

## KLORAMFENİKOL TOKSİSİTESİ

Doç. Dr. Ali BİLGİLİ

A.Ü. Veteriner Fakültesi

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kloramfenikol üstün farmakokinetik özellikleri olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. İlk kez 1947 yılında Burkholder tarafından Venezuela ve Illinois'ten alınan toprak örneklerindeki "Streptomyces venezuelae" kültürlerinden elde edilmiş amino asit yapısında bir maddedir. 1950'li yılların başlarında oldukça yaygın kullanımına rağmen insanlarda bildirilen ciddi zehirlenme olaylarından sonra, birkaç özel endikasyon dışında gelişmiş ülkelerdeki kullanımında genel bir düşüş görülmüştür.

Veteriner hekimliğinde Stafilokok, Streptokok, Pasteurellalar, Salmonellalar, Haemophilus spp., Eschericia coli, Klamidialar ve Mikoplazmalar başta olmak üzere çok sayıda enfeksiyon ajanına karşı etkin olup hem besi hem de, yük hayvanlarında kullanılır. A.B.D.'nde köpeklerdeki bakteriyel barsak iltihabı, solunum ve boşaltım sistemi enfeksiyonlarının sağaltımında kullanılır. Diğer ülkelerde ise zatürre, peritonitis, gastroenteritis, artrit ve mastitis ile bağlantılı Gram (-) patojenlerin yol açtığı enfeksiyonların sağaltımında kullanımı yaygındır. Hayvanlarda uzun süreli ve yüksek dozlarda uygulanması iştah kaybına, depresyona ve kemik iliğinde depresyona ve geçici baskılanmaya neden olmaktadır. İnsanlarda ise toksik etkileri kemik iliği baskılanması, aplastik anemi ve gri sendrom şeklinde sıralanabilir.

**Kemik iliği baskılanması:** Aşırı duyarlılık veya mitokondriyal protein sentezinin engellenmesi sonucu olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilir. Yetişkinlerde serum konsantrasyonunun 25 mg/L'yi aşması durumunda lökopeni ve trombositopeni şiddetli olabilir. Ancak çocuklarda bu etkiler serum konsantrasyonuna bağlı değildir.

**Aplastik anemi:** Sağaltım gören vakalarda 500-100.000'de bir olasılıkla görülen ve genelde ölümlü sonuçlanan bir durumdur. Pansitopeni, ateş ve kemik iliği hipoplazisi semptomları ile beliren durum enfeksiyon ve kanamalar ile tanımlanır. Bu durum hem parenteral hem de topikal uygulanabilen kloramfenikolle sağaltımın başlangıcından günler, aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir.

**Gri Sendrom:** 1959 yılında Los Angeles şehir hastanesinde, kemoprofilaksi bölümünün prematürelde yaptığı çalışmalar sonucunda, 100-165 mg/kg dozunda deri altı kloramfenikol uygulanan 30 bebekten 19'u ölmüştür (% 63). Yine aynı doz kloramfenikol ile birlikte penisilin ve streptomisin alan 31 bebekten 21'i ölmüştür (% 68).

Ayrıca Leitman tarafından değerlendirilen epidemiyolojik verilere göre; yüksek dozda kloramfenikol verilmesinin yeni doğan çocuk ölümleriyle ilişkili olduğu bildirilmiş ve günlük doz 30 günden büyük bebekler için 100 mg/kg, 30 günden küçük yeni doğmuş bebekler için 50 mg/kg ve 30 günün altında prematüre bebekler için ise 25 mg/kg olarak önerilmiştir.

**Kloramfenikolün toksisite mekanizmaları:** Yunis ve diğer araştırmacılar kloramfenikolün aplastik anemiye yol açan kısmının p-nitro grubu olduğunu bildirmişlerdir. Kloramfenikolün hücresel fenilalanin kullanımını bloke ettiği gösterilmiştir. Sağaltım gören üç adet köpekten ikisinin karında retikülosit sayısı normalin altına düşmesine rağmen, akyuvar veya trombosit sayısında hiç bir değişiklik olmamıştır. Kloramfenikolün kemik iliğini bir allerjik mekanizma aracılığıyla duyarlı hale getirdiği ileri sürülmektedir.

Gri sendromun gelişmesi kloramfenikolün yüksek kan düzeyleri ile ilişkilidir. Metabolik asidoz, düzensiz solunum ve dolaşım yetersizliğinin sebep olduğu kollaps, semptomları sağaltıma başladıktan sonraki 3-5 gün içinde görülür, ancak sağaltıma başladıktan hemen sonra da görülebilir.

Danalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada kloramfenikol boyun damarına doğrudan enjekte edilmiş ve nabız veya kalp atışları, solunum sayısı ve kan basıncı kaydedilmiştir. Aort basıncı birden bire düşmüş ve ana toplar damar basıncında (şiddetli tansiyon düşüşüne yol açan) bir artış ve

*Devamı Sayfa 7'de*

### TÜRK TOKSİKOLOJİ DERNEĞİ'NİN 4. OLAĞAN GENEL KURULU YAPILDI

Türk Toksikoloji Derneği'nin 4. Olağan Genel Kurulu 20 Haziran 1995 tarihinde yapılmış ve seçilen yeni yönetim kurulu aşağıdaki görev bölümünü yapmıştır.

#### BAŞKAN

Prof. Dr. A. Esat KARAKAYA (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fak., Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

#### 2. BAŞKAN

Prof. Dr. Sema BURGAZ (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fak., Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

#### GENEL SEKRETER

Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fak., Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

#### SAYMAN

Doç. Dr. Ali BİLGİLİ (Ankara Üniversitesi Veteriner Fak., Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

#### ÜYE

Doç. Dr. Nurşen BAŞARAN (Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fak., Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)

#### ÜYE

Dr. Ecz. Benay Can EKE (Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fak. Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi)

#### ÜYE

Uzm. Ecz. Terken BAYDAR (Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fak., Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi)

4. Olağan Genel Kurul sonucunda denetleme kuruluna ise üyelerimizden Prof. Dr. Yusuf ŞANLI, Prof. Dr. Semra SARDAŞ, Prof. Dr. Gülin GÜVENDİK seçilmişlerdir.

# ANABİLİM DALLARININ TANITIMI

## 3-H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

### Akademik Kadro

Prof. Dr. Suna Duru, Prof. Dr. Filiz Hıncal, Prof. Dr. Gönül Şahin, Prof. Dr. Hilal Özgüneş, Doç. Dr. Nürsen Başaran, Uzm. Ecz. Aylin Gürbay, Uzm. Ecz. Z. Zeynep Altındağ, Uzm. Ecz. Belma Giray, Uzm. Ecz. Terken Baydar, Uzm. Ecz. Hilmi Örhan, Uzm. Ecz. Hande Güner, Ecz. Ülkü Ünderer.

