fontos füstmérgezés esetén, a CO belégzés miatt.
• $NaHCO_3$ infúzió – a tejsavas acidózis korrekciója céljából.
• EKG monitorozás, antiaritmiás kezelés; antikonvulzív szer (ha szükséges).

N-acetil-cisztein kezelés akrilnitril mérgezés esetén

Az akrilnitril (ld. a 4. Fejezet, 37. oldalán is) – mint elektrofil vegyület – hepatikus nekrózist is okozhat a cianid-mérgezés mellett. Májkárosító hatása a GSH depléciója után, az akrilnitrilnek (és epoxidjának) a hepatikus fehérjékhez történő kovalens kötődése miatt jön létre (mint paracetamol-mérgezésben). Ezért az akrilnitril-intoxikált betegnek nem csak cianid antidótumokat, hanem N-acetil-ciszteint is adunk a hepatikus GSH-készlet feltöltésére (mint paracetamol-mérgezésben). *Kiegészítés:* N-acetil-ciszteint ciklofoszfamid (mustárnitrogén típusú kemoterápiás szer) okozta hemorrágiás cisztitis kezelésében is használunk. Ennek okozója az ciklofoszfamid biotranszformációjának melléktermék, az akrolein, egy elektrofil, tiol-reaktív α,β-telítetlen aldehid ($H_2C{=}C{-}CHO$, az akrolein β szénatomja elektron-hiányos, azaz elektrofil).

8. A CN^- intoxikáció megelőzése nitroprusszid-Na (SNP) infúzió esetén

• Minimalizáld a dózist (az infúzió sebességét és tartamát) – veszély >2 μg/kg/min és >12 órás infúzió!
• Infundálj a SNP-al együtt 10 x több $Na_2S_2O_3$-ot (pl. 100 mg SNP + 1 g $Na_2S_2O_3$)! A $Na_2S_2O_3$ mint szubsztrát támogatja a rodanázt a cianid (CN^-) tiocianáttá (SCN^-) történő átalakításában.

A **GLUTATION (Glu-Cys-Gly)** toxikológiailag igen fontos molekula: reduktív és nukleofil reaktáns!

A GSH **reduktív reaktáns**ként vesz részt pl. a HOOH és lipid-hidroperoxidok (LOOH, lásd lipid-peroxidáció – 7. Fejezet, 22. oldal), 2 mol vízzé, ill. lipid-alkohollá (L-OH) és vízzé történő redukciójában. E reakciókat glutation-peroxidázok katalizálják. (Megjegyzésre érdemes, hogy a legtöbb glutation-peroxidáz aktív centrumában szelenocisztein (SeCys) található, azaz egy olyan cisztein, amelynek S atomját Se atom helyettesíti – ezért is esszenciális nyomelem a szelén!)

A GSH **nukleofil reaktáns**ként vesz részt az elektrofil vegyületekkel történő konjugációban. Ezeket a reakciókat glutation-S-transzferázok katalizálhatják (de spontán is végbemehetnek).

• A legtöbb elektrofil vegyület (vagy metabolit) GSH-konjugációja *detoxikáló* hatású. Példák: paracetamol (NAPBQI), aflatoxin (epoxid), benzol (epoxid), vinil-klorid (epoxid), metil-Hg, SH-reaktív fémek.

• Kivételesen lehet a glutationnal történő konjugáció *toxikáló* hatású is. Példák erre:
- Vicinális dihalo-alkánok (pl. a fumigáns dibrómetán és az oldószer 1,2-diklórpropán) konjugációja GSH-val. Ez a konjugátum (ún. fél kén-mustár) intramolekuláris gyűrűzáródás révén egy reaktív kationos-elektrofil metabolitot – *episzulfónium iont* – képez, ami nekrogén és karcinogén hatású (lásd a 4. Fejezet, 36. oldalán, valamint a 7. Fejezet 26. oldalán).
- Halo-alkének (pl. triklór-etilén, TCE) konjugációja glutationnal. A képződött GSH-konjugátum tovább metabolizálódva olyan cisztein-konjugátumot eredményez, amely a vesében szubsztrátja a *cisztein-konjugátum-béta-liáz* aktivitással bíró enzimeknek (pl. aszpartát aminotranszferáz, AST). Ezek a cisztein-konjugátumból tiol-metabolitot képeznek, amely aztán spontán átalakulhat reaktív elektrofil tio-sav-kloriddá és tio-keténné (A TCE IARC-1 csoportú karcinogén; lásd a 7. Fejezet 25. oldalán).

• Van példa arra is, hogy egy vegyület többszörös biotranszformációja során a glutationnal való konjugáció detoxikáló és toxikáló szerepet is játszik.

