



toksikoloji bülteni

Türk Toksikoloji Derneği Yayın Organı
Ocak 2013 | Sayı: 36



2013

mutlu yıllar

Bu Sayıda:

3 Başkan

Güncel

5 Metal Bazlı Nanopartiküllerin Üreme ve Gelişim Üzerine Toksik Etkileri

8 Perflorooktanoik Asitin Toksik Etkileri

9 Göz Yaşartıcı Gazlar ve Toksik Etkileri

Bilimsel Etkinliklerin Ardından

14 EUROTOX 2012

14 NANOTOX 2012

15 8. Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi

16 The 8th Congress of Toxicology in Developing Countries (8CTDC)

16 EUROTOX Basic Toxicology Course

17 2012 Advanced Toxicology Course

18 Anabilim Dallarımızı Tanıyalım

20 Akademik Haberler

21 Bilimsel Toplantılar

www.turktox.org.tr



**Prof. Dr.
Mesude İŞCAN
1954-2012**

*Anısına
Saygılarımızla*

Değerli Hocamızı kaybetmiş olmanın derin üzüntüsü içindeyiz. Başta eşi Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN olmak üzere tüm Türk Toksikoloji Derneği Camiası'nın başı sağolsun.

**Türk Toksikoloji Derneği
Yönetim Kurulu**

1954 yılında Bursa'da doğdu. Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünden mezun olduktan sonra Orta Doğu Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümünde asistanlığa başladı. Biyokimya dalında 1985 yılında Doktorasını tamamladı. 1987 yılında Doçent ve 1993 yılında Profesör oldu. Alanında bir çok yerli ve yabancı bilimsel dergilerde makaleler yayınlayan Prof. Dr. Mesude İşcan 20 Yüksek Lisans ve 10 Doktora öğrencisi yetiştirdi. 1993 yılında "Sedat Simavi Sağlık Bilimleri Ödülünü" aldı. Uzun yıllar Türk Biyokimya Derneği 2. başkanlığı ve Yönetim Kurulu üyeliği görevinde bulunan Prof. Dr. Mesude İşcan Türk Toksikoloji Derneği'nin de aktif bir üyesiydi.



Sayın Üyeler,

Öncelikle sağlık, huzur ve başarı dileklerimizle birlikte yeni yılınızı kutlarım. Umarım 2013 yılı kişisel ve toplumsal beklentilerimizin gerçekleşeceği, alanımızdaki çabalarımızın olumlu sonuçlar vereceği bir yıl olur.

Henüz bitirdiğimiz 2012 yılının sonlarına doğru, 1987 yılından bu yana her 3 yılda bir yapılan Türk Toksikoloji Derneği Kongreleri'nin 8.'si, 14-18 Kasım 2012 tarihleri arasında Antalya'da gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların yakından takip ettiği üzere bu kongre de diğerleri gibi oldukça yoğun bir bilimsel ve aynı zamanda sosyal programla gerçekleşmiştir. 8. Kongrenin ana konusu olarak "Laboratuardan Kullanıma İlaç: Toksikolojinin Rolü" seçilmiştir. Bu ana konu ile eczacılık bilim dallarının merkezinde yer alan ilaç ve geliştirilmesinden klinik kullanımına kadar farmasötik toksikoloji dalının alanına giren konular ayrıntılı bir biçimde ele alınmıştır. Bu ana konunun yanı sıra her zaman olduğu gibi ülke ve dünya gündeminde yer alan özel konular, 15'i yabancı olmak üzere 35 davetli uzman bilim insanı tarafından derinlemesine tartışılmıştır. Uluslararası niteliğinden dolayı Türkçe ve İngilizcenin birlikte kullanıldığı beş günlük kongrede 10 oturumun yanı sıra 3 konferans ve 3 sürekli eğitim kursu da düzenlenmiştir. Kongre ile ilgili daha ayrıntılı bir yazıyı ilerleyen sayfalarda TTD ikinci başkanı Prof. Sinan Süzen imzasıyla okuyabilirsiniz. Ay sonuna kadar Cumhuriyet Bilim ve Teknoloji Dergisi'nde yayınlanacak olan bir kongre değerlendirme yazımız da ayrıca okunabilir.

Kongrenin hemen öncesinde dernek üyelerimizden Prof. Dr. Mesude İşcan'ın erken kaybı hepimizi derinden üzmüştür. Hocamızı bir kez daha saygıyla anıyorum.

Kongrede bilimsel gelişmelerin topluma doğrudan yansımalarının güncel örneklerinden birisi, PBDE (polibrominated diphenyl ethers) türevi maddelerle ilgilidir. PBDE türevleri kıyafetten evlerimizdeki halı ve mobilyalara/ tekstil ürünlerine, araba/uçak içi aksamlardan saat kordonu ve diğer aksesuarlara kadar sayısız ürüne üretimleri sırasında eklenerek alev almalarını zorlaştırır, böylece yangın riskini azaltırlar. Ancak bu amaçlarla kullanıma girmelerinden itibaren 30 yıllık süre içerisinde parçalanmaya dayanıklı

kimyasal yapıları nedeniyle çevrede ve canlı dokularda çok uzun süre kaldıkları ve önemli sağlık sorunlarına yol açtıkları anlaşılmıştır. Bu nedenle PBDE türevlerinin insan sağlığı açısından daha güvenli alternatifleri üzerine yapılan bir Avrupa projesinin sonuçları, proje yürütücüsü tarafından kongrede sunulmuş, ayrıca bilgilendirme amaçlı hazırlanmış olan bir film gösterilmiştir. Böylece çok yaygın kullanımı olan PBDE türevlerinin toksisiteyle ilişkisi ve bu toksisiteyi engellemeye yönelik çabaların güncel sonuçları dinleyicilere ilk elden aktarılmıştır. Söz konusu bilgilendirme filmi, proje sonuç raporunun Avrupa Komisyonu tarafından onaylanmasının ardından proje yürütücüsünün onayı ile TTD internet sitesinde yayınlanacaktır (www.turkttox.org.tr).

Kongre 142 Türk ve 21 yabancı olmak üzere 163 kayıtlı katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. TTD üyelerinin cinsiyet dağılımına benzer şekilde katılımcıların 50'sini erkek, 113'ünü ise bayan katılımcılar oluşturmuştur. Kongrede davetli konuşma ve konferansların yanı sıra 27 sözlü, 124 poster bildirisi sunulmuştur. Türkiye dışından katılım, azalan katılımcı sayısına göre Almanya, Amerika Birleşik Devletleri, Hollanda, İsviçre, Hindistan, Danimarka, İsveç, Slovakya, İngiltere ve Libya şeklinde olmuştur.

Toksikoloji alanında akılcı stratejiler geliştirmenin etkin bir yolu olarak gördüğümüz Türk Toksikoloji Derneği organları olan Kimyasal Mutajenezis, Klinik Toksikoloji, Çevresel Toksikoloji ve Ekotoksikoloji, Farmakovijilans ve İlaç Güvenliliği ve Toksikolojik Risk Değerlendirmesi Çalışma Grupları, kongrenin üçüncü günü bir araya gelerek bağlı bulundukları TTD Yönetim Kurulu'na bilimsel aktivite önerilerinde bulunmak üzere 3 yıllık stratejilerini belirlemişlerdir. Ayrıca Kimyasal Mutajenezis ve Toksikolojik Risk Değerlendirmesi çalışma gruplarının sırasıyla European Environmental Mutagen Society (EEMS) ve Amerikan Society for

1987 yılından bu yana her 3 yılda bir yapılan Türk Toksikoloji Derneği Kongreleri'nin 8.'si, 14-18 Kasım 2012 tarihleri arasında Antalya'da gerçekleştirilmiştir.

Risk Analysis (SRA)'dan almış oldukları kurumsal işbirliği davetlerinin TTD Yönetim Kurulunda da görüşülerek karara bağlanması öngörülmüştür.

Kongrede sunulan bildiriler, TTD resmi yayın organı olan Toksikoloji Bülteni'nin Kongre Sayısı'nda yayınlanmış ve katılımcılara dağıtılmıştır. Bu özel sayının ve diğer Bülten sayılarının elektronik versiyonuna

TTD sitesinde "Bültenler" sekmesinden ulaşabilirsiniz (www.turkttox.org.tr).

Yazımı bitirirken 2016 yılında 52.'si yapılacak olan EUROTOX Kongresi'nin, 15 yıl aradan sonra tekrar Türkiye-İstanbul'da gerçekleştirileceğini hatırlatmak isterim. Zamanın çok hızlı geçtiğini göz önüne alırsak alanımızdaki en önemli aktivitelerden birisi olan EUROTOX Kongresi'ne şimdiden hazırlanmakta fayda var. Daha yakın bir tarihte, 2014 yılında ise yine derneğimizin sponsor olduğu 7. International Nanotoxicology Congress, Antalya'da gerçekleştirilecektir. Diğer alanlarla birlikte toksikolojide de güncel olan "nano" konusunda çalışmasını sunmak ya da konudaki güncel gelişmeler hakkında bilgi sahibi olmak isteyen üyelerimiz kongre internet sitesinden bilgi edinebilirler (<http://www.nanotox2014.org/>).

Son olarak kongrede çekilen bir toplu fotoğrafı aşağıda görebilir ve diğer fotoğraflara TTD internet sitesinden ulaşabilirsiniz.

Sevgi ve selamlarımla,

Prof. Dr. Hilmi Orhan

Türk Toksikoloji Derneği
2011-2013 Yönetim Kurulu Başkanı



Editör' den

Bundan sonra bültenimize yapmak istediğiniz katkılarınızı veya duyurularınızı bizlere toksikolojibulteni@gmail.com adresinden gönderebilirsiniz

Herkese Merhaba!

Dergimizin bu sayısını aramızdan zamansız ayrılan sevgili hocamız Prof. Dr. Mesude İŞCAN'ın anısına adayarak derin üzüntümüzü bir miktar da olsa minnetle gidermeye çalışıyoruz.

36. sayımızda, güncel olaylara yönelik 4 makalemiz yer almakta. Güncelliğini halen korumakta olan, gazetelerde, internette ve televizyonlarda sıkça söz edilmekte olan göz yaşartıcı gazlara bir de toksikologlar gözünden, yani bilimin penceresinden bakalım istedik. Bir başka yazımızda ise toksikoloji alanındaki oldukça sıcak başlıklardan biri olan nanopartiküllerin toksisitesinde üreme sisteminin ne denli hedef merkezi olduğuna dair bir mini derlemeye yer verdik. Ülkemizdeki kullanımı gün geçtikçe artan Antipsikotik ilaçların hepatotoksikite potansiyelleri bir başka yazımızda irdelenmektedir. Kalıcı organik kirleticilerden biri olan ve son zamanlarda yine sıkça tartışılan ve tüketiciyle de doğrudan birçok üründe buluşabilen Perflorooktanoik Asit'in toksisitesi de yine yapılan mini derlemelerden birisidir.

Her sayımızda olduğu gibi dernek üyelerimiz, katıldıkları bilimsel faaliyetlerde

edindikleri tecrübeleri bizlerle yazılarında paylaşmaktadır. Bu sayımızda da Stockholm'den Bangkok'a, Bejing'den Porto'ya kadar Dünya'nın farklı kıtalarından ve şehirlerinden bilimsel kongre ve kurs izlenimlerini bulabilirsiniz.

Geçtiğimiz sayılarda olduğu gibi, bu sayıda da Toksikoloji ile uğraşan üyelerimizin kurumlarını tanıtmaları için sayfalarımızı ayırmış bulunmaktayız. Ankara Üniversitesi, Adli Toksikoloji Anabilim Dalı ve Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi (HİZBİM) bu sayımızda bizlerle. Son olarak üyelerimizden bizlere ulaşan akademik haberlere ve yakın tarihlerde düzenlenecek olan toplantılara yer verdik.

Bunlardan en yakın olanı, derneğimizin aktivitesi olan ve Mayıs ayında Eskişehir'de gerçekleştirilecek 2. Toksikoloji Sempozyumu. İlki geçtiğimiz sene Mersin'de, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi katkılarıyla düzenlenen sempozyumun ardından bu faaliyetimiz de Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nin de katkılarıyla düzenlenecektir.

Tüm üyelerimize ulaştığını tahmin ettiğimiz e-postamızda da belirttiğimiz gibi, bundan sonra bültenimize yapmak istediğiniz katkılarınızı veya duyurularınızı bizlere

toksikolojibulteni@gmail.com adresine gönderebilirsiniz. Bu istekleriniz aşağıdaki başlıklardan herhangi biri olabileceği gibi her türlü görüş ve önerinizi de bizlerle e-posta adresimizden paylaşabilirsiniz.

1. MAKALE

Yayınlamak istediğiniz güncel konularla ilgili yazılarınız.