### Yayın Listesi

- Şahin, G., Duru, S., Şahin, F.: Prostaglandinler ve Kanseri, Doğa Bilim Dergisi 7 (3) 393-400 (1983).
- Şahin, G., Tuğrul, L., İşmer, A., Dikmen, N., Duru, S.: Prostaglandin F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>, E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub> ve Prostaglandin (PGI<sub>2</sub>) nin İnce Tabaka Kromatografisi - Densitometrik Metod ile Belirlenmesi, GATA 25 (3) 805-812 (1983).
- Duru, S., Özgüneş, H.: Domates Salçalarının Açlıktan Sonra Kurşun, Bakır, Çinko Seviyelerine Depolama Koşullarının Etkisi, Doğa Bilim Dergisi 7 (3) 147-153 (1983).
- Özgüneş, H., Duru, S.: Açılmış Domates Salçalarında Kurşun Bakır ve Çinko Seviyeleri ve Depolama Periyodunun Bu Seviyeler Üzerinde Etkisi, Doğa Bilim Dergisi 7 (3) 153-162 (1983).
- Hıncal, F., Başaran, N.: Availability of Diazepam from Polyvinylchloride Administration Sets, Labo. Pharma. Probl. Tec., 31, 447-450 (1983).
- Hıncal, F.: Plazental AHH Aktivitesi ile Hava Kirliliği ve Sigara İçmenin İlişkisi, Zeynep-Kamil Tıp Bülteni., 14, 135-144 (1983).
- Hıncal, F.: Aryl Hydrocarbon Hydroxylase (AHH) Activity in Human Placenta and its Relation with Air Pollution. "Extrahepatic Drug Metabolism and Chemical Carcinogenesis" de. Ed. J. Rydström, J., Montelius, M., Bengtsson, Elsevier Science Publ., Amsterdam, (1983), s. 233-234.
- İşmer, A., Duru, S.: Akut Salisilat Zehirlenmelerinde Aktif Karbon, Süt ve Yoğurdu Kullanılması, GATA Bül. 26: 151-163 (1984).
- İşmer, A., Duru, S.: Akut Zehirlenmelerde, Mangal Kömürü, Yanmış Ekmek ve Aktif Karbonun Absorbsiyon Yeteneği, GATA Bül. 26, 563-574, (1984).
- Acar, B., Şahin, G., Duru, S.: Fetoplazental Vasküler Doku Tarafından Yapılan Prostaglandin (PGI<sub>2</sub>)'nin Preeklampsideki Önemi, E. Ü. Tıp Fak. Dergisi 23 (2): 385-395, (1984).
- Acar, B., Günalp, A., Şahin, G., Duru, S.: Normal ve Preeklampşik Gebelerde Plazental PGI<sub>2</sub> Yapımının Hücre Kültürü Düzeyinde Araştırılması, E.Ü. Tıp Fak. Dergisi 23 (2): 377-383, (1984).
- Şahin, G., Özgüneş, H., Duru, S.: Anne Sütü ile İlaç Edilen İlaçlar, Ankara Ecz. Odası Bül. 6 (6): 68-83, (1984).
- Hızlı, N., Şahin, G., Şahin, F., Kansu, E., Duru, S., Karacadağ, Ş., Batman, F., Dündar, S., Zileli, T., Talat, H.: Plasma Prostaglandin Levels in Behçet's Disease, Lancet II: 1454, (1984).
- Duru, S., Özgüneş, H.: Mikotoksinlerin İnsan ve Hayvan Sağlığı Açısından Önemi, Gıda Dergisi, 9 (6): 341-349, (1984).
- Hıncal, F.: İlaçların Plastik i.v. Sıvı Setlerinden Kaybı ve Diazepam, Farm. Bil. Der., 9, 15-24 (1984).
- Hıncal, F.: Ankara'daki Hava Kirliliğinin Plazental Aryl Hidrokarbon Hidroksilaz (AHH) Düzeyindeki Etkileri, Doğa (Seri C), 8, 36-43 (1984).
- Şahin, G., Şahin, F., Gündoğan, M. A., Gündoğan, N., Duru, S.: "Akut Eklem Romatizmalı Hastalarda Tedaviden Önce ve Tedaviden Sonra Plazma Total Prostaglandin E Düzeyleri, GATA Bül. 27: 477-484, (1985).
- Şahin, G., Duru, S.: Hamilelik ve İlaçlar, Ankara Ecz. Odası Bül. 7 (2): 146-158, (1985).
- Şahin, G.: Ayrı-İlaç Etkileşimleri, Ankara Ecz. Odası Bül. 7 (2): 188, (1985).
- Hıncal, F.: Effects of Exposure to Air Pollution and Smoking on the Placental Aryl Hydrocarbon Hydroxylase (AHH) Activity, Arch. Environ. Health, 41, 377-383 (1986).
- Özgüneş, H., Duru, S.: Asemptomatik Kurşun Entoksikasyonunun Çocukta Nöropsikolojik Etkileri, Yeni Tıp Dergisi, 3 (4): 41-43, (1986).
- Özgüneş, H., Duru, S.: İnsan Gıdasında Kurşun, Gıda Dergisi, 11 (4): 221-223, (1986).
- Doğangün, R., Çağlayan, F., Kayakınmaz, K., Özgüneş, H., Çelik, H.: Diş çürüğü insidansı fazla olan hastalarda parotis salgı ve serum magnezyum düzeyleri, H. Ü. Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 11 (3): 187-189, (1986).
- Kansu, E., Şahin, G., Şahin, F., Sivri, B., Sayek, I., Batman, F., ve diğerleri. "Impaired Prostaglandin Synthesis by Vessel Walls in Behçet's Disease" Lancet Nov. 15, 1154, (1986).
- Şahin, G.: "Zehirlenmelerde Laboratuvar Bulgularının Önemi", Ankara Ecz. Odası Bül. 7 (1): (1986).
- Özgüneş, H., Bektaş, S., Duru, S., Kayakınmaz, K.: "Instant Effect of Induced Abortion on Serum Ceruloplasmin Activity, Copper and Zinc Levels, Arch. Gynecol., 240, 21. (1987).
- Şahin, G., Duru, S.: "Aflatoxin Problems in Flours" Vet. Hum. Toxicol., 29 (52) 61, (1987).
- Şahin, G., Benli, K., Duru, S., Taşkın, T.: "The Effect of Chronic Aluminium Intoxication in Experimental Animals". Vet. Hum. Toxicol. 29 (52) 138, (1987).
- Tuncer, M., Özgüneş, H., Ceyhan, M., Tezcan, I., Dağlı, E., Kınık, E., Duru, S.: "Naloxone Therapy and Plasma Prostaglandin F<sub>2</sub> Levels in Shock", Doğa (Turkish Journal of Medicine and Pharmacy) 41 (11): 104-110, (1987).
- Hıncal, F., Hıncal, A. A., Müftü, Y., Sankayalar, F., Özer, Y., Çevik, N., Kınık, E.: Epidemiological Aspects of Childhood Poisonings in Ankara: A 10-Year Survey, Human Toxicol., 6, 147-152 (1987).
- Hıncal, F., Hıncal, A. A., Sankayalar, F., Çevik, N., Kınık, E.: Self-poisoning in Children: A Ten Year Survey, Clin. Toxicol., 25, 109-120 (1987).
- Hıncal, F., Müftü, Y., Sankayalar, Y., Kınık, E., Özer, Y., Hıncal, A. A.: Son 10 yılda Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde Yatarak Tedavi Edilen Zehirlenme Olgularının İstatistiksel Değerlendirmesi. "Çocuklarda Sık Görülen Zehirlenmeler Sempozyumu"nda. Tübitak Yayınları No: 637, 1987, s. 12-21.
- Erdamar, İ., Çeliker, A., Hıncal, F., Sangül, G.: Hacettepe Ail Polikliniğine 1984-1986 Yıllarında Başvuran Yetişkin Zehirlenmelerin Analizi. III. Ulusal Adli Tıp Fünleri (6-8 Kasım 1986) Panel ve Serbest Bildirileri. İstanbul, 1987, s. 185-195.
- Kayakınmaz, K., Özgüneş, H., Köksal, O., Duru, S.: Nutritional Status of lactating mothers. IV. Manganese content of breast milk and maternal diet. Acta Reprod Turc 9 (1-2): 11-21, (1987).
- Doğangün, R., Kayakınmaz, K., Özgüneş, H.: Supragingival diştaşında Ca, Mg, Fe, Cu, Zn ve Mn düzeyleri, Biyokimya Dergisi, 12 (1): 65-71, (1987).
- Özgüneş, H., Bektaş, S., Duru, S., Kayakınmaz, K.: Instant effect of induced abortion on serum ceruloplasmin activity, copper and zinc levels, Arch Gynecol. 240: 21-25, (1987).
- Başaran, N., Hıncal, F.: Simple and Rapid Gas Chromatographic Determination of Valproic Acid in Plasma, Analyst, 113, 1873-1874 (1988).
- Başaran, N., Hıncal, F.: Epilepsi Tedavisinde Terapötik İlaç Düzeyinin İzlenmesinin Önemi (The Importance of Therapeutic Drug Monitoring in Epilepsy Therapy) Ecz. Fak. Der., 8, 33-43 (1988).
- Bilir, Ş., Kayakınmaz, K., Özgüneş, H., Güven, N., Uğurlu, M., Ateş, B.: Dawn Sendromlu Çocuklarda Saç Mn, Ca ve Mg Konsantrasyonları ile Serum Ca ve Mg Konsantrasyonlarının Saptanması. Çocuk Sağlığı ve Eğitimi Dergisi, 3: 17-26, (1988).
- Başaran, N., Hıncal, F.: Epilepsi Tedavisinde Terapötik İlaç Düzeyinin İzlenmesinin Önemi, H. Ü. Ecz. Fak. Der., 8, 33-4 (1988).
- Hıncal, F.: Modern Sağlık Hizmetlerinde İlaç Bilgi ve Zehir Kontrol Merkezlerinin Rolü, H. Ü. Ecz. Fak. Derg., 8, 77-84 (1988).
- Hıncal, F.: Eczacılık Eğitimi ve Zehir Kontrol Hizmetleri, Ank. Ecz. Oda. Bül. 10, 115-118 (1988).
- Hıncal, F., Ataçeri, N.: Selenyum İnsan Sağlığındaki Rolü, FABAD, 14, 23-28 (1988).
- Erdamar, İ., Çeliker, A., Hıncal, F.: Akut Erişkin Zehirlenmelerinin Epidemiyolojisi, Hacettepe Tıp Der., 22, 39-51 (1989).
- Başaran, N., Kansu, E., Hıncal, F.: Serum Immunoglobulins, Complement Levels and Lymphocyte Subpopulations in Phenytoin-Treated Patients, Immunopharmacol Immunotoxicol., 11, 335-346 (1989).
- Hıncal, F., Yetgin, S., Ataçeri, N.: Selenyum Status in Ankara, Biol. Trace Elem. Res., 20, 161-167 (1989).
- Başaran, N., Hıncal, F.: Difenilhidantoin, Fenobarbital ve Karbamazepinin Gaz Kromatografisi ile Tayini. (Determination of