Ilyen vegyület az akrilnitril (lásd a 4. Fejezet 37. oldalán, valamint a 8. Fejezet 13. oldalán).
- Az akrilnitril maga is elektrofil vegyület; konjugációja glutationnal megszünteti elektrofil reaktivitását, tehát *detoxikáló* hatású (lásd az ábrát feljebb, a 13. oldalon).
- Az akrilnitril epoxidot is képezhet. Ez 2 reaktív, elektrofil C-atomot tartalmaz, ezért sejtkárosító hatású.
- Az akrilnitril epoxidja glutationnal konjugálódhat az egyik vagy a másik elektrofil C-atomon. Nem szerencsés, ha az akrilnitril-epoxid GSH-konjugációja a CN-csoporttól távolabbi C-en következik be. Ez ugyanis azt eredményezi, hogy a CN csoporthoz kapcsolódó C-atomra egy -OH csoport kerül. Ekkor pedig a képződött molekula spontán bomlik, és ennek során HCN képződik (lásd a 8. Fejezet 13. oldalán). Ezért ez a GSH-konjugáció *toxikáló* hatású, hiszen a mérgező HCN képződését eredményezi.

G. KÉNHIDROGÉN MÉRGEZÉS

1. A H_2S jellemzői: Színtelen, záptojás szagú, a levegőnél nehezebb, vízben és olajban jól oldódó, igen mérgező gáz. 4%-os (40 000 ppm) koncentráció fölött gyúlékony és robbanékony.

2. A H_2S forrásai

- Geológiai: - Vulkánok – A H_2S jelenlétét a helyszínen kénkiválás jelzi: $2H_2S + O_2 \rightarrow 2S + 2H_2O$.
  - Geotermikus források – pl. Harkány; Solfatara (Nápoly közelében).
  - A földgáz és a kőolaj szennyezője lehet – innen ered a záptojás szag olajfinomítók körül.
- Fehérje rothadása, pl. záptojásban, szennyvízben, mocsaras területen – az ott ásó embert veszélyeztetheti!
- Papírgyártás: a fa papír-péppé történő degradációjakor képződő melléktermék.
- Vegyészet: szulfidokból sav hatására; előállítása ún. Kipp-készülékben ($FeS + 2HCl \rightarrow FeCl_2 + H_2S$).

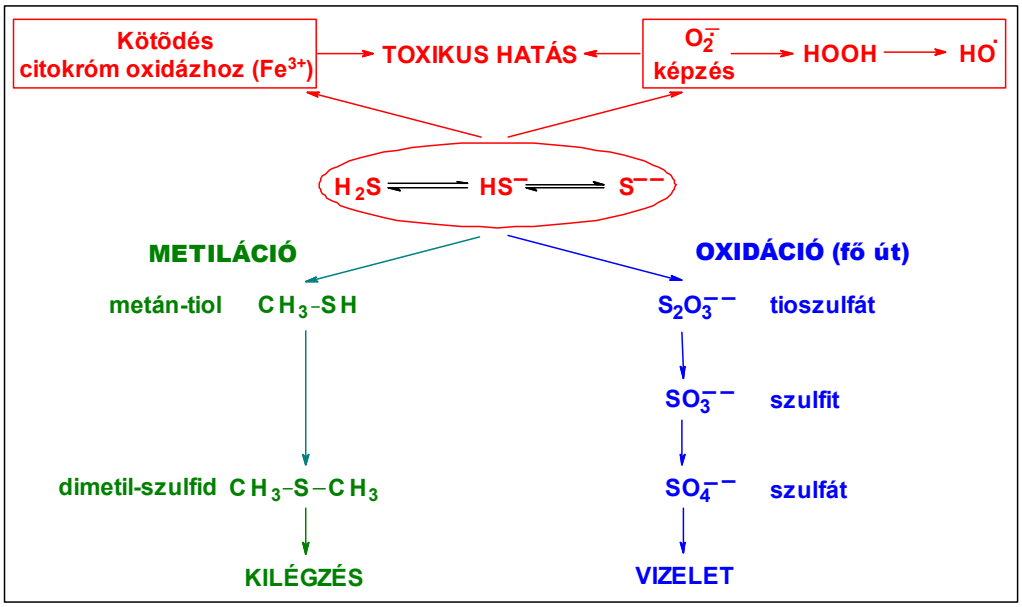
Megjegyzés: A cisztationin-β-szintáz, a cisztationin-γ-liáz és a 3-merkaptopiruvát-szulfurtranszferáz enzimek H_2S-t képeznek a szervezetünkben ciszteinből. Az endogén H_2S jelátvivő molekula, értágító hatású.

3. A mérgezés mechanizmusa – többféle

- A citokróm-oxidáz gátlása (így hat a CN^- anion is) → a mitokondriális légzés gátlása és a kapcsolt ATP szintézis, majd a citrátkör leállása → energetikai zavar a szívben és az idegrendszerben, tejsavas acidózis.
- Szuperoxid-anion képzés és oxidatív stressz – A $O_2^{\bullet-}$ képzését egyrészt a mitokondriális elektrontranszport terminális gátlása okozza (nem O_2^{4-} termelődik, hogy a $4H^+$-nal reagálva HOH-t képezzen, hanem $O_2^{\bullet-}$), másrészt a HS^- és S^{2-} anionok direkt reakciója az O_2-nel.
- A H_2S izgatja az érző neuronok TRPA1 receptorait is (ld. 9. Fejezet) – a corneális neuronok izgalma könnyezési reflexet, a meningeális neuronoké pedig CGRP release-t vált ki, a CGRP pedig vazodilatációt és plazma-extravazációt okoz, így migrénes jellegű fejfájást váltva ki.

