

TOKSİKOLOJİ BÜLTENİ

Türk Toksikoloji Derneği'nin Yayın Organı
Sahibi
Prof. Dr. Yusuf ŞANLI
Yazıcı İşleri Müdürü
Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA
Yazışma Adresi
Gazi Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı
Hipodrom 06330 ANKARA

Toksikoloji Bülteni

Türk Toksikoloji Derneği'nin Yayın Organı

1992

Sayı: 6

TOKSİKOLOJİ EĞİTİMİ

Multidisipliner bir bilim dahı olan toksikolojinin eğitiminde bugün Avrupa'da oluşan noktayı belirlemek için Avrupa Topluluğu tarafından yapılan çalışma sonuçlanarak "Survey of Training Programmes in Toxicology in the Member States of the European Community" isimli bir kitap halinde yayınlandı.

Genel bir değerlendirmeye yapılacak olursa, başlangıçta Toksikoloji başlığı altında toplam M.Sc ve Ph.D programlarının, Endüstri Toksikolojisi, Analitik Toksikoloji, Çevre Toksikolojisi, Klinik Toksikoloji, Ekotoksikoloji, Genetik Toksikoloji gibi uzmanlık alanlarına yönelik olarak da yaygınlaşlığı söylenebilir. Üye ülkelerden ikisinde, Protekiz ve Yunanistan'da henüz bağımsız toksikoloji programlarının bulunmaması dikkat çekici diğer bir nokta. İncelemek isteyen üyelerimize söz konusu kitabın derneğe başvuruları halinde ödünc verilebileceğini duyurmak isteriz. AT ülkeleri dışındaki Avrupa ülkelerindeki Toksikoloji eğitimin kapsayan bir diğer çalışma da Avrupa Toksikoloji Dernekleri Federasyonu (EUROTOX) tarafından yürütülmektedir. Ancak henüz sonuçlandırılmıştır. Toksikoloji eğitimi konusu EUROTOX 1991 Maastricht Kongresi'nde de önemli bir yer tutuyordu. Konu 17 bildiri ile tartışıldı. Bu sayımızda sizlere EUROTOX Eğitim komisyonu tarafından hazırlanan bir raporu tercümede anlam yitireceği endişesi ile orijinal şekli ile sunuyoruz.

Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA

EUROPEAN GUIDELINES FOR THE TRAINING OF TOXICOLOGISTS

I. INTRODUCTION

Toxicology is the discipline that integrates all scientific information to help define, preserve and protect health and the environment from hazards presented by chemical and physical agents. Toxicologists therefore require expertise in several of these disciplines, but must also understand other specialisations to make decisions on chemical safety.

Internationally there has been a need for continuing education and standardization of training in toxicological research, screening and risk assessment. The object of harmonizing training is to ensure maximum knowledge to deal with toxicological problems that affect Europe.

II. TOXICOLOGY TRAINING

1. Owing to the strongly multidisciplinary nature of toxicology, intake of toxicologists will be of individuals from broad backgrounds. In general toxicologists have an appropriate training, such as a degree or diploma in biomedicine, biology, medicine (including non-professional doctoral degrees with pre-clinical main subject), veterinary science (idem), chemistry, medicinal chemistry, pharmacy, health sciences, agricultural engineering (degree in molecular sciences,

(Devamı 2. Sayfada)

TARIM İLAÇLARI ve PARKINSON HASTALIĞI

Uzm. Ecz. Yaman FURTUN
G.Ü. Ecz. Fak. F. Toksikoloji Ana Bilim Dalı-Ankara

Parkinson hastalığı beyinde nigrostriatal dopaminerjik yolağın bazal ganglionlardaki uçlarının ileri derecede tahrip edilmiş olmasına bağlı olarak gelişen kronik bir hastalıktır. İsteğe göre hareket yapamama veya hareketlerde genel bir yavaşlama, akinezi ve hipokinezi, çizgili kaslarda rigidite, istirahat halinde oluşan karakteristik tremorlar ve postür bozukluğu şeklindeki belirtiler ile kendini gösterir. Olguların çoğunun etiyolojisi belli değildir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Parkinson hastalığının etiyolojisi hakkında ilginç görüşler ortaya çıkmıştır. Parkinson hastalığının özellikle orta ve ileri yaşlarda görülmemesine rağmen bazı bileşiklerin parkinsonizmi indüklemesi sonucu erken yaşıta da ortaya çıktıği gözlenmiştir. İlk olarak Meperidin (Pettidin) analogu olan 1-metil-4-fenil, 1, 2, 3, 6 tetrahidropiridin'i (MPTP) burnundan çeken bir gente ve bu bileşigin sentezlenmesinde çalışan bir ilaç fabrikasındaki eczacı parkinson benzeri belirtiler görülmüştür. Bu olaylar, MPTP ve diğer meperidin analoglarının sentez çalışmalarında mesleki bir risk oluşturabileceğini gündeme getirmiştir. Ayrıca MPTP tarafından oluşturulan irreversible parkinsonizmin genç yaşıta ilaç kullanan ve kimya endüstrisinde çalışan işçilerde indüklenmesi,

(Devamı 9. Sayfada)

İÇİNDEKİLER

Kısa Haberler	3
Dr. İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanayii	3
Türk Anonim Şirketi 1992-Toksikoloji Ödülü	3
Bilimsel Toplantılar	5
Kitap Tanıtım Köşesi	6
Duyuru	6
Gıda Maddelerindeki B-Laktam Antibiyotik ve Makrolit Kalıntılarının İmmuno-Alerjik Potansiyeline İlişkin Risk Değerlendirmesi	7
1992/1993 Programme of Fellowships in Toxicology and Environmental Toxicology (PFT)	11

EUROPEAN GUIDELINES FOR THE TRAINING OF TOXICOLOGISTS

(Başparaf 1. Sayfada)

environmental protection, nutrition or phytopathology or other areas such as physics, engineering, mathematics, computing, etc. from one or more universities or colleges and / or with an adequate professional/vocational training, and practical experience that allows them to contribute to toxicology.