2. AKADEMİK HABERLER

Biriminize ait duyurulmasını istediğiniz tez, yükseltme ve atamalar.

3. PROJE-KONGRE DUYURULARI

Proje ve Kongrelerinize ilgili ortaklık teklifleriniz, tanıtım yazılarınız veya sonuç bildirimleriniz.

4. TANITIM

Anabilim dalınız ile ilgili tanıtımlarınız.

Sizlerin de katkılarıyla daha da güzelleşecek olan bir sonraki sayımızda görüşmek üzere hoşçakalın.

Toksikoloji Bülteni Yayın Kurulu



Toksikoloji Bülteni Türk Toksikoloji Derneği Yayın Organı	Bülten Yayın Kurulu	2013 Sayı 36
Sahibi : Prof. Dr. Binay (Can) EKE Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Hilmi ORHAN Yazışma Adresi : Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Ana Bilim Dalı, 06330 Hipodrom - ANKARA	Doç. Dr. Ayşe Başak ENGİN Doç. Dr. Onur ERDEM Öğr. Gör. Dr. Gözde GİRGIN Dr. Ecz. Özge CEMİLOĞLU ÜLKER Dr. Ecz. Erdem COŞKUN	Bültende yer alan yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir. Bülten, ücretsiz olarak Türk Toksikoloji Derneği üyelerine gönderilir. İLETİŞİM: toksikolojibulteni@gmail.com

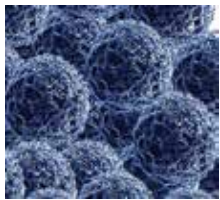
Metal Bazlı Nanopartiküllerin Üreme ve Gelişim Üzerine Toksik Etkileri

Mahmoud ABUDAYYAK, Gül ÖZHAN | İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji AD., Beyazıt, İstanbul

Nanopartiküller, boyutları 1-100 nm arasında olan, bazı özel durumlarda 200-300 nm'nin de kabul edilebildiği, boyutlarına özgül elektron tutucu etki, geçici mıknatıslık özelliği, yüzey plazmon rezonansı gibi özelliklere sahip bileşiklerdir [1]. Nano ölçekli materyaller gıda, tekstil, kimya, malzeme, bilişim, otomobil ve metal endüstrisi gibi birçok sektörde kullanılmakta, tıp alanında da hedefli ilaç molekülünden erken teşhis için görüntüleme ajanı ve biyosensör oluşturulmasına kadar bir çok çarpıcı gelişmeye imkan tanımaktadır. Bugün itibariyle kir tutmayan bebek elbiselerinden, leke tutmayan masa örtülerine, su tutmayan-ıslanmayan-kirlenmeyen boyalara, tıraş losyonlarına, güneş kremlerine kadar çok sayıda nanoteknolojik ürün çeşidi günlük kullanılan ürünler arasında yerini almıştır. Her ne kadar günümüzde mucize materyal olarak hayatın vazgeçilmezleri arasına girseler de nanomateriyaller farklı orjinlere, aktivitelere ve toksisitelere sahip olmalarından dolayı özellikle son günlerde araştırmacıların ilgisini çekmektedirler [2].

Artan yoğunlukta kullanılan nanomateriyaller gerek mesleki gerekse de halk sağlığını direkt tehdit eden maruziyet risklerini de beraberinde getirmektedirler. Çevreye salınımları, alıcı ortamdaki nihai akıbetleri, insan ve çevre sağlığı üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma sonucunda bazılarının toksik olduğu, organizmalarda birikebildikleri, çeşitli organizmalar üzerine olumsuz etkilerinin tespiti bu materyallere olan şüpheleri arttırmıştır [1-2].

Biyolojik membranlardan rahatlıkla geçebilen nanomateriyaller organ, doku, hücre ve



protein düzeyinde advers etkilerle sebep olabilirler. Nanomateriyallerin toksik özellikleri partikül boyutu, aglomerasyon/agregasyon derecesi, boyut dağılımı, şekli, kristal yapısı, kimyasal kompozisyonu, yüzey kimyası, yüzey yükü, yüzey alanı, miktarı, çözünürlüğü gibi fizikokimyasal parametrelere bağlıdır. Üretim sırasında kaynaklanabilecek safsızlıklar, tür ve doku farklılıkları da toksisitetlerini etkilemektedir [1,3]. Nanopartiküllerin hücrelerdeki toksik etki mekanizmaları henüz kesinlik kazanmasa da elde edilen bulgulara göre genel olarak reaktif oksijen türlerinin oluşumuna,

mitokondriyal fonksiyonlarda hasarlara, hücre ve plazma membran geçirgenliğinde artışa, apoptoz ya da nekroz yoluyla hücre ölümüne, gen ve protein düzeyinde etkileşimlere sebep olabilmektedirler [4]. Parçacıkların küçülmesiyle toksik etkilerin artacağı şimdilik genel anlamda kabul görse de bu genellemenin her zaman her nanopartikül için yapılamayacağı da araştırmalar neticesinde tespit edilmiştir [5].

Nanomateriyalleri genel olarak karbon bazlı (fullerenler, karbon nanotüpler vb), metal bazlı (altın kolloidler, metal oksitler, nanokabuklar, nanoçubuklar vb), yarı iletken bazlı (kuantum noktaları vb) nanomateriyaller şeklinde gruplandırmak mümkündür [6]. Metal bazlı nanomateriyaller cam ve boya sanayinde, cilalamada, elektronik eşya üretiminde, ilaç ve gıda katkı maddelerinde, kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde, biyoteknoloji ve tıp alanında görüntüleme sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca trafik, sanayi, kömür yakımı vs kaynaklı toz fırtınaları, volkanik patlamalar ve orman yangınları gibi olaylarla da çevreyi kirletmektedirler. Her insan içtiği sudan, soluduğu havaya, yediklerine kadar çeşitli şekillerde metal bazlı nanomateriyallere maruz kalmaktadır [1, 6-7].

Metal bazlı nanomateriyaller çeşitli sistemler üzerine advers etki göstermektedirler; deri (allerjik hastalıklar, dermatit vb), sindirim sistemi (sindirim kanal bozuklukları, böbrek, karaciğer ve dalakta patolojik bozukluklar vb), solunum sistemi (amfizem, kronik bronşit, astım vb), kardiyovasküler sistem (miyokardial iskemi, atriyoventriküler blokaj, ateroskleroz vb), sinir sistemi (beyin hasarı, alzheimer ve parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar vb), immün sistem (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit vb) [1, 6]. Metal bazlı nanomateriyallerin çevre ve insan sağlığı üzerine etkileri konusunda çalışmalara son 10 yılda hız verilmesine rağmen reproduktif ve gelişim toksisiteleri ile ilgili cevaplandırılması gereken birçok eksik nokta mevcuttur. Son yıllarda reproduktif ve gelişim toksisitesinin önemi çevresel kimyasallara maruziyetlerin artması ile birlikte daha da belirgin hale gelmiştir. Bu çalışma ile de çoğu plasenta ve kan-testis bariyerini aşabilen ve sıklıkla maruz kalınabilecek bazı metal bazlı nanomateriyallerin üreme ve gelişim üzerine olası toksik etki potansiyellerine dikkat çekilmesi amaçlanmaktadır.

Gümüş bazlı nanometaller (Ag-NP); Ag-NP'ne

oral maruziyet sonrası sıçan testislerinde doza bağımlı akümülyasyon tespit edilmiş [8], zebrafish embriyolarında beyin ve kalp dokusu gibi farklı dokularda dağılım ve doza bağımlı toksisite, embriyoda morfolojik malformasyonlar gözlemlenmiştir [2]. Bar-İlan ve arkadaşları gümüş ve altının değişik boyutlardaki (3-100 nm) partiküllerine 4-120 saat süre ile maruz bırakılmış zebrafish embriyolarında 120 saatlik inkübasyon sonucu Ag-NP için %100, altın partikülleri için ise %3'den daha düşük oranda ölüm olduğunu bildirmişlerdir [8]. Laban ve arkadaşları tarafından Ag-NP'nin farklı şekil ve tuzlarına maruz bırakılan sazan balıkları üzerinde yapılan bir çalışmada ise maruziyet sonrası sazan larvalarında anomalilerde artışla birlikte toksik etki ve şiddetinde farklılıklar tespit edilmiştir [9]. Ringwood ve arkadaşlarının istridye üzerinde yaptıkları bir çalışmada istridyelerde ve embriyolarında metallotionin mRNA seviyesinde artış, embriyo gelişiminde azalma gözlemlenmiştir [10]. Germine kök hücresi gibi bir çok farklı hücrede doz ve boyuta bağlı olarak Ag-NP'nin oksidatif hasar oluşturduğu gözlemlenmiştir [1]. Alüminyum ve molibden bazlı nanometallerle kıyaslama yapıldığında Ag-NP'nin germine kök hücreleri üzerine daha toksik olduğu, plazma membranına hasardan ziyade hücre metabolizması üzerine hasarın ön planda olabileceği rapor edilmiştir [11].

Altın bazlı nanometaller (Au-NP); İntravenöz maruziyet sonrası sıçan testisinde biriktiği gözlemlenen Au-NP'lerin bir başka çalışmada etkili dozlarının plasentaya geçmediği fakat plasental doku tarafından alındığı tespit edilmiştir [5, 8]. Farelerde 10-50 nm boyutlarındaki partiküllerin 100-200 nm boyutunda olanlara oranla daha toksik olduğu gözlemlenmiştir [1]. Browning ve arkadaşları tarafından zebrafish üzerinde yapılan bir çalışmada yaklaşık 10 nm boyutundaki partiküllerin koryonik kanallar aracılığıyla embriyonun koryonik alanına pasif difüzyonla geçtiğini, yaklaşık 120 saatlik inkübasyon sonrası zebrafish embriyolarında %24 oranında ölüme, %2 oranında da gözlemlenmeyen deformasyonlara sebep olduğu rapor edilmiştir [1]. Yapılan bir çok çalışma sonucu Au-NP'nin vücudun diğer hücrelerine toksik olmayabileceği ancak zayıf embriyotoksik etkinin yanı sıra [12], sperm hücrelerine penetre olarak hareketliliklerini %20-25 oranında azaltabileceği bildirilmiştir [13].

Kobalt bazlı nanometaller (Co-NP); Co-NP'nin plasentadan geçebildiği, zayıf embriyotoksik etki gösterdiği ve kök hücrelerinin farklılaşmasında etkili olabileceği bildirilmiştir [7, 12].

Titan bazlı nanometaller (Ti-NP); Farelerde plasenta, fetus karaciğeri ve beyinde tespit edilen Ti-NP'nin santral sinir sistemi gelişimi ile ilgili gen ekspresyonunu etkilediği, yavrunun vücut ağırlığında, sperm hareketliliğinde azalmaya, testislerde histopatolojik değişimlere, allerjik reaksiyonlara yatkınlığa sebep olduğu belirlenmiş, hamile farelerde hücre düzeyinde akut inflamasyonda artış, fetus gelişimin azalması ile ölü doğumlara sebep olduğu rapor edilmiştir [7, 14]. In vitro çalışmalar sonucu Ti-NP'nin insan sperminde genotoksititeyi indüklediği, fare testis leydig hücrelerinde gen ekspresyonu, proliferasyonu ve canlılığını etkileyerek sitotoksik etki gözlemlendiği rapor edilmiştir [1, 15]. Toprak solucanı ve tatlı su piresi ile yapılan çalışmalarda da gelişme geriliği ve üreme üzerine toksik etki göstermiştir [16-17].

Çinko bazlı nanometaller (Zn-NP); İnsan sperm hücrelerinde maruziyet sonrası DNA üzerine toksik etki tespit edilmiş [18], toprak solucanları üzerinde yapılan bir in vivo çalışmada yumurta ve yavru sayısında azalma gözlemlenmiş [17], zebrafish üzerinde yapılan

bir çalışmada ise silika bazlı nanomateriyaller ve Ti-NP'e kıyasla embriyo ve larvalar üzerine daha toksik olduğu rapor edilmiştir [18].

Aluminyum bazlı nanometaller (Al-NP); Memeli germline kök hücrelerinde 1-100 µg/ml konsantrasyonlarda 48 saatlik maruziyet sonrası apoptozu indüklediği, membran hasarına bağlı olarak laktat dehidrojenaz miktarında artışa sebep olduğu tespit edilen Al-NP'in ayrıca toprak solucanları üzerinde yapılan in vivo çalışmalar neticesinde toprak solucanı yumurta ve yavrularının sayısında ve ağırlıklarında azalmaya sebep olduğu rapor edilmiştir [1, 11, 17].

