



2000 YILINDA TOKSİKOLOJİNİN ÖNCELİKLERİ VE GELİŞMekte OLAN ÜLKELERDE TOKSİKOLOJİ KONGRESİ

Birleşik Devletler Ulusal Çevre Sağlığı Bilimleri Enstitüsü (NIEHS) tarafından yayınlanan "Environmental Health Perspectives" isimli derginin Aralık 1998 sayısındaki "Environmental Health 2000" isimli makalede, yeni bir yüzyılın başlangıcında çevre sağlığı yönünden toksikolojideki öncelikli konular sıralanmıştır. Belli başlıları aşağıda özetlenecek olan bu konular gelişmiş ülkelerin toksikoloji yönünden önceliğini oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu konulara çok daha temel sorunlar eklenmektedir. Sözü edilen sorunlar da bu yazda açıklanmaya çalışılacaktır. **6-10 Kasım 1999 tarihlerinde Antalya'da yapılacak olan "4th Congress of Toxicology In Developing Countries" isimli kongre, belirtlen öncelikli konuların ve gelişmekte olan ülkelerin sorunlarının birarada tartışılaçığı bu yüzyılın son toplantısı olma özelliğini taşımaktadır.** Bu niteliğinden dolayı kongre çeşitli uluslararası kuruluşlar tarafından da desteklenmektedir.

Yukarıda belirtilen makalede gelişmiş ülkelerdeki öncelikli konular şu şekilde sıralanmıştır :

1. Bugün uluslararası ticarette kullanılan kimyasalların sayısı 85 000 dir. Bunlardan 3000 adedi HPVs "yüksek hacimde üretilen kimyasal" olarak sınıflandırılan gruba girmektedir. Yılda bir milyon pound'dan fazla üretilen kimyasalların dahil olduğu bu gruptaki kimyasalların ancak % 7'sinin sağlık ve çevre üzerindeki etkileri yeterli düzeyde araştırılmıştır. Önümüzdeki yıllarda yüksek hacimde üretilen kimyasallardan başlamak üzere kullanılan kimyasalların sağlık ve çevre üzerindeki etkileri başta endüstri olmak üzere çeşitli kaynaklardan sağlanan fonlar yardımıyla yoğun olarak araştırılacaktır. Buna paralel olarak transgenik deney hayvanı modellerinin ve in vitro toksisite test yöntemlerinin geliştirilmesine hız verilerek daha kısa zamanda daha güvenilir toksisite verilerinin elde edilmesine çalışılacaktır. Bu gelişme daha güvenli ilaç, gıda katkısı, pestisit vb geliştirme çalışmalarına da yardımcı olacaktır.

2. Son yıllarda başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere çeşitli endüstrileşmiş ülkelerde çocuklarda görülen lösemi, beyin tümörleri ve astım gibi hastalıklarda mevcut bilgi ile açıklanamayan artışlar görülmektedir. Bu artışların maruz kalan kimyasallar ile ilgili olduğu hakkında şüpheler vardır. Çocukların kimyasal duyarılık yönünden bir risk grubu oluşturan önemli sağlık ve çevre kuruluşlarının bu konudaki araştırmaları öncelikler listesine almalarını sağlamıştır.

3. Aynı kimyasala aynı koşullarda maruz kalan bireylerde toksisite yönünden farklılıklar gözlenmesi ile karakterize olan genetik polimorfizm toksikolojide bir diğer öncelikli araştırma alanını oluşturmaktadır. Pratikte populasyonda belli oranlarda kimyasallara bireysel duyarlık sonucu oluşan toksisite olarak görülen bu olgu populasyonda korunması gereken bir risk grubunu ortaya çıkarmıştır. Bugün çevresel kaynaklı hastalıklarla ilgili 200 den fazla gen üzerinde toksisite-genotip ilişkisi netleştirilmeye çalışılmaktadır. Bu ilişki netleşikçe regülasyonlarda bu risk gruplarının korunmasına yönelik değişiklikler beklenmektedir.

4. Son yıllarda çevre toksikolojisini yönünden en tartışmalı konuyu "endocrine disrupters" "endocrine modulators" veya "environmental oestrogens" olarak adlandıran endokrin sistemi etkileyen kimyasallar oluşturmaktadır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar insanlarda sperm sayısında azalma, fertilitede düşüş, erkeklerde testis, kadınlarda meme kanseri görülme sıklığında artış olduğunu göstermektedir. Bu etkilerin ksenoöstrojen olarak adlandırılan ve çevrede bulunan çeşitli kimyasallardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çevresel östrojenler yalnız insan sağlığını değil yaban hayatı da tehdit etmektedir. Çok sayıda türde endokrin sistemin etkilenmesi sonucu oluşan toksisite gözlenmektedir. Önümüzdeki yıllarda bu konunun netliğe ulaşılması için yoğun araştırmalar yapılacaktır. Birleşik Devletler Çevre Koruma Örgütü (EPA) pestisidlerin, gıda katkılarının, kozmetiklerin ve

yılda 10 000 ton dan fazla üretilen kimyasalların endokrin sisteme etkisinin araştırılması şeklinde bir araştırma planı oluşturmuştur. Bu listedeki kimyasalların sayısı 15 000 i bulmaktadır.

5. Önümüzdeki yıllarda toksikolojinin diğer bir öncelikli alanı biomarker (biyogösterge)ler olacaktır. Kimyasal mazruyet sonucunda organizmadaki değişiklikleri saptayarak klinik belirtiler olmadan bir risk değerlendirmesi yapma imkanı veren biyogösterge, moleküler epidemiyoloji çalışmalarında yoğun olarak kullanılmaktadır. Mazruyet, etki ve bireysel duyarlığın belirlenmesine yönelik biyogöstergelere her geçen yıl yenileri katılmaktadır.

2000 yılında gelişmiş ülkelerin toksikoloji gündeminde yukarıda belirtilen konular yer alırken gelişmekte olan ülkeler çok daha temel sorunlara baş etmeye çalışmaktadır. Bu ülkelerdeki kalkınma gayretine bağlı kontolsüz kimyasal kullanımı ve eğitimsizlik kimyasalların insan sağlığı ve çevrede yarattığı olumsuz etkileri katlayarak artmaktadır. Bir tek örnek dahi toksikolojideki öncelikler yönünden gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki farkı açıklamaya yetерlidir. Dünya'da her yıl pestisitlerle akut zehirlenmeye bağlı 20 000 civarında ölüm vakası görülmektedir. Dünya pestisit tüketiminin % 20'si gelişmekte olan ülkelerde olmasına rağmen pestisitlere bağlı ölümlerin % 99'unun bu ülkelerde olduğu hesaplanmaktadır. Tehlikeli işlerde çocuk işçilerin çalıştırılması, işçi sağlığı ve güvenliği standartlarının

henüz oluşturulaması ve bu konudaki uygulamaların eksikliği, tehlikeli kimyasallarla yapılan üretimlerin gelişmiş ülkelerden gelişmekte olan ülkelerde kaydırılması ve çevre koruma ile ilgili ihmaller gelişmekte olan ülkelerde özgü sorunların ana başlıklarıdır. Gelişmekte olan ülkelerin en alt grubunu oluşturan ülkelerde salgın hastalıklar, yetersiz beslenme, barınak, problemi, işsizlik, tabii afetler gibi sorunlarla başedilmeye çalışıldığından 'kimyasalların güvenli kullanımı' kavramı bir fantezi olarak kalmaktadır.

Türkiye ekonomik göstergeleri ve kalkınmışlık düzeyi olarak gelişmekte olan ülkelerin üst sıralarında ve gelişmişlik çizgisine yakın konumdadır. Ülkemiz bu özelliğinden dolayı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin toksikoloji önceliklerinin bir sentezini yaşamaktadır.

Türk Toksikoloji Derneği olarak 6-10 Kasım 1999 tarihlerinde Antalya'da '4th Congress of Toxicology in Developing Countries' ve 12-15 Eylül 2001 yılında İstanbul'da 'EUROTOX 2001' kongrelerine ev sahipliği yapmamız ülkemizde toksikoloji biliminin gelişmesine katkıda bulunacaktır. 1999 Kongresi sırasında Dünya Toksikoloji Birliği Yönetim Kurulu'nun Antalya'da toplanacak olması ülkemiz adına aynı bir tanıtım imkanı yaratacaktır.

Prof. Dr. Ali Esat Karakaya
Türk Toksikoloji Derneği Başkanı

NATO ADVANCED STUDY INSTITUTE

*Human Monitoring after Environmental and
Occupational Exposure to Chemical and Physical Agents*

September 23 – October 3, 1999

Tekirova, Antalya, Turkey

SCIENTIFIC ORGANIZING COMMITTEE : Richard J. Albertini (USA), Bruce N. Ames (USA), Diana Anderson (UK), Robert Bos (The Netherlands), Radim J. Sram (Czech Republic), Marcello Spano (Italy), Ali E. Karakaya (Turkey).