2. The aim of training shall be to provide scientifically educated and methodologically trained toxicologists with the means to enable them to undertake toxicological research and/or provide advice and/or prepare policy with regard to possible harmful consequences of the use or emission of chemicals.

3. This will require the toxicologist:

a. to integrate the knowledge and insights acquired in the main fundamental sciences on which toxicology, as an interdisciplinary science, is based with elements of toxicology proper and also relate these to a number of applied disciplines to the evaluation of chemicals, pharmaceuticals, agriculture, food and consumer products in the work place and the environment to assess hazard and risk to man and the environment.

b. design and supervise appropriate tests *in vivo* and *in vitro* in order to investigate the toxic effects of chemicals on man and other organisms in terms of the nature of their action (qualitative aspects);

c. evaluate the relationship between dose, duration of exposure and effects;

d. carry out toxicological risk analyses as regards the exposure of man and other organisms to substances that may occur in food and the environment (including the domestic and working environments);

e. issue advice on research and on policy in the field of legislation governing the use and emission of chemicals, including approval policy;

f. conduct toxicological research both independently and as part of a team.

III. GUIDELINES FOR TRAINING

These guidelines for training in toxicology consists of four sections:

A. INSTRUCTION PROGRAMME

Toxicology is divided into several topic areas, each of which is dynamic (necessitating continuing education) and where knowledge of current developments are required to integrate different aspects of the subject. Training can be provided at a number of European Universities, Technical Colleges, and on the job for commercial and government organisations. Additional and continuing training should be undertaken in association with laboratories, establishments, institutes or research groups whose programmes are oriented to toxicological education and research, and where adequate library and laboratory-animal facilities are also available.

Topic areas include:-

Basic life sciences such as anatomy, histology, physiology, cell biology and chemistry (biochemistry, organic chemistry, analytical chemistry) where such training has not been provided in the first stage of university education.

Clinical manifestations of disorders of function of major body systems in common laboratory animals resulting in toxicity: methods of monitoring, including clinical observations, clinical biochemistry, haematology, organ function tests including specimen collection, handling and storage of blood and urine samples.

Morphological manifestation of toxicity: principles of pathological changes occurring in organs and tissues and recognition of gross pathological processes in major organs; knowledge of pathological techniques and microscopical procedures. The range of pathological processes would include degenerative changes, cell death, inflammation, acute and chronic, the adaptive changes of atrophy, hypertrophy, hyperplasia, disorders of differentiation, metaplasia, dysplasia and neoplasia, and restructure and repair as seen in the major organs.

Mechanistic toxicology: disorders of cellular and molecular function and the mechanisms underlying common toxic effects. The concept of molecular toxicology and the application of molecular biology techniques to the study of mechanisms. The classification of xenobiotics according to their chemical structure and mode of action including reversible and irreversible reactions with macromolecules, dose response relationships and pharmacodynamic effects.

Principles of toxicokinetics: absorption, distribution, metabolism and excretion of toxic substances together with the principles of toxicokinetics and their applications.

Genetic toxicology: microbial assays for gene mutation, and assays for gene mutation in mammalian cells in culture, cytogenetics *in vitro* and *in vivo* and germ cell assays. The usefulness and reliability of the tests as predictors of cancer and heritable damage.

Carcinogenesis and mutagenesis: mechanisms including multistage, i.e. initiation, promotion and progression; distinction between genotoxic and epigenetic carcinogenesis. Methods for determining the carcinogenic potential of chemicals. Biological and toxicological significance of the results of carcinogenicity studies.

Reproductive toxicology: including multigeneration studies, general fertility and reproductive performance in males and females, teratology, pre-natal and post-natal development (Segments I, II and III) and *in vitro* methods.

Statistics: concepts of statistics (distributions, sampling, summarizing data, presenting data, statistical significance) and application of statistical analysis to toxicology studies (analysis of bench data; genotoxicity data; LD₅₀ calculations or other measures of acute toxicity; body weight, organ weight, haematology data, etc., pathology data including methods for analysing tumour frequency.)

Epidemiology: difference between incidence and prevalence. Mortality and morbidity rates, sources of data, standardised and proportional rates, analytical and descriptive epidemiology. Cancer incidence and mortality rates for major anatomical sites. Retrospective and prospective studies, use of sampling techniques, selection of suitable population, control group, etc. Cross sectional, cohort, case control and intervention studies. Trends in cancer incidence and mortality. Aetiological and diagnostic studies. Monitoring of exposure in the environment and *in vivo*.

Toxicity testing: acute toxicity studies including irritancy, sensitization, and subacute, long-term and lifetime studies. Refinements of existing methods with respect to animal welfare and *in vitro* alternatives. The importance of clear definition and characterisation of the test substance. The construction of safety evaluation programmes with an understanding of experimental design and report writing.

Behavioural toxicology: observational tests, sensory functions, including ototoxicity and ocular toxicity, motor function tests and more complex tests of behaviour. Interface between behavioural toxicology and neurotoxicology.

Immunotoxicology: hypersensitivity tests e.g. delayed hypersensitivity model in the skin, antibody determination, methods of detecting immunosuppression and immunofunction tests.