Silika bazlı nanometaller (Si-NP); 30 nm'den küçük boyutlardaki Si-NP'e maruz bırakılmış farelerde glutasyon ve mitokondrial membran potansiyelinde azalma, apoptoz indüksiyonuna sebep kaspaz 3 ve 9'un aktivitesinde artma gözlemlenmiştir [1]. Si-NP, sitotoksik konsantrasyonların altında kök hücre farklılaşmasında inhibisyona neden olmaktadır [7, 19-20]. Kim ve arkadaşları 4 hafta boyunca Si-NP ile muamele edilen farelerde partiküllerin herhangi bir toksik etki göstermeksizin kan-beyin ve kan-testis bariyerlerini geçtiklerini rapor etmişlerdir [1]. Benzer şekilde yapılan bazı çalışmalar neticesinde de Si-NP'nin kan-testis bariyerini geçebildiği, ayrıca hamilelikte komplikasyonlara, plasentayı geçerek

fetusta yapısal ve fonksiyonel anomalilere sebep olduğu, fetus karaciğer ve beyinde tespit edildiği, fetusta gelişme geriliği ve ölü doğumlar olduğu gözlemlenmiştir [14, 20].

Sonuç olarak; doğada nasıl birçok makro ve mikro yapı insan ve çevre sağlığını tehdit ediyorsa, milyonlarca nanomateriyalin de tehdit unsuru olması şüphesiz kaçınılmazdır. Bu nedenle hangi alanda kullanılırsa kullanılsın bilinmeyen bir çok noktaya sahip nanopartikül toksisitesinin öncelikli araştırılması son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Schrand AM. et al., Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol 2(5):544-568, 2010.
2. Wijnhoven SWP. et al., Nanotoxicology 3(2):109-138, 2009.
3. Napierska D. et al., Part Fibre Toxicol 7(1):39, 2010.
4. Elsaesser A. et al., Reprod Toxicol 26(2):130-137, 2008.
5. Myllynen PK, et al. Reprod Toxicol 26(2):130-137, 2008.
6. Dhawan A. et al., J Biomed Nanotechnol 7(1):6-7, 2011.
7. Ema M. et al., Reprod Toxicol 30(3):343-352, 2010.
8. Johnston HJ. et al., Crit Rev Toxicol 40(4):328-346, 2010.
9. Laban G. et al., Ecotoxicology 19(1):185-195, 2010.
10. Ringwood AH. et al., Mar Environ Res 69:S49-51, 2010.
11. Braydich-Stolle L. et al., Toxicol Sci 88(2):412-419, 2005.
12. Di Guglielmo C. et al., Reprod Toxicol 30(2):271-276, 2010.
13. Wiwanitkit V. et al., Fertil Steril 91(1):e7-8, 2009.
14. Yamashita K. et al., Nat Nanotechnol 6(5):321-328, 2011.
15. Komatsu T. et al., Toxicol In Vitro 22(8):1825-1831, 2008.
16. Zhu X. et al., Chemosphere 78(3):209-215, 2010.
17. Wang H. et al., Environ Pollut 157(4):1171-1177, 2009.
18. Gopalan CR. et al., Nanotoxicology 3(1):33-39, 2009.
19. Chung TH. et al., Biomaterials 28(19):2959-2966, 2007.
20. Park MV. et al., Toxicol Appl Pharmacol 240(1):108-116, 2009.

GÜNCEL

Antipsikotik İlaçların Hepatotoksitesisi

Melda Ciba KEÇİK, Bensu KARAHALİL | Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji Anabilim Dalı, Etiler, Ankara

Amerika'da, yılda 2000 akut karaciğer yetmezliği vakası meydana gelmektedir ve bu vakaların %50'den fazlası (%39 asetaminofen, %13 diğer ilaçlar nedeniyle idiyosenkrazik) ilaçlar nedeniyle (1). Ayrıca, akut karaciğer yetmezliği ilaca bağlı ölümlerin en önemli nedeni olmakla birlikte ilaçların piyasadan çekilmelerinin başlıca sebebidir. Son yıllarda toksikoloji alanında ve klinik araştırmalarda, özellikle güvenlilik izleme konusunda, yaşanan gelişmelere rağmen, ilaca bağlı karaciğer hasarı oluşma sıklığında herhangi bir azalma gözlenmemiştir. (2) İlaçlar karaciğeri doğrudan hücresel stres ve mitokondriyel yetersizlik ve spesifik immün reaksiyonlar aracılığıyla etkilemektedirler (3). Tüm karaciğerin hücreleri ilaçlardan etkilenmekte olup, oluşan lezyonlar ilacın dozu, verilme yolu, süresi, sıklığı ve bireysel duyarlılığa göre değişmektedir. İlacın neden olduğu hepatotoksitesinin belirtileri, semptomatik

olarak karaciğer enzimlerinin değişmesinden aniden ortaya çıkan hepatik yetmezliğe kadar farklılıklar göstermektedir. Kullanımda olan 1100 'den fazla ilacın hepatotoksitesine neden olduğu bilinmektedir. İlaçlar dışında bazı ilaç katkı maddeleri, bitkisel ilaçlar ve yasaklanmış bileşiklerde (amfetamin ve kokain vb.) hepatotoksiktir. İlaçların hepatotoksitesine neden olmasıyla ilgili güvenilir bilgiler elde etmek için yapılan tüm çalışmalara rağmen bu konuda sınırlı sayıda veri mevcuttur. Burada sınırlayıcı faktör, ilacın hepatotoksitesine neden olup-olmadığını yani ilaca bağlı bir toksitesine ait net verinin olmayışdır. İkinci ise veri elde etmek için uygulanan yöntemlerdeki yetersizliktir. Hepatotoksinler ya tahmin edilebilir ya da idiyosenkrazik tiptedir. Örneğin çok iyi bilinen bir ağrı kesici olan asetaminofen terapötik dozun üstünde alındığında tahmin edilebilir bir hepatotoksitesine sahipken, inhalasyon anesteziikleri sporadik ve idiyosenkrazik

hepatotoksitesine neden olurlar(2).

Klinik araştırmalarda hepatotoksitesinin sinyali 3 seviyede gözlenmektedir. Bunlar önem ve sıklık sırasına göre;

- i.Serum Alanin Aminotransferaz (ALT) seviyesinin normal limitlerin üst sınırının 3 katı olması
- ii. Serum ALT seviyesinin normal limitlerin üst sınırının 8-10 katı olması
- iii.Serum billirubin seviyesinin normal limitlerin üst sınırının 2 katı ve ALT seviyesinin de normal limitlerin üst sınırının 3 katı olmasıdır.

İlaca bağlı karaciğer hasarı, bütün akut ve kronik hepatobiliyer hastalıkları taklit etmekle beraber en yaygın olarak akut hepatit ve/veya kronik karaciğer hastalığı olarak gözlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde akut karaciğer hasarlarının yarısından çoğunun ilaç toksisitesine bağlı

olduğu bildirilmiştir (4).

Çoğu ilaçların neden olduğu hepatotoksitesinin altında yatan mekanizmanın açıklanamamasına rağmen, hepatotoksiste gelişiminde ilacın ve/veya metabolitinin bireylerin genetik profili ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimle toksisiteye neden olduğu bilinmektedir. İlaça bağlı hepatotoksiste de yaş, cinsiyet, birçok ilacın bir arada kullanılması, alta yatan hastalıklar (hepatit B gibi) en çok tanımlanan risk faktörleridir. İleri yaşlarda organ duyarlılıklarının azalması, birden fazla ilacın kullanılması nedeniyle yaşlılar ve 2 yaşın altındaki çocuklarda metabolizmada önemli enzimlerin bulunmaması nedeniyle önemli risk gruplarıdır. Mekanizması ve nedeni açıklanamamış olmasına rağmen kadınların hepatotoksiste erkeklerden daha duyarlı oldukları gözlenmiştir. Diğer en önemli faktör ise genetik faktörlerdir (5).

Özellikle ilacın metabolizmasında, detoksifikasyonunda ve taşınmasında rol alan genler hücre hasarı ve onarımını etkilemektedir. Bireysel farklılığa neden olan genlerdeki değişimler (genetik polimorfizm) en çok ilaç metabolizmasında görevli enzimleri ve ilaç taşınmasını sağlayan enzimleri kodlayan genlerde bulunmaktadır. Polimorfizmlerin klinik yansıması, ilaç metabolizmasında majör rolü olan enzimlerde bulunması ile ilişkili olarak değişmektedir. Hepatotoksiste, tek bir polimorfizmden ziyade birden fazla polimorfizmin bir arada olması etkili olmaktadır (4).

İlaçların güvenlilik çalışmalarında, faz ve klinik araştırma çalışmalarında test edilmeyen yada test edilse dahi ilacın piyasaya sunulduktan sonra çok geniş bir popülasyon (faz ve klinik çalışmalarda en fazla 5000 denek kullanılmaktadır) tarafından kullanılması bireysel duyarlılıktan kaynaklanan hepatotoksiste yakalama şansını ortadan kaldırmaktadır. Advers etkiler nedeniyle piyasanı çekilen ilaçların büyük bir çoğunluğu başta hepatotoksiste olmak üzere nefrotoksiste ve kardiyak sorunlar nedeniyle (6).

Antipsikotikler genellikle şizofreni tedavisinde kullanılan aynı zamanda diğer psikoz ve

diğer ajitasyon durumlarında da etkili olan ilaç gruplarıdır. Yapılan çalışmalarda psikiyatri ilaçlarının advers etki sıralamasında ilk 4'de yer aldığı görülmüştür (7). Çeşitli psikozlarda olanzapin, klozapin, amisülprid, risperidon ve ketiapin klinikte en yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bunların genel olarak asemptomatik ve doz bağımsız olarak hepatik enzimlerde yükselmeye neden olduğu gözlenmiştir. Atipik antipsikotiklerin neden olduğu hepatotoksistenin patojenezi tam olarak bilinmemektedir. Karaciğer hasarları genellikle tedavinin ilk haftası gözlenmekte olup, bu süre klozapin için 1-8 hafta, olanzapin için 12 gün-5 ay, risperidon için 1 gün-17 ay arasında değişkenlik göstermektedir (8). Klorpromazin hepatotoksiste açısından en çok çalışılan ilaçtır ve toksisitesi hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Haloperidol ile tedavi edilen hastaların %0.3'ünde 3 kat Alkalın Fosfataz (AF), % 17'sinde ise aminotransferazlarda (ALT ve AST) 2 kat artış gözlenmiştir. Klozapin kullanan hastaların %30-50'sinde karaciğer enzimlerinde artış bildirilmiştir. Risperidon ile tedavi edilen hastaların %53'ünde hafif enzim artışı gözlenmişken, % 0,8'inde ciddi artışlar gözlenmiştir. Ayrıca risperidon tedavisinin immunolojik reaksiyonlara da neden olduğu gözlenmiştir. Risperidonun metabolizasyonu CYP2D6 enzim sistemi aracılığıyla olmaktadır. Bu enzim sistemini kullanan diğer ilaçlarla etkileşme olasılığı yüksek olup, bu enzim sisteminde yer alan polimorfizm, bireysel farklılığa neden olarak duyarlı bireylerde toksiste gelişme olasılığını arttırmaktadır (9).

Klinikte en fazla rastlanan problemler ilacın etkisizliği ya da toksisitedir. Etkisizlik durumunda uygun tedavinin yapılabilmesi için ilaç değişimi hastalığın tedavisini geciktirme ya da az dozda kullanılsa bile duyarlı bireylerde toksiste gözlenmesine neden olmaktadır. Bir çok antipsikotik ilaç karaciğerde sitokrom enzimleri ile metabolize olmaktadır ve CYP2D6, CYP2A gibi enzimler en fazla polimorfizme sahip ve dolayısıyla bireysel farklılığa neden olan enzim gruplarıdır. Genetik polimorfizmler nedeniyle ilaç kan düzeyleri de bireyler arasında ciddi farklılık göstermektedir (9).

Bazı antipsikotik ilaçlarla (örneğin risperidon)



uzun süre tedavi sonucunda hepatik enzimlerde artış gözlenmiş ancak tedavi sona erdirildiğinde karaciğer enzimlerinin normal seviyeye döndüğü gözlenmiştir yani bazı ilaçlar reversibl hepatotoksisteye neden olmaktadır. Tedavi farklı bir antipsikotik grubunda yer alan ilaçlarla sürdürülmektedir (10). Diğer taraftan ketiapinin düşük dozda (250 mg/gün), 9 günlük bir kullanımı sonucu fatal hepatotoksisteye neden olduğu gözlenmiştir (11).