LECTURERS : Antero Altio (Switzerland), Richard J. Albertini (USA), Bruce N. Ames (USA), Diana Anderson (UK), William Au (USA), Robert Bos (The Netherlands), Paul Brandt-Rauf (USA), Kenneth R. Butterworth (UK), Antonina Cebulska-Wasilewska (Poland), Riccardo Crebelli (Italy), Miral Dizdaroglu (USA), Lars Hagmar (Sweden), Curtis C. Harris (USA), Ali E. Karakaya (Turkey), Ian Kimber (UK), Marcello Lotti (Italy), Robert Millikan (USA), Ethel Moustacchi (France), Mehmet Öztürk (Turkey), James M. Parry (UK), Elizabeth M. Parry (UK), Marcello Spano (Italy), Radim J. Sram (Czech Republic), John A. Timbrell (UK), Andrew Wyrobek (USA)

For more information and updates, visit the World Wide Web site at:
<http://www.bibra.co.uk>

Dr Diana Anderson (NATO-ASI Director)

BIBRA International

Woodmansterne Road, Carshalton, Surrey, SM5 4DS UK

E-mail: danderson@bibra.co.uk

KİMYASAL FELAKETLER (Derleme Özeti)

Ferner RE. Chemical Disasters. Pharmacology & Therapeutics 1993; 58(2): 157-71.

• Hilmi ORHAN •

H.Ü. Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı

1993 yılında yayınlanan bu derleme son 5 yıldaki bazı önemli kitleSEL zehirlenme/çevresel kontaminasyon olaylarını kapsamakla birlikte II. Dünya Savaşı'ndan başlayarak dünyanın çeşitli bölgelerinde insan hatasından kaynaklanan ya da koşullara bağlı gelişen kimyasal felaketleri gözden geçiriyor. Ülkemizden de 1950'li yıllarda hekzaklorobenzen kontaminasyonuna bağlı porfiria endemisinin bildirildiği derleme bu alanda kullanılan terimlerin tanımlanması ile başlıyor, buna göre:

Kimyasal felaket (Chemical disaster): Bir kimyasal etkenin yol açığı, çok sayıda insanın ölümüne ya da zarar görmesine neden olan ve normal koşullardaki sağlık ve ilkyardım/acil servislerin yetersiz kaldığı ya da kalması riskini doğuran olay.

Ana kimyasal olay (Major chemical incident): Bir kimyasal etkene bağlı olarak gelişen geniş çaplı kimyasal kaza/olay.

Tehlike (hazard): Özel bazı koşullarda zararı yolaçabilecek durum söz konusuya tehlike varlığından söz edilir. Örneğin sıvı amonyak içeren bir basınçlı depolama tankı tehlike arzedir. Kimyasal tehlike bir maddenin tehlike potansiyelinin ve depolandığı yerdeki miktarının fonksiyonudur.

Risk: Tehlikeye belli bir oranda maruziyet sonucunda özel bir risk/istenmeyen etkinin ortaya çıkma olasılığı.

Belirli bir toksik ajan söz konusu olduğunda toksisite riski/tehlikesi temas ve absorpsiyona bağlıdır. Genel olarak solunabilen (respirable) zehirler/kimyasal maddeler atmosferde dağılmaya (dispersion) ve canlılar tarafından absorplamaya çok daha yatkınlırlar, deri ya da akciğerler yoluyla doğrudan atmosferden absorplama olasılığı olmayan katı haldeki kimyasal maddelerin zarara yolaçmaları ise çok daha zordur. Bu durumda tehlike kimyasal maddenin kaza riski, miktarı, atmosferde dağılmaya ve absorpsiyona yatkınlığı ve intrinsik toksisitesine bağlıdır. Sonuçta zararı (harm) ise risk altındaki populasyonun sayısı ve duyarlılığı belirler.

İngiltere Sağlık ve Güvenlik İdaresi (The Health and Safety Executive) Ana Endüstriyel Kaza Tehlikelerinin Kontrolü (Control of Industrial Major Accident Hazards) adı altındaki düzenlemelerde depolanacak kimyasal maddelerin miktarları için tehlike arzeden sınırları belirlemiştir, buna göre sadece 1 kg ve üstündeki floroasetik asit risk sınırdayken aynı değer amonyak için 500 ton ve üstünde geçerlidir.

Kimyasal felaket tanımına en uygun ve en önemli örnek olarak 1984 yılında Hindistan Bhopal'deki metil izosianat olayı/kazası veriliyor. 800.000 kişinin çeşitli derecelerde zarar gördüğü bu olayda resmi rakamlara göre 1400 kişinin metil izosianatın pulmoner etkileri sonucu öldüğü bildirilmiş, ancak bu oranın yaklaşık iki kat fazla olduğu tahmin ediliyor.

Ardından aşağıdaki geniş içerikle tüm dünyadan kayıtlara geçmiş örnekler veriliyor:

Anı gelişmiş ve felakete yolaçmış kimyasal kazalar: Amonyak, Arsin zehirlenmesi, Brom, Klor, Dioksin, Hidrojen sülfür,

Metil izosianat, Hardal gazı, Nikel karbonil, Pentaboran, Fosgen, Fosfin, Poliklorobifeniller, Sulfür dioksit, Volkanik patlama.

Doğrudan besin ve su kontaminasyonuna bağlı kimyasal kazalar: Alüminyum, Arsenik, Baryum karbonat, Kobalt, Bakır, 4,4-Diaminofenilmetan, Endrin, Etilen glikol, Flor, Hegzaklorobenzen, Kurşun, Metanol, Metil civa, Paratiyon, Fenol, Poliklorobifeniller, Toksik yağ sendromu, Tri-ortokrezil fosfat.

Çevresel kontaminasyona bağlı gizli zehirlenmeler: Arsenik, Kadmiyum, Civa ve Metil Civa.

Özet olarak verilen örneklerde bazı kazaların egzotermik kimyasal reaksiyona bağlı olduğuna dikkat çekiliyor. Egzotermik reaksiyon bir kez başlayınca durdurmak mümkün olmadıgından özel önem arzeder. Bazi egzotermik reaksiyonlar depolama koşullarının değişmesiyle indüklenebiliyor, örneğin güneş enerjisiyle ısıtma sağlanan sistemlerde isının beklenmedik şekilde artması ya da reaksiyon kazanına su sızması yapılabilir. Bazi kazalar doğrudan insan hatasına bağlıdır, yanlış bir tank musluğunun açılması ya da depalanmış bir maddenin yanlış bir tanka boşaltılması buna örnektir. Depolanmış kimyasal maddelerin transportu da kazalar için önemli bir risk kaynağıdır.

Derleme "Kimyasal Kazalarda Tibbi Müdahale" bölümü ile sona eriyor. Ancak bu müdahale olayın öncesi ve sonrasında da kapsayacak şekilde geniş bir tanımlama ile verilmiş. Alt başlıklar şunlar:

Hazırlık: Bir kimyasal kaza durumunda olaya neden olan kimyasal madde(ler) hakkında özellikle toksikolojik veriler öncelikli önem taşıyor. Ancak bunun zorluğu da vurgulanıyor, günlük yaşamda ve endüstride kullanımında en az 6 milyon kimyasal madde olması, çoğunun toksisitesinin çalışmamış olması, çalışanlar için sadece kısıtlı sayıda deney hayatı türünde elde edilmiş verilere sahip olduğu vurgulanıyor. Ayrıca deney hayatı toksisite verilerinin insana uyarlanmasıındaki güçlüklerden söz ediliyor. Tarihteki en önemli kimyasal kaza olan Bhopal felaketinde olduğu gibi toksisitesi bilinmeyen bir maddenin binlerce insanda ciddi zarara yolaçtığı olayların sıkça tekrarlanmaması bir şans olarak bildiriliyor. Sorunun çözümünde ve gerekliliğin toplanmasında Zehir Bilgi Merkezleri'nin (Poisons Units) rolü de tartışılıyor.

Müdahale: Kimyasal bir kaza durumunda önceden kesitilemeyecek ve kaçınılmaz bir şekilde yan etkenlerin de sorunu iyice güçlendirileceği belirtiliyor, bunlar arasında iletişim sistemlerinin (telefon hatları vb.) çalışmaz hale gelmesi yaşanmış örnekler olarak sunuluyor. Örneğin Cenova'daki brom salınması olayında bu durum söz konusu olmuş. Daha ciddi bir başka olasılık tibbi müdahaleyi gerçekleştirecek olan hastane/sağlık kuruluşunun da kontaminasyon alanında olmasızdır.

Olay sonrası: Olay sonrasında etkilenen insanlarla ilgili veriler kaybolmadan epidemiyologların gerekli döküman çalışmaları yapmaları ve sonrasında da uzun süreli gözlemlerin yapılması gerekliliği belirtiliyor.

(4th CTOX-DC)

Under the Auspices of International Union of Toxicology (IUTOX)

THE 4TH CONGRESS OF TOXICOLOGY IN DEVELOPING COUNTRIES

"Chemical Safety for Every Country"

NOVEMBER 6-10, 1999

ANTALYA - TURKEY

WORKSHOPS, SYMPOSIA AND
PLENARY LECTURE PROGRAMME

WORKSHOP I *:Environmental Oestrogens

P.N. DI MARCO (AUSTRALIA).

E. DYBING (NORWAY).

I. PURCHASE (UK)

WORKSHOP II: Chemical Risk Assessment in Theory and Practice

J.BUS (USA).

P.N. DI MARCO (AUSTRALIA).