4. A H_2S eliminációja a szervezetből – két módon (lásd az ábrát)

- Metilációval; ennek végterméke a volatilis, exhalálható, bűzös dimetilszulfid (H_3C-S-CH_3). Emlékeztető: A tiofoszforsav-észter szerkezetű (OP) rovarölő szerek oxidatív deszulfurálása során képződő S atom metilációja is dimetilszulfidot eredményez – ld. 4. Fejezet, 10. oldal.
- Oxidációval; ennek végterméke a szulfát anion, amely a vizelettel ürül. A H_2S oxidációja speciális mitokondriális enzimek (az ún. *mitochondrial sulfide oxidation* pathway, amelynek a rodanáz is tagja) részvételével történik, az oxidatív foszforilációhoz (azaz a mitokondriálias ATP szintézishez) kapcsoltan.



5. A H_2S veszélyessége: Az inhalációs úton halálos mérgezést okozó gázok közül – a gyakoriság szempontjából – a H_2S a CO után a második. Záptojás szaga miatt a H_2S expozíció észlelhető (szemben a HCN és a CO expozícióval), de csak átmenetileg. A H_2S idővel károsítja, bénítja a szaglóhámot, így tolerancia jön létre a kénhidrogénnel szemben! Ezért a szagból nem ítélhető meg a H_2S koncentrációja.

TANÁCS: *Ha a H_2S koncentrációja ismeretlen, a záptojás szag észlelésekor a területet azonnal hagyjuk el!*

6. Mérgezési tünetek – a belélegzett H_2S koncentráció függenek. A H_2S már alacsony koncentrációban nyálkahártya irritáns, magas koncentrációban belélegezve pedig légzőközpont bénulást okoz.

H_2S koncentráció ppm = ml/m^3	**HATÁSOK akut expozíció után – KÜSZÖBÉRTÉKEK**
0,001 – 0,200	**Szaglási küszöb**
1– 20	Kötőhártya irritáció: könnyezés (a corneális érző neuronok TRPA1 receptorainak izgatásával, reflexesen – lásd a 9. Fejezetben, a könnyeztetők alatt).
10	**TWA** (8 h)
15	**STEL** (15 min)
20	**TLVc**
40– 60	*Felső-légúti irritáció*: orrfolyás, laryngitis, köhögés → bronchopneumonia. *Migrénes tünetek*: fejfájás, szédülés, zavartság, hányinger – A meningeális neuronokból felszabaduló CGRP okozhatja, a meningeális erekre hatva.
100	**A szagérzet megszűnik** – a szaglóhám károsodása miatt.
200	Tüdőkárosodás, szívelégtelenség, kezdődő tüdőödéma.
500	KIR: Eszméletvesztés, légzésdepresszió, 0,5-1 órán belül halál.
1000	KIR: Gyors eszméletvesztés, légző- és vazomotor-kp. bénulás, halál.

7. A H_2S mérgezés kezelése

- Az expozíció megszüntetése. A kontaktlencsét el kell távolítani, mert adszorbeálja a H_2S-t, ami felszabadulva corneasérülést okozhat.
- A HS^- anion megkötése Fe^{3+} vagy Co^{3+} tartalmú vegyülettel; azaz **MetHb-képző**, vagy **Co-komplex** adása, mint a CN^- mérgezés kezelésében (ld. a 15. oldalon). A kísérleti szer *cobinamide* (ld. 4. Függelék) nemcsak a CN^-, hanem a HS^- iont is erősebben köti, mint a hidroxocobalamin, és annál hatékonyabb antidótum is a H_2S-mérgezett állatokban.

Állatkísérletben igazolt (de klinikailag még nem vizsgált) kezelés: **metilénkék adása mérsékelte a H_2S mérgezés okozta szívelégtelenséget és halálozást** (Haouzi et al.: Toxicol. Sci. 168: 443-459, 2019). A metilénkék hatékonyságát az alábbi mechanizmusokkal magyarázzák – ***csak ÉRDEKLŐDŐKNEK.***