Analytical toxicology: modern instrumentation, immunological assays, other biotechnology based assays, biomonitoring, measuring adducts.

Ecotoxicology: biological oxygen demand, food chain, bioaccumulation, effects of chemicals on fish, birds and other wild life. Basic tests on Daphnia, earthworms, birds and fish.

Radiation toxicology alpha, beta and gamma/X radiation; neutron; toxicity of important radio nuclides, high and low linear energy transfer.

Clinical toxicology in a human and veterinary setting: general methods of treating accidental poisoning and overdose; haemoperfusion, haemodialysis, forced diuresis. Specific antidotes for poisons.

Animal welfare: animal handling and husbandry, dosing procedures, humane killing, regulatory control of animal experimentation.

Extrapolation and assessment of results: choice of animal species and strain, the crucial role of kinetics and metabolism in animal extrapolation to man, integration and presentation of data from a range of studies, risk and hazard assessment, probable exposure of human population.

Regulatory toxicology in different countries: Good Laboratory Practice, Quality Assurance and Control and Labelling requirements. The regulatory position covering different areas of chemical (e.g. industrial, agricultural and pharmaceutical) concern in the EEC, USA and Japan and other countries. OECD and WHO guidelines where relevant.

Information resources: knowledge of main computerized data bases and information retrieval.

B. PRACTICAL EXPERIENCE

A toxicologist should be familiar, through participation or observation, with information technology based literature reviewing, data retrieval systems, basic principles of cell culture, sub-cellular fractionation techniques, dosing, sampling, humane killing procedures, clinical observations, and clinical signs in treated and control animals; haematology analysis; standard analytical techniques and methods such as UV visible spectra, protein determination, assay of enzyme activity and inhibition, and GC, GCMS, HPLC, scintillation counting, and use and analysis of radiochemicals; major physical differences between species and strain especially with respect to features which differ from man, post mortem methods; macroscopic recognition of gross pathological processes; microscopic identification of major organs; foetal and neonatal examinations (early and late deaths, live implants); gross teratological abnormalities e.g. exencephaly and skeletal abnormalities; Ames test; recognitions of basic chromosome aberrations; handling of computer systems, and basic pharmacokinetics e.g. t_{1/2}, volume of distribution and plasma clearance.

C. SEMINARS, MEETINGS AND SYMPOSIA

Training can be greatly supplemented by regular literature discussions ("journal clubs"), work discussions or comparable meetings. Seminars with staff and visiting scientists and national and international meetings and symposia provide opportunity for the exchange of topical information.

D. DISSERTATION

A dissertation based on practical laboratory work or a critical review of published or other literature should be undertaken and completed where appropriate. This should be presented in internationally recognized scientific journals. Experience shall be acquired through presentations at national and international scientific conferences.

IV. EXAMINATION AND QUALIFICATION

Knowledge and insight should be tested by means of formal examinations conducted by recognised Institutes and/or National Professional bodies.

KISA HABERLER - KISA HABERLER - KISA HABERLER

• Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İşçi Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından düzenlenen İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Haftası 4-10 Mayıs 1992 tarihleri arasında Ankara'da gerçekleşti. 4-8 Mayıs 1992 tarihleri arasındaki 5 gün süresince Uluslararası çalışma mevzuatı ve Türkiye, işçi sağlığı ve iş güvenliği hizmetlerinde tıbbi, hukuki ve eğitim sorunları, işyerlerinde işçi sağlığı ve iş güvenliği örgütlenmesi ve çalışma hayatı ile ilişkin konularda toplam 5 panel düzenlendi. Bunun yanısıra sunulan 14 serbest bildirinin 5 tanesi mesleki toksikoloji konusunda idi. İşyerlerindeki karsinojenik maddelere maruziyetin denetim zorluğu ve öneriler, KKTC Narenciye İşçilerinde organik fosforlu insektisitlere maruziyet, Basın İşkolunda işçi sağlığı ve iş güvenliği, Farklı iki işkolunda çalışan işçilerin akciğer fonksiyon testleri açısından değerlendirilmesi, Asbestle kontrollü kullanım yaklaşımı başlıklarını altında sunuldu.

• Surrey Üniversitesi MRC Toksikoloji Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. P.B. Farmer Ekim ayı içerisinde Türk Toksikoloji Derneği ve İngiliz Kültür Derneği'nin ortaklaşa katkıları ile yurdumuza gelecek ve "Dosimeters of Genotoxic Substances: Measurement methods of DNA adducts" konusunda konferans verecektir.

• Atatürk Üniversitesi Kars Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Yrd. Doç. Bilal Cem Liman ile Yrd. Doç. Dr. Abdullah Doğan "Kars bölgesi çeşitli yem ve yem hammaddelerindeki nitrat ve nitrit düzeyleri, arsenik düzeyleri, mikotoksin çeşitleri, düzeyleri ve sularda arsenik düzeyleri"ni belirleme yönünde TÜBİTAK destekli çalışma ile mezbahadan elde edilen sakadatlarda sülfonyamid kalıntılarına yönelik çalışmalarla bölge insanların kalkınmasına yardımcı olmaktadır.

Dr. İBRAHİM ETEM ULAGAY İLAÇ SANAYİİ TÜRK ANONİM ŞİRKETİ 1992 - TOKSİKOLOJİ ÖDÜLÜ

Dr. İbrahim Etem Ulagay İlaç Fabrikası Toksikoloji Ödülü her 2 (iki) yılda bir Toksikoloji alanında yayınlanmış ve Türkiye'de yapılmış bir araştırmaya verilir. Ödül bir plaket ve 3.000.000.-TL'sinden ibarettir.