A. PINTER (HUNGARY).

I. PURCHASE (UK)

WORKSHOP III: Educational Needs for Developing Countries

Chairperson: T. Malforms (Sweden)

T. MALFORMS (Sweden) Introduction-outline, aim and methods.

I. PURCHASE(UK) What does a toxicologist need to know and how to acquire that?

G. SIPES (USA) The academic approach in developing countries.

P.K. RAY(INDIA) Educational needs for South-East Asia.

S.A. MONSOUR (EGYPT) Educational needs for North Africa.

J.A. CASTRO (ARGENTINA) Educational needs for South America.

E. DYBING (NORWAY) The role of toxicology organizations (IUTOX and EUROTOX)

SYMPOSIUM I: Advances in Understanding Allergic Sensitization

I. KIMBER (UK) Immunologic responses of the skin to environmental agents.

M.H. KAROL (USA) Responses of the respiratory tract to inhaled allergens.

G. SPIES (USA) Role of metabolism in chemical allergenicity.

P.K. RAY (INDIA) Modulation of host responses to allergens.

SYMPOSIUM II: Neurotoxicity of Drugs of Abuse

Chairperson: D. Desalih (USA)

S.F. ALI (USA) Role of Free Radicals in Methamphetamine-Induced Dopaminergic Neurotoxicity in Mice.

- D. DESAIAH (USA) Role of Neuronal Nitric Oxide in Methamphetamine Neurotoxicity and Protection by nNOS Inhibitors.
- T. NABESHIMA (JAPAN) Role of Catecholamines and C-AMP System: Morphine and Phencyclidine Dependence in Mutant Mice.
- C. PIPL (AUSTRIA) The Mechanism of the Releasing Action of Amphetamine: Uptake, Superfusion and Electro-Physiological Studies on Transfected Cells. P.K. SETH (INDIA) Cytochrome P450s in Brain: Expression and Neurotoxicological Consequences.

PLENARY LECTURES

M.M. BASHOR (USA) Toxicology and Emergency Preparedness.

G.E.R. HOOK (USA) The Role of Scientific Publications and the Internet in the Resolution of Environmental Health Problems.

Risk Assessment and Chemical Management

A.R. BOOBIS (UK) The Role of Mutational Signatures in Risk Assessment.

DUFFUS, S. J.H. (UK) Risk assessment and trace element specification.

M. RICHARDSON (UK) Environmental Chemical Risk Reduction.

K.S. RAO (USA) Risk Assessment in Developing Countries

Safety Issues in Developing Countries

G. FISEK (TURKEY) Child Labor Problem and Intervention Programs in Developing Countries.

J.F. JARRELL (CANADA) The Reproductive Outcomes Among Women Inadvertently Exposed to Hexachlorobenzene in South Eastern Turkey 1955 to 1957.

C. ZANBAK (TURKEY) Responsibilities of Chemical Industry in Developing Countries.

C. TRAVIS (USA) Risk Analysis and Environmental Problems in Developing Countries.

Carcinogenesis: Towards a Better Understanding

A. HARTWIG (GERMANY) Recent Aspects in Metal Carcinogenicity.

- B.G. PRIESTLY (AUSTRALIA) Cancer Risk Classification: Is Transparency More Important than Consistency, and How Should It Influence Practices in Developing Countries?
- Q. RAHMAN (INDIA) Mechanisms for Carcinogenicity of Mineral Fibers.

Life Styles and Health

- J.A. CASTRO (ARGENTINA) Mechanisms of Alcohol Related Cancers.
- S. CHOLERTON (UK) Genetic Determinants of Cigarette Smoking.
- E. DYBING (NORWAY) Health Effects of Passive Smoking.
- J.A. TIMBRELL (UK) In Vivo and In Vitro Studies of the Protective Effects of Taurine Against Alcohol Hepatotoxicity.

Occupational Exposure to Chemicals in the Workplace

- M. GULUMIAN (SOUTH AFRICA) Aetiological Mechanisms of Causation of Mineral Dust- and Fibre-Related Diseases.
- A.W. HAYES (USA) Biomarkers in Industrial Toxicology.
- J. MACGREGOR (USA) Setting Occupational Exposure Limits.
- D.T. TEITELBAUM (USA) Exposure to Solvents Through Ingestion, Inhalation and Dermal Absorption from Potable Water Supplies as a Result of Environmental Contamination from Industrial Wastes

Clinical Toxicology

- M. EICHELBAUM (GERMANY) Pharmacogenetics and Drug Toxicity.
- J.A. CASTRO (ARGENTINA) Recent Contributions of Toxicology to the Problem of the Side Effects of Drugs Against the Tropical Disease American Trypanosomiasis.
- R.M. PRICE (USA) The Chemical and Biological Medical Treatment Symposia and Terrorism.
- A.M. TSATSAKIS (GREECE) Sectional Hair Testing: Clinical and Judicial Applications.

Advances in Molecular Toxicology

- M. DIZDAROGLU (USA) Oxidative DNA Damage and Its Repair and Genotoxicity.
- C.D. KLAASSEN (USA) Use of Genetically Altered Animals to Determine the Role of Metallothionein in Cadmium Toxicity.
- P. NETTESHEIM (USA) Normal Human Bronchial Cell Cultures for the Study of Biochemical and Molecular Changes Caused by Airway Inflammation.
- I.G. SIPES (USA) Roles of Bioactivation and Oxidative Stress in Chemical-Induced Liver Injury.

Biomarkers

- D. ANDERSON (UK) The Effect of Vitamin C Supplementation on Biomarkers of Oxygen Radical Generated Damage in Human Volunteers With "Low" or "High" Cholesterol Levels.
- N. BASARAN (TURKEY) Alterations in Immune Biomarkers of Workers Occupationally Exposed to Lead.
- M. OZTURK (TURKEY) p53 Mutations as Fingerprints of Environmental Carcinogens.
- S. SARDAS (TURKEY) Genotoxicity Tests as Biomarkers of Occupational Exposure in the Workplace in Developing

Countries

- T. SATOH (JAPAN) Toxicological and Molecular Aspects of Carboxylesterases as an Extremely Sensitive Biomarker of Organophosphate Toxicity.

Pesticides

- J.S. BUS (USA) Recent Animal Studies Characterizing the Toxicity of the Herbicide 2,4-D: Carcinogenicity, Chronic Toxicity, Genotoxicity, Developmental Toxicity and Neurotoxicity.
- I. DESI (HUNGARY) Pesticide Problems in Hungary and Eastern Europe.
- A. PINTER (HUNGARY) Long-term Bioassay of the Herbicide Simazine in Rats.

Ecotoxicology

- E. ARINC (TURKEY) Cytochrome P4501A and Associated MFO Induction in Fish as a Biomarker for Toxic Carcinogenic Pollutants in the Aquatic Environment.
- I. BARIS (TURKEY) Environmental Fibre-related Chest Diseases in Turkey.
- A. KETTRUP (GERMANY) Environmental Specimen Banking—an Useful Tool for Retrospective and Prospective Environmental Monitoring.
- S.A. MANSOUR (EGYPT) Ecotoxicological Studies on Quarun Lake, Egypt: Perspectives for Developing Countries.
- * This workshop will be for 40 participants. The book "Natural and Anthropogenic Environmental Oestrogens: the Scientific Basis for Risk Assessment" as the basis for discussion. The book has been prepared by three International Scientific Unions (IUTOX, IUPHAR and IUPAC) and published in 1998. A copy will be issued to each participant prior to the meeting. There will be an opportunity for discussion of the major issues under debate (the biology of the endocrine system, the principles of risk assessment, decline in sperm count, epidemiological evidence of cancer associated with oestrogens, naturally occurring oestrogens, chemistry and fate of oestrogenic chemicals, effects on the environment, testing methods etc.).

Bu kongre aşağıdaki uluslararası kuruluşlar ve TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir.

- International Union of Toxicology (IUTOX) • National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) • European Societies of Toxicology (EUROTOX)
- International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) • International Brain Research Organization (IBRO)

CONGRESS SECRETARY

Prof. Dr. Semra Sardas
Gazi University Faculty of Pharmacy
Department of Toxicology
06330 Hipodrom-Ankara
TURKEY
Fax : +90 312 222 23 26
Phone : +90 312 212 99 09 - +90 312 212 30 09
e-mail : eko3-k@tr-net.net.tr
Web address : <http://www.pharmacy.ankara.edu.tr/turktox>

TOKSİKOGENOMİK

Toksikolojide Yeni Bir bakış açısı...

Yrd. Doç. Dr. Bensu KARAHALİL • Uzm. Ecz. Neslihan Kocabas AYGÜN
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji ABD

Biyolojik olayların anlaşılmaması şartsız bir hızla artmaktadır. Bu hız, DNA dizilimine ait bilgilere sahip olmamız ve genlerin ekspresyonunu tayin eden yeni tekniklerin gelişmesi ile sağlanmaktadır. Bu teknikler sayesinde DNA dizilişi hakkında geniş bir veri tabanı oluşturulmuştur¹.