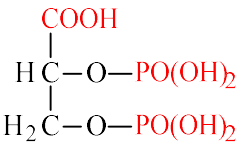
- ***A metilénkék oxidálja a H_2S-t,*** miközben a *metilénkék* redukálódik leuko-metilénkékké.
- ***A metilénkék oxidálja a hemoglobint methemoglobinná vörösvérsejtekben, ami köti a HS^- aniont.*** Figyelem: Amikor a methemoglobinémia kezelésére adjuk a metilénkéket (lásd a 10. oldalon), akkor a belőle gyorsan képződő *leuko-metilénkék* a hatékony, mert a methemoglobint redukálni képes vegyület. A *metilénkék* azonban átmenetileg – illetve körforgás-szerűen a leuko-metilénkékből visszaképződve – oxidáló szerként viselkedik. Ezért kell óvakodni a metilénkék túladagolásától a methemoglobinémia kezelése során, ekkor ugyanis a metilénkék maga is methemoglobinémiát okozhat.
- ***A metilénkék oxidálja a NADH-t is NAD-dá***. Ennek jótékony hatását itt magyarázzuk: Ellentétben a normális mitokondriumokkal, a H_2S-mérgezett mitokondriumokban az elektrontranszport-lánc képtelen felhasználni a citrátkörben képződött NADH-t (a H^+ kipumpálására és az e^- továbbítására – ld. az ábrát a 12. oldalon), hiszen az elektrontranszport-láncot a HS^- ion a citokróm-oxidáz szintjén blokkolja. Az így felszaporodott NADH pedig gátolja a citrátkört (amit a NAD viszont fokoz). A citrátkör gyorsítása a NADH NAD-dá történő oxidálásával (metilénkék hatására) elősegíti a glikolízis fokozódását is; ezzel nő a citrátkör egy lépésében, valamint a glikolízis két lépésében az ATP szintézis (ez az ún. szubsztrát szintű ADP foszforiláció), így mérséklődik a H_2S mérgezés okozta energetikai zavar, javul a szív kontraktilitása, ezért enyhül a szívelégtelenség. A tejsavas acidózis is enyhül, mert fokozódik a piruvát belépése a glikolízisből a citrátkörbe, ezzel csökken a piruvát NADH-függő redukciója tejsavvá a laktát-dehidrogenáz (LDH) enzim által.

A metilénkék a *cianid-mérgezés ellen is védő* hatásának bizonyult patkányokban (Haouzi et al.: Toxicological Sciences 170: 82-94, 2019). A kísérletek a metilénkék fenti három hatásmechanizmusa közül a második és a harmadik szerepét támogatják. Ez nem meglepő, hiszen a HS^- és a CN^- is kötődik a methemoglobin ferri-ionjához, továbbá mérgező hatásuk mechanizmusa is részben hasonló – a citokróm-oxidáz gátlása.

H. FÜGGELÉK

1. A 2,3-BPG szabályozza a hemoglobin O_2 kötő/leadó képességét – szerepe a kooperativitásban.

A 2,3-biszfoszfoglicerát (2,3-BPG) – a glikolízis melléktermék – magas koncentrációban (~5 mM) van jelen a vörösvértestekben. Karboxil- és foszforsavas csoportjainak deprotonálódása miatt a 2,3-BPG 5 negatív töltéssel bír, így a 2,3-BPG ionosan kötődik a Hb fehérje egy pozitív töltésekkel bélelt zsebébe. Ekkor az O_2 kötődése a Hb-hoz csökken, az O_2 felszabadul. O_2 kötődése a Hb hemjeihez viszont a zseb záródásával jár és ekkor a 2,3-BPG felszabadul. A 2,3-BPG és az O_2 tehát versengenek a Hb-ért, és eltérő kötőhelyeket használva gátolják egymás kötődését. Ezt a jelenséget nevezik heterotróp alloszterikus modulációnak.

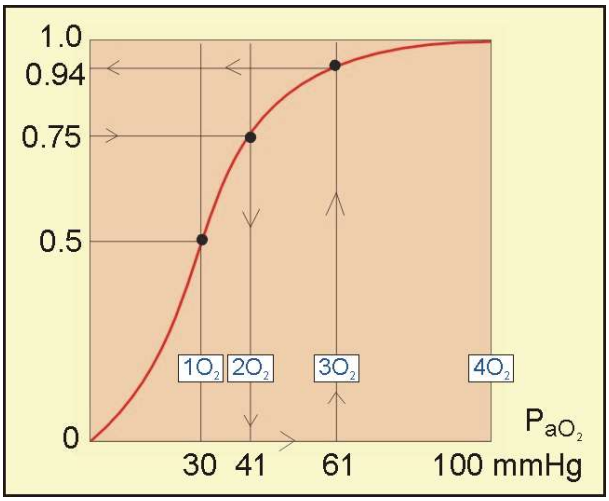


2,3-Biszfoszfoglicerát
2,3-BPG

$$\text{Hb-BPG} + O_2 \rightleftharpoons \text{Hb-}O_2 + \text{BPG}$$

Az előbbiekből következik, hogy alacsony oxigénnyomású környezetben (fiziológiásan a szövetekben) – a 2,3-BPG nagyobb mértékű kötődésének köszönhetően – a Hb nagyobb hatásfokkal disszociálja le a szállított O_2-t: a vér O_2-t ad le a szöveteknek. Ezzel szemben magas O_2 nyomású környezetben (vagyis a tüdőben) a 2,3-BPG ledisszociál a Hb-ról, ezzel emelkedik a Hb O_2 iránti affinitása, így az O_2 kötődése a Hb-hoz nő: a vér felveszi az O_2-t az alveoláris térből.

A 2. oldalon említettük a **kooperativitás** jelenségét, miszerint artériás hipoxia hatására, amint az O_2-t nem-kötő Hb-monomerek száma a Hb-tetrameren belül nő, fokozódik az O_2-t kötő monomerek O_2 leadása. Vagyis az első O_2 disszociációja viszonylag nagy artériás oxigéntenzió (PaO_2)-csökkenés hatására következik be, a második O_2 a már kisebb PaO_2-csökkenést követően, a harmadik O_2 pedig még kisebb PaO_2-esés hatására szabadul fel – lásd az **oxihemoglobin disszociációs görbéjét** ($4O_2 \rightarrow 3O_2 \rightarrow 2O_2$).