Çoğu antipsikotik ilaçların neden olduğu hepatotoksistenin altında yatan mekanizma bilinmediği için bu ilaçlarla tedavide risk faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir. Özellikle önemli bir risk faktörü olan genetik farklılıklar nedeniyle bireyler arasında metabolizma ve atılımında azalmayla karaciğerde toksiste oluşabilmektedir. Muhtemel hepatotoksiste nedeniyle tedaviye az dozda ilaç verilerek ve karaciğer enzimlerinin takibi ile başlanması önemlidir. Bireysel duyarlılıkların göz ardı edilmemesi için tedavide kullanılacak antipsikotik ilaçların metabolizmasında majör rol oynayan polimorfizm/lerin tedavi öncesi belirlenip bireye yönelik ilacın seçilmesi ile yanlış ilaçla eksik tedavinin ya da fazla dozda meydana gelebilecek toksistenin önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

- 1- <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview>. (Erişim Tarihi: 7 Ocak 2013)
- 2- Larrey D. et al., *Encyclopedia of Gastroenterology*, Elsevier USA. S: 354-359, 2004.
- 3- Russmann S. et al., *Curr Med Chem*, 16: 3041-3053, 2009.
- 4- Jain S and Kaplowitz N. *Clinical Considerations of Drug-Induced Hepatotoxicity*, 2010.
- 5- Pande JN. et al., *Thorax*. 51:132-136, 1996
- 6- Sfera D. *The Clinical Trial Guru*, 2012.
- 7- Phillips KA. et al., *JAMA*. 286:2270-2279, 2001
- 8- Ozcanli T. et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30:1163-1166, 2006
- 9- Sedky K. et al., *Gen Hosp Psychiatry*. 34:53-61, 2012
- 10- Wright TM. et al., *Ann Pharmacother*. 41:1518-1523, 2007
- 11- Naharci MI. et al., *Am J Psychiatry*. 168:212-213, 2011

GÜNCEL

Perflorooktanoik Asitin Toksik Etkileri

Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK | Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji AD., Melikgazi, Kayseri

Aylin GÜRBAY | Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F.Toksikoloji AD., Sıhhiye, Ankara

Perforooktanoik asit (PFOA, C8), doğal olarak çevrede bulunmayan, polifor yapısında, sekiz karbonlu bir bileşiktir [1]. Sahip olduğu güçlü karbon-for bağları nedeniyle çevrede ayrışmaz. Doğada ve besin zincirinde birikerek etkisini uzun yıllar devam ettirir [1]. PFOA, kalıcı organik kirleticiler olarak isimlendirilen çevresel kirleticiler grubunda yer almaktadır [2].

Perflorooktanoik asit, yapısında bulundurduğu flor atomları nedeniyle su ve yağ itici özelliğe sahip olup, ısıya dayanıklıdır. Bu özelliklerine bağlı olarak endüstride ve tüketici ürünlerinde çok tercih edilen bir bileşiktir. PFOA esas olarak floropolimer üretiminde emülgatör, ayrıca kumaş, deri, döşeme ve halılarda su ve lekeye karşı direnç sağlamak, besin karton ambalajlarında yağ geçişini engellemek amacıyla kullanılmaktadır [2, 3, 4]. PFOA, yangın söndürücü köpüklerde, kayakların altına sürülen macunlarda, boya, yapıştırıcı ve cila sanayi ile teflon kaplamaların yapısında bulunmaktadır [5]. Evlerde kullanılan temizlik ürünleri, pestisitler, kozmetik ürünler ve farmasötik preparatların da PFOA içerdiği bildirilmiştir [2, 4].

Maruziyet Kaynakları

İnsanların PFOA'ya hangi kaynaklar yoluyla maruz kaldığı kesin olarak belirlenememiş olmakla birlikte yapılan araştırmalar sonucunda kontamine olmuş yiyecekler, içme suyu, anne sütü, kapalı ortam havası ve tozların önemli maruziyet kaynakları olabileceği bildirilmiştir [6-8]. Ayrıca evlerde gündelik hayatta sıkça kullanılan yapışmaz tavalar ve gıda ambalajları gibi tüketici ürünlerinin de PFOA kaynağı olduğu gösterilmiştir [9].

Toksikokinetik

Perflorooktanoik asit, başta oral yol olmak üzere, solunum ve deri yoluyla vücuda alınarak absorbe olmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda PFOA'nın, başlıca karaciğer, serum ve böbrekte, daha düşük konsantrasyonlarda ise diğer dokularda dağılım gösterdiği belirlenmiştir [5, 10-12]. Perflorooktanoik asit yağ dokusunda birikmez, serumda ise albumine bağlanır [10, 12, 13]. Metabolize olmadan, büyük bir kısmı idrar, daha az bir kısmı da feçes ile vücuttan atılır [12]. İnsan ve hayvan çalışma sonuçlarına dayanarak PFOA'nın enterohepatik döngüye girdiği ileri sürülmektedir [14, 15]. PFOA'nın eliminasyon

yarı ömrü türler ve cinsiyetler arası farklılıklar göstermekle birlikte, insanlarda cinsiyetler arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. PFOA'nın eliminasyon yarı ömrünün insanlarda ortalama 3,8 yıl olduğu tahmin edilmektedir [16].

Toksik Etki Mekanizması

Perflorooktanoik asitin toksik etki mekanizması kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte en çok araştırılan ve üzerinde durulan mekanizmalar, PFOA'nın peroksizom prolifer edici etkisi ve bunun bir sonucu olarak, bir nükleer reseptör olan peroksizom proliferatör-aktif reseptör- α (PPAR- α)'yı aktive edici etkisidir [1]. PFOA'nın ayrıca diğer nükleer reseptörlerden konstitutif adrostan reseptörü (CAR) ile pregnane-X reseptör (PXR)'ü de aktive ettiği bildirilmiştir [17,18]. Kemiricilerde gözlenen karaciğer toksitesi ile karaciğer, testis ve pankreas tümör oluşumunun PPAR- α aktivasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir [18]. Ancak PFOA'ya bağlı karaciğer toksitesi ile çeşitli dokularda tümör oluşumunun, bu yoldan farklı bir mekanizma ile meydana gelebileceğine ilişkin çalışma sonuçları da bulunmaktadır [19]. İnsan karaciğerinde PPAR- α aktivitesinin düşük olması, PFOA'nın insanlarda gözlenen hepatotoksik etkisinde farklı mekanizmaların rol aldığını düşündürmektedir [18], insanlarda karaciğer tümörü oluşumunun, PFOA'nın östrojenik etkisine bağlı olabileceği de ileri sürülmektedir [20, 21].

Kemiricilerde PFOA'ya bağlı olarak meydana gelen gelişimsel toksisite ve immün sistem üzerindeki bazı istenmeyen etkilerin de PPAR- α bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla gerçekleştiğine ilişkin araştırma sonuçları da bulunmaktadır [5, 22, 23].

Toksisite

Hayvan Verileri

Perflorooktanoik asit ile yapılan akut toksisite çalışmalarında sıçanlar için elde edilen LD50 değerleri oral veya intra peritoneal uygulamaya bağlı olarak sırasıyla, 500 ve 189 mg/kg olarak belirlenmiştir [17, 24].

Kronik toksisite çalışmalarında ise PFOA'nın, karaciğer, testis ve pankreas tümörlerine yol açtığı gösterilmiştir [18]. Tümör oluşumuyla birlikte en çok araştırılan konulardan bir tanesi de bu bileşiğin üreme ve gelişimsel sistem üzerine olan etkileridir. Deney hayvanlarında yapılan

çalışmalarda, gebelik döneminde PFOA'ya maruziyetin, fetüs resorpsiyonu, yavrularda vücut ağırlığı artışında azalma, göz açma zamanında ve cinsel olgunluğa erişmede gecikme, annede karaciğer ağırlığında artış ve süt miktarında azalma gibi etkiler meydana getirdiği bildirilmiştir [22, 25]. Gelişim dönemindeki meme bezleri, PFOA maruziyetine en hassas dokular arasında yer almaktadır. PFOA'nın meme bezleri gelişimine yaptığı toksik etki, endokrin bozucu etkisi ile ilişkilendirilmektedir [5]. Bu bileşiğin endokrin sistem üzerine olan etkileri arasında tiroid hormon homeostazını bozması da yer almaktadır [3, 26].

Perflorooktanoik asitin hayvanlarda sinir sistemini de etkilediği bildirilmiştir [5]. Örneğin, doğum öncesi PFOA'ya maruziyet, fare ve sıçanlarda nöromotor gelişimde gecikmeye neden olmaktadır [27]. Yapılan bir çalışmada, farelerde hızlı beyin gelişiminin olduğu bir dönemde PFOA'ya maruziyetin, nöron ve sinapsların gelişimi için önemli olan beyindeki bazı protein düzeylerinde artışa neden olduğu ve bu durumun da davranışsal bozukluklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu farelerde kolinerjik sistemin de etkilendiği gözlenmiştir [28].

Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular PFOA'nın, immün sistemi de çeşitli yollarla (örneğin, enflamasyona yanıt, sitokin üretimi ve adaptif immün yanıtta değişiklikler gibi) etkilediğini göstermektedir [29].

İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Perflorooktanoik asitin insan sağlığı üzerine olan zararlı etkileri, çeşitli mesleki maruziyet ve genel toplum çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesiyle elde edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, PFOA'nın prostat [30], mesane [31], böbrek [31, 32] ve testis [32] kanseri riskini artırdığını göstermektedir. PFOA, hayvan çalışmaları dikkate alınarak, 2006 yılında ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından muhtemel karsinogen olarak sınıflandırılmıştır [33]. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) ise PFOA'yı henüz bir karsinogen olarak sınıflandırmamıştır. Ancak PFOA 2008 yılı IARC raporunda, gelecekteki IARC monografileri için incelenmesi gereken yüksek önceliğe sahip bileşikler listesine alınmıştır [34].

Çeşitli mesleki maruziyet ve toplum çalışmalarında PFOA'nın, gama-glutamil transferaz ve aspartat aminotransferaz gibi karaciğer enzim düzeyleri [5, 35] ile kolesterol

(toplam kolesterol, LDL, VLDL), trigliserit [36] ve ürik asit değerlerinde artışa neden olduğu [37]; tiroid hormon düzeylerini değiştirerek (T3 ve T4) tiroid hastalığı riskini arttırdığı gözlenmiştir [38].

Perflorooktanoik asit ile yapılan üreme sistemi ve gelişimsel toksisite çalışmalarında ise bu bileşiğin sperm sayısı [39] ve doğum ağırlığında azalmaya [40, 41], hamile kalma süresinde uzamaya neden olduğu belirlenmiştir [41]. Doğum öncesi PFOA maruziyetinin, erişkinlikte bel çevresi kalınlığında artışa neden olarak obezite riskini artırdığı bildirilmiştir [42]. PFOA, obezitenin olarak sınıflandırılmaktadır [43].

Perflorooktanoik asit immün sistemi de etkilemektedir. PFOA'nın IgA, IgE ve C-reaktif protein düzeylerinde azalmaya ve bazı otoimmünite göstergelerinde (örneğin, antinükleer antikorlar) ise artışa yol açtığı belirtilmiştir [44]. Yapılan bir çalışmada PFOA'nın çocuklarda tetanoz ve difteri aşılara karşı antikor oluşumunu azalttığı bildirilmiştir [45].

Perflorooktanoik asitin insanlarda sinir sistemi üzerine olan etkileri ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Amerikan toplumunda yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) raporuna göre çocuklarda PFOA düzeyi ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu arasında pozitif ilişki bulunmuştur [46]. Ancak NHANES raporunda bildirilen sonuçların, PFOA üreten Dupont fabrikasının bulunduğu çevrede yaşayan insanlar üzerinde yapılan genel popülasyon çalışmasından elde edilen sonuçlar ile uyumlu olmadığı bildirilmiştir [47]. Danimarkalı çocuklar üzerinde yapılan

bir başka araştırmada ise doğum öncesi PFOA maruziyeti ile davranışsal veya motor koordinasyon bozuklukları arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir [48].

Sonuç

Perflorooktanoik asit, kalıcı organik kirleticiler grubunda yer alan ve günümüzde endüstrilemiş ülkelerde yaşayanlar başta olmak üzere, insan serum örneklerinde yaygın olarak bulunan bir bileşiktir. Çok sayıda endüstriyel ve ticari ürünün yapısında yer alması, biyolojik bozunmaya dayanıklı yapısı ve bunlara bağlı olarak hayvanlar ve insanlar üzerinde meydana getirdiği toksik etkiler nedeniyle PFOA, son yıllarda bilimsel ve düzenleyici kurumlar tarafından dikkatle değerlendirilen bir bileşik olarak tanımlanmaktadır.