1990'larda başlayan ve halen devam etmekte olan İnsan Genom Projesi (Human Genome Organization Project HUGO) insana ait 100.000 genin yapısının aydınlatılmasını amaçlayan bir projedir. James Watson tarafından koordinat edilen bu proje ile insan genetik hastalıklarının ekspresyonu yanı sıra bazı bakterilerin, mayaların ve farelerin genlerinin tümünün deşifre edilmesi amaçlanmıştır². Günümüzde kadar yaklaşık %5 henniz tamamlanmış olan insan genomunun 3 milyar baz çifti dizilişinin 2003 yılına kadar bitmesi planlanmaktadır. Bu proje, 1993-1998 ve 1998-2003 yıllarını kapsayan 2 dönemden oluşmaktadır. Bu projenin ilk dönemde farenin genomunun bir bölümü ve tek hücreli ökaryot olan *Saccharomyces cerevisiae* (maya) ve çok hücreli bir ökaryot olan *Caenorhabditis elegans* (nematoz) dahil olmak üzere en az 17 farklı organizmanın genomlarının bir kısmı tanımlanmıştır³. Ikinci beş yıllık dönemde ise, DNA dizilişlerinin tanımlanmasını sağlayan tekniklerin geliştirilmesi, insan genomundaki değişikliklerin çalışılması, fonksiyonel genomikleri içeren tekniklerin geliştirilmesi, çalışmaya başlanan *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* ve fare genomunun tanımlanması, etnik, yasal ve sosyal olayların genom araştırmalarına olan etkilerinin incelenmesi, biyoinformatikle ilgili çalışmalar ve genom konusunda bilim adamlarının eğitilmesi amaçlanmaktadır⁴.

Toksikogenomik, genomik ve biyoinformatik teknolojileri içeren yeni bir bilimsel teknolojidir. Bu teknoloji, bilinen ve şüpheli toksik bileşiklerin etki mekanizmalarını tanımlamak ve belirlemek için, genomik ve biyoinformatik teknolojileri kombine eden bir yaklaşımdır. Genom analiz çalışmalarının tamamlanabilmesi için memeli genom bilgilerinin yapanı ve aksı çok iyi anlamak gerekmektedir⁵. Genler, kromozomlar tarafından taşınan genetik bireyin temel üniteleridir. Protein sentezini kodlayan ve gereklili bilgileri taşıyan genler, ekzon (kodlayan) ve bu ekzonları birbirine bağlayan intronlardan (kodlamayan) oluşmuşlardır⁶. Her bir gen, ksenobiyoik maruziyetine bağlı olarak RNA polimeraz ve ilgili faktörler aracılığı ile haberci RNA (mRNA) moleküline kopyalanmaktadır. mRNA ribozomlar ve ilgili moleküller ile protein moleküline dönüştür. Protein molekülleri, modifikasyon (fosforilizasyon gibi) ve oligomerizasyona uğramaktadır. Fonksiyonel genomik; mRNA'nın (transkriptomik) proteinlerin (proteomik) ve proteinlerin fonksiyonlarından, sistematiğe ve anlaşılmış analizidir¹.

Toksikogenomik olarak adlandırılan bu yeni bilimsel disiplin toxikolojide kişilerin kimyasallara maruziyetleri sonucu olusablecek riskin tayinine (risk assessment) imkan sağlar. Genlerdeki DNA dizilimindeki polimorfizmler, toksik bileşiklere duyarlılığı tayin etmektedir. Gen dizilimindeki bu polimorfizmlerin, gen haritaları çıkartılır ve özellikleri belirlenir. Bu verilerle saptanan risk tayinleri, daha duyarlı kişileri de koruduğu için yararlıdır. İnsan genom dizilimi, bütün genlerin ekspresyonunda da kullanılabilir. Bu genler, toksik bileşigine maruziyetten sonra gen ekspresyonu profillerini tayin etmek amacıyla da kullanılabilirler. Tanımlanan bu profiller maruziyetin biomarker'i ve toksisite mekanizmasını tanımlayan bir metod olarak kullanılmaktadır. Bazı kimyasallar (mitojenik ve endokrin sistemini module edenler), gen ekspresyonunda değişikliklere neden olarak toksisite

oluştururlar. Bazen ise (sitotoksik ve DNA'ya hasar verenler) toksisite meydana getirerek gen ekspresyonunu değiştirirler. Bu değişim de toksik çevimin tipini belirlemektedir. Toksikogenomik çalışmalarında gen ekspresyonunu izlemek için 2 önemli biyoinformatik teknik kullanılmaktadır. Bunlar, DNA mikroarray ve DNA çipleri'dir. Birbirile ilişkili bu 2 teknik, bir defada analiz edilen yüzlerce ya da binlerce genin ekspresyonuna olanak vermektedir. Bu teknikler, toksik bileşig'e maruz kalmadan önce ve maruziyetten sonra dokudaki mRNA miktarını ölçmek için kullanılır. DNA çipleri; insan genomunda sık rastlanan varyasyondan biri olan tek nukleotid polimorfizmler (single-nucleotide polymorphism - SNPs) taramasında etkin bir şekilde kullanılarak, nukleotid düzeyinde insan çeşitliliğinin belirlenmesini sağlamaktadır⁵. DNA çipleri, tümörojenik ve non-tümörojenik insan hücrelerinin gen dizilimindeki polimorfizmleri ve genlerdeki mutasyonları tayin etmek amacıyla kullanılırken, DNA mikroarrayleri ise kompleks biyolojik olayların analizinde öncelikli tercih edilen tekniklerdir. Bu nedenle, gelecekte toksikoloji'deki bir çok mekanizmanın aydınlatılmasında bu teknikler daha yaygın olarak kullanılabilir hale gelecektir. Aynı zamanda, non-genomik tekniklerle tamamıyla çözümlenemeyen toksikolojik konuların (etki şekli, doz-cevap ilişkisi, kimyasal karışıklardaki etkileşimlerin ve zararın belirlenmesi, maruziyetin tayini) aydınlatılmasında da toksikologlara yeni bir bakış açısı kazandıracaktır.

DNA mikroarraylerin gen ekspresyonunda kullanımları için, ilk basamak uygun dokulardan mRNA'ları izole edilmesidir. Izole edilen mRNA'lar, floresans veya radyoaktif nukleotidler varlığında Revers Transkriptaz enzimiyle işaretli cDNA'ya dönüştürülürler. Bu işaretlenmiş cDNA'lar mikroarraylerde (katı bir destek üzerindeki binlerce cDNA) bulunan cDNA'larla hibridize olurlar. Mikroarraydaki cDNA ile hibridize olan işaretli cDNA'nın miktarı, fosfomager (radyoaktiviteyi tayin etmek için) ya da lazer scanner (floresansı tayin etmek için) kullanılarak ölçülür. Böylece, gen ekspresyonundaki pozitif ya da negatif değişimler izlenmiş olur. Bu teknigin gen ekspresyon tayininde kullanılabilmesi için, mRNA'nın izolasyonu, dokunun ya da organizmanın toksik bileşig'e maruziyeti öncesi ve sonrası yapılmalıdır. Maruziyet öncesi ve sonrası arasındaki karşılaştırma (i işaretlenmiş cDNA miktarı), biyoinformatik teknikler kullanılarak yapılır.

Gelecekte mikroarraylerin toksikolojik araştırmalar üzerinde önemli bir etkisi olacaktır. Bu etki, insan ve çevre sağlığı ile kimyasal maruziyet arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Aynı zamanda, proteinlerin aktiviteleriyle ilişkili genom analizleri, toksikoloji çalışmalarını etkileyebilecek bir alan haline gelecektir¹.

Kaynaklar

1. Corton, J.C., Anderson, S.P., Stauber, A.J., Janssen, D.B., Kimbell, J.S., Connolly, R.B., Entering the era of toxicogenomics with DNA microarrays, Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) Activities, 19(2), 1999.
2. Russell, P.J., Genetics, Harper Collins Publishers, Third edition, 468, 1992.
3. Collins, F.S., Patrinos, A., Jordan, E., Chakravarti, A., Gesteland, R., Waters, L., New goals for the U.S. human genome project: 1998-2003, Science, 282, 682-689, 1999.
4. Arda, M., Biyoteknoloji, Kükkem Dergisi bilimsel yayınlar No:2, 2. Baskı, 1994.
5. Wang, D.G., Fan, J.B., Siao, C.J., et al, Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome, Science, 280, 1077-1082, 1998.