A kooperativitás a 2,3-BPG-nek tulajdonítható. Az O_2 csökkent kötődése ugyanis elősegíti a 2,3-BPG kötődését a Hb-hoz, ami növeli a még kötött O_2 disszociációját. Sem a COHb, sem a metHb nem köti a 2,3-BPG-t, ezért a kooperatív hatás sem CO mérgezésben és sem methemoglobinémiában nem lép fel. Ezért állítható, hogy az 50%-os anémia kedvezőbb állapot a szöveti oxigénellátás szempontjából, mint az 50%-os karboxihemoglobinémia vagy methemoglobinémia. Az utóbbi állapotokban ugyanis nemcsak a Hb O_2-felvevő kapacitása csökken, hanem O_2-leadó kapacitása is, ami pedig megtartott anémiában.

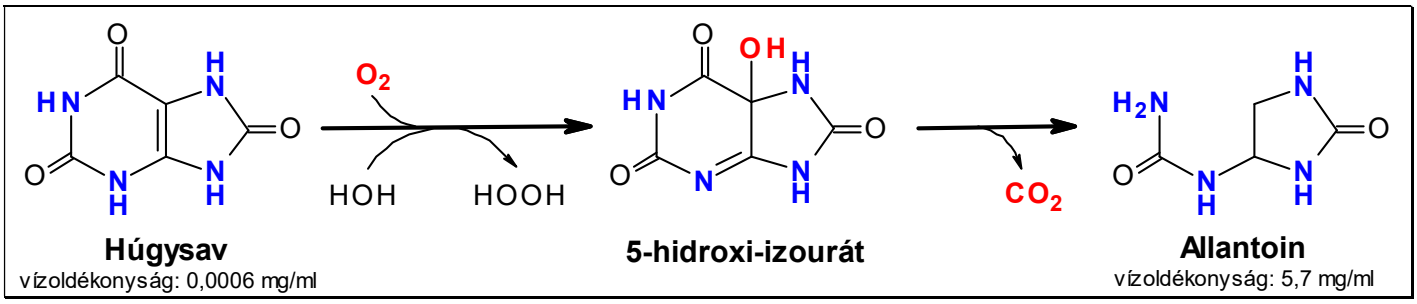
A 2,3-BPG csak felnőtt típusú Hb-hoz (amely $\alpha_2\beta_2$ globin láncokat tartalmaz) kötődik, magzatihoz (amely $\alpha_2\gamma_2$ globin láncokat tartalmaz) nem, ezért a magzati Hb affinitása az O_2-hez magasabb. Részben ez segíti elő azt, hogy a magzati vörösvértestek átvegyék az O_2-t az anyai vérből. Másrészt terhes nőkben a vörösvértestek 2,3-BPG koncentrációja emelkedik, ami viszont elősegíti az az állapotos nő vörösvértestjeinek O_2 leadását.

A 2,3-BPG koncentrációja vörösvértestekben a levegő oxigénnyomásának tartós csökkenése hatására (pl. több ezer méteres tengerszint feletti magasságban) is nő (akár 8 mM-ra), ezzel elősegítve a vörösvértestek szöveti O_2 leadását az akklimatizált egyénben.

Kiegészítésül: Bár főleg a 2,3-BPG szabályozza a hemoglobin O_2 kötő/leadó képességét, arra a pH és CO_2 koncentráció is hatással van; a pH csökkenése és a pCO_2 emelkedése csökkenti a Hb O_2-affinitását, így növeli az O_2 leadását. – Hegymászóknak acetazolamid szedését javasolják a hegyi betegség enyhítésére. A szénsavanhidráz gátló pCO_2 emelésével javíthatja a Hb szöveti O_2 leadását.

2. A rasburikáz kezelés hemolízist és methemoglobinémiát okoz glükóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PDH) hiányban.

A **rasburikáz** (Fasturtec®) egy rekombináns urát oxidáz enzim, amelyet hiperurikémia mérséklésére használnak az ún. **tumor-lízis szindrómában**. Ez akkor lép fel, amikor sok tumorsejt pusztul el (jellemzően leukémiákban és limfómákban), és belőlük szervetlen ionok és szerves vegyületek (pl. K^+, foszfát, DNS-bázisok) az extracelluláris térbe jutnak. Következményei: hiperkalémia, hiperurikémia, hiperfoszfatémia, hipokalcémia (a foszfát okozza) és akut veseelégtelenség (a vízben alig oldódó húgysav válthatja ki). A rasburikáz a húgysavszintet úgy csökkenti, hogy katalizálja az urát oxidációját 5-hidroxi-izouráttá, ami aztán spontán bomlik a húgysavnál közel 10 000-szer vízoldékonyabb allantoinná.