Bebekler, gebeler ve yaşlılar gibi riskli grupların da PFOA ile sürekli temas halinde olduğu göz önünde bulundurulduğunda, PFOA'nın toksik etkilerinin belirlenmesi ve toksisite mekanizmalarının aydınlatılması konularında daha fazla çalışmaya gerek olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Steenland, K. et al. *Environ. Health Perspect* 118: 1100–1108, 2010.
2. Lindstrom, A.B. et al. *Environ Sci Technol*. 45: 7954–61, 2011.
3. Lau, C. et al. *Toxicol Sci*. 99: 66–94, 2007.
4. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>. [Erişim tarihi: 16.09.2012]
5. Post, G.B. et al. *Environ Res*. 116: 93–117, 2012.
6. Domingo, J.L. *Environ Int*. 40: 187–95, 2012.
7. Shoenib, M. et al. *Environ Sci Technol*. 45: 7999–8005, 2011.
8. Fraser, A.J. et al. *Environ Sci Technol*. 46: 1209–15, 2012.
9. Sinclair, E. et al. *Environ Sci Technol*. 41: 1180–5, 2007.
10. Vanden Heuvel, J.P. et al. *J. Biochem. Toxicol*. 6: 83–92, 1991.
11. Kemper, R.A. et al. *Toxicologist*. 72: 148, 2003.
12. Hundley, S.G. et al. *Drug Chem. Toxicol*. 29: 137–145, 2006.

13. Han, H. et al. 16: 775–781, 2003.
14. Kudo, N. et al. *J. Toxicol Sci*. 28: 49–57, 2003.
15. Johnson, J.D. et al. *Fundam Appl Toxicol*. 4: 972–6, 1984.
16. Olsen, G.W. et al. *Environ. Health Perspect*. 115: 1298–305, 2007.
17. Elcombe, C.R. et al. *Arch. Toxicol*. 84: 787–798, 2010.
18. Klaunig, J.E. et al. *Reprod Toxicol*. 33: 410–8, 2012.
19. Peters, J.M. et al. 24: 1601–1609, 2011.
20. Benninghoff, A.D. et al. *Toxicol. Sci*. 120: 42–58, 2011.
21. Tilton, S.C. et al. *Environ Health Perspect*. 116(8): 1047–55, 2008.
22. DeWitt, J. C. et al. *Crit Rev Toxicol*. 39: 76–94, 2009.
23. Abbott, B.D. et al. *Toxicol. Sci*. 98: 571–581, 2007.
24. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/653.pdf> [Erişim tarihi: 12.11.2012]
25. Lau, C. et al. *Toxicol Appl Pharmacol*. 198: 231–41, 2004.
26. Butenhoff, J. et al. *Toxicol Sci*. 69: 244–257, 2002.
27. Benninghoff, E. *Arch Toxicol*. 86: 1349–67, 2012.
28. Johansson, N. et al. *Toxicol. Sci*. 108: 412–418, 2009.
29. DeWitt, J.C. et al. *Toxicol Pathol*. 40: 300–11, 2012.
30. Lundin, J.I. et al. *Epidemiology*. 20: 921–8, 2009.
31. Leonard, R.C. DuPont. USEPA. AR226-1307-6, 2003.
32. <http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Probable Link C8 Cancer16April2012.pdf> [Erişim tarihi: 12.11.2012]
33. <http://www.epa.gov/oppt/pfoa/pubs/pfoarisk.html> [Erişim tarihi: 17.09.2012]
34. http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/brept/brept0809/brept0809_IMO.pdf [Erişim tarihi: 30.11.2012]
35. Sakr, C. J. et al. *J. Occup. Environ. Med*. 49: 1086–1096, 2007.
36. Nelson, J. W. et al. *Environ. Health Perspect*. 118: 197–202, 2010.
37. Costa, G. et al. *J. Occup. Environ. Med*. 51: 364–72, 2009.
38. Melzer, D. et al. *Environ. Health Perspect*. 118: 686–692, 2010.
39. Joensen, U. N. et al. *Environ. Health Perspect*. 117: 923–927, 2009.
40. Apelberg, B. J. et al. *Environ. Health Perspect*. 115: 1670–1676, 2007.
41. Fei, C. et al. *Environ. Health Perspect*. 115: 1677–1682, 2007.
42. Halldorsson, T.I. et al. *Environ Health Perspect*. 120: 668–73, 2012.
43. Holtkamp, W. *Environ Health Perspect*. 120: a62–a68, 2012.
44. Fletcher, T. et al. http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Status_Report_C8_and_Immune_markers_March2009.pdf [Erişim tarihi: 18.11.2012]
45. Grandjean, P. et al. *JAMA*. 307: 391–7, 2012.
46. Hoffman, K. et al. *Environ. Health Perspect*. 118: 1762–1767, 2010.
47. Stein, C.R. et al. *Environ. Health. Perspect*. 119: 1466–1471, 2011.
48. Fei, C. et al. *Environ. Health Perspect*. 119: 573–578, 2011.

GÜNCEL

Göz Yaşartıcı Gazlar ve Toksik Etkileri

Hilmi ORHAN | Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji AD, Bornova, İzmir
Pınar ERKEKOĞLU | Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji AD., Sıhhiye, Ankara
Ela KADIOĞLU | Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji AD., Etiler, Ankara

Özet

Günümüzde şiddete dönüşen ya da şiddete dönüşme olasılığı bulunan kitlesel eylemlerin ya da terör olaylarının bastırılmasında ve kontrol altına alınmasında uygulanan güvenlik önlemlerinden birisi “göz yaşartıcı gaz” olarak adlandırılan maddelerin kullanımıdır. Göz yaşartıcı maddeler iritan özellikleri nedeniyle püskürtme ya da gaz bombası şeklinde uygulandıklarında çok kısa sürede solunum yolları ve gözlerde yakıcı etkiye neden olarak soluk almayı güçleştiren, aşırı gözyaşı oluşturan ve bu etkileriyle bireyi saf dışı bırakmaya yarayan kimyasal maddelerdir.

Başta o-klorobenzilidenmalononitril (CS) ve son yıllarda ülkemizde de yaygınlaşan biber gazı (OC; oleoresin capsaicin) olmak üzere dibenzoksazepin (CR) ve fenasetil klorür (CN) sık kullanılır. Göz yaşartıcı ajanlar savaşlar dışında sivil olaylarda ilk kez 1912’de Paris’te kullanılmışlardır. Bu maddelerin kullanım amaçlarının da temelini oluşturan ani ve aşırı iritan etkileri, sağlık üzerinde uzun vadede olumsuz etkileri olabileceği konusunda endişe ve tartışmalar yol açmaktadır. Bu endişeler, kanser olasılığını da içermektedir. Göz yaşartıcı maddeler genellikle bir organik çözücü içerisinde çözünmüş olarak ya da süspansiyon halinde uygulanmaktadır. Dolayısıyla

insanlar üzerinde kullanılmaları sonucu ortaya çıkabilecek toksik etkilerde kullanılan organik çözücünün katkısı söz konusudur. Bu derleme yazısında bir medya kuruluşu tarafından Türk Toksikoloji Derneği’nden göz yaşartıcı ajanların toksik etkilerine ilişkin talep edilen görüş sonrasında konu daha kapsamlı bir biçimde ele alınmış, güncel olarak en çok kullanılan göz yaşartıcı maddelerin tarihçeleri, kimyasal yapıları ve özellikleri, akut ve kronik toksik etkileri konusunda literatürdeki kayda değer çalışmalar özetlenerek tartışılmıştır.

1. GİRİŞ

1.1. Tarihçeleri, Tipleri, Etki Mekanizmaları

Göz yaşartıcı gazlar "lakrimatör ajan" veya "lakrimatör" olarak da adlandırılan ve gözlerde korneal sinirleri uyarak kızarıklık, acı, gözyaşında aşırı artış, görmede bulanıklık, fotofobi, korneal ülserasyon, geçici körlük, göz kapaklarında kramplara ve blefarospazm olarak adlandırılan istemsiz kasılmalara neden olarak gözleri açık tutmayı zorlaştıran ajanlardır (1,2). Göz dışında burun, ağız içi ve solunum yollarının tüm diğer mukoz membranlarını da tahriş ederek burun akması, öksürük ve solumada güçlüğü yol açarlar (3). Bu reaksiyonlar doza bağlıdır ve maruz kalma ortadan kalkınca düzelir (4). Sık kullanılan bu ajanların kimyasal yapıları Şekil 1'de görülmektedir.

biber gazı da diğer göz yaşartıcı ajanlar gibi göz, deri ve bronşlarda dozla birlikte şiddetlenen iritan etkiye yol açar (4).

Günümüze kadar elde edilen toksikolojik ve klinik veriler, ölüm tehlikesi ve geri dönüşsüz etkiler açısından bu bileşiklerin güvenlik aralığının (margin of safety) geniş olduğunu göstermektedir. Bu bileşiklere açık havada maruz kalma sonucunda sağlıklı bireylerde kronik toksisiteye neden olduğuna dair herhangi bir veri yoktur (6) Etki mekanizmaları enzimlerin sülfhidril gruplarıyla etkileşmelerinden kaynaklanır. Dolayısıyla göz, burun ve ağız içinde duyu sinirlerinde iyon kanalı olarak görev yapan ve mekanik, termal ve ağrı ile bağlantılı enflamasyon sinyallerinde rol alan TRPA1 proteini ile etkileşirler (7). Sık kullanılan göz yaşartıcı gazlar arasında biber gazı, CS, CR,

güçleri tarafından 1958'de kullanılmıştır. 1970'lerde çeşitli ülkelerde isyan ve kargaşayı bastırmak için yaygın olarak etilbromoasetat kullanılmıştır (9). Son yıllarda ülkemizde ve ABD'de en yaygın kullanılan göz yaşartıcı ajan biber gazıdır. ABD'de kırsal alanda ayı saldırılarını önlemek için de biber gazı kullanılmaktadır. Göz yaşartıcı ajanlar görüldüğü gibi kitlesel olayları bastırmak dışında kişisel koruma ve kimyasal silah olarak da 19. yüzyıldan bu yana kullanılmaktadırlar.

1.2. o-Klorobenzilidenmalononitril (CS)

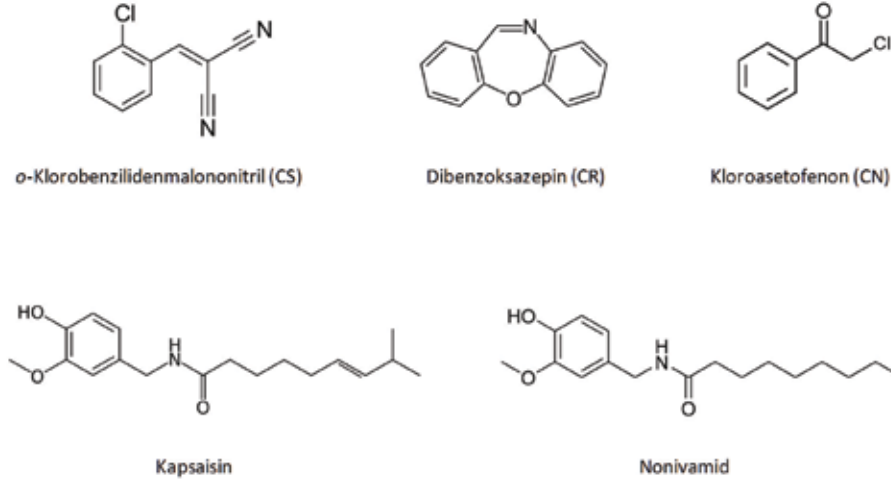
Bu ajan adını, 1928 yılında maddeyi ABD'de ilk kez sentezleyen kişiler olan Corson ve Stoughton'ın soyadlarının baş harflerinden alır (10 http://en.wikipedia.org/wiki/Digital_object_identifier). Yunanistan'da son yaşanan olayda polisin kullandığı göz yaşartıcı gazlardan birinin de CS olduğu iddia edilmektedir ve bu nedenle son aylarda basında sıkça yer almaktadır (11).

Ayıklanma veya isyan gibi durumlara karşı sıklıkla kullanılan bir gazdır. Göz yaşartıcı etkisi molekülden salınan klor atomlarının göz ve mukoz membranlardaki nemle reaksiyona girerek hidroklorik aside dönüşmesine bağlı olarak ortaya çıkar. "Gaz" olarak adlandırılmasına karşın oda ısısında katı toz haldedir. Organik bir çözücü içinde çözelti, mikropartikül veya aerosol haline getirilerek kullanıma hazırlanır. Püskürtülmesi esnasında damlacık büyüklüğünün toksisitesi ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir. Ayrıca maruz kalma süresi ve maruz kalan kişide daha önceden var olan hastalıkların da toksisiteyi etkileyen önemli faktörler olduğu bildirilmektedir (12).