BİLİMSEL TOPLANTILAR (1999 - 2001)

1999

- 2-7 May 1999, Evian, France.
10th Intern. Symposium on Trace Elements in Man and Animals.
Info: Ms. Arlette Alcaraz, CHU-Grenoble, P.O. Box 217, F-38043 Grenoble Cedex 09, France; fax +33-76-765-664;
e-mail: arlette.alcaraz@ujf-grenoble.fr
- 3-7 May 1999, University of Arizona, AZ USA
Principles of Pharmacokinetics and Toxicokinetics for the Industrial Scientists
Contact: Lynn Marcarella or Michael Mayersohn Tel: (520) 626-3020 / 626-1938 • Fax: (520) 626-2023 / 626-4063 Web: <http://www.pharmacy.arizona.edu>
- 3-11 May 1999 (examination 19 May), Wageningen, The Netherlands.
Course "Risk Assessment" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.
Info: Postgraduate Education in Toxicology, Dept. of Toxicology, Wageningen Agricultural University, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; tel: +31-317-482-656; fax: +31-317-484-931;
e-mail: hans.temmink@algemeen.tox.wau.nl
- 16-21 May 1999, San Francisco, U.S.A.
7th Intern. Course of the Safety Assessment of Medicines - Specific Toxicology.
Info: Ms. Nancy Rivera, American Health Foundation, 1 Dana Road, VALHALLA, NY 10595-1599, U.S.A.; tel: +1-914-789-7144, fax: +1-914-592-6317, e-mail: NRivera2@ix.netcom.com
- 17 May 1999, Chicago, IL USA
AAPS Midwest Regional Meeting: News You Can Use
Rosemont Conference Center
Contacts: AAPS Office Tel: 703-548-3000 E-mail: miller@aaps.org or E-mail: bowen@aaps.org
Web: www.aaps.org/edumeet/mrm/index.html
- 17-21 May 1999, University of Wisconsin, WI USA
Basic Pharmacology - Short Course
Contact: Dr. James E. DeMuth Extension Services in Pharmacy 425 N. Charter St. Madison, WI 53706 Tel: (608) 262-3130 • Fax: (608) 262-2431
E-mail: jedemuth@pharmacy.wisc.edu
- 22-27 May 1999, Acquafrredda di Maratea, Italy
Biology of Molecular Chaperones: The Role of Molecular Chaperones in Protein Biogenesis, Transport and Misfolding
Contact: European Science Foundation Office of European Research Conferences (EURESCO), 1 quai Lezay-Marnesia, 67080 Strasbourg Cedex, France, Fax: +33(0) 3 88 36 87 e-mail: euresco@esf.org Web: <http://www.esf.org/euresco>

- 31 May - 2 June 1999, Szczecin-Miedzyzdroje, Poland.
7th Congress of the Polish Society of Toxicology.
Info: Krzysztof Borowski, Secretariat Al. Powstanców Wielkopolskich 72, PL-71-111 SZCZECIN, Poland; tel/fax: +49-91-482-8595,
e-mail: wolskist@r1.pam.szczecin.pl
- 2-5 June 1999, Szczecin-Miedzyzdroje, Poland.
7th Congress of the Polish Society of Toxicology
Contact: Krzysztof Borowski, Secretariat Al. Powstanców Wielkopolskich 72 PL-71-111 Szczecin, Poland Tel/Fax: +49-91-482-8595
E-mail: wolskist@r1.pam.szczecin.pl
- 6-10 June 1999, Cambridge, UK
6th Intermediate Level Workshop on Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Data Analysis: Hands-on Workshop using WinNonlin
Contact: Dr. JA Clements, Rm. 403, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1 Lambeth, High Street, London SE1 7JN Tel: +0171 735 9141 / Fax: +0171 582 0397 e-mail: jclements@rpsgb.org.uk
- 7-9 June 1999, Gargnano, Italy
International Conference on Lead Exposure, Reproductive Toxicity and Carcinogenicity
Contact: IARC, Unit Environm. Cancer Epidemiol., Lead Conf., 150 Cours Albert Thomas, F-69372 LYON Cedex 08, France Tel: +33 4 7273 8554 / Fax: +33 4 7273 8342 e-mail: leadconf@iarc.fr
- 10-11 June 1999, Parsippany, NJ USA
AAPS Eastern Regional Meeting Parsippany Hilton
Contacts: Amy Miller Tel: +1-703-0518-8417 e-mail: miller@aaps.org or Jon Bowen Tel: +1-703-518-8413 / e-mail: bowen@aaps.org
- 10-11 June 1999, Helsinki, Finland.
Intern. Meeting XV, Helsinki University Congress of Drug Research.
Info: Sinikka Kesseli-Pulkkinen, The Finnish Centre for Continuing Pharmaceutical Education, Pieni Roobertinkatu 14 C FIN-00120 HELSINKI, Finland; Fax: +358-9-680-2894,
e-mail: sinikka.kesseli-pulkkinen@salnet.fi
- 11 June - 2 July 1999, Utrecht, The Netherlands.
Course "Pathobiology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.
Info: Postgraduate Education in Toxicology, Dept. of Toxicology, Wageningen Agricultural University, P.O. Box 8000, NL-6700 EA WAGENINGEN, The Netherlands; tel: +31-317-482-656;
fax: +31-317-484-931;
e-mail: hans.temmink@algemeen.tox.wau.nl
- 13-18 June 1999, Dallas, TX USA
47th ASMS Conference on Mass Spectrometry and

Allied Topics

Contact: American Society for Mass Spectrometry, 1201 Don Diego Avenue, Santa Fe, NM 87505 USA Tel: (505) 989-4517 / Fax: (505) 989-1073 e-mail: asms@asms.org

- 17-18 June 1999, Atlantic City, NJ USA

1st International Symposium on Mechanisms, Models and Predictions of Idiosyncratic Drug Toxicity

Contact: Institute for Scientific Exchange Conferences, 4431 Lehigh Rd. #255, College Park, MD 20740 Fax: 301 864-4056 Web: iscienceex.com

- 20-22 June 1999, Jena, Germany.

Intern. Meeting on Biomarkers of Exposure and Effect in Relation to Quality of Life and Human Risk Assessment.

Info: Biomarkers 99, CSL Food Science Laboratory, Norwich Research Park, Colney, NORWICH NR4 7UQ, U.K.

- 20-25 June 1999, Boston, MA USA

Controlled Release Society 26th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials

Contact: Controlled Release Society, 1020 Milwaukee Avenue Suite 335, Deerfield, IL USA Fax: 708 808-7073 e-mail: crs@crsadmhdq.org

- 21 June 1999 Durham, NC USA

AAHPS Southeast Regional Meeting

Sheraton Imperial Hotel and Convention Center
Durham, NC

Contacts: Amy Miller Tel: +1-703-0518-8417
e-mail: miller@aaps.org or Jon Bowen
Tel: +1-703-518-8413 e-mail: bowen:@aaps.org

- 27-30 June 1999, Oslo-Norway.

EUROTOX '99, the 37th Congress of European Societies of Toxicology.

Info : EUROTOX '99, Help Arrangement Service, P.O. Box 527, N-1301 SANDVIKA, Norway; tel: +47-67-569-012, fax: +47-67-564 480, e-mail: chaskim@sn.no

- 3-7 July 1999, Budapest, Hungary.

2nd European Congress of Pharmacology.

Info: Motesz Congress Bureau, P.O. Box 145, H-1443 BUDAPEST, Hungary; tel: +36-1-312-3807, fax: +36-1-183-7918, e-mail: ephar@koki.hu

- 4-10 July 1999, Leicester, U.K.

7th Intern. Neurotoxicology Association Meeting (INA-7).

Info: David Ray, MRC Toxicology Unit, Hodgkin Building, Lancaster Road, LEICESTER LE1 9HN, U.K.; e-mail: der2@le.ac.uk

- 7-9 July 1999, Stoke Rochford Hall, UK

Seventh Stowe Symposium on Drug Metabolism

Contact: Sharon Hotchkiss Fax: +44 171 723 7535 e-mail: s.hotchkiss@ic.ac.uk

- 12-16 July 1999, Cambridge, U.K.

Continuing Professional Development Course in Toxicological Pathology - Module 11: Nervous System & Special Senses.

Info: Ms. Sue Newband, BSTP Secretariat, P.O. Box 222, HARROGATE, North Yorksh. HG2 9XL, U.K.; tel/fax: +44-1423 - 870-045, e-mail: bstp@msn.com internet: <http://www.bstp.org>

- Summer 1999 (exact place and date not yet fixed). Otzenhausen Conference on Idiosyncratic Adverse Drug Reactions.

Info: Wolfgang Klinger, Klinikum der Friedrich - Schiller - Universität, Inst. für Pharmakol. & Toxikol., Postfach, D-07740 JENA, Germany; tel: +49-3641-631-765, fax: +49-3641-631-761, e-mail: hzub@mti-n.uni-jena.de

- 22-26 August 1999, Budapest, Hungary.

7th European ISSX Meeting

Info: Ms. Klára Láng, Mr. Attila Varga, Diamond Congress Ltd., ISSX, Fö u. 68, H-1027 BUDAPEST, Hungary; tel: +36-1-214-7701, fax: +36-1-201-6383, e-mail: diamond.eft@mtesz.hu, internet: <http://www.mtesz.hu/tagegy/diamond>.

- 29 August- 2 September 1999, Sendai, Japan

11th International Conference on Cytochrome P450: Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology

Contact: Yoshiaki Fujii-Kuriyama Tohoku University, Graduate School of Science, Department of Chemistry Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-77, Japan Tel: (81) 22 217 6590 / Fax: (81) 22 217 6594

e-mail: ykfujii@mail.cc.tohoku.ac.jp
<http://www.icrs.tohoku.ac.jp/p450/>

- 30 August - 10 September 1999, Amsterdam/ Utrecht / Wageningen, The Netherlands

Course "Exotoxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.

Info: Postgraduate Education in Toxicology, Dept. of Toxicology, Wageningen Agricultural University, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; tel: +31-317-482-656; fax: +31-317-484-931, e-mail: hans.temmink@algemeen.tox.wau.nl

- 5-8 September 1999, Paris, France

Molecular Toxicology '99

Contact: C. Reiss CGM-CNRS Gif P91198 Tel./Fax: +33 1 69 82 38 11 e-mail: claude.reiss@cgm.cnrs-gif.fr

- 6-9 September 1999, Norwich, U.K.

Food and Cancer Prevention III - Chemical and Biological Aspects of Dietary Anticarcinogens and Antimutagens.