## SEMİNERLER

Türk Toksikoloji Derneği'nin

1995 Yılı Seminer Programında yer alan seminerler ve özetleri:

**Doç. Dr. Ali Bilgili tarafından "Pestisit Artıklarının Doğal Ortamda Yıkınmalarını" başlıklı seminer 17 Mart 1995 tarihinde Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Ana-bilim Dalı'nda sunuldu.**

Pestisidler, zararlılarla mücadele ve bitki koruma amacı ile kullanılan her türlü ilaç ve preparatlar ve bunların imalinde kullanılan maddelerdir. Üretilen bu maddeler doğaya tamamen yabancı karakterde maddelerdir.

Pestisidlerin toprak koloidleri tarafından tutulması onların parçalanma ve özellikle hareketliliğini kısıtlamaktadır. Bu tutulmada önemli bir etken elektrik yüküdür. Suda çok eriyen bipyridin tuzları (parakuat, dikuat) eksi yüklü kil mineralleri tarafından iyon değişimi yoluyla sıkı bir şekilde tutulmaktadır. Nötral karakterli (klorlu hidrokarbonlar, organo fosfatlar, üre türevleri, karbamatlar) kil mineralleri tarafından zayıf bir şekilde, organik madde tarafından ise kuvvetli bir şekilde tutulmaktadır. Anyonik karakterli pestisidler ise (2,4-D) kil tarafından hiç tutulmamakta, bunları da çok organik madde tutulmaktadır.

Toprak pH'sına bağımlı olarak bazı pestisidler pozitif ve negatif yüklenmekte böylece toprak koloidlerine tutunabilen katyon veya anyon niteliği kazanmaktadır.

Bağ kuvvetlerinin molekül tipi, fiziksel konum ve reaksiyon mekanizmasına bağlı olarak çok değişik olmasına rağmen, ultraviyole (UV) ışığının bir çok çeşitli kimyasal değişim için yeterli enerjiyi taşıdığı görülmektedir. DDT ve dikuat gibi bazı pestisidler toprak yüzeyinde güneş ışması nedeniyle aktive olarak yavaş bir ayrışmaya maruz kalırlar.

Çok sayıda pestisid topraktan çok yönlü kimyasal olaylarla ayrışabilir. Organofosfat bileşikler alkali hidrolize uğrayarak ayrışabilirler. Asidik hidrolizde 2,4-D bileşikler için bilinmektedir. Fenil karbamatlardan proksikam asit, nötral ve alkali koşullarda hidroliz olabilmektedir.

Pestisidlerin çoğu toprak mikroorganizmaları için yeni bileşiklerdir. Bu yüzden mikroforanın adaptasyon eksikliği nedeniyle başlangıçta biyolojik ayrışma hızı yavaştır. Düşük pestisid konsantrasyonlarında mikroforanın adaptasyonu yavaş olmaktadır.

Toprakta pestisidlerin hareketi su ve difüzyon yolu ile olur. Difüzyonla hareket daha çok gaz halinde toprağa uygulanan fumigantlar için geçerlidir. Suyla hareket ise diğer bütün pestisidler için geçerlidir.

Toprakların katı bileşenleri içerisinde en kolay değiştirilebilen organik madde olması sebebiyle toprakların organik maddesinin artırılması bir taraftan mikrobiyel faaliyetin artmasını yol açacak diğer taraftan da pestisidi toprakta daha uzun süre tutarak onun taban suyuna karışmasını engelleyecektir. Bu bakımdan arızın toprakla karışması dönüşümlü olarak baklagil ekilmesi, hayvan gübresi veya bitki kompostunun toprağa ilavesi gibi kültürel önlemler yanında suyu az kullanan sulama sistemlerinin yapımı pestisidlerin çevreyi kirlenmesini kısıtlayacaktır. Diğer taraftan organik maddenin yükselmesiyle pestisidin biyoaktivitesi azalacak bu da daha sık pestisid kullanımını gerektirecektir.

**Doç. Dr. Sema Buzgarcı tarafından "Organik Çözücüler ve Nörotoksikite" başlıklı seminer 21 Nisan 1995 tarihinde G.Ü. Eczacılık Fakültesi A.B.Dalında sunuldu.**

İnsan sinir sistemi gerek yapı ve gerekse fonksiyon açısından en kompleks organlarımızdan bir tanesidir. Sinir sisteminin bu kompleks özelliği, zararlı kimyasal bileşiklerin etkisi ile çok çeşitli toksik etkilerin ortaya çıkmasına ve bu etkilerle ilişkili olarak da çok sayıda semptomların ortaya çıkmasına neden olur. İnsanda nörotoksikite ile ilişkili olarak ortaya çıkan başlıca semptomlar; apati, hiperaktivite, iritabilite, paralis, duyuusal fonksiyon bozukluğu, burama, spastisite, tremor, kramplar ve vücut ağrılığında azalma şeklinde sıralayabiliriz. Nörotoksik bileşiklerle mesleki maruziyet, yaşam tarzı, ilaçlar, gıda, radyasyon, hava, su ve toprak kirlilikleri nedeniyle karşılaşıyoruz. Kimyasal bileşiklerin sinir sistemi üzerine muhtemel etkileri çok çeşitlidir. Çevredeki toksik bileşiklere maruziyet sonucu ortaya çıkan nörolojik hastalık ve fonksiyon bozukluğunun boyutu ve nörotoksik rahatsızlığı olan birey sayısı bilinmemektedir. Ancak NIOSH verilerine göre 91 krifer dökümanın % 40'ı eşik limitlerde mesleki maruziyet nedeniyle meydana gelen nörotoksik etkilere aynıştır ve Amerika Endüstri Hiyenistelerince saptanmış 588 önemli endüstriyel bileşimin % 28'inin eşik limit değerlerinde iken saptanmış nörotoksik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu endüstriyel bileşikler arasında kullanım alanları çok geniş olan organik çözücülerin önemli bir yeri bulunmaktadır. Organik çözücülerin kronik nörotoksik etkileri önceleri sadece çok yüksek konsantrasyonlarda organik çözücülere uzun süre maruziyet sonucu meydana geldiği düşünülürken, 1984-1990 yılları arasında yapılan çalışmalar organik çözücülerin TLV çabında uzun süre maruziyet sonucu kronik nörotoksik etkilerin (organik beyin sendromu) meydana gelebileceği konusunda giderek artan bir fikir birliği olduğunu göstermektedir. İnsanda nörotoksik etkisi ispatlanmış çözücüler; karbon sülfür, n-hekzan, metil n-butil keton, toluen (bağımlılıkta), dikloro asetilen kirliliği taşıyan trik-

loroetilendir. İnsanda nörotoksik etki gösterdiği öne sürülen organik çözücüler arasında diethyl eter, nitrobenzen, stiren, ksilen, tetrakloroetan, white spirit ve çeşitli organik çözücü karışımları örnek verebiliriz. Karbon monoksit'in metaboliti olan metilen klorür üzerinde araştırma yapılması gerekli olan bir organik çözücüdür.