1.2.1. Akut Toksisitesi

Toksik özellikleri ile ilgili literatürde az sayıda veri vardır. Diğer tüm lakrimatör ajanlar gibi CS'nin ana toksik etkisi göz üzerinedir. CS mukoz membranlardaki nem ile reaksiyona girerek göz, burun, ağız, deri ve solunum kanalında yanma ve irritasyona neden olur. Tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda CS'nin tavşan gözüne topikal uygulanmasıyla konjonktivit görülmüş, ancak kornea hasarı belirlenmemiştir. Hayvan çalışmaları CS'nin göz üzerine zararlı etkilerinin CN'den az olduğunu göstermektedir (13). İnsan gözünün CN çözeltisine nazaran aerosol formuna daha hassas olduğu bildirilmiştir (14). Aerosol formunda CS'ye maruz kalan sıçan ve köpeklerin akciğerlerinde ödem, hemoraji ve ateletazi (akciğerin sönmesi) gözlenmiştir. Sıçanlardan alınan akciğer lavajlarında β -glukuronidaz düzeylerinin yüksek olduğu ve bunun da pulmoner sistemde lizozomal aktivitenin artmasının bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (15).

CS, lakrimasyon ve kısa süreli konjonktivit



Şekil 1. Sık kullanılan göz yaşartıcı ajanların kimyasal yapıları. Kapsaisin biber gazının aktif bileşenidir, nonivamid ise acı biberde doğal olarak bulunmasına karşın çoğunlukla sentetik olarak elde edilir.

Yüksek konsantrasyonlarda kusmaya neden olabilmektedirler. Ciddi sistemik toksik etkileri azdır ve bu etkiler ancak kapalı alanlarda ve çok yüksek konsantrasyonlarda kullanıldıklarında, özellikle de CN bileşiği ile ortaya çıkmaktadır, dolayısıyla içlerinde en toksik olanı CN'dir. Bu koşullarda kornea epitelinde hasar ve konjonktivada ödeme neden olduğu bildirilmektedir (5). CS, CN'ye göre bireyi etkisizleştirmede 10 kat daha etkilidir, buna karşın sistemik toksisitesi daha düşüktür. CR ise en etkili ve en stabil bileşik olmasının yanında sistemik toksisitesi en az olanıdır, ayrıca bu bileşiğin kontaminasyon bölgesinden uzaklaştırılması diğerlerine göre daha kolaydır. Biber gazı tamamen doğal kaynaklardan, acı biberden elde edildiği için toksik etkilerinin de az olacağı kanısıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak

CN, bromobenzilsiyani (CA), nonivamid, bromoaseton, syn-propanotiyal-S-oksit ve ksililbromür yer almaktadır. İlk olarak pikrik asit ve kalsiyum hipoklorür kullanılarak kloropikrin (PS) sentezlenmiş ve I. Dünya Savaşı'nda kimyasal savaş ajanı olarak klor ve fosgen gazı gibi diğer bazı lakrimatörlerin yanı sıra kullanılmıştır (4). Bu savaşta kullanılan diğer ajanlar etilbromoasetat (Ağustos 1914), kloroaseton (Kasım 1914) ve ksililbromür, ksilenbromür ve benzilbromür karışımlarıdır (Ocak 1915). CA I. Dünya Savaşı'nın sonlarına doğru hem Fransız, hem de Amerikalılar tarafından Alman Ordusu'na karşı kullanılmış ve çok etkili olmuştur. ABD, CN'yi yüksek miktarlarda üreterek hem I., hem de II. Dünya Savaşı'nda kullanmıştır. Göz yaşartıcı ajanlar sivil gösterilerde ise ilk kez 1912'de Paris'de çıkan olayları bastırmak için kullanılmışlardır ve kullanılan ajanın etilbromoasetat olduğu iddia edilmektedir.

1950'lerde CN, gözlerde ciddi ve kalıcı olabilen yan etkileri nedeniyle yerini CS'ye bırakmıştır (8). CS, ilk olarak İngiliz güvenlik

dışında hafif keratit, dezoriyantasyon, laringospazm ve yüksek dozlarda kusmaya ve neden olur (16,17). Bu etkilerin yanı sıra püskürtülmesi esnasında çözücüsü olarak kullanılan diklorometana soluma yoluyla yüksek konsantrasyonlarda maruz kalma sonucu sersemlik, baş dönmesi, konfüzyon, nefes alma, yürüme ve konuşmada güçlük, paraliz, tutarık ve koma gibi belirtiler bildirilmiştir (18).

Akut akciğer hasarına neden olduğuna dair az sayıda olgu raporu bulunmaktadır. Ancak astımlı kişilerde daha ciddi sağlık sorunlarının ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. CS'nin doğrudan hepatik hasar yapma potansiyelinin olup olmadığı henüz tam bilinmemektedir; ancak yüksek dozda maruz kalma sonucu sarılık, kimyasal hepatit ve hipereozinofili oluşturduğu bir olgu raporunda bildirilmiştir. CS'nin ayrıca kalp üzerine de istenmeyen etkilerinin olduğu öne sürülmektedir (3). CS'nin toksik etkilerini önlemede "diphoterin" gibi şelatör bileşiklerden yararlanılabileceği bildirilmiştir (19).

1.2.2. Kronik Toksisitesi

Göz yaşartıcı gazların kronik etkilerine dair literatürde az sayıda veri bulunmaktadır. İnhalasyon yoluyla tekrarlayan maruz kalma sonucu CS'nin sıçanlarda hiperaktivite, agresif davranışlar ve yüksek dozlarda ölüme neden olduğu bildirilmiştir (20). Diğer taraftan, bugüne kadar CS uygulanmış hayvanlarda kanser oluşumu gözlenmemiştir.

1.3. Dibenzoksazepin (CR)

Bu lakrimatör ajan ilk kez 1962'de sentezlenmiş ve İngiliz Savunma Bakanlığı tarafından kullanımı onaylanmıştır (21). CR soluk renkli, kristal yapılı ve biber kokulu bir katıdır. Suda çözünürlüğü azdır, genelde süspansiyon formunda mikropartikül olarak kullanılır ve süspansiyonunda sıvı olarak propilen glikol kullanılmaktadır. CR potent bir duyu iritanıdır ve etkisi CS'ye göre 6-10 kat daha fazladır. Antipsikotik bir ilaç olan loksapin süksinatın ana sentez maddesidir. Etkisini "Giriş" bölümünde de bahsedilen TRPA1 iyon kanalı yoluyla gerçekleştirir (22).

1.3.1. Akut Toksisitesi

Akut temasta gözlerde aşırı yaşarma ve ağrısı, kızarma, göz kapaklarında ödem, blefarospazm, geçici körlük, mukoz membranlarda iritasyon, burun akması, boğazda yanma/acıma, aşırı salivasyon, öksürme, nefes darlığı ve paniğe neden olur. Uygulandığı kişiyi çok hızlı bir şekilde etkisizleştirir (23).

Tavşanlarda yapılan deneylerde %5'lik çözeltisinin orta derecede konjonktivite neden olduğu bildirilmiştir; ancak histopatolojik incelemelerde kornea veya göz kapaklarında herhangi bir patolojiye

rastlanmamıştır (24). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda yüksek doz CR maruziyetinin akciğerlerde hafif konjesyon, hemoraji ve amfizeme yol açtığı ve elektron-mikroskopik incelemede hücre organellerinde şişme ve epitelde kalınlaşma gözlenmiştir. Seyreltik CR çözeltilerinin kardiyovasküler sistemi de etkilediği, bu etkinin kalbin sempatomimetik olarak uyarımına bağlı olduğu belirtilmiştir. Çok yüksek dozlarda ölüme yol açtığı bildirilmiştir, ölüm pulmoner ödem ve asfiksasyon sonucu gerçekleşir (25).

1.3.2. Kronik Toksisitesi

Kronik toksisitesine dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Tekrarlayan doz toksisitesinin araştırıldığı çalışmalarda CR farelere dermal uygulandığında önemli bir dermal veya sistemik etki göstermediği, ancak karaciğerde yağ infiltrasyonunun arttığı, ancak bunun çözücü olarak kullanılan asetona bağlı olduğu bildirilmiştir (26).

1.4. Fenasetil Klorür (CN)

Fenasetil klorür (kloroasetofenon, 2-kloro-1-feniletanon, fenilklorometilketon), asetofenon bileşiğinin selenyum oksiklorür ile klorlanması sonucu ilk kez 1871 yılında sentezlenen beyaz-gri renkli, kristal katı formda bir bileşiktir. I. Dünya savaşı sonrasında kullanılmaya başlanmıştır. Pratik olarak suda çözünmez, alkol, eter ve benzende tam olarak çözünür. Ancak sistemik toksik etkilerinin diğer göz yaşartıcı bileşiklere göre yüksek olması nedeniyle kullanımı daha azdır (4).

1.4.1. Akut Toksisitesi

Oral LD50 değerleri, sıçanda 50 mg/kg, tavşanda 118 mg/kg ve kobayda 158 mg/kg'dir. LC50 değerleri ise farede 18200 ppm; sıçanda 3700 ppm, tavşanda 5840 ppm ve kobayda 3500 ppm'dir (27).

CN'nin en önemli toksik etkisi solunum sistemi üzerine olan iritan etkisidir. Solunum sisteminin iritasyonu sonucunda öksürme, hapsirme, sekresyonlarda artış, nazal konjestiyon ve asfeksi görülür. CN aerosol maruziyetinin ardından ölen deney hayvanlarındaki patolojik bulgular pulmoner konjestiyon, trakeit, amfizem, bronşit ve bronkopnömonidir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, 1 saat boyunca 60 ppm dozda tek bir maruz kalma sonucunda akciğerlerde nekroz, bronş epitelinde işlev kaybı ve solunum yollarında ödem gözlenmiştir. Bu etkilerin maruziyetten sonraki 30. günde de devam ettiği bildirilmiştir (28). Başka bir çalışmada da yine 1 saat boyunca CN'ye subletal dozda soluma yoluyla maruz kalan sıçanlarda, total akciğer fosfolipid ve sifingomiyelin miktarında azalma ve akciğerde histomorfolojik dejenerasyonlar gözlenmiştir (29).

CN doğrudan mukoz membranlara etki ederek göz, solunum yolları ve deri toksisitesine neden olur. Bunun sonucunda gözlerde, burunda, soluk borusunda ve akciğerde iritasyon, yanma ve ağrı gözlenir. Yüksek konsantrasyonlarda korneal ve konjonktival ödem, erozyon, ülserleşme ve fokal kanamaya neden olabilir (4).

CN potent bir iritan olarak, CR ve CS'ye göre gözlerde daha ciddi etkilere neden olur, korozyonla kalıcı hasar oluşturur. CN'nin oküler etkileri, gazı uygulamış 22 polis memurunda yapılan bir çalışmada araştırılmış ve bu bireylerde konjonktivit, göz kapağı kaslarında spazm ve ortadan ciddiye doğru değişen solunum bozuklukları belirlenmiştir. Bu etkilerin 5-10 dk. içinde geçmeye başladığı, 30-60 dk. sonra ise tamamen kaybolduğu gözlenmiştir (30).

CN'nin dermal toksisitesi, primer iritasyon ve alerjik kontakt dermatit şeklindedir. Yüksek konsantrasyonlarda deride yanıklar ve kabarmalar, ödem ve eritem gözlenmektedir. Güçlü bir deri iritanıdır ve CS veya CR ile kıyaslandığında dermal toksik etkisi daha şiddetlidir (31).

1.4.2. Kronik Toksisitesi

CN'nin tekrarlayan dozlardaki toksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada 10 gün boyunca günde 15 dk. 87.6 mg/m³ dozda CN'ye maruz kalan farelerde akciğer, karaciğer ve böbreklerde ağırlık kaybı ve histolojik değişimler gözlenmiştir. Biyokimyasal parametrelerde de değişiklikler gözlenmiş, özellikle kan glukoz seviyesinin arttığı, malondialdehit ve asit fosfataz seviyeleri artarken glutatyonun azaldığı belirlenmiştir (32).

CN'nin kronik toksisitesi ile ilgili en kapsamlı çalışma, Amerikan Ulusal Toksikoloji Programı'nın (NTP) 1990 yılındaki raporudur (33). Bu rapora göre farelerde CN'ye 2 yıla kadar maruz kalma sonucunda Kardeş Kromatid Değişimi (SCE) testinde herhangi bir sitogenetik etkiye rastlanmamış, ancak kromozomal aberasyon sıklığında anlamlı olmasa da bir artış gözlenmiştir. S. typhimurium suşlarında herhangi bir mutajenik aktiviteye rastlanmamıştır. Literatürde CN'nin kronik toksisitesi ile ilgili herhangi başka bir bilgiye rastlanmamaktadır.