1992 yılı ödülne 1990 ve 1991 yılı içerisinde yurt içinde veya yurt dışındaki bilimsel dergilerde yayınlanmış eserler ile başvurulabilir. Adaylar eserlerini 8 nüsha halinde **29 Temmuz 1992** tarihinde çalışma saatı sonuna kadar Ödül Jürisi Başkanlığına teslim etmelidirler. Karar Ekim ayı içerisinde Ödül Juri Başkanlığı'na açıklanır.

Ödül jürisi Türk Toksikoloji Derneği'nin öğretim üyesi olan iki yönetim kurulu üyesi, üniversitelerin ilgili anabilim dallarından dört öğretim üyesi ve Dr. İbrahim Etem Ulagay İlaç Fabrikası'nın bir temsilcisinden oluşur. Jüri üyeleri Türk Toksikoloji Derneği Yönetim Kurulu tarafından belirlenir.

Ödül adayı eserlerin yazarları jüri üyesi olarak görev alamaz.

Yazışma Adresi:

Türk Toksikoloji Derneği
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı
06330 Hipodrom - ANKARA

BİLİMSEL TOPLANTILAR

1992 - 1993

1992

- Temmuz 13-16, Guilford, U.K.
Risk Management of Chemicals - can
Chemicals be used safely.
Dr. J.F. Gibson, Royal Society of Chemistry, Burlington
House, London, W1V 0BN
- Ağustos 24-28, Tampere, Finland
12th International Symposium on Chlorinated Dioxins
and Related Compounds.
Ms. V. Castrén, Institute of Occupational Health,
Topeliuksenkatu 41aA, SF-00250 Helsinki
- Eylül 13-16, Norfolk, U.K.
International Conference on Food,
and Cancer Prevention
AFRC Institute of Food Research, Norwich Research
Park, Colney, Norwich, UK NR4 7UA.
- Eylül 13-18, Aix-en-Provence, France
19th International Symposium on Chromatography
G.A.M.S., 88, boulevard Malesherbes,
75008 Paris; France
- Eylül 20-24, Burlington (Ontario), Canada
Int. Workshop on Biodegradation of
Toxic Contaminants in Groundwater
Dr. Suzanne Lesage, Environment Canada, River
Research Branch, NWRI, Burlington, Ontario
L7R 4A6, Canada
- Eylül 21-23, Sheffield, U.K.
Occupational Health' 92
BOHS Secretariat, Suite 2, Georgian House, Great
Northern Road, DERBY DE1 1LT
- Eylül 28 - Ekim 2, Cologne, Germany
12th International Conference on Alcohol, Drugs
and Traffic Safety, ICADTS-T' 92
TUV - Akademie Rheinland GmbH, ICADTS - T' 92,
Am Graven Stein, 5000 Köln 91, Germany
- Ekim 8-10, Brussels, Belgium
First Congress of the European Society
of Contact Dermatitis
Prof. J.M. Lachapelle, UNit of Occupational and
Environmental Dermatology, Louvain University, UCL
3033, 30, Clos Chapelle - aux - Champs,
B-1200 Brussels, Belgium.
- Ekim 12-16, Kyoto, Japon
International Symposium on Biological Monitoring
Prof. M. Ikeda Chairman of Committee on Occupational
Toxicology c/o Department of Public Health Kyoto
University Faculty of Medicine Kyoto 606-01 Japan
- Ekim 28-30, Nürnberg, F.R.G.
VDI-Meeting on Safe Handling of Inflammable Dusts
VDI Verein Deutscher Ingenieure (Kommission

Reinhaltung der Luft), Graf Recke-Strasse 84, P.O. Box
1139, D-W-400 Düsseldorf 1, Germany.

- Kasım 2-6, Bangkok, Thailand
4th Indo- Pacific Congress on Legal Medicine
and Forensic Science
Tasana Suwanjutha MD, Inst. For. Med. Henry
Durant Road, Bangkok 1030, Thailand
- Aralık 10-11, Genova, Italy
1st International Meeting on Hair Analysis as a
Diagnostic Tool for Drugs of Abuse Investigation
A. Masarin, Clinical Biochemistry Laboratory
Ospedale Ca Granda Niguarda, Pzza OSP.
Maggiore 3, 20162 Milan

1993

- Mart 28 - Nisan 2, Denver, Colorado, U.S.A.
205TH ACS National Meeting (with sessions of the
divisions of Analytical Chemistry, Environmental
Chemistry, Chemical Health and Safety
B.R. Hodson, American Chem. Society, 1155 - 16th
Street N.W., Washington D.C. 20036, U.S.A.
- Nisan 4-8, New Delhi, India
XIII th World Congress on Occupational Safety
and Health
XIII th World Congress on Occupational Safety
and Health % National Safety Council P.O.
Box 26754 Sion, Bombay 400 022 India
- Mayıs, kesin tarihi ve yerî belli değil
27th Annual Conference on Trace Substances
In Environmental Health
Dr. D.D. Hemphill, Environmental Trace Substances
Research Center, University of Missouri, 5450
S. Sinclair Road, Columbia, Missouri 65203 U.S.A.
- Mayıs 25-28, Philadelphia, U.S.A.
3rd International Congress of Therapeutic Drug
Monitoring and Clinical Toxicology
Shelanski Associates, P.D. Box 366,
Philadelphia, PA 19105
- Haziran 30 - Temmuz 3, Uppsala, Sweden
EUROTOX '93
Stockholm Convention Bureau
EUROTOX '93 P.O. Box 6911 5-10239
Stockholm, Sweden
- Eylül 12-17, Düsseldorf, Germany
13th International Congress of Forensic Sciences
Prof. W. Bronte, Institute of Forensic Medicine,
Heinrich - Heine University, Moorenstr.
5, D-4000 Düsseldorf, Germany