**Dr. Ec. Benay Can Eke tarafından "Hem Oksijenaz ve Nitrik Oksit Sentetazın Kortikosterona Regülasyonu" başlıklı Seminer 26 Mayıs 1995 tarihinde Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda sunuldu.**

Karbonmonoksit üreten HO-1 ve HO-2'nin nitrik oksit gibi, nöronal elçi (messenger) gibi görev yaptığından şüphe edilmektedir. Bu çalışmada beyinde HO-2 ve NO sentaz ekspresyonunun glukokortikoid aracı etkisini ve bu proteinlerin beyin farklı bölgelerinde kortikosterona farklı yanıtı ortaya koyduk. Kortikosteron uygulaması (40 mg/kg s.c., 20 gün) HO-2 ve NO sentaz transkripsiyon düzeylerine farklı etkilmiştir. 1.3 ve 1.9-kb HO-2 mRNA'ları artmış, beyne spesifik 10.5-kb NO sentazı azalmıştır. Kortikosteron tüm bölgelerde HO-2 protein ekspresyonuna tek tipte etkilermiştir, ancak genel anlamda NO sentazın azalmasına neden olmuştur. Örneğin HO-2 özellikle hipokampusta azalmış (CA1 ve dentate gyrus) fakat serebellumda azalmamıştır. Aksine, NADPH diaphoraz boyaması serebellumun moleküler ve granüler tabakalarında ve hipokampusta azalmıştır (Purkinje hücrelerinde saptanamamıştır). Frontal korteks, paraventricüler nükleus ve lateral segmental bölgede nöronal morfolojide ve diaphoraz boyanan nöron sayılarında önemli azalmalar gözlenmiştir. HO-2 ekspresyonu sadece seçici olarak etkilenmiştir. Serebellumda NO sentaz aktivitesi azalırken, HO aktivitesi değişmemiştir. Karbonmonoksitin siklik GMP üretimi olasılığına paralel olarak siklik GMP düzeyindeki değişiklik NO sentazdaki azalmayı yansıtmamıştır. Sonuçta glukokortikoidin neden olduğu hipokampal fonksiyonlardaki azalmalar negatif etkilerini elçi oluşturan sistemlerin üzerine yansıtıyor olabilir.

**Uzm. Ec. Belma Giray tarafından "Kalsiyum ve Hücre Hasarı" başlıklı seminer 16 Haziran 1995 tarihinde Hacettepe Üniversitesi 5 salonunda sunuldu.**

Kalsiyum, insan vücudunda en çok bulunan 5. elementtir. İskeletin en önemli inorganik bileşeni olarak bilinen bu element, nöronal transmisyon, enzim aktivitesi, kan koagülasyonu ve diğer kritik hücre içi ve dışı fonksiyonlar için önemli bir kofaktördür. Ca<sup>2+</sup> kalmodulin, kalmoduline bağımlı kinazlar, Ca<sup>2+</sup>a bağımlı endonükleazlar, proteazlar, fosfolipazlar, iyon kanalları, ATPazlar ve mitokondrial enzimler dahil bir çok Ca<sup>2+</sup> bağlayan ve Ca<sup>2+</sup> düzenleyici proteinin konformasyonunu ve aktivitesini değiştirerek hücrede bir "ikincil elçi" rolü oynar. Sitosolik serbest Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu, istirahat halinde hücrede 0.05-0.2<sup>µ</sup>M düzeyinde idame ettirilir. Ekstraselüler Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonu ise 1.3 mM olup arada 10,00 kezlik bir fark bulunmaktadır. Bu elektrokimyasal gradyanın sürdürülmesi, voltaja bağımlı ve agoniste bağımlı Ca<sup>2+</sup> kanalları, Ca<sup>2+</sup>-ATPazlar dahil translokazlar ve mitokondri, endoplazmik retikulum, nükleus ve hücre içi Ca<sup>2+</sup> bağlayıcı proteinler dahil hücre içi Ca<sup>2+</sup> tutucu organellerin eşgüdümü aktivite ile sağlanır. Ancak hücre hasarı esasında bu proseslerin bozulması, hücre içi [Ca<sup>2+</sup>]nın kontrolsüz bir şekilde sürekli olarak artmasına ve sonuçta hücrenin canlılığını yitmesine neden olur. Artan sayıda deneysel veri, Ca<sup>2+</sup> iyonunun gerek toksik hücre ölümünde, gerekse programlı hücre ölümünde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonunun artmasının büyüklüğü ve süresi önemlidir. Toksik ajanlarla indüklenen orta derecede Ca<sup>2+</sup> artışı ile bile hücre yeterli derecede bozulabilir. Sitosolik Ca<sup>2+</sup> artışı hücre hedeflerine, mitokondriyal fonksiyon bozulması, hücre iskeletinin yırtılması ve proteoliz, membran yıkım ve kromatin fragmentasyonu gibi Ca<sup>2+</sup> ile stimüle olan çok sayıda katabolik prosesin aktivasyonu oluşturan.

Diğer taraftan son yıllarda yoğun ilgi odağı olan 'Eksitotoksikite' de ara mekanizmayı Ca<sup>2+</sup>a bağlı hasarı oluşturduğu ileri sürülmektedir. Hücre içine aşırı Ca<sup>2+</sup> girişi, depolarizasyona açılan voltaja bağımlı Ca<sup>2+</sup> kanalları yoluyla da olmakla birlikte, ana mekanizmanın doğrudan EAA reseptörleri ve özellikle NMDA reseptörlerine bağlı kanallardan Ca<sup>2+</sup> girişi olduğu gösterilmiştir. Artan sayıda veri, akut ve kronik nörolojik hastalıklarda örneğin iskemik, beyin travması, amyotrofik lateral skleroz ve muhtemelen Huntington ve Alzheimer hastalıklarında ve bunlarla gözlenen nörodejenerasyonda eksitotoksikite rolünün doğrulanmaktadır. Bu bilgiler ışığında, son yıllarda nöronal Ca<sup>2+</sup> akışını inhibe eden ilaçların terapötik potansiyelleri konusuna ilgi artmıştır. Mevcut veriler gerek voltaja bağımlı Ca<sup>2+</sup> kanallarının blokajının, gerekse EAA-reseptör kapalı Ca<sup>2+</sup> kanallarının blokajının bu amaçla kullanılabileceği konusunu gündeme getirmiştir. EAA reseptör antagonistlerinin ve Ca<sup>2+</sup> kanal blokörlerinin klinikte kullanımı konusunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