Info: Ms. J. Dunn, Secretariat Food & Cancer Prevention III, Inst. of Food Research, Reading Laboratory, Early Gate, READING RG6 6BZ, U.K.; tel: +44-118-935-7000, fax: +44-118-926-7917.

- 13-17 September 1999, Cairns, Australia
6th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology
Contact: CIM Tel: 61 2 9357 7900 Fax: 61 2 9357 7977
e-mail: cimsyd@ozemail.com.au
Web: <http://www.iatdmct.org>
 - 27 September-8 Oct. 1999, Nijmegen, The Netherlands
Occupational Toxicology
Contact: J.H.M. Temmink, PET Coordinator P.O. Box 8000 NL-6700 EA Wageningen, The Netherlands Tel: +31 (0) 317 48 26 56 Fax: +31 (0) 317 48 49 31
 - 27 September - 8 October 1999, Nijmegen, The Netherlands.
Course "Occupational Toxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.
Info: Postgraduate Education in Toxicology, Dept. of Toxicology, Wageningen Agricultural University, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; tel: +31-317-482-656; fax: +31-317-484-931, e-mail: hans.temmink@algemeen.tox.wau.nl
 - 3-8 October 1999, Jerusalem, Israel
3rd Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics - EACPT and 4 th Jerusalem Conference on Pharmaceutical Sciences and Clinical Pharmacology - JC4
Contact: The Secretariat EACPT3-JC4 Tel: 972 3 5140000 Fax: 972 3 5175674 or 972 3 5140077 e-mail: eacpt3.jc4@kenes.com Web: <http://www.kenes.com/eacpt3/>
 - 12-15 October 1999, Maastricht, The Netherlands.
7th Intern. Symposium on Particle Toxicology.
Info: Conference Agency Limburg, P.O. Box 1402, NL-6201-BK MAASTRICHT, The Netherlands; tel: +31-43-361-9192, fax: +31-43-361-9020/356-0152, e-mail: cal.conferenceagency@pi.net
 - 23-28 October 1999, Vancouver, British Columbia, Canada
The 26th Annual Conference of the Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies
Contact: Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies 1201 Don Diego Avenue Santa Fe, NM 87505 USA Tel: (505) 820-1648 Fax: (505) 989-1073
 - 24-28 October 1999, Nashville (TN), USA
9th North American ISSX Meeting.
Info: Ms. Nancy Holahan, ISSX Adm Off., P.O. Box 3, CABIN JOHN, MD 20818, USA; tel: +1-301-983-2434, fax: +1301-983-5357, e-mail: nholahan@exec.issx.org
 - 6-10 November 1999, Antalya, Turkey.
4th Congress of Toxicology in Developing Countries.
Info: 4th CTOX-DC, Ms. Semra Sardas, Gazi University, Faculty of Pharmacy, Toxicology Dept., TR-06330 HIPODROM-ANKARA, Turkey;
 - Tel: +90-312-212-9909/3009, fax: +90-312-222-2326, e-mail: ek03-k@tr-net.net.tr
 - 14-18 November 1999, New Orleans, LA USA
AAPS Annual Meeting and Exposition
Ernes N. Morial Convention Center
Contacts : Amy Miller Tel: +1-703-0518-8417 e-mail: miller@aaps.org or Jon Bowen Tel: +1-703-518-8413 / e-mail: bowen@aaps.org
 - 15-26 November 1999, Utrecht, The Netherlands.
Course "Epidemiology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.
Info: Postgraduate Education in Toxicology, Dept. of Toxicology, Wageningen Agricultural University, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; tel: +31-317-482-656; fax: +31-317-484-931, e-mail: hans.temmink@algemeen.tox.wau.nl
 - 6-14 December 1999, Utrecht, The Netherlands.
Course "Medical and Forensic Toxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.
Info: Postgraduate Education in Toxicology, Dept. of Toxicology, Wageningen Agricultural University, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; tel: +31-317-482-656; fax: +31-317-484-931, e-mail: hans.temmink@algemeen.tox.wau.nl
 - 13-17 December 1999, Cambridge, U.K.
Continuing Professional Development Course in Toxicological Pathology - Module 12: Urinary System
Info: Ms. Sue Newband, BSTP Secretariat, P.O. Box 222, HARROGATE, North Yorksh. HG2 9XL, U.K.; tel/fax: +44-1423-870-045, e-mail: bstp@msn.com, internet <http://www.bstp.org>.
- ## 2000
- 3-14 January 2000, Leiden, The Netherlands.
Course "Cell Toxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.
Info: Postgraduate Education in Toxicology, Dept. of Toxicology, Wageningen Agricultural University, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; tel: +31-317-482-656; fax: +31-317-484-931, e-mail: hans.temmink@algemeen.tox.wau.nl
 - 7-18 February 2000, Amsterdam, The Netherlands.
Course "Molecular Toxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.
Info: Postgraduate Education in Toxicology, Dept. of Toxicology, Wageningen Agricultural University, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; tel: +31-317-482-656; fax: +31-317-484-931, e-mail: hans.temmink@algemeen.tox.wau.nl
 - 5-9 March 2000, University of Lausanne, Switzerland

- Lipophilicity in Drug Disposition: Practical and Computational Approaches to Molecular Properties Related to Drug Permeation, Disposition and Metabolism**
- Contact: Dr. Bernard Testa Fax: 0041 21 692 4525
e-mail: Bernard.Testa@ict.unil.ch
Web: <http://www.ict.unil.ch/logP2000>
- 13-16 March 2000, Philadelphia (PA), USA.
- 39th Annual Meeting of the Society of Toxicology (USA).**
- Info: S.O.T., 1767 Business Center Drive, Suite 302, RESTON, VA 20190-5332, USA; tel: +1-703-438-3115, fax: +1-703-438-3113, e-mail: sothq@toxicology.org
- 13-24 March 2000, Leiden, The Netherlands.
- Course "Genetic Toxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.**
- Info: Postgraduate Education in Toxicology, Dept. of Toxicology, Wageningen Agricultural University, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; tel: +31-317-482-656; fax: +31-317-484-931, e-mail: hans.temmink@algemeen.tox.wau.nl
- 14-16 March 2000, Mainz, Germany.
- Frühjahrstagung der Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V.**
- Info: U. Förstermann, Pharmakol. Inst. der Univ., Obere Zahlbacherstrasse 67, D-55131 MAINZ, Germany; tel: +49-61-3117-7170.
- 27-31 March 2000, Cambridge, U.K.
- Continuing Professional Development Course in Toxicological Pathology - Module 13: Musculoskeletal System / Practical Workshop.**
- Info: Ms. Sue Newband, BSTP Secretariat, P.O. Box 222, HARROGATE, North Yorksh. HG 9XL, U.K.; tel/fax +44-1423-870-045, e-mail: bstp@msn.com, <http://www.bstp.org>
- 12-16 April 2000, Antalya, Turkey
- 4th Xenobiotic Metabolism and Toxicity Workshop of Balkan Countries**
- Contact: 4th XMTW Secretariat, Ankara University, Faculty of Pharmacy, Eczacılık, Dept. of Toxicology, 06100, Tandoğan - Ankara, Turkey, Tel: +90 312 2150105 / Fax: +90 312 2122921, e-mail: sburgaz@farma.net.tr
- 16-20 April 2000, San Francisco, USA.
- Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences.**
- Info: FIP Congress Dept., Andries Bickerweg 5, NL-2517 JP THE HAGUE, The Netherlands; tel: +31-70-302-1982, fax: +31-70-302-1998, e-mail: m.vanboldrik-swakhoven@fip.nl, <http://www.pharmweb.net/2000.html>
- Summer 2000 (exact dates not yet fixed), Dundee, Scotland.
- 17th Drug Metabolism Workshop (joint meeting with ISSX).**
- Info: Wolfgang Klinger, Klinikum der Friedrich-Schiller - Universität, Inst. für Pharmakol. & Toxikol., Postfach, D-07740 JENA, Germany; tel: +49-3641-631-765, fax: +49-3641-631-761, e-mail: hzub@mti-n.uni-jena.de.
- 11-16 June 2000, St. Andrews, UK
- DMW/ISSX 2000**
- Contact: ISSX Office Fax: 301-983-5357
- 10-14 July 2000, Stresa, Lago Maggiore, Italy.
- 13th Intern. Symposium on Microsomes and Drug Oxidations.**
- Info: Francesco DeMatteis, University of Turin, TORINO, Italy; e-mail: fdem@medfarm.unito.it
- 17-20 September 2000, London, U.K.
- EUROTOX 2000, the 38th Congress of the European Societies of Toxicology.**
- Info: EUROTOX 2000 secretariat, Congress House, 65 West Drive, Cheam, SUTTON, Surrey SM2 7NB, U.K.; tel: +44-181-661-0877, fax: +44-181-661-9036, e-mail: medconforg@aol.com
- 24-28 October 2000, Indianapolis, IN USA
- 10th North American ISSX Meeting**
- Contact: ISSX Office Fax: (301) 983-5357
e-mail: nholahan@issx.org
- ## 2001
- 25-29 March 2001, San Francisco (CA), USA.
- 40th Annual Meeting of the Society of Toxicology (USA)**
- Info: SOT, 1767 Business Center Drive, Suite 302, RESTON, VA 20190-5332, USA; tel: +1-703-438-3115, fax: +1-703-438-3113, e-mail: sothq@toxicology.org
- 8-13 July 2001, Brisbane, Australia
- 9th Int. Congress of Toxicology**
- Info: ASCEPT Secretariat, 145 Macquarie Street, SYDNEY NSW 2000, Australia; tel: +61-2-256-5456, fax: +61-2-252-3310.
- August 2001 (exact subjects, place and date not yet fixed)
- Otzenhausen Conference**
- Info: Wolfgang Klinger, Klinikum der Friedrich - Schiller - Universität, Inst. Für Pharmakol. & Toxikol., Postfach, D-07740 JENA, Germany; tel: +49-3641-631-765, fax: +49-3641-631-761, e-mail: hzub@mti-n.uni-jena.de
- 12-15 September 2001, Istanbul, Turkey.
- EUROTOX 2001, the 39th Congress of the European Societies of Toxicology.**
- Info: Mümtaz Iscan, Ankara University, Fac. of Pharmacy, Dept. of Toxicology, TR-06100 Tandoğan - Ankara, TURKEY; tel: +90-312-212-6805, fax: +90-312-213-1081, e-mail: iscan@pharmacy.ankara.edu.tr