KİTAP TANITMA KÖŞESİ

Amerikan Hükümeti Teknoloji Bürosu tüm kimyasal bileşiklerin % 25'inin nörotoksik olağanlığı konusunda bir tahmin ortaya koymaktadır. Günlük yaşamımızın bir parçası olan kimyasal bileşiklerin etkin ve güvenli biçimde kullanımlarında toksikologların sorumluluğu kaçınılmazdır. Bu kitaptaki tüm bölümler giderek genişleyen nörotoksikoloji alanındaki çoğu konuları kapsamaktadır ve çok sayıdaki kimyasal bileşik ve çevresel toksinlerin nöral toksisitesinin belirlenmesinde kullanılan en yeni yaklaşımalar sunulmuştur. Kitabin oluşmasına nörotoksikoloji, farmakoloji, nöroloji, nöropatoloji, çevre sağlığı, psikoloji, pediatri konusunda uzman ve Gıda ve İlaç Teşkilatı (FDA) ve Çevre Koruma Teşkilatı (EPA) uzmanlarından oluşan 20'den fazla yazar katkıda bulunmuşlardır.

Kitap toplam 15 bölümden oluşmuştur. İlk beş bölümde; moleküler biyolojik yöntemlerle nörotoksisitenin tayin edilmesi, nörotoksisitenin değerlendirilmesinde hücre kültürü kullanımı, nörotoksik bileşiklerin induklediği aksonal dejenerasyon, nörotoksisitenin morfolojik olarak tanımlanmasını etkileyen faktörler, nöron ve gliada bulunan proteinlerle nörotoksisitenin belirlenmesi başlıklarını altında nörotoksik etkinin teşhis edilmesinde kullanılan en yeni yöntemler açıklanmıştır. Kitabin bundan sonraki beş bölümünde nörotoksik bileşiklerin beyin

- H.A. Tilson., Mitchell, C.L. (eds.) *Neurotoxicology*, Raven Press, New York, 1992, 416 sayfa.

nörokimyasına etkileri, nörotoksik bileşiklerin motor ve duyumsal fonksiyonlar, öğrenme, dikkat ve hafıza üzerine etkilerinin belirlenmesinde kullanılan testler geniş biçimde açıklanmıştır. Kitabın son beş bölümünde ise nörotoksisitede kontrollü davranış, gelişimsel nörotoksikoloji, nörotoksik bileşiklerin riskinin belirlenmesi, nörotoksik etkilerin belirlenmesinde nitel ve nicel sorular ve insanlarda nörotoksisitenin belirlenmesi konuları yeniden gözden geçirilmiştir.



*Hah, tufanmış. Sen bunu külahuma anlat!...
Araştırmalarına denek topluyorlar...*

Bülten Yayın Kurulu
Doç. Dr. Sema Burgaz

Dr. Ali Bilgili

Uzm. Ecz. Leyla Üstel

Uzm. Ecz. Yaman Furtun

Bültende yayımlanan
yazaların sorumluluğu
yazarlarına aittir.

Bülten, ücretsiz olarak
Türk Toksikoloji Derneği
uyelerine gönderilir.

DUYURU

*1992 yılına (30.000.-TL) ve geçmiş yıllara ait aidat
borcu olan üyelerimizin Temmuz ayı sonuna kadar
aidatlarını Ankara Gazi Mahallesi İş Bankası
Şubesindeki 4286 - 30440 - 142653 nolu hesaba
yatırmaları önemle rica olunur.*

GIDA MADDELERİNDEKİ B-LAKTAM ANTİBİYOTİK ve MAKROLİT KALINTILARININ İMMUNO-ALERJİK POTANSİYELİNE İLİŞKİN RİSK DEĞERLENDİRMESİ:

Hayvansal gıdalardaki ilaç kalıntılarının insan sağlığı üzerindeki etkilerine karşı giderek artan bir ilgi vardır.

Bu kalıntıların güvenilir bir değerlendirmesini sadece ilaç ve onun ana metabolitlerinin bilinen toksikolojik araştırmalarını değil, aynı zamanda organ toksisitesi için değerlendirilen immun sistem vasıtasyyla immuno-toksikolojik araştırmaları da içerir. Ksenobiyotikler ve immun sistem arasındaki etkileşmeler, hedef olan immun sistemde, immuno-supresyon, immunostimulation veya aşırı duyarlılık cevaplarıyla karakterize edilebilir.

Alerji, insan hayatı sıklıkla rastlanan bir olgudur. Besin yapısında bulunan maddeler, besin intolerans problemlerinin temel nedeni olarak tanımlanabilir. Veteriner ilaç veya gıda katkı kalıntılarının, alerjik reaksiyonlara sebep olduğundan şüphelenilmiş fakat bu tam olarak aydınlatılamamıştır.

Veteriner ilaç kalıntılarına ilişkin saptanan alerjik reaksiyonlar veya duyarlılıkla ilgili verilerin az sayıda olmasına karşın, bu olaslığın bilimsel değeri vardır.

Birçok ilaçın, immuno-alerjik reaksiyon oluşturma açısından bir potansiyeli vardır. Fakat antibakteriyel ilaçlar, bu açıdan hala en önemli ilaçlar olarak düşünülmektedir.