1.5. Biber Gazı (Oleoresin of capsicum; OC)

Biber gazı ya da diğer adıyla oleoresin capsicum gazı (OC), diğer göz yaşartıcı ajanlar gibi kitlesel olaylarda kontrolü sağlamak amacıyla, bireyleri saf dışı bırakmak için kullanılır. İlk kez ABD'de FBI tarafından 1973 yılında kullanılmış, 1980'lerden sonra kullanımı artmıştır. Biber gazı içerisindeki aktif madde capsicum türü biberden elde edilir ve kapsaisinoidler olarak adlandırılan

ve en önemlisi kapsaisin olan bir seri yağda çözünen fenolik bileşikten oluşur. Kapsaisin, acı biber türlerinin asıl iritan etkisinden sorumlu bileşiktir. Bunun yanında oleoresin capsicum'un fenolik bileşikleri dışında asit ve ester türevleri gibi diğer bileşikler de iritan özellik gösterir (34-36).

1.5.1. Akut Toksisitesi

Biber gazı diğer göz yaşırtıcı bileşiklerden farklı olarak inhale edilir edilmez solunum yolunda gelişen ani bir inflamasyon sonucunda kısa ve kesik solunuma neden olur (37). Biber gazı sprey formunda kullanıldığında gözlerde ani ve aşırı yaşarma, konjonktival inflamasyon, kızarıklık, şiddetli yanma ve acı, göz kapaklarında spazm ve istemsiz kapanma (blefarospazm) meydana gelir. Bu etkilerin maruziyetin kesilmesi ile beraber kaybolduğu bilinmektedir ancak göz kırpmaya refleksinin maruziyetten sonra 5. günde de devam ettiğine dair bulgular vardır (38,39). Biber gazı maruziyeti sonucunda nazal iritasyon, şiddetli öksürük, hapsirme ve solunum yetmezliği gibi semptomlar da gelişir. Bunlara ek olarak deride yanma, nöromotor disfonksiyon (motor kontrolün kaybı) görülür. Kapsaisinin akut etkileri genellikle pulmoner sistem üzerinedir, bronkospazm, pulmoner ödem ve solunumun geçici durması gözlenir. Bu etkilerin yanında akut maruziyet sonucunda hipertansif kriz ve hipotermiye neden olabilir. Yüksek dozlarda ciddi solunum ve kardiyovasküler etkilerin yanı sıra sinir sisteminde kalıcı hasara yol açabilir (4). Biber gazı kullanımından sonra ABD'de çeşitli ölüm olguları rapor edilmiştir, ancak yapılan araştırmalar bu ölümlerin başka faktörlere bağlı olduğunu göstermiştir. 32 vakadan sadece birinde, astım hastası bir suçlunun ölümünde biber gazının etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (34). Ülkemizde de son birkaç yıl içinde gösterilerde biber gazı uygulaması sonrasında astım hastası iki gösterici hayatını kaybetmiş ve bu ölümler konusunda Adli Tıp Kurumu (ATK) ile meslek örgütü olan Türk Tabipler Birliği fikir ayrılığına düşmüştür (35), ATK ölümlerin farklı nedenlerden kaynaklandığını açıklarken TTB tarafından ölümler biber gazına bağlanmıştır.

Kapsaisinin akut toksik etkilerini, salınımına neden olduğu biyoaktif bileşikler (nörokinin A, kalsitonin-gen peptidi gibi) yoluyla gösterdiği düşünülmektedir. Bu bileşikler solunum mukozasındaki nöronların fizyolojisini değiştirmekte ve yine mukozada inflamasyon sonucunda yukarıda belirtilen solunum ile ilgili semptomlara neden olmaktadır (36).

1.5.2. Kronik Toksisitesi

Kapsaisinin tekrarlayan dozlardaki etkileri araştırılmış ve çeşitli organlarda patolojik değişikliklere neden olduğu

gözlenmiştir. Ancak bu çalışmalarda hayvanlar saf kapsaisine oral yoldan maruz bırakıldıklarından dolayı insanlarda bütün karışım içeriğinin püskürtülmesi yoluyla ortaya çıkacak etkiler için tam bir model olmamaktadır.

Kapsaisin vücutta bazı alkileyiçi metabolitlerine dönüştüğü için mutajenik ve karsinojenik etkisi de araştırma konusu olmuştur, ancak 2004 yılında yapılan bir çalışmada saf kapsaisinin Ames testi, kromozomal aberasyon ve mikroçekirdek testlerinde mutajenik veya genotoksik etkisi gözlenmemiştir (37). Bu nedenlerle biber gazının uzun süreli sağlık etkilerinin ihmal edilebilir olduğu düşünülmektedir. Buna karşın bronkokonstrüksiyona neden olduğu için kronik obsrütif akciğer hastalığı veya astımı olanlarda hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir (36).

1.6. Kullanılan Çözücülere bağlı Toksik etkiler

1.6.1. Diklorometan (DCM, metilen klorür)

Diklorometan (DCM, metilen klorür) CS'nin kullanıma hazır hale getirilmesinde çözücü olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle göz yaşırtıcı ajan olarak CS'nin neden olacağı toksik etkiler yanında DCM'in katkısı göz ardı edilmemelidir. 349 mm Hg gibi yüksek bir buhar basıncı ve 39.6 °C kaynama noktası ile çok uçucu olan bu çözücü, püskürtüldüğünde kolayca buharlaşır. Bu nedenle uygulandığı kişi tarafından soluma yoluyla da alınabilmektedir.

DCM otorite kuruluşlar tarafından Muhtemel İnsan Karsinojeni; Grup 2B (IARC) ya da İnsanda Etkisi Belirsiz Kanıtlanmış Hayvan Karsinojeni; A3 (ACGIH) olarak sınıflandırılmaktadır (37,38). Farelerde kronik maruz kalmanın karaciğer ve akciğer kanserine neden olduğu; sıçanlarda ise benign meme bezi tümörleri oluşturduğu bildirilmiştir (38). Ayrıca kronik DCM'a maruziyetinin farelerde doğum kusurlarına neden olabileceği belirtilmektedir (39). Ancak, yapılan bilimsel çalışmalar, çözücü olarak DCM kullanılan CS gazının uygulanması sonucunda uygulanan insanların soluma yoluyla maruz kalacağı DCM miktarının, deney hayvanı çalışmalarında uygulanan miktarların çok altında olduğunu göstermektedir (18).

Bilimsel araştırmalarda laboratuarlarda da yaygın kullanımı olan DCM renksiz ve uçucu bir sıvıdır. Laboratuarlarda kontrol altında kullanıldığı için sağlık açısından nispeten güvenlidir, ancak doğrudan insanların üzerine püskürtüldüğünde maruz kalınan miktar daha fazla olmaktadır. Uçucu özelliği nedeniyle, CS uygulaması sonrasında buharlaşarak soluma yoluyla maruz kalınan

konsantrasyonların araştırıldığı bir çalışmada püskürtüldükten 30 sn sonra havadaki konsantrasyonu 311-980 ppm (556 ppm geometrik ortalama) aralığında bulunmuştur (18). Ancak bu konsantrasyon, püskürtme sona erdikten sonra çok hızlı bir şekilde 10 ppm'in altına düşmektedir. Püskürtme sırasındaki konsantrasyon, Amerikan National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) kuruluşunun belirlediği "yaşam ve sağlığa anında tehlikeli" (IDLH; immediately dangerous to life or health) değeri olan 2,300 ppm'i geçmemektedir, ancak American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) tarafından belirlenen "ani değişim sınır değeri" (excursion limit) olan 250 ppm'i aşmaktadır (46). ACGIH, "Zaman Ağırlıklı Ortalama-Kısa Süreli Maruz Kalma Düzeyi" (Time Weighted Average-Short-Time Exposure Level; TWA-STEL) belirlenmemiş maddelerin havadaki konsantrasyonu, TLV-TWA (Eşik Sınır Değer-zaman ağırlıklı ortalama) değerlerinin 3 katından daha yüksekse bu maddelere maruz kalma süresinin 30 dk'yı aşmaması, 5 katından daha yüksekse hiç maruz kalınmaması gerektiğini belirtmektedir. Bu öneri, TWA-STEL değeri olmayan maddelerin yüksek konsantrasyonlarına anlık maruz kalmaların, sağlık üzerindeki olumsuz etkilerini önlemeyi amaçlamaktadır. Dolayısıyla CS kullanımında DCM'in sağlık açısından daha düşük riskli çözücülerle değiştirilmesi gerekli görünmektedir (18).

1.6.2. Trikloroetan (Metil kloroform)

1,1,1-Trikloroetan polar bir organik çözücüdür. Benzer yapıdaki bileşikler kadar toksik olmasa da santral sinir sistemi depresandır ve yüksek dozlara maruz kalındığında baş dönmesi, konfüzyon, bilinç kaybı ve ölüme dek giden bir tablo çizilebilir (47). Uzun süreli deri teması, derideki yağ tabakasını etkiler ve deri iritasyonuna neden olur. Kronik teması ile karaciğer, böbrek ve kalpte anomalilere neden olabilir. Özellikle yağ depolanması, vakuoler dejenerasyon ve sentrilobüler nekroz gibi ciddi karaciğer sorunlarına neden olduğu literatürde bildirilmektedir (48). Gebe laboratuvar hayvanları trikloroetana maruz bırakıldığında yavrularda çeşitli doğum kusurlarına rastlanmıştır (49).

1.6.3. Metil izobutil keton

Metil izobutil keton, İngiliz polisinin kullandığı CS gazının çözücüsü olarak formülasyonda yer almaktadır (50). Suda çözünürlüğü düşüktür. Endüstride yağdan arındırıcı (degrease) ajan olarak kullanıldığı için derideki yağı uzaklaştırarak deride kızarıklık, yanma, soyulma ve blister oluşumuna neden olur. Maddeye veya buharına kısa süreli maruziyet ile göz, deri

ve solunum yolunda iritasyona neden olur. Ağzından alınması durumunda ise kimyasal pnömoniye neden olur (50). Bu çözücünün kullanıldığı endüstriyel iş kollarında maddeyle çalışma önlemleri arasında yüz ve gözlerin korunması önerilmektedir, aynı çözücünün polis tarafından doğrudan insanların yüzüne püskürtülmesi ise yerinde bir nitelemeyle paradoks olarak değerlendirilmiştir (51).

2. Değerlendirme ve Sonuç

Göz yaşartıcı ajanların akut etkileri dışında kronik toksik etkilere neden olabileceğine dair endişe ve şüpheler olsa da bu olasılığı destekleyen birkaç anekdot dışında epidemiyolojik veri henüz yoktur (51-55). Bir makalede CS'nin kesinlikle zararsız olmadığı yorumu yapılmış, insan üzerindeki etkilerinin çok az bilinmesinin nedeni olarak yayınların çoğunun askeri tıp araştırmalarından çıktığı ve sonuçların kısmen "gizli" olarak sınıflandırıldığı iddia edilmiştir (56). CS'nin yüksek dozlarda solunması sonucu yaşamı tehdit edecek boyutlarda pulmoner ödem ya da solunum yolları lezyonu yapma olasılığı düşük olmasa da literatürde bu olasılığı destekleyecek çok az sayıda olgu raporu vardır (57,58).

Göz yaşartıcı ajanlara bağlı ölüm bildiren 2 çalışma, biber gazı ile ilgilidir (59,60). İlk makalede biber gazına maruz kalma sonucu ölen kişinin daha önceden bronşiti olduğu bildirilmiştir, ikinci makalede ise kaza sonucu biber gazına maruz kalan infante çok ağır akciğer hasarı oluşmuştur.

CS çözücüsü olarak kullanılan DCM, otorite kuruluşlar tarafından Muhtemel İnsan Karsinojeni (IARC) ya da İnsanda Etkisi Belirsiz olan Kanıtlanmış Hayvan Karsinojeni (ACGIH) olarak sınıflandırılmaktadır (43,44). Bu ifadelerin anlamı şudur; toksikolojide kimyasal maddelerin kansere yol açıp açmadıklarını belirleyebilmek için öncelikle deney hayvanları kontrollü bir şekilde maddeye maruz bırakılırlar. Bu deneylerden elde edilen sonuçlar yorumlanarak insanda neler olabileceği öngörülmeye çalışılır. Bir maddenin toksisitesi araştırılırken etik ve/veya vicdani nedenlerden dolayı insanlar üzerinde deney yapılamayacağı için günümüzdeki en geçerli bilimsel yol, hayvanlar üzerinde deney yapmaktır. Hayvan deneylerinin yanı sıra bu konuda çok daha belirleyici olabilecek bir başka destekleyici faktör, istem dışı bir şekilde bu maddeye maruz kalmış insan topluluklarından elde edilen verilerdir. Bu insan toplulukları bir kimyasal kaza sonucunda söz konusu maddeye maruz kalmış gruplar olabilir, ya da maddenin üretimi, işlenmesi, taşınması sırasında maruz kalması olası insan gruplarıdır. Bu kişilerde gözlenen belli

sağlık sorunları, maddeye maruz kalmamış insanlara göre anlamlı farklılık gösteriyorsa (bilimsel hesaplamalar sonucunda) kanıt olarak kabul görür ve madde bu sonuca göre sınıflandırılır.