# ANABİLİM DALLARININ TANITIMI

## 3 - H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Baştarafı Sayfa 2'de

- Diphenylhydantoin, Phenobarbital and Carbamazepine by Gas Chromatography) FABAD, 14, 201-210 (1989).
48. Hincal, F.: Toxicity Problems in New Drug Delivery Systems. "Minutes New Approaches to Controlled Drug Delivery" de. A. A. Hincal, Kaş, S. Şimşir, M. editions de Sante, Paris, 1990, s. 285-296.
  49. Makar, A. B., Tephyl, T. R., Şahin, G., Osweiler, G.: "Formate Metabolism in the Young Swine. Toxicol. App. Pharm. 105: 315-320 (1990).
  50. Duru, S., Üstel, İ.: İlaçların İstenmeyen Etkileri Rapor, 25, 4-5 Temmuz 1990.
  51. Erol, D. D., Sunal, R., Duru, S.: Synthesis and Scoenin Analgesic Antinflammatory Activity of 6-Acyl-3-(4-Substituted Benzoyl methyl)-2 (3H)-Benzoxazolones. Arznam-Forsch/Drug. Res., 40 (1), 478-480 (1990).
  52. Sayek, İ., Çakmakçı, M., Şahin, G., Şahin, F., and Duru, S.: The Effect of Omeprazole On PGE2 In Rat Gastric Mucosa In Bile-Induced Gastric Injury, surg. Res. Comm. Vol 7:2-3, pp. 187-192 (1990).
  53. Başaran, N., Hincal, F., Yetgin, S.: Spectrofluorimetric Determination of Plasma Selenium Levels in Healthy Adults From Different Parts of Turkey (Acta Pharmaceutica Turcica). 32, 113-118 (1990).
  54. Başaran, N., Yetgin, S., Hincal, F.: Ankara Çevresindeki Yetişkinlerde Selenyum Düzeyleri (Selenium Status of Adults in Ankara) FABAD, J. Pharm. Sci. 15, 183-194 (1990).
  55. Başaran, N., Hincal, F.: Çevresel Sigara Dumanı ve Pasif Sigara İçimi, (Environmental Tobacco Smoke and Passive Smoking) FABAD, J. Pharm. Sci. 15, 247-263 (1990).
  56. Başaran, N., Hincal, F.: İmmünotoksikite ve Difenhidantoinin İmmünotoksik Etkileri (Immunotoxicology and Immunotoxic Effects of Diphenylhydantoin) Hacettepe Univ. J. Fac. Pharm., 10, 89-98 (1990).
  57. Hincal, F.: Objectives and Activities of Hacettepe University Drug and Poison Information Center. Pharmacia (Suppl. 1.1990) 30, 97-98 (1990).
  58. Kansu, E., Sivri, B., Şahin, G., Duru, S., Batman, F., Şahin, F., Sayek, İ., Kansu, T., Akkaya, S., Telatar, H., Zileli, T.: "Endothelial Cell Dysfunction in Behçet's Disease" in Behçet's Disease pp. 523-530, Marcel Dekker Inc. Ed. J. Overton (1991).
  59. Şahin, G.: "Serbest Radikaller ve Önemi". H. Ü. Ecz. Fak. Dergisi 11 (2): 57-69 (1991).
  60. Şahin, G.: "Pteridinlerin Biyokimyasal ve Klinik Önemi" Biyokimya Dergisi-16 (3), 77-90, (1991).
  61. Duru, S., Sunal, R., Üstel, İ.: "Madde Bağımlılığı" Rapor, Mayıs 1991.
  62. Yücecan, S., Şahin, G., Özdemir, İ. Ç., İşmer, A., Sayal, A., Temizer, A., Duru, S., Akgün, B.: Pişirildiği ve Saklandığı Kaplardan Gıda Maddelerine Alüminyum Geçişi. GATA Bülteni 33: 1339-1347 (1991).
  63. Saatçi, A. İrkeç, Özgünes, H.: Zinc in Tears. Ophthalmic Research, (1991).
  64. Hincal, F., Çeliker, A., Özgünes, Ş. Kaya, E.: Kimyasal Savaşın Tıbbi Yönleri. Katta, 12 (Ek 1) 5-40 (1991).
  65. Hincal, F., Çeliker, A., Özgünes, Ş. Kaya, E.: Kimyasal Savaş Ajanları ve Korunma. Şendrom, 3 (2) 14-22 (1991).
  66. Hincal, F., Çeliker, A., Özgünes, Ş. Kaya, E.: Kimyasal Silahlara Karşı Korunma ve Tedavi. Şendrom, 3 (3) 9-16 (1991).
  67. Hincal, F., Çeliker, A., Özgünes, Ş. Kaya, E.: Kimyasal ve Biyolojik Silahların Etkileri ve Korunma. Ç.S.G.B.İSGUM Bül., 21, 1-31 (1991).
  68. Hincal, F.: Doping Mücadelede Yaklaşım ve Kuruluşlar-Dünya'daki Durum. "Anti-Doping Eğitim ve Doping-Kontrolünün Kanuni Yönleri"nde. Ed. A. A. Hincal S. Dalkara. Emekli Ofset, Ankara, 1991, s. 103-109.
  69. Hincal, F.: Doping Mücadele Yönünden Türkiye'deki Durum. "Anti-Doping Eğitim ve Doping-Kontrolünün Kanuni Yönleri"nde. Ed. A. A. Hincal, S. Dalkara. Emekli Ofset, Ankara, 1991, s. 111-106.
  70. Yetkin, S., Hincal, F., Başaran, N., Ciliv, G.: Serum Selenium Status in Childhood with Iron Deficiency Anemia, Acta Haematol., 88, 185-188 (1992).
  71. Şafak, C., Erdoğan, H., Palaska, E., Sunal, R., Duru, S.: Synthesis of 3-(2-pyridylethyl) benzoxazolone Derivatives: Potent Analgesic and Antinflammatory Compounds Inhibiting Prostaglandin E2. Jr. Med. Chem. 35: 1296-99 (1992).
  72. Duru, S., Üstel, İ.: Sigara Bağımlılığının İlaç Eğitimidir. Sigara Alarmı Sayı 4, Aralık 1992.
  73. Şahin, G., Taşkın, T., Benli, K., Duru, S.: Impairment of Motor Coordination in Mice After Intake of Aluminium Hydroxide. Gazi Univ. Ecz. Fak. Dergisi, 10: (2) (1993).
  74. Başaran, N., Çeliker, A., Bilgiç, A., Hincal, F., Özbarlas, N., Baysal, M. K.: Selenium Levels of Children with Dilated Cardiomyopathy in Turkey. Int. J. Toxicol. Occup. Environ. Hlth., 2, 86, (1993).
  75. Başaran, N., Kars, A., Hincal, F.: Multiple Myeloma and Selenium J. Toxicol. Occup. Environ. Hlth., 2, 50, (1993).
  76. Hincal, F., Başaran, N.: Selenium Status in Turkey. Int. J. Toxicol. Occup. Environ. Hlth., 2, 114-115, (1993).
  77. Özgünes, H., Tuncer, S.: İnflamatuvar Eldem Hastalıkları ve Oksijen Radikalleri. Yeni Tıp Der., 3 (2): 47-50, (1993).
  78. Baydar, T., Şahin, G.: Metanol Metabolizması ve Toksikitesi. Biyokimya Dergisi, XVIII (2), 95-109, (1993).
  79. Alındağ, Z. Z., Şahin, G.: Neopterin ve Klinik Önemi. T. Klin. Tıp Bilimleri, 13, 224-230, (1993).
  80. Koç, Y., Kansu, E., Koray, Z., Duru, S., Batman, F., Kansu, T., Akkaya, S., Eldem, B., Şahin, G., Telatar, H., Zileli, T.: Endothelin-1-2 Levels in Behçet Disease, pp. 37-101, Marcel Dekker Inc. P. Godeau, B. Wechsler Eds., (1993).
  81. Şahin, G., Temizer, A., Sunal, R., Benli, K., Duru, S.: The Determination of Aluminium Levels in the Kidney, Liver and Brain of Mice Treated with Aluminium Hydroxide. Biological Trace Element Research 41 (1-2) 123-135, (1994).
  82. Başaran, N., Hincal, F., Kansu, E., Çiğir, A.: Humoral and Cellular Immune Parameters in Untreated and Phenytoin or Carbamazepine Treated Epileptic Patients. Int. J. Immunopharmacol., 16, 1071-1077, (1994).
  83. Şahin, G., İşmer, A., Sayal, A., Duru, S.: Sularında Alüminyum Düzeyleri GATA Bülteni 36, 343-352, (1994).
  84. Şahin, G., İşmer, A., Sayal, A., Temizer, A., Duru, S.: Forelerde Kemik Florür Düzeylerine Alüminyumun Etkisi; GATA Bülteni 36, 514-518, (1994).
  85. Hincal, F., Başaran, N., Yetgin, S., Gökmen, O.: Selenium Status in Turkey. II. Serum Selenium Concentration in Healthy Residents of Different Ages in Ankara. J. Trace Elem. Electro. Health Disease, 8, 3-12, (1994).
  86. Alındağ, Z. Z., Şahin, G., Özyılkan, E., İşmer, A., Telatar, H.: "Urinary Neopterin Level in Familial Mediterranean Fever, La Presse Medicale, 15 (23), 718, (1994).
  87. Şahin, G., İşmer, A., Sayal, A., Duru, S., Aydın, A.: "İçme Sularında Alüminyum Riski", GATA Bülteni, 36, 34-352, (1994).
  88. Şahin, G., İşmer, A., Sayal, A., Temizer, A., Duru, S.: "Forelerde Kemik Florür Düzeylerine Alüminyumun Etkisi". GATA Bülteni, 36, 514-518, (1994).
  89. Özgünes, H., Bektaş, S., Ataç, B., İnmez, Ş., Saka, O., Korkunmaz, K., Duru, S.: Ceruloplasmin Activity, Copper and Zinc Determinations in Predicting the Prognosis of Threatened abortion. Trace Elements and Electrolytes, 11 (3), 13-142, (1994).
  90. Erol, D., Demirdamar, (Sunall), R., Duru, S.: Analgesic and Antinflammatory Effects of Some New 6-Acyl-3 Substituted-2 (3H)-Benzoxazolone Derivatives. J. Pharm. Sci., 83, 273-275 (1994).
  91. Şahin, G., Duru, S.: Alüminyum Toksikitesi, New J. Med., 11 (3): 23-32, (1994).
  92. Baydar, T., Şahin, G.: Folat Düzeylerini Etkileyen Faktörler, T. Klin Tıp Bilimleri Der., 14 (1), 48-61, (1994).
  93. Hincal, F., Gürbay, A., Giray, B.: Induction of Lipid Peroxidation and Alteration of Glutathion Redox Status by Endosulfan, Biol. Trace Elem. Res. 47, 321-326, (1995).
  94. Alındağ-Arat, Z., Şahin, G., Kansu, E., Duru, S.: Urinary Neopterin in Patients with Leukemia, The New Journal of Medicine (suppl), 12 (1): 29-32, (1995).
  95. Şahin, G., Taşkın, T., Benli, K., Duru, S.: "Impairment of Motor Coordination in Mice After Ingestion of Aluminium Chloride". Biol. Trace Elem. Research, 49, 1-10, (1995).
  96. Şahin, G., Aydın, A., İşmer, A., Özalp, İ., Duru, S.: Aluminum Concent in Turkish Infant Formulas, Biol. Trace Elem. Research, 49, 34-43, (1995).