A rasburikáz által katalizált urát oxidáció egyik melléktermé a **hidrogén-peroxid**. A vörösvértestekben képződött, vagy oda bediffundált hidrogén-peroxidot a *glutation-peroxidáz* eliminálhatja, miközben oxidált glutation (glutation-diszulfid, GSSG) képződik:

HOOH + 2 GSH → HOH + 2 GSSG

Az oxidált glutationt ezután a *glutation-reduktáz* képes redukálni NADPH felhasználásával:

GSSG + (NADPH + H^+) → 2 GSH + $NADP^+$

A NADPH-t a vörösvértestekben a *glükóz-6-foszfát dehidrogenáz* (G6PDH) enzim képezi:

glükóz-6-P + $NADP^+$ → 6-foszfoglükonát + (NADPH + H^+)

Amint a 10. oldalon említettük, a **G6PDH-hiány** viszonylag gyakori, az X kromoszómához kötötten recesszíven öröklődő állapot, amely különösen közel-keleti és afrikai népekben, valamint afroamerikaiakban (főleg férfiakban) jelenik meg. G6PDH-hiányban, nem képződik NADPH, ezért nem működik a glutation-reduktáz, így a GSH depletálódik, a HOOH pedig nem eliminálódhat a glutation-peroxidáz által katalizált reakcióban. A HOOH akkumulációja a vörösvértestekben három következménnyel járhat (ld. 7. oldal): (1) hemolízis (a legsúlyosabb következmény), (2) Heinz-testek képződése, (3) methemoglobinémia. A rasburikáz kezeléssel járó HOOH képződés valószínűleg nem okoz ilyen káros hatásokat olyan egyénekben, akikben a G6PDH működik, G6PDH-hiány esetén viszont veszélyes. Ezért kontraindikált a rasburikáz G6PDH-hiányos betegekben.

G6PDH-hiányos betegekben a tumor-lízis szindróma okozta hiperurikémia enyhítésére a xantin-oxidáz gátló allopurinolt és a methemoglobint talán redukálni képes *aszkorbinsav*at (1 g/nap, p. os) adunk. A metilénkék ilyen betegeken nemcsak alkalmatlan a methemoglobinémia csökkentésére – hiszen NADPH hiányában nem alakulhat methemoglobint redukálni képes leukometilénkékké – hanem veszélyes is, mert a metilénkék oxidálószerként viselkedik.

Farmakológiai emlékeztető: ***húgysavszint-csökkentő gyógyszerek***

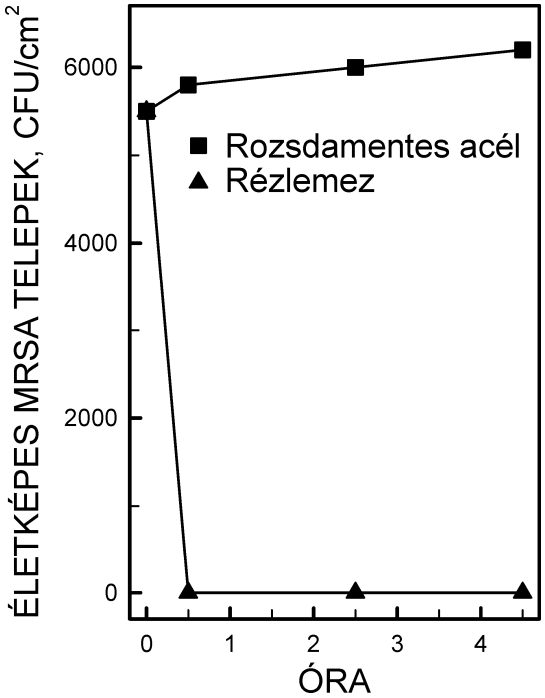
1. A húgysav szintézisét gátolja: *allopurinol* (xantin-oxidáz gátló; aktív metabolitja az oxipurinol)
2. A húgysav eliminációját gyorsítja
   - a húgysav biotranszformációjának fokozásával: *rasburikáz* (urát-oxidáz)
   - a húgysav vizelettel történő exkréciójának fokozásával (az URAT1 transzporter által mediált tubuláris urát-reabszorpció gátlása révén): *probenecid, szulfinpirazon, benzbromaron* – urikozúriás szerek.

Megjegyzés: (1) A rasburikáz neve arra is utal, hogy az enzim génje az *Aspergillus flavus* penészgombából származik. (2) Ez a gomba egy karcinogén toxint is termel – az aflatoxint, amely primer hepatocelluláris karcinómát okozhat a penészgombával fertőzött élelmiszert fogyasztó emberben is (lásd a 11. Fejezetben).

3. A Cu-ionok nemcsak methemoglobinémiát okozhatnak: a fém-réz vagy egy rézötvözet felszínéről leválva percek alatt megölik a MRSA-t és más kórokozókat („copper destroys MRSA at a touch") – a réz jelentősége a nozokomiális fertőzések megelőzésében.

A réz-ionok (különösen a Cu^+) reakciói (pl. a Fenton reakció katalizálása, következményes lipid-peroxidáció, kötődés glutationhoz és más tiolokhoz) nemcsak a rézgálic-okozta hemolitikus methemoglobinémia pathomechanizmusában játszhatnak szerepet (ld. a 9. oldalon), hanem a fém-réz és rézötvözetek felszínén érvényesülő antimikrobiális hatásban is.