NON-SEDATİF ANTIHİSTAMİNİK ASTEMİZOLÜN KARDİYOTOKSİK ETKİLERİ

Arş. Gör. Umut ÖZTOK

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji ABD

Günlük yaşamı olumsuz yönde etkileyen; bireyin okul, iş ve eğlence yaşamını sınırlandırıp yaşam kalitesini düşüren alerjik hastalıklar, özellikle alerjik rinit günümüzde dünyada görülen en yaygın hastalıklardan birisidir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yeni çalışmalar insanların %20-25'inde alerjik rinit bulduğunu; 18 yaş ve üstündeki insanların %25'inde üst solunum yolları alerjisi olduğunu göstermektedir(2). Bu oranın yükseliğinden dolayı antihistaminikler ABD'de ve birçok ülkede en çok satılan ilaçların başında gelmektedir.

Diğer birçok antialerjik preparatlar gibi bu ilaçlar da güvenilir oldukları gereğiyle reçetesiz satılmakta ve OTC preparatları arasında girmektedir. Eski kuşak antihistaminikler olarak bilinen difenihidramin, hidroksizin, klorfeniramin, bromfeniramin, siproheptadin gibi ilaçlar oldukça etkili oldukları halde antikolinergic ve sedatif etkileri nedeniyle kullanımını kısıtlamıştır. Bunun sonucu olarak ilaç sanayi; bu yan etkilerinden kurtarılmış yeni kuşak antihistaminikler geliştirmeye başlamıştır. Sadece periferik etkili ve santral etkileri hiç olmayan ya da minimal olan bu yeni kuşak antihistaminiklerin pazar payı bugün ABD'de 1.5 milyar dolar kadar olup, bu pazanın %56.2'si Schering - Plough'un Claritin® (loratadin)'i %14.8'i Pfizer'in Zyrtec® (cetirizin)'i ve %3.8'i de Janssen Pharmaceuticals'ın Hismanal® (astemizol)'ı tarafından paylaşılmaktadır(7).

Yan etkilerinin azlığı ve güvenli olmaları nedeniyle alerjik hastalıkların önlenmesinde bu denli geniş kullanımı olan bu ikinci kuşak antihistaminikler ile ilgili olarak 1986 yılında, "Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası İlaç İzleme Merkezi" bir rapor yayımlamıştır. Raporda bildirilen bazı noktalar, bu ilaçların risk profilinin tekrar gözden geçirilmesi ve fayda-zarar ilişkisi konusundaki çalışmaların derinleştirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü İlaç Yan Etkileri Veri Bankası'na gelen ve 1986-91 ile 1992-96 yılları arasındaki kapsayan bilgiler; özellikle "terfenadin" ve "astemizol"ü tavsiye

edilen dozun üzerinde alan hastalarda, daha önce kinidin ve diğer bazı antiaritmik ilaçlarla alınan belli tilere benzer kardiak aritmiler, QT aralığının uzaması, "torsades de pointes" sendromu ve yaşamı tehdit edebilen ventriküler taşikardiler ortaya çıktığını göstermektedir(4,1).

1990 yılının Haziran ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), "Pulmoner Alerji İlaç Komitesi"ni toplamış ve terfenadin ile astemizol kullanımı sonucu ortaya çıkan ciddi 20 adet TdP ve ventriküler aritmî vakası bildirilmiştir. Tavsiyeler ve elde edilen bilgiler FDA'yı değişiklikler ve sınıflandırmalar açısından harekete geçirmiştir ve aynı yılın Ağustos ayında eczacılara ve doktorlara uyan mektupları gönderilmeye başlanmıştır(7). Bu ilaçların kardiak toksisite reaksiyonları, diğer bazı ilaçlarla etkileşimlerinin bu çerçevede doğuracağı sonuçlar, risk analizi ve sözkonusu yan etkilerle ilgili bilimsel yatkınlıklar konusunda önemli araştırmalar yapılması gereği duyulmuştur. Ülkemizde de yaygın olarak kullanılan astemizol ile ilgili gelişmelerin iyi izlenip değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin, astemizolun yeni bir kalsiyum antagonisti olan Posicor (mibepradil) ve antibiyotiklerden klatromisin ile troleandomisin ile birlikte alınımından doğacak problemlerin bu ilaçın etiketine girmesi gerektiği bildirilmiştir. Yine karaciğer yetmezliği olan hastalarda bu ilaçın kullanılması ve Hismanal®'ın kesinlikle greyfurt suyu ile alınmaması istenmiştir(7). Çünkü greyfurt bitkisinin bileşiminde bulunan "naringenin" flavonoidi de tipki astemizolun olduğu gibi P450 aliesinden CYP 3A4 enzimi ile metabolize olmaktadır. Aynı enzimle metabolize edilen maddeler arasında enzimin aktif noktasına karşı yanıtma olmakta ve yanıtın maddelerden daha yüksek afiniteli olanı diğerinin metabolizmasının inhibe etmektedir. Astemizolun greyfurt suyu ile birlikte alınması bu nedenle ilaçın metabolizasyonunun inhibisyonuna, dolayısıyla etkisini göstermemesine yol açmaktadır.

ABD dışındaki, özellikle Almanya ve Danimarka gibi Avrupa ülkelerindeki ilaç düzenleme ko-

miteleri, astemizolün kendi kendine tedavi için uygun bir ilaç olmadığını, ilaçın statüsünün OTC'den yalnız reçete ile satılabilir sınıfına geçmesi gerektiğini bildirilmektedirler(7).

ASTEMİZOLÜN KARDİYOTOKSİK ETKİ MEKANİZMASI

Astemizol, sitokrom P450 ailesinden CYP 3A4 enzimi ile karaciğerde metabolize olmaktadır. Astemizolun iki metaboliti olan ve plazmada biriken "desmetilastemizol" ve "nor-astemizol" ile izole kardiyositler ve kedi kalbi üzerinde yapılan araştırmalar, QT aralığının uzamasında astemizolun kendisinin ve desmetil metabolitinin nor-astemizolden daha etkili olduğunu göstermiştir(6).

Ventrikül kasılması EKG'de Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının sonu arasında devam eder. Bu zaman aralığı "QT aralığı" olarak adlandırılır ve mutad olarak takiben 0.30 saniyedir. QT aralığının uzaması astemizolun 0.5-10 μM in-vitro konstantrasyonlarında gözlenmiştir. Astemizolun bu etkisinin kardiyak hücre membranındaki potasyum kanallarını inhibe etmesine bağlı olduğu gösterilmiştir (5). Hücre membranındaki potasyum geçişine yarayan porların blokajı, kalpteki impuls iletiminin hız veya izlenen yol bakımından bozulmasına yol açar. Bu durum da aritmi oluşumunun önemli nedenlerinden birisidir(3).

Astemizol'un myokard hücrelerinin repolarizasyonunu yavaşlatmasından dolayı QT aralığı uzamaktadır. Repolarizasyonun ve buna bağlı olarak aksiyon potansiyeli süresinin uzaması bütün hücrelerde aynı derecede olmamakta; refrakter peryotta belirgin fakat yerine göre değişken derecede uzama olmaktadır. Bunun sonucunda "polimorfik ventrikül taşikardisi" meydana gelmektedir.

İlaçların repolarizasyonu uzatması sonucu meydana gelen bu tür ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonu "torsade de pointes" olarak adlandırılmaktadır(8).

Astemizolun, vaka raporlarından ve yapılan birçok bilimsel araştırmadan sonra ortaya çıkan bu önemli kardiyotoksik etkileri üzerine 1998 yılının Şubat ayında nor-astemizol metaboliti üzerinde çalışmalar başlatılmıştır. Yukarıda da sözü edildiği gibi astemizolun nor-astemizol metaboliti kardiyak toksite açısından daha güvenli bir profil çizmektedir. Bu yeni formülasyon üzerindeki çalışmaların bütün hızıyla sürdüğü ve 1999 yılı yaz aylarında ABD'de piyasaya çıkabileceği bildirilmektedir(7).