Bu ilaçlar, esas olarak, B-laktam antibiyotikleri (penisiliner, sefalosporinler) ve daha az sayıda makrolitler, sülfanomidler, tetrasklinler ve bazı aminoglikozitler de içermektedir. Aslında, bazı maddelerin diğerlerinden daha fazla hassasiyetle neden oldukları bilinmektedir. Bu, deneyel olarak, temasla oluşan duyarlılığı ölçen, Magnusson duyarlılık testiyle değerlendirilir. Bu test sistemine göre, beş ayrı sınıf tanımlanmıştır. Bu sistemde, Streptomycin (sınıf IV) ve sülfatiazol (sınıf III) az alerjenik iken, penisilin güçlü alerjeniktir. (sınıf V).

B-laktam antibiyotikleri ve özellikle de bazı makrolitlerin, tedavi amacıyla kullanılan ilaçlara karşı gelişen alerjik cevabin oluşmasında ve indüklenmesinde etkin rol oynamaktadır. B-laktam antibiyotikleri ve makrolitler, tedavi amacıyla kullanılan ilaçlara karşı gelişen alerjik cevabin oluşmasında ve indüklenmesinde etkin rol oynamaktadır. B-laktam antibiyotikleri ve makrolit kalıntıları, besin ve sütte olduğu zaman, tüketiciler ve yasa düzenleyenler tarafından potansiyel bir tehlke olarak gösterilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, penisilinin sütteki kalıntı düzeylerinin, izin verilenden çok daha fazla olduğunu göstermektedir. B-laktam antibiyotik kalıntıları tarafından indüklenen ciddi immünolojik riskler bu araştırma kapsamına alınmamıştır ve bu konu hala tartışılmaktadır. İnsanda tedavi amacıyla kullanılan ilaçın dozuyla, kalıntı seviyeleri karşılaştırıldığında önemli nicel farklılıklar gözlemlenmiştir. Tedavi amacıyla yıllık kullanılan penisilin, bir yıl süresince sütten alınan penisilinden çok daha fazladır. Bunlara ek olarak, kalıntıların risk değerlendirilmesi gözönüne alındığında dikkat çeken nokta, alerjik reaksiyonların oral kullanımından daha çok parenteral kullanımda ortaya çıktığıdır. İmmünolojik olarak diğer bir farklılık da belli aralıklarla maruziyet ile düşük dozda fakat sürekli aynı düzeyde maruziyet arasında önemli bir farklılık olabileceği düşüncesiidir. Ama bu yaklaşım, ilaç alerjisinin nasıl geliştiği gösterilmemiştir.

B-laktam antibiyotikleri (penisilinler, sefalosporinler) hakkında mevcut yayınları gözden geçirerek kapsamlı bir çalışma yapılmıştır. Ancak, makrolitlere bağlı olarak gelişen alerjiler

hakkında fazla yayın yoktur. Yıllar boyunca, penisilin kalıntılarının ciddi bir problem olmadığı düşüncesi bugün için geçerli değildir. Bununla beraber, yayınlanmış tüm bilgiler gözden geçirildiğinde besinlerdeki (süt) penisilin kalıntılarıyla klinik bulgular arasında, sadece 6 vakada ilişki saptanmıştır. Bu vakalarda klinik semptomlar tehlikesizdir ve geçici deri döküntüleri, ürtiker veya anjiyo ödemden meydana gelmektedir. Penisilin alerjisilarındaki tüm problem, iki soruya indirgenebilir:

1) Kalıntılar, spesifik antikorların varlığında immun bir cevaba neden olabilir mi? (immunojenik potansiyel)

2) Kalıntılar, önceden duyarlı hale getirilmiş insanlarda, alerjik reaksiyonlara neden olabilir mi? (alerjenik potansiyel)

Kalıntıların immunojenik potansiyeline gelince, burada gıdalardaki gerçek kalıntı düzeyleriyle, klinik kullanımından kalan terapötik doz düzeyleri arasında önemli bir fark vardır. Bunun da ötesinde, oral yoldan uygulama parenteral yoldan uygulamaya nazaran duyarlılık oluşturmada daha az etkilidir. Ayrıca, penisilinle yapılan immunokimyasal çalışmalar göstermiştir ki, penisilin uygulamasından sonra invivo olarak oluşan hapten-protein kompleksi temel yapı olarak, düşük dozdan dolayı ve otolog taşıyıcı proteinlere bağlılarından dolayı immunojenik değildir. B-laktam antibiyotiklerinin hem insan hem hayvan sağlığında oldukça geniş bir kullanımına rağmen, çok az sayıda dokumanla belgelenmesine karşın, düşük doz ve düşük dereceli substitusyon, kalıntıların alerji yapma potansiyelinin az olduğunu destekleyen iddiyalardır.

Sonuçta, kalıntı sorunu, bir problemden çok, bir kavram olarak belirtilebilir. Bazı yazarlar tarafından öne sürüldüğü gibi, immunojenite ve allerjenite risklerini nicel olarak saptamak için yapılan çalışmaların değeri azdır. Bunun nedeni, çevremizde, kük gibi her an rastlayabileceğimiz penisilinlerin varlığı, aşılar gibi saklı kaynaklar, B-laktam antibiyotiklerinin insan sağlığı üzerinde geniş kapsamlı kullanımı ve katkıları gıda intoleransıyla ilgili klinik olgularla ilgili gerçeklerin ve gıdalardaki katkıların hakkında çok az ve zayıf dokuman bulunmasıdır.