A 2000-es években vált ismertté, hogy réz vagy rézötvözetek (pl. sárgaréz, bronz) felszínén kórokozók percek alatt elpusztulnak. Az érzékeny kórokozók közé tartoznak olyanok is, amelyek az ún. multidrug rezisztens kórházi (nozokomiális) fertőzések gyakori okozói, mint a *Staphylococcus aureus* (az MRSA is), a *Clostridium difficile*, a *Pseudomonas aeruginosa* és mások. Az antimikrobiális hatásért a réz felszínéről leváló Cu-ionok felelősek, amelyeket a fémmel érintkező baktériumok felvesznek, majd a kórokozókban a membránlipidek peroxidációját, a fehérjék oxidációját és a DNS fragmentációját váltják ki (Yousuf et al., Understanding the antimicrobial activity behind thin- and thick-rolled copper plates. Appl. Microbiol. Biotechnol. 100: 5569-5580, 2016).



Az **ábra** azt mutatja be, hogy miután 10 mikroliternyi MRSA szuszpenziót 30 percig szobahőn rézlemezen tartottak, a szuszpenzió megfelelő hígításának táptalajra oltásával nem kaptak MRSA telepeket: az 1 cm^2-en megjelenő colony forming unitok (CFU) száma 30 perc alatt 5500-ról 0-ra csökkent. Vagyis a rézlemezre felvitt MRSA baktériumok rövid idő alatt elpusztultak.

Ezzel szemben, miután a MRSA szuszpenziót akár 4,5 órán át is rozsdamentes acél-felszínen tartották, a baktériumok telepképző képessége nem csökkent. Forrás: Eser et al., Curr. Microbiol. 71: 291-295, 2015.

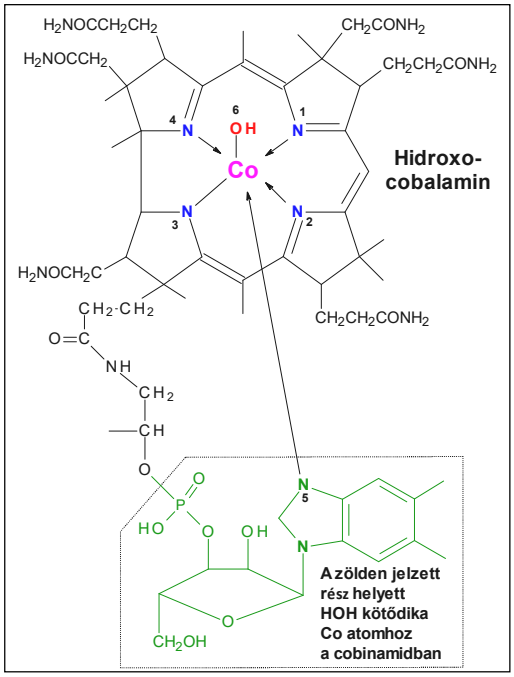
Felismerve a réz antimikrobiális hatásának óriási közegészségügyi jelentőségét, a US Environmental Protection Agency (EPA) 2008-ban regisztrálta a rezet és rézötvözeteket, mint kontakt antimikrobiális hatással bíró anyagokat. Standard higiénés eljárások (pl. kézmosás, fertőtlenítés) mellett javasolják olyan kórházi bútorok és eszközök réz-, ill. rézötvözet borítását, amelyeket gyakran érintünk meg kézzel (pl. kilincsek, infúziós állványok, korlátok). Mivel a réz szöveti toxikus hatása viszonylag kicsi (feltehetően a celluláris védőmechanizmusok hatékonysága miatt), felmerül a rézötvözetek (pl. réz-titán) alkalmazása implantátumokban és antiszeptikus nanorészecskékben is.

A réz alkalmazása hozzájárulhat a kórházi fertőzések gyakoriságának csökkentéséhez. A Center for Disease Control and Prevention (CDC; Atlanta, GA) becslése szerint a 2000-es években az USA kórházaiban évente 2 millió nozokomiális fertőzés történt, és ezek következtében közel százezer beteg halt meg. – Gyógyszerészhallgatók azon is elgondolkodhatnak, hogy hol lenne célszerű réz-borítást alkalmazni a gyógyszertárban a fertőzési kockázat mérséklése céljából.

4. I.m. injektálható új cianid-antidótumok a láthatáron: *cobinamide* (a hidroxocobalamin helyett) **és *sulfanegen*** (a Na-tioszulfát helyett).

A 15. oldalon tárgyalt cianid antidótumok alkalmazhatósága több szempontból aggályos. Mindegyik szert i.v. kell adni, lassan injektálva, vagy infundálva. Ez tömeges mérgezés esetén (pl. több áldozatot követelő ipari baleset, füstmérgezés, terrorista támadás) nem vihető ki gyorsan, a mérgezett konvulziója pedig meghiúsíthatja a vénás beadást. E problémát küszöböli ki, és egyben nagyobb hatékonyságot ígér az alábbi két antidótum, amelyek azonban még csak kísérleti szerek.