# BİLİMSEL TOPLANTILAR (1995-96)

- 23-27 Temmuz 1995, Zurich, Switzerland  
**9th International Conference on Cytochrome P450**  
**Başvuru:** 9th International Conference on Cytochrome P450, P.O. Box 254, CH-4016 Basel, Switzerland
  - 27-31 Ağustos 1995, Tessaloniki, Greece  
**International Congress on Forensic and Environmental Toxicology**  
**Başvuru:** Prof. Dr. An. Kovatsis, Lab. Of Biochem-Toxicology, Aristotelian University of Tessaloniki 540 06, Greece; Tel: (30) 31-999 852; Fax (30) 31-999851, -200392, -206138.
  - 27-30 Ağustos 1995, Prague, Czech Republic  
**Eurotox'95 Congress**  
**Başvuru:** Czech Medical Association, J. E. Purkyne, Eurotox'95, P. O. Box 88, Sokolska 31, 120 26 Prague 2, Czech Republic
  - 27-31 Ağustos 1995, Seattle, WA, USA  
**4th International ISSX Meeting**  
**Başvuru:** Convention Services Northwest, 1809 7th Avenue, Suite 1414, Seattle, WA 98101 USA. Tel: (206) 292-9198, Fax: (206) 292-0559.
  - 12-15 Eylül 1995, Leuven, Belgium  
**5th International Symposium on Drug Analysis**  
**Başvuru:** Prof. J. Hoogmartens, Drug Analysis'95, Leuven Institute of Pharmaceutical Sciences, Van Evenstraat 4, B-3000 Leuven, Belgium; Tel: +32 16 28 34 40 Fax: + 32 16 28 34 48
  - 6-8 Ekim 1995, Bursa, Türkiye  
**World Institute of Ecology and Cancer**  
**Başvuru:** Prof. Faruk MEMİK  
Department of Internal Medicine&Gastroenterology  
Uludağ University Medical School, Tıp Fakültesi  
Kampüsü Görükle Bursa, Turkey.  
Phone : 90.224.4428858  
Fax: 90.224.4428858  
Hospital: 90.224.4428400  
Home: 90.244.2335022
  - 5-9 Kasım 1995, Miami, FL USA  
**AAPS 1995 Annual Meeting**  
**Başvuru:** American Association of Pharmaceutical Scientists, 1650 King Street, Alexandria, VA 22314-2747 USA  
Tel: (703) 548-3000; Fax: (703) 684-7349
  - 13-14 Kasım 1995, St. Louis, MO  
**First International Symposium on: Drug Interactions: Scientific and Regulatory Issues**  
**Başvuru:** Alyson Thomson, Administrative Assistant/SRI  
Tel: (314) 577-8561
  - 19-23 Kasım 1995, Cairo, Egypt  
**3rd Congress of Toxicology in Developing Countries**  
**Başvuru:** Prof. Sameeh A. Mansour (V-P&SG/3rd CTOX-DC), National Research Centre, Dokki, Cairo, Egypt  
Telex : 94022 NAREC-UN  
Tel: (202) 701211/701362/701433/701499  
Fax: 00202-700931
  - 22-25 Kasım 1995, Manila, Phillippines  
**7th Southeast Asian/Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists "Towards Rational Drug Therapy at the Turn of the Century."**  
**Başvuru:** Phillipine Society of Experimental&Clinical Pharmacology (PSECP) Secretariat, Third Floor, Medical Annex Building, University of the Phillipines College of Medicine, 547 Pedro Gil Street, P. O. Box 593, Manila, Phillipines, Tel: 521-8251; Fax: 631-6774.
- ## 1996
- 6-9 Şubat 1996, Bruges, Belgium  
**4th International Symposium on Hyphenated Techniques in Chromatography Hyphenated Chromatographic Analyzers**  
**Başvuru:** Royal Flemish Chemical Society (KVCV), Working Party on Chromatography, c/o Dr. R. Smits, BASF Antwerpen N. V., Central Laboratory, haven 725, Scheldelaan 600, B-2040 Antwer, Belgium; Tel: + 32 3 561 28 31 Telex: 31047 basant b Fax: + 32 3 361 32 50
  - 10-14 Mart 1996, Anaheim, CA, USA  
**SOT 1996 Annual Meeting**  
**Başvuru:** Society of Toxicology, 1767 Business Center Drive, Suite 302, Reston, VA 22090. Tel: (703) 438-3115.
  - İlkbahar 1996, Greece  
**6th European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**  
**Başvuru:** Dr. L. P. Balant, Geneva, Switzerland, Fax: 41 22 718 46 99.
  - 7-9 Mayıs 1996, Monte-Carlo, Monaco  
**VIIth International Symposium on Luminescence Spectrometry in Biomedical Analysis - Detection Techniques and Applications in Chromatography and Capillary Electrophoresis**  
**Başvuru:** Prof. W. Baeyens, Organizer "Luminescence VII", Le Centre de Rencontres internationales (Office du Tourisme et des Congres, Principaute de Monaco), Monte-Carlo, MC 98030, Monaco Cedex
  - 19-24 Ekim 1996, San Diego, CA USA  
**7th North American ISSX Meeting**  
**Başvuru:** ISSX Office, P. O. Box 3, Cabin John, MD 20818 USA  
Fax: (301) 983-5357.