Hayvan modelleri, alerjinin önceden tahrın edilebilmesi veya aşırı duyarlılık için hiçbir etki gözlenmeyecek değerlerin saptanması için yetersizdir. Nedeniye, biyotransformasyonda farmakogenetik değişiklikler ve insanlarda kişisel genetik predispozisyonlardır. Son zamanlarda, süt ve et ürünlerinde saptanan kabul edilir düzeylerle ilgili risk değerlendirmeleri, bunların, insan sağlığı açısından uygun olduğunu göstermiştir. Antijenik determinantlar için spesifik testler veya artan duyarlılıkla ilgili testler geçerli değildir. Diğer B-laktam antibiyotiklerine (sefalosporinler) gelince, bazı ufak nitel ve nicel farklılıklar dışında aynı esaslar geçerlidir. Makrolitlerin, herhangi bir alerjenik risk göstermesi muhtemel değildir. Troleandomycin veya eritromisin tedavisini izleyen karaciğer hasarıyla ilgili ender durumların gıda katkılarıyla ilişkisi yoktur.

Ecz. Aysan BOZKURT tarafından Dewdney, J.M., Maes, L., Raynaud, J.P., Blanc, F., Sched, J.P., Jackson, T., Lens, S., Verschuren, C.: Risk assessment of antibiotic residues of B-lactams and macrolides in food products with regard to their immuno - allergic potential: *Fd. Chem. Toxic.*, 447, 29, 7, 1991'den kısaltılarak çevrilmiştir.

TARIM İLAÇLARI ve PARKINSON HASTALIĞI

(Başteraftı 1. Sayfada)

parkinson sendromlarının etiyolojisinde (özellikle hastalığın erken başlamasında) çevresel faktörlerin rolüne dikkat çekmiştir.

Insan ve maymunlarda MPTP parkinson tipi irreversibl sendromlar meydana getirmektedir. Sıçanlar MPTP'nin nörotoksik etkisine dayanıklı olmalarına rağmen, farelerin beyninde MPTP'nin tekrarlanan yüksek dozlarında nörokimyasal değişmelet gözlenmiştir. MPTP, beynin dopaminerjik bölgesinde substantia nigra'daki nöronları tahrif ederek selektif olarak nörotoksik etki göstermektedir. MPTP'nin toksitesi, bu bilesinin MAO B tipi enzim tarafından kolaylıkla piridinyum türvinci (MPP^+) dönüşmesi sonucu görülür. Bu 1-metil-4-fenil piridinyum iyonu, kimyasal yapı bakımından bir herbisit olan parakuat'a benzerlik göstermektedir. Bu benzerlikten dolayı, araştırmacılar, pestisitlerin de parkinson hastalığının gelişmesinde önemli çevresel etkenlerden biri olabileceğini düşünmüştür ve epidemiyolojik çalışmalar yapmaya yönelmişlerdir.

Bu epidemiyolojik çalışmaların biri Barbeau ve arkadaşlarının Kanada'nın Quebec bölgesinde yaptıkları çalışmadır. Bu bölgede 5270 Parkinson olgusu, doktorların raporlarına dayanarak saptanmıştır. Bu hastalığın görülme sıklığına göre Quebec bölgesi 9 alt bölgeye ayrılmıştır. Bu alt bölgelerden biri olan Montreal bölgesinde bu hastalığın sıklıkla görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan L-Dopa satışları cle alınarak ve epidemiyolojik çalışmalarda klasik yaklaşım olan ölüm raporları incelenerek yapılan çalışmada Montreal bölgesi ve ona yakın bölgelerde bu hastalığın sıklıkla görüldüğü gözlenmiştir. Nöroloji uzmanlarının yapılan bu ortak çalışmada Montreal bölgesinde 1303 parkinson hastalığı olgusu teşhis edilmiştir.

Parkinson hastalığı teşhisi koyan doktorların raporlarına göre yapılan çalışmada Montreal bölgesindeki 15 köydeki parkinson hastalığı bölge ortalamasından 3 kez daha fazla bulunmuştur. Bu köylerin 10'u kağıt ve kağıt hamuru üretimi ile ilgilenmekte, diğer 5 köy ise bu bireylerde odun prezervatif olarak yaygın şekilde fungisit kullanılmaktır. Ayrıca civa gibi toksik potansiyeli sahip bileşikler de geniş ölçüde kullanılmaktadır. Birçok çevresel kirleticiler suyun, toprağın ve havanın kontaminasyonunu sonucu besin zinciri yoluyla insana ulaşmaktadır. Parkinson hastalığı görülme sıklığı en fazla olan Montreal bölgesi, Quebec'in en verimli tarım alanını oluşturmaktadır. Bu bölge, Quebec'in sebze üretiminin yaklaşık %80'ini karşılamaktadır. Dolayısıyla bu bölge büyük ornlarda herbisit, fungisit, insektisit ve mineral yağlar kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda her alt bölgede total pestisit kullanımı ile parkinson hastalığının görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir. Bu gözlemler pestisitlerle parkinson

hastalığı arasında bir bağlantı olduğunu göstermesine rağmen pestisit ve fungisitler temel kirlilikler değildir. İnsanların maruz kaldığı diğer kirlilik kaynakları da gözönünde bulundurulmalıdır. Çünkü Quebec'in en verimli tarım alanı olan bu bölgede yerel tekstil ve deri endüstrisi, manganez üretim yerleri, hidroelektrik santralleri, yüksek enerji hatları, kağıt endüstrisi, metal işleyen fabrikalar ve birçok küçük endüstri de bulunmaktadır. Bu nedenle pestisit ve fungisit kullanımı ve parkinson hastalığı arasındaki ilişkiye düşünürken diğer çevresel faktörleri de gözönünde bulundurmak gereklidir.