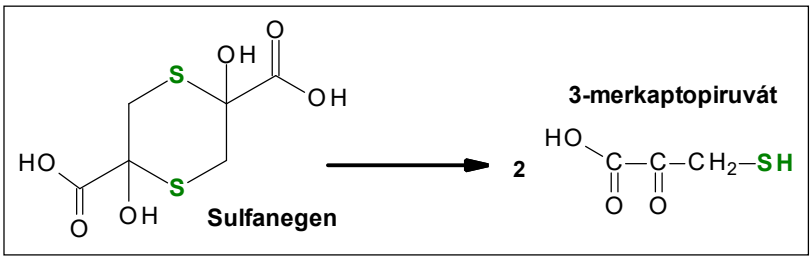
Cobinamide. A ***hidroxocobalamin*** olyan Co komplex, amelyben a Co atomhoz a következő 6 ligandum kötődik (ábra, 1-6 számú atomok): a tetrapirrol szerkezet 4 db N atomja (kék), a dimetilbenzimidazol-ribonukleotid molekularész N atomja (zöld), valamint egy hidroxil-csoport O atomja (piros). Az utóbbit helyettesíti a CN^- ion (így cianokobalamin képződik), amikor a hidroxocobalamint cianid-mérgezettnek adják.



A ***cobinamide*** a következő lényeges tulajdonságokban különbözik a hidroxocobalamintól: (1) Hiányzik belőle a dimetilbenzimidazol-ribonukleotid (zöld); ehelyett egy vízmolekula kötődik a Co atomhoz. (2) A cobinamide ezért nem egy CN^- iont köthet meg (mint a hidroxocobalamin), hanem kettőt: az egyik a hidroxil-csoportot, másik pedig a vízmolekulát helyettesíti. (3) A cobinamide sokkal nagyobb affinitással köti a CN^- iont ($K_A = 10^{22}\ M^{-1}$ és $10^{14}\ M^{-1}$ az első és második és CN^- számára), mint a hidroxocobalamin ($K_A = 10^{12}\ M^{-1}$). (4) A cobinamide – sójától függően – legalább ötször vízoldékonyabb, mint a hidroxocobalamin. Mindezekből adódóan sokkal hatékonyabb CN^--kötő, mint a hidroxocobalamin, amit állatkísérletek is igazolnak (Brenner et al.: *Comparison of cobinamide to hydroxocobalamin in reversing cyanide physiologic effects in rabbits using diffuse optical spectroscopy monitoring*. J. Biomed. Opt. 15:017001, 2010. Lee et al.: *The vitamin B_{12} analog cobinamide is an effective antidote for oral cyanide poisoning.* J. Med. Toxicol. 12: 370-379, 2016). A hatékonyság és vízoldékonyság gyakorlati haszna, hogy a cobinamide kisebb dózisban és térfogatban adható, akár i.m. is.

A cobinamide nemcsak a CN^-, hanem a HS^- iont is erősebben köti, mint a hidroxocobalamin, továbbá jóval hatékonyabb antidótum is a H_2S-mérgezett állatokban (Jiang et al.: Hydrogen sulfide mechanisms of toxicity and development of an antidote. Sci. Rep. 6: 20831, 2016). Ezért a cobinamide ígéretes antidótumnak tűnik cianid- és kénhidrogén mérgezésben egyaránt.

Sulfanegen. A CN^- ion detoxikálását SCN^- ionná katalizálhatja a rodanáz, amelyet támogathatunk ***Na-tioszulfát*** ($Na_2S_2O_3$) intravénás adásával (ld. 15. oldal). E kezelés hatékonyságát több tényező csökkenti: (1) A rodanáz megoszlása a májra, vesére és az izomra korlátozódik. (2) Az enzim a mitokondriumokban található. (3) Az $S_2O_3^{2-}$ anion nehezen jut el a plazma- és mitokondriális membránokon át a rodanázhoz. Talán célravezetőbb lenne támogatni a $CN^- \rightarrow SCN^-$ átalakulást szintén katalizáló 3-merkaptopiruvát-szulfurtranszferázt (3MPST; ld. 15. oldal), mert ez az enzim kiterjedtebb szöveti megoszlású (vvt, máj, vese, CNS) és a citoszólban lokalizált. A 3MPST szubsztrátja azonban alkalmatlan e célra, mert a 3-merkaptopiruvát (3MP) instabil és gyorsan eliminálódó vegyület.



A ***sulfanegen*** a 3MP hemitioacetál szerkezetű gyűrűs dimerje (ábra), stabil vegyület, és egyes sói igen jól oldódnak vízben. A szervezetben a dimerből lassan 3MP képződik; vagyis a sulfanegen a 3MP prodrugja. A cianid letalitását nyulakban sulfanegen kivédte, a plazma magas laktát koncentrációját pedig fokozatosan normalizálta (Patterson et al.: *Development of sulfanegen for mass cyanide casualties.* Ann. NY Acad. Sci. 1374: 202-209, 2016). Hatékonysága és vízoldhatósága miatt a sulfanegen i.m. injekcióban is adható cianid antidótum lehet.