# ANABİLİM DALLARININ TANITIMI

## 3 - H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Baştarafı Sayfa 4'te

97. Anderson, D., Başaran, N., Blowers, S. D., Edwards, A. J.: The Effect of Antioxidants on Bleomycin Treatment in vitro and in vivo Genotoxicity Assays, Mutation Research (Baskıda).
98. Baydar, T., Şahin, G., Duru, S.: A Spectrofluorometric Method for Detection of Low Methanol Level in Plasma, FABAD (Baskıda).
99. Balkan, E., Özgünes, H.: Serum protein and Zinc Levels in Patients with Thoracic Empyema, Biological Trace Element Research (Baskıda).
100. Özgünes, H., Güner, H., Tuncer, S.: Correlation between Plasma Malondialdehyde and Ceruloplasmin Activity Values in Rheumatoid Arthritis, Clinical Biochemistry (Baskıda).
101. Orhan, H., Şahin, G.: Glutathion S-Transferazların Toksikolojik ve Klinik Önemi, Klin. Tıp Bilim Der., (Baskıda).
102. Altındağ, Z., Akpek, G., Şahin, G., Koç, Y., İşimer, A., Kansu, E.: Urinary Neopterin Levels as an Indicator of Disease Activation in Behçet's Disease, Pteridines (Baskıda).
103. Hıncal, F.: Physiological Roles of Selenium, Turk. J. Med. Sci., (Baskıda).
104. Ek. 1: Baydar, T., Şahin, G.: A Method for the Specific Determination of Methanol in Plasma, Pharm. Sci. (Baskıda).

### Kitaplar

1. Hıncal, F., Çeliker, A., Özgünes, S., Kaya, E.: "Kimyasal ve Biyolojik Savaş Ajanlarının Sağlık Üzerine Etkileri". Emekli Ofset, Ankara, (1991).

### 1983-1994 Yılları Arasında Bitirilmiş Olan Tezler

#### Doktora

1. 1987 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Suna Duru)  
Handan Uysal: "Akümülatör Üretken İşyerlerinde Hava Kuruşun Konsantrasyonu ile Kızilerin Kurşundan Etkilenmesini Belirlemede Kullanılan Bazı Parametreler Arasındaki Bağlantının Araştırılması".
2. 1987 (Tez Danışmanı Doç. Dr. Filiz Hıncal)  
Nurşen Başaran: "Antiepileptik İlaçların Kan Düzeylerinin Tayini ve Difenilhidantoinin İmmün Sistem Etkilerinin Monoklonal Antikorlarla İncelenmesi".
3. 1994 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Hıncal)  
Tambay Taşkın: "Fluorokinolon Grubu Antibiyotik Siprofloksazin'in Epileptojenik Nörotoksitesinin Mekanizması ve Sıçanlarda Öğrenme Fonksiyonlarına Etkisi Üzerinde Çalışmalar".

#### Yüksek Lisans

1. 1988 (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Filiz Hıncal)  
Nurşen Ataçeri: "Lösemili Çocuklarda Serum Selenyum Düzeyleri".
2. 1988 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Suna Duru)  
N. Demet Aydınlı: "Biyolojik Materyalde Alüminyum Nicel Olarak Saptanması".
3. 1989 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Suna Duru)  
Nilgün Oto: "Türk Tüvinünde Kadmiumun Nicel Olarak Saptanması".
4. 1992 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Hıncal)  
Ayşe Çeliker: "Ülkemizde Kullanılan Pestisitlere İlişkin Bir İyformasyon Veri Tabanı (Pestox) Geliştirilmesi Üzerine Bir Çalışma".
5. 1993 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Hıncal)  
Aylin Gürbay: "Sıçanda Serebral ve Hepatik Dokuların Okside Glutathion ve Total Glutathion Düzeylerinin Ölçümü ve Oksidatif Stres İndükleyen Ajanların Glutathion Sistemine Etkileri".
6. 1993 (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gönül Şahin)  
Z. Zeynep Altındağ: "Kanserli Hastaların Biyolojik Sınırlarında Neopterin ve Dihidropteridin Redüktaz (DHPR) Aktivitesinin Saptanması ve Klinik Öneminin Değerlendirilmesi".
7. 1993 (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gönül Şahin)  
Terken Baydar: "Kısa Zincirli Alifatik Alkollerin Süperoksit Oluşturup Oluşturmadığının İn Vitro İncelenmesi ve Metanolün Biyolojik Sıvıda Enzimatik Olarak Saptanması".
8. 1993 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Hıncal)  
Belma Giray: "İnsektisiflerin Lipit Peroksidasyonu Yapıcı Etkileri

ve Bu Etkinin Kalsiyum Kanal Blokörlerin ve Ksantin Oksidaz İnhibitörleri ile Değiştirilmesi".

9. 1994 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gönül Şahin)  
Hilmi Orhan: "Sıklıkla Maruz Kalınabilen ya da İlaç Olarak Kullanılan Bazı Kimyasal Maddelerin İnsan Eritrosit Glutathion S-Transferaz Aktivitesine Etkilerinin in vitro İncelenmesi".
10. 1994 (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hilal Özgünes)  
Hande Güner: "Biyolojik Sıvılarda Lipid Peroksidasyonun Tayini ve Klinik Öneminin Değerlendirilmesi".

### Devam Etmekte Olan Tezler

#### Yüksek Lisans

1. Ecz. Ülku Ünderer (Danışman: Doç. Dr. Nurşen Başaran): "Çeşitli İy Kollarında Kurşuna Maruz Kalan İşçilerin İmmün Parametrelerinin İncelenmesi".

#### Doktora

1. Uzm. Ecz. Aylin Gürbay (Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Hıncal): "GABA ve Eksitör Amino Asit Reseptörlerinde Etkili İlaçların Nörotoksik Etki Mekanizmaları Üzerinde Çalışmalar".
2. Uzm. Ecz. Belma Giray (Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Hıncal): "Selenyum ile Organizmanın Antitoksik Kapasitesi ve Tiroid Hormon Metabolizması Arasındaki İlişkilerin Araştırılması".
3. Uzm. Ecz. Terken Baydar (Danışmanı: Prof. Dr. Gönül Şahin): "İnsan Eritrosit Folat Düzeylerinin Saptanması ve Toksikolojik ve Klinik Öneminin Değerlendirilmesi".
4. Uzm. Ecz. Nilgün Geçim (Oto) (Danışmanı: Prof. Dr. Suna Duru): "Biyolojik Sıvıda B2-mikroglobulin Düzeylerinin Saptanması, Toksikolojik ve Klinik Öneminin Değerlendirilmesi".

### 1983-1984 Yılları Arasında Bitmiş Olan Projeler

1. Filiz Hıncal: "Ankara Çevresindeki Plazental Anil Hidrokarbon Hidroksilaz (AHH) Aktivitesi ile Çevresel Karsinogenik Etmenler Arasındaki İlişkinin Araştırılması" TAG-463 Tübitak Projesi.
2. Filiz Hıncal, Ayşe Çeliker: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi İlaç Bİğisi Sağlık ve Zehirlenme Kontrol Merkezleri. H.Ü. Araştırma Fonu Projesi (84-01-013-61).
3. İskender Sayek, Gönül Şahin: "Safranın Neden Olduğu Gastrik Mukoza Tahribatında PGF2 Üzerinde Omeprazolün Etkisi". H. Ü. Araştırma Fonu Projesi, 1986.
4. Filiz Hıncal, Sevgi Yetgin, Nurşen Başaran, Nur Ataçeri (Benli): "Demir Eksikliği Anemisinde Selenyum Düzeylerinin Araştırılması". H. Ü. Araştırma Fonu Projesi (86-0-011-03).
5. Emin Kansu, Gönül Şahin: "Behçet Hastalığında Prostaglandinlerin Önemi". Eczacıbaşı Projesi, 1987.
6. Filiz Hıncal, Nurşen Başaran: "Türk Toplumunda Serum Selenyum Düzeylerinin Araştırılması" H. Ü. Araştırma Fonu Projesi (88-02-013-01).
7. Emin Kansu, Gönül Şahin: "Behçet Hastalığında Endotelin". Eczacıbaşı Projesi, 1989.
8. Filiz Hıncal, Tambay Taşkın: "Fluorokinolon Grubu Antibiyotiklerin Lipid Peroksidasyonuna Etkisi ve Bu Etkilerin Selenyum ve Vitamin E ile İlişkisi (1989-1990 Dönemi Eczacıbaşı Bilimsel Araştırma ve Ödül Fonu Projesi)
9. Filiz Hıncal, Nurşen Başaran, Emin Kansu, A. Cİğer: "Difenilhidantoin ve Karbamazepinin Hücrel ve Humoral İmmüniteye Etkileri" TAG-640 Tübitak Projesi.
10. Gönül Şahin, Terken Baydar: "Kısa Zincirli Alifatik Alkollerin Süperoksit Oluşturup Oluşturmadığının Araştırılması ve Metanolün Biyolojik Sıvıda Enzimatik Olarak Saptanması". H. Ü. Araştırma Fonu Projesi (92 03 013 003).
11. Gönül Şahin, Z. Zeynep Altındağ: "Biyolojik Sıvılarda Pteridin ve Dihidropteridin Redüktaz Aktivitesinin Saptanması ve Klinik Öneminin Değerlendirilmesi." H.Ü. Araştırma Fonu Projesi (92 03 013 002).