Parkinson hastalığının etiyolojisinde etkin olan faktörlerden biri de genetik faktörlerdir. Özellikle parakuat'ın neden olduğu nörolojik, biyokimyasal ve pigment değişiklikler bir nörotoksin olan MPP^+ 'nin meydana getirdiği değişikliklerle benzerlik göstermektedir. Bu da karaciğer detoksifikasiyon mekanizmasında bir defekt olacağını düşündürmüştür. Çünkü parakuat ve diğer pestisitlerin karaciğer sitokrom P-450 monooksijenazları induklediği bilinmektedir. Bu amaçla genetik nedenlerin de parkinson hastalığında etkili olduğu düşünülmüş ve bu yönde çalışmaları yapılmıştır. Barbeau ve arkadaşlarının 1986 yılında yaptıkları çalışmada 40 parkinson hastası ile 40 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alınmış ve bunların debrizokin polimorfizmine bakılarak hidroksilleme özelliklerini incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda parkinson hastalarının kontrol grubuna göre 3 kez daha fazla debrizokin hidroksilasyonda bozukluk gösterdiği saptanmıştır. Bu da defektif karaciğer monooksijenaz aktivitesinin parkinson hastalığının gelişiminden sorumlu bir faktör olabileceğini doğrulamaktadır. Araştırmacılar, hidroksilasyon metabolizmasında bozukluk olan kişilerin, çevredeki nörotoksik etkili kimyasal faktörlere daha fazla duyarlı olabileceklerini ve bu tip faktörlere maruz kaldıkları zaman parkinson hastalığının ve diğer dejeneratif bozuklukların ortaya çıkışının daha muhtemel olduğunu ortaya koymışlardır.

Sonuç olarak parkinson hastalığının patojenezinde hem çevresel hem de genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar pestisitlerin parkinson hastalığının etiyolojisinde tek bir çevresel kirleticisi olmadığı sonucunu ortaya çıkarmıştır. Parkinson hastalığının etiyolojisini araştırırken pestisitlerin yanında diğer çevre kirleticilerinin ve genetik faktörlerin de dikkate alınması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

- Corsini, U.G., Pintus, S., Weiss, J.F.: 1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxicity in mice is enhanced by pretreatment with diethyldithiocarbamate, *Eur. J. Pharmacol.*, 119, 127-28, 1985
- Barbeau, A., Roy, M.: Neurological consequence of industrial exposure to 1-methyl-4 phenyl - 1,2,3,6- tetrahydropyridine, *Lancet* i, 747, 1985

... / ...

3. Barbeau, A., Roy, M., Cloutier, T., Plassé, L., Paris, S.: Environmental and genetic factors in the etiology of Parkinson's disease, In Advances in Neurology, Eds. M.D. Lahr and K.J. Bergman, Raven Press, New York, vol. 45, 299, 1986
4. Bocchetta, A., Corsini, G.U.: Parkinson's disease and pesticides, Lancet, 15, 1986
5. Rajput, A.H., Vitti, R.J.: Paraquat and Parkinson's disease, Neurology, 37, 1820, 1987
6. Kayaalp, S.O.: Santral sinir sistemini etkileyen ilaçlar ve anesteziyolojide kullanılan diğer bazı ilaçlar, Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, 4. Baskı, Cilt 2, Feryal Matbaası, Ankara, 2035, 1988

DUYURU

**1992 Toksikoloji Ödülü için
son katılma tarihi
29 Temmuz 1992 Çarşamba günü
çalışma saati sonuna
kadar uzatılmıştır.**

Dr. İBRAHİM ETEM ULAGAY İLAÇ SANAYİİ TÜRK ANONİM ŞİRKETİ 1992 - TOKSİKOLOJİ ÖDÜLÜ

Araştırma Adı:

Araştırmacıın Yapıldığı Dergi:

Araştırmacıın Yapıldığı Kuruluş(lar):

Araştırmacıın Yapıldığı Araştırmacı(lar):

İsim: Soyadı: Telefon:

Adres:

İmza(lar):

1-

2-

3-

TARİH

Aday Araştırma, Jüri Başkanlığı'na 8 nüsha halinde teslim edilir.



European Science Foundation

PRESS ANNOUNCEMENT - PRESS ANNOUNCEMENT

1992 / 1993 PROGRAMME OF FELLOWSHIPS IN TOXICOLOGY & ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

(PFT)

RESEARCH FELLOWSHIPS

(3-12 months) to conduct specific research projects and/or for gaining experience in research methodology are offered to applicants of any nationality working in any field of the natural and life sciences provided that: the candidate is working in a European laboratory, the application is for a stay in another European country, and that at least one of the institutes involved (origin or host) is located in one of the countries participating in the programme (*Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Italy, Norway, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom*). Deadline: 15 October 1992

SHORT TERM VISITING FELLOWSHIPS

(1-2 months) for research missions with an immediate relevance to the applicant's current research project. Requirements are similar to those for Research Fellowships. These fellowships can be submitted anytime during 1992 and 1993. Candidates are nevertheless advised to apply at least 3 months before the projected starting date in order to allow sufficient time for the evaluation procedure and transfer of allowances.

No deadline will apply.

Requests for further information and application forms:

Philippa Pirra
Research Fellowships in Toxicology
EUROPEAN SCIENCE FOUNDATION
1 Quai Lezay Marnésia
F-67080 Strasbourg Cedex
Tel. 88 76 71 29 / Fax. 88 37 05 32