KAYNAKLAR

- Atsushi Sugiyama et. al., Effects of Nonsedating Antihistamine Astemizole on the In situ Canine Heart Assessed by Cardiohemodynamic and Monophasic Action Potential Monitoring, Toxicology and Applied Pharmacology, 1997; 143: 89-95.
- Bilim ve Teknik, Saman Nezlesi, Tübıtak Yayınları, 1998; 365: 48-49.
- Guyton C.Arthur, Fizyoloji, Ed. Kazancıgil Akyut, I. Baskı: 1977; 287-313.
- Marie Lindquist et. al., Risks of Nonsedating Antihistamines, The Lancet, 1997; 349: 1322.
- Masashiko Nishimoto et. a., Effects of Astemizole on Ventricular Activation Delay and RT Intervals in a Canine Myocardial Infarction Model, Biol. Pharm. Bull., 1997; 20(9): 1020-1023.
- Raymond L. Woosley, Cardiac Actions of Antihistamines, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1996; 36: 223-252.
- Scrip World Pharmaceutical News, Pjb Pub. Ltd, Febr. 13th, 1998; 2309: 18.
- S. Oğuz Kayaalp, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1993; VI. Baskı: 1225-1240.

DUYURU

WHO ve ILO işbirliği ile ilgili bakanlıkların, kuruluşlarının ve üniversitelerin katılımı ile Ankara'da 15-17 Eylül 1999 tarihlerinde "**Endüstride ve Diğer İş Yerlerinde Sağlık, Çevre ve Güvenlik Yönetiminin Geliştirilmesi**" konulu uluslararası bir seminer düzenlenecektir. Seminere katılmak isteyenler aşağıdaki adrese 1.7.1999 tarihine kadar isimlerini bildirebilirler.

**İSGÜM PK 393, 06440 Yenişehir / Ankara Tel: 0312-278 04 25 • Fax: 0312-278 04 24
e-posta: isgum@farma.net.tr**

TOKSİKOLOJİ İLE İLGİLİ SİTELER

- **Society of Toxicology**
<http://www.toxicology.org/>
- **American Association for Laboratory Animal Science**
<http://www.aalas.org/>
- **American Board of Forensic Toxicology (ABFT)**
<http://abft.org/>
- **American Board of Veterinary Toxicology (ABVT)**
<http://abwt.org/>
- **EuroTox**
<http://www.uta.fi/eurotox/>
- **Environmental Mutagen Society**
<http://www.ems.us.org/>
- **International Union of Toxicology (IUTOX)**
<http://www.toxicology.org/iutox/>
- **FASEB**
<http://gopher.faseb.org/>
- **Society of Environmental Toxicology and Chemistry**
<http://www.setac.org/>
- **Society of Forensic Toxicologists**
<http://www.soft.tox.org/>
- **Society for In Vitro Biology (SIVB)**
<http://www.sivb.org/>
- **Society of Toxicologic Pathology**
<http://tox.path.org/>
- **Teratology Society**
<http://teratolog.org/>
- **Toxicology Excellence for Risk Assessment** (A site dedicated to the best use of toxicity data for estimating risk values)
<http://www.tera.org/>
- **Turkish Society of Toxicology**
<http://www.pharmacy.ankara.edu.tr/turktox>
- **United States EPA Home Page**
<http://epa.gov/epahome>
- **National Center for Environmental Research and Quality Assurance** (Office of Research and Development of the US-EPA)
<http://es.epa.gov/ncerqa/>
- **National Institutes of Health**
<http://nih.gov/>
- **National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)**
<http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html>
- **National Toxicology Program (NTP)**
<http://ntp.server.niehs.nih.gov/>
- **Risk Assessment Information System (RAIS)** (This site provides environmental risk assessment expertise)
<http://risk.lsd.ornl.gov/rap-hp.htm>
- **Biology and Toxicology Resources**
<http://www.ashland.edu/~bweiss/biotox.html>
- **Calendar of Scientific Meetings**
<http://www.newswise.com/>
- **Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT)**
<http://www.ciit.org/>
- **Carcinogenic Potency Database Project**
<http://potency.berkeley.edu/cpdb.html>
- **The Extension Toxicology Network** (Toxicology information and search capabilities sponsored by a consortium of American universities)
<http://ace.ace.orst.edu/info/extoxnet/ghindex.html>
- **Teratology.com**
<http://ucs.byu.edu/teratolog/>
- **TOXNET**
<http://toxnet.nlm.nih.gov>
- **Occupational Safety and Health Administration**
<http://www.osha.gov>

WORKSHOP ANNOUNCEMENT
4th Xenobiotic Metabolism and Toxicity
Workshop of Balkan Countries

April 12-16, 2000

Antalya, Turkey

Presented in collaboration with IUPHAR
 Section of Drug Metabolism and Ankara University.
 Sponsored by ISSX

Main Topics

- xenobiotic oxidation, reduction and hydrolysis
- role of biotransformation in drug action and toxicity
- induction and inhibition of xenobiotic metabolism
- extrahepatic xenobiotic metabolism
- toxicological and pharmacological aspects of polymorphic regulation of xenobiotic metabolizing enzymes
- novel techniques in xenobiotic metabolism studies
- xenobiotic metabolism and risk assessment
- xenobiotic metabolism and carcinogenesis
- xenobiotic metabolism in the ecosystem
- drug metabolism : from fundamentals to regulatory aspects

Preliminary program: June, 1999

Abstract deadline: December 1, 1999

International Advisory Committee

R.L. Smith, U.K.	Chair	M. Mikov, Yugoslavia
P. Beaune, France		P. Moldeus, Sweden
A. Benakis, Switzerland		O. Pelkonen, Finland
J. Gorrod, U.K.		M. Stanulovic, Yugoslavia
G.M. Hawksworth, U.K.		L. Vereczkey, Hungary
M. Iscan, Turkey		S. Yanev, Bulgaria
M. Marselos, Greece		

For further information:

4th XMTW Secretariat
 Ankara University
 Faculty of Pharmacy, Eczacılık
 Dept. of Toxicology
 06100, Tandoğan-Ankara
 Turkey

Tel: +90 312 215 0105
 Fax: +90 312 2122921
 Email: sburgaz@farma.net.tr
 web: <http://pharmacy.ankara.edu.tr/~iscan/balkan1.html>

**1999 yılı Dünya Sağlık Örgütü İlaç İzleme İşbirliği Merkezi
 tarafından Ankara-Türkiye'de yapılacak toplantılar**

1. DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi (WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring) 22. Yıllık Toplantısı • 20-22 Eylül 1999
2. Avrupa Farmakovigilans Derneği (European Society of Pharmacovigilance-ESOP) 7. Yıllık Toplantısı • 23-24 Eylül 1999

Bilgi İçin

Uzm. Ecz. Sevgi ÖKSÜZ

Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü İlkiz Sok. No: 4
 Sıhhiye 06430 Ankara/TÜRKİYE

Tel: +90 312 2301674 • Fax: +90 312 2301610 • e-posta: tadmer@jegm.gov.tr

Bülten Yayın Kurulu

Doç. Dr. Ali BİLGİLİ
 Dr. Berran YÜCESOY

Doç. Dr. Benay CAN EKE
 Uzm. Ecz. Hande GÜRER

Bültende yayımlanan yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir. Bülten, ücretsiz olarak Türk Toksikoloji Derneği üyelerine gönderilir.

(4th CTOX-DC)

Under the Auspices of International Union of Toxicology (IUTOX)

THE 4TH CONGRESS OF TOXICOLOGY IN DEVELOPING COUNTRIES

"chemical safety for every country"
NOVEMBER 6-10, 1999 • ANTALYA - TURKEY



The latest developments in the science of Toxicology and specific toxicological problems in developing countries will be discussed under 3 Workshops, 2 Symposiums and 44 plenary lectures.

CALL FOR ABSTRACTS

Abstracts must be submitted to the Scientific Committee
before July **31, 1999**. They may deal with:

- Biomarkers in environmental and industrial toxicology.
- Risk assessment of environmental chemicals.
- Environmental oestrogens.
- Genetic polymorphism and xenobiotic toxicity.
- Biochemical toxicology.
- The importance of genotoxicity screening in occupational exposure.
- Advances in molecular toxicology.
- Occupational exposure on chemicals in workplace.
- Poison information services in developing countries.
- Regulations and safety usage of pesticides in developing countries.
- Child labor in the chemical environment.
- Chemical carcinogenesis.
- Mechanism of neurotoxicity.
- Immunotoxicology.
- Pesticide toxicology.
- Mineral fibers and metal toxicology.
- Ecotoxicology.
- New mutagenicity testing.
- Drug abuse.
- Internet for communication in toxicology.
- Specific environmental pollution problems in developing countries.
- Education of toxicology in developing countries.

ORGANIZING COMMITTEE

KARAKAYA, A.E., President

SARDAS, S., General Secretary

BASARAN, M., Treasurer

DI MARCO P.N., Chairman, Commission on

Developing Countries, IUTOX

CONGRESS SECRETARY

Prof. Dr. Semra Sardas

(4th CTOX-DC)

Gazi University Faculty of Pharmacy (Eczacılık)

Department of Toxicology 06330

Hipodrom-Ankara TURKEY

Fax: +90-312-222 23 26

Phone: +90-312-212 99 09 • +90-312-212 30 09

e-mail: ek03-k@tr-net.net.tr



ORGANISED BY
The Turkish Society of Toxicology

Information on 4th CTOX-DC (including the Abstract Form and the Registration Form)
is available on the Internet at (<http://www.pharmacy.ankara.edu.tr/turktox>)