### Devam Etmekte Olan Projeler

1. Filiz Hıncal, Belma Giray: "Tarım İlaçlarının Nörotoksik Etkileri ve Oksidatif Stres İndükleyici Potansiyelleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi". H. Ü. Araştırma Fonu Projesi (92 03 013 001)
2. Nurşen Başaran, Ülku Ünderer, Emin Kansu: "Çeşitli İy Kollarında Kurşuna Maruz Kalan İşçilerin İmmün Parametrelerinin İncelenmesi". H. Ü. Araştırma Fonu Projesi (94 01 013 004).

# KLORAMFENİKOL TOKSİSİTESİ

## Baştaftı Sayfa 1'de

nalız sayısında önemli bir azalma gözlenmiştir. Başlangıçta aort basıncı dengeli hale gelinceye kadar solunum sayısı azalmış, daha sonra yükselmiştir. Şiddetli tansiyon düşüşü nedeniyle iki denekte solunum iki dakika süre ile kesilmiş ve ölüm görülmüştür.

Kloramfenikol uygulamasını takiben bir hipotansiyon reaksiyonu yetişkin köpeklerde de ortaya çıkmıştır. Sistemik arter kan basıncında ve merkezi toplar damar basıncı üzerinde herhangi bir etki olmaksızın kalp atışlarında geçici fakat önemli düşüşler gözlenmiştir. Antikolinerjik, antihistaminik, antiadrenerjik ve gangliyon bloke edici ilaçlarla yapılan ön sağaltımlar hipotansiyonun ve bradikardinin ortaya çıkmasını değiştirmemiş, ancak kan basıncında düşmeye neden olan etkenleri potansiyelize etmiştir.

**Hayvanlarda ve insanlarda kloramfenikolün metabolizması:** Kloramfenikolün toksik etkileri genelde ana molekülün hareketine bağlıdır. Ancak in vitro çalışmalar ana molekülün parçalanması sonucu oluşan metabolitlerin de toksik etkilere yol açtığını göstermiştir. Aplastik aneminin oluşmasına neden nitroz metabolitleridir. Diğer yandan mitokondriler üzerindeki etkiler oksimil klorid ve okzamik asit türevlerinden kaynaklanır. Benzil alkol ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda gri sendroma neden olan etkenin bir alkol türevi olduğu gösterilmiştir.

Yetişkin insanlarda kloramfenikolün biyotransformasyonu sonucunda kolay itrah edilebilen metabolit UDP-glukuronid transferaz aracılığı ile glukuronik asit konjugasyonuna uğrar ve suda kolay çözülebilen bir yapıya dönüşür. Aromatik nitro bileşikleri için kolorimetrik yöntemler kullanılarak normal yetişkinler üzerinde yapılan ilk çalışmalar ağızdan alınan kloramfenikolün % 79-90'ının 24 saatlik bir süre içinde idrar ile dışarı atıldığını,

Forty percent of American pet owners keep a photo on their pet in their wallet, the Center for Interaction of Animals Society says.



"Hold it, Peters — we're no longer using animals in testing hair-care products."

ancak verilen dozun % 5-10'luk kısmının değişmeden atıldığını göstermiştir. İdrarda ekstraksiyon sonucunda nitro bileşikleri ayrılmış ve bunlar değişmeyen kloramfenikol, kloramfenikol kökenli (D (-)-threo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanediol) ve kloramfenikol-glukuronid olarak tanımlanmıştır. Rutin diğer ilaçları yanında eşzamanlı olarak kloramfenikol de kullanan üremili hastaların kanında bir anilamin türevi saptanmıştır. Yeni doğanda başka bir metabolit ise 1960 yılında kloramfenikol-glükol alkol (D(-) threo-1-nitrofenil-2-hidroksiasetamido-1,3-propanediol) olarak tanımlanmıştır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi tekniği (HPLC) kullanılarak fare idrarından yapılan araştırmada baz türevi ve glukuronid konjugatı ile birlikte kloramfenikol-okzamik asit, glükol alkol, asetilamilamin ve anilamin tesbit edilmiştir. Aynı araştırmacı grubu keçilerin idrarında bir süllat konjugatını tesbit etmiş ve bir fosfat konjugatının bulunma olasılığını göstermişlerdir.

Günümüzde HPLC'nin laboratuvarlarda her aşamada kullanıma girmesi yanısıra gaz kromatografisi (GC) ve kütle spektroskopisi (Mass-Spect.) kullanılarak yapılan çalışmalar sonucunda kloramfenikolün metabolik profili daha net olarak belirlenmiş, önemli enfeksiyonlarından dolayı sağaltım gören çocukların idrar örneklerinde kloramfenikolün beş adet metaboliti saptanmıştır. Bunlar glükol alkol, -aldehid ve - okzamik asit türevleri, bazik yapılu kloramfenikol ve glukuronid konjugatı olup bazik yapılu kloramfenikol dışında bunlar sağaltım gören çocukların ve yetişkinlerin serumlarında da belirlenmiştir. Altıncı metabolit olan kloramfenikol-amin de serumda tesbit edilmiştir.

**Metabolitlerin Toksikite ile olan ilişkisi:** Kloramfenikol insanda ana olarak glukuronik asit konjugasyonu sonucu metabolize olur.

Kloramfenikol ve bunun metabolitleri olan kloramfenikol-aldehid ve nitrozokloramfenikol sırasıyla kontrol değerinin % 43, % 57 ve % 1'ine kadar timidin'in, kemik iliği hücrelerine girişini in vitro olarak azaltır. Bu önemli etkiler DNA sentezindeki baskılanmayı yansıtır ve muhtemelen kloramfenikolün hücre toksisitesi altında da bu mekanizma yatar. DNA sentezini bozan nitrozo-kloramfenikol in vitro çalışmalarda aplastik aneminin patojenezini içerisinde gösterilmiş, ancak klinik örneklerde nitrozo-kloramfenikolün tesbiti yapılamamıştır. Nitrozo kloramfenikol hidroksilamino-kloramfenikola kendiliğinden oksitlenir ki bu da bir amin türevinin nitro redüksiyonun nihai ürünü olarak tesbit edilemeyeceğini gösterir.

**Doç. Dr. Ali Bilgili tarafından Holt; D., Harvey, D., Hurlens, R.: Chloramphenicol toxicity: Adverse Drug React. Toxicol. Rev., 12 (2): 83-95, 1993'den kısaltılarak çevrilmiştir.**

## Bülten Yayın Kurulu

Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN  
Doç. Dr. Ali BİLGİLİ  
Uzm. Ecz. Berran YÜCESOY  
Uzm. Ecz. Terken BAYDAR

Bültende yayımlanan yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir.

Bülten, ücretsiz olarak Türk Toksikoloji Demeyi üyelerine gönderilir.

Şafak Matbaacılık  
Tel : 229 57 84 ANKARA