Yapılan bilimsel çalışmalar, çözücü olarak DCM kullanılan CS gazının uygulanması sonucunda, uygulanan insanların soluma yoluyla maruz kalacağı DCM miktarının, deney hayvanı çalışmalarında uygulanan miktarların çok altında olduğunu göstermektedir (18). Ayrıca DCM'nin deney hayvanlarında belirlenen kanser yapıcı etkisi kronik maruz kalma sonucunda ortaya çıkmaktadır, yani hayvan grupları maddenin belli bir dozuna uzun süreli (hayvanın yaşam



süresinin ortalama %80'i) ve tekrarlayan bir şekilde maruz bırakılmaktadır. Ancak insanın maruz kalma koşulları, kanser gözlenen deney hayvanlarından çok farklılık gösteriyor olsa da DCM'nin kanser gibi ciddi etkisi nedeniyle doğrudan insanlara uygulanmaması gerekir.

Sonuç olarak göz yaşartıcı gazların doğrudan kendilerinin ya da içeriklerinde bulunan çözücülerin potansiyel toksik etkileri nedeniyle kullanımlarının güvenliliği ve etiği tartışmalı bir konudur. Her ne kadar kullanım amaçları şiddete yönelen ve/veya kontrolden çıkan bireyi silah kullanmadan, yani olası bir yaralanmaya ya da ölüme yol açmadan etkisizleştirmek olsa da, kısa vadeli toksik etkileri ve belirsizliğini koruyan uzun vadeli toksik etki olasılıkları nedeniyle göz yaşartıcı ajan kullanımı çok nazik bir konudur. Alternatif olarak basınçlı su püskürtme gibi yöntemlere öncelik verilmesi önerileri medyada sık sık yer almaktadır. Kullanımı kaçınılmaz olan durumlar için öncelikle göz yaşartıcı ajan formülasyonunda bulunan DCM gibi kanserojen potansiyeli olan çözücüler nispeten daha düşük riskli çözücülerle yer değiştirmeli, formülasyonların safsızlık içermemesi sağlanmalı ve bir makalede önerildiği üzere ürünlerin beklenti dışı aşırı korozif bir etkiye yol açıp açmadıkları, kullanımdan önce test edilmelidir (61). Ayrıca bu ajanları kullanacak emniyet güçlerine göz yaşartıcı ajanların zararlı etkileri, kuralına uygun kullanım şekli ve kullanım miktarı konusunda eğitim verilmelidir.

Son olarak asıl belirleyici olabilecek retrospektif ya da prospektif çalışma ölçütlerine uygun kohort arayışları sürmeli ve epidemiyolojik açıdan daha fazla veri

sağlanmasına çalışılmalıdır.

3. Kaynaklar

1. Zollman et al., *Ophthalmology* 2000;107:2186-9.
2. Fraunfelder, *BMJ* 2000;320:458e9.
3. Hill et al., *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:234-40.
4. Olajos & Salem, *J. Appl. Toxicol.* 2001;21:355-91.
5. <http://www.osha.gov/SLTC/healthguidelines/a-chloroacetophenone/recognition.html>.
6. Blain, *Toxicol Rev.* 2003;22(2):103-10.
7. Bröne et al., *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;231:150-6.
8. Franke, 1967, *Manual of Military Chemistry*, Volume 1.
9. Royer & Gainet. *Bull Soc. Ophthalmol. Fr.* 1973; 73: 1165-9.
10. Corson & Stoughton. *J Am Chem Soc.* 1928;50: 2825-37.
11. HURRIYET ARŞİV. <http://hursiv.hurriyet.com.tr/goster/haber.aspx?id=22218507& tarih=2012-12-24>.
12. Sivathanas, *Emerg Med J.* 2010;27:881-2.
13. Gaskins et al., *Arch. Environ. Health.* 1972; 24: 449-54.
14. Ballantyne & Swanston. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1973; 32: 266-77.
15. Cucinell et al., *Fed. Proc.* 1971; 30: 86-91.
16. Blain. *Toxicol Rev* 2003;22:103e10.
17. Laibson & O'conor *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1970;74:811e19.
18. Park et al., *Saf Health Work.* 2010;1:98-101.
19. Hall et al., *Vet Hum Toxicol* 2002;44:228e31.
20. Arsenal, Summary Report: The Toxicology of CN, CS, and DM., 1965.
21. Higginbo & Suschitzky. *J. Chem. Soc.* 1962; 2367-2370.
22. Gijzen et al. *J Med Chem* 53: 7011-20.
23. Blain. *Toxicol Rev.* 2003;22:103-10.
24. Rengstorff et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1975; 34: 45-8.
25. Pattle et al. *Funct Dev Morphol.* 1993;3:181-4.
26. Marrs et al. *Toxicol Lett.* 1982;13: 259-65.
27. National Library of Medicine (NLM) Hazardous substances data bank: alpha-Chloroacetophenone. Bethesda, 1995.
28. Pant & Kumar. *Funct Dev Morphol.* 1993;3:181-4.
29. Kumar et al., *Hum Exp Toxicol.* 1995;14:404-9.
30. Lee et al. *J Am Optom Assoc.* 1996;67:548-60.
31. Holland & White. *Br J Dermatol.* 1972; 86: 150-4.
32. Kumar et al. *J Appl Toxicol.* 1994;14:411-6.
33. National Toxicology Program (NTP). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1990;379:1-191.
34. Smith & Greaves. *J Trauma* 2002;52:595-600.
35. Smith & Stopford. *N C Med J* 1999;60: 268-74.
36. Busker & van Helden. *Am J Forensic Med Pathol* 1998;19:309-16.
37. Midgren et al. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146: 347-51.
38. Buck & Burks. *Pharmacol. Rev.* 1986;38: 179-226.
39. Vesaluoma et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2138-47.
40. NTVMSNBC. Internet adresi: <http://www.ntvmsnbc.com/id/25322901/>.
41. Lundberg & Saria. *Acta Physiol Scand* 1982;115:521-23.
42. Proudlock et al. *Environ Mol Mutagen.* 2004;44:441-7.
43. International Agency for the Research on Cancer (IARC). 2010. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthgr02b.php>.
44. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices, 2010.
45. Schwetz et al. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1975;32:84-96.
46. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 2010. Internet Adresi: <http://www.cdc.gov/niosh/idlh/intrid4.html>.
47. Verschuuren & de Rooij. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1990;11:90-9.
48. Hodgson et al. *Arch Intern Med.* 1989;149:1793-8.
49. International Agency for the Research on Cancer (IARC). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1999;71 Pt 2:881-903.
50. Gray et al. *BMC.* 2000;321:46.
51. Anderson et al. *Hum Exp Toxicol.* 1996;15:461-5.
52. Breakell & Bodiwala. *J Accid Emerg Med.* 1998;15:56-7.
53. Fuchs & in der Wiesche. *Z Hautkr.* 1990;65:288-92, 295.
54. Himsworth & Committee, Command 4775. London, England: Her Majesty's Stationery Office, 1971.
55. Hu et al. *JAMA.* 1989 4;262:660-3.
56. Schindell et al. *Gesundheitswesen* 1993;55:372e5.
57. Krapf & Thalmann, *Schweiz Med Wochenschr.* 1981;111:2056-60.
58. Park & Giammona. *Am J Dis Child.* 1972;123:245-6.
59. Steffee et al. *Am J Forensic Med Pathol.* 1995;16:185-92.
60. Billmire et al. *Pediatrics.* 1996;98:961-3.
61. Holopainen et al. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003;186:155-6

Bilimsel Etkinliklerin Ardından EUROTOX 2012

Özge CEMİLOĞLU ÜLKER | Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji AD., Tandoğan, Ankara



Avrupa Toksikologlar ve Toksikoloji Dernekleri Federasyonu (EUROTOX) 'un 48. kongresi "Safety science serving society" teması çerçevesinde 17-20 Haziran 2012 tarihleri arasında İsveç'in başkenti Stockholm'de Waterfront Kongre Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Kongrenin ilk günü "Epigenetics for toxicologists", "Chemical safety assessment for the REACH 2013 registration deadline; what have we learnt from registrations submitted in 2010?", "Risk assessment of combined exposures to multiple chemicals", "New challenges in modelling human exposure to chemicals", "Chemical hazard assessment: from theory to practice", "Risk assessment of immunotoxicity for chemicals" konu başlıklı sürekli eğitim kursları düzenlendi.

Bu sene öğrenciler ve genç araştırmacılar için kongrenin öğlen yemeği saatlerinde özel bir aktiviteye yer verildi. "Guru lunches" olarak adlandırılan bu aktivitede genç araştırmacılar alanlarında başarılı bilim insanları ile öğlen saatinde bir araya gelerek birebir iletişim kurma, araştırma konuları hakkında merak ettikleri soruları sorma, görüş alışverişinde bulunma ve tartışma fırsatı yakaladılar.

Kongrede sempozyumlar, sözlü sunumlar, konferanslar, workshoplar, tartışma platformları, poster sunumları, yuvarlak masa tartışmaları düzenlendi. Kongre teması çerçevesinde toplumlarda kimyasal güvenliğine dikkatin artmasının göz önünde bulundurularak hazırlanmış olan bilimsel program, en yeni bilimsel araştırmaların ve düzenleyici mekanizmalardaki gelişmelerin

sunulduğu geniş kapsamlı bir içeriğe sahip olması nedeni ile oldukça faydalıydı.

Kongrenin "Role of immunosurveillance in chemical carcinogenesis" sempozyumunda oturum başkanı olarak yer alan EUROTOX Executive Committee üyesi, EUROTOX Education SubCommittee başkanı ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nurşen Başaran tarafından "Oncogenic stress and immune activation" başlıklı bir sunum yapıldı.

Kongrede ayrıca "Toxicological significance of pharmacogenomics in cancer treatment" sempozyumunda oturum başkanı olarak yer alan IUTOX Yönetim Kurulu üyesi, EUROTOX Registration SubCommittee başkanı ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mümtaz İşcan "Drug/Xenobiotic metabolizing enzyme polymorphisms and clinical outcome in lung cancer" başlıklı bir sunum gerçekleştirdi.

Avrupadaki toksikoloji organizasyonlarının 50. yılının gala yemeği ile kutlandığı kongre, bilimsel ve sosyal açıdan oldukça başarılı geçmiştir. Bir sonraki EUROTOX kongresi 1-4 Eylül 2013 tarihleri arasında İsviçre'nin Interlaken kentinde düzenlenecektir.

Bilimsel Etkinliklerin Ardından NANOTOX 2012

Ayşe BAŞAK ENGİN | Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji AD., Etiler, Ankara

Son yıllarda nanoteknolojide meydana gelen hızlı gelişmelerle birlikte yaygın uygulama alanı nedeniyle "nano" ürünlerin kullanımlarındaki güvenliğin değerlendirilmesi büyük önem kazanmıştır. Bu konuya dikkat çekmek amacıyla "Nanotoxicology 2012, The 6th International Conference on Nanotoxicology", 4-7 Eylül 2012 tarihleri arasında Beijing, Çin'de düzenlendi. Toplantı dünyada nanotoksikoloji konusunda yapılan en büyük kongrelerden biri olup 2010 yılında Edinburgh, UK'da ve 2008 yılında Zurich, İsviçre'de düzenlenen toplantıların devamı şeklindeydi.

Dört gün süren ve dört paralel oturumdan oluşan kongrede "Good Research Publication (Editor Forum)", "Nature Nanotechnology" ve

"Future Scientists" olmak üzere üç adet forum düzenlendi. Toplantıda altı kıtadaki 20 ülkeden 450'den fazla katılımcı ile 10 konferans, 60 davetli konuşma, 100'den fazla sözlü ve 200'den fazla poster sunumu yapıldı. Kongrenin ana konuları arasında nanotoksikoloji, nanomateriyallerin kullanımının çevre sağlığı ve güvenliği üzerine etkisi, nanotıp, farmakokinetik, partikül kinetiği, nanobiyoteknoloji, nanobiyo-yüzey etkileşimleri ve biyomateriyaller, kimyası, maruziyet senaryoları, risk değerlendirmesi, standardizasyon, nanoteknolojiye etik, legal ve sosyal yaklaşımlar yer almaktaydı. Toplantıda özellikle son zamanlarda



dünyada insan hayatını kolaylaştırmak üzere yaşamın her alanında kullanımı hızla yaygınlaşmakta olan nanoteknolojik ürünlerin potansiyel toksisitelerine ve gelişmekte olan teknoloji ile bu nanopartiküllerin toksisitelerinin değerlendirilmesindeki ilerlemeler incelendi. Diğer taraftan özellikle nanopartiküllerin güvenli kullanımları ve yeni geliştirilmekte olan etiketleme sistemi hakkında tartışmalar yapıldı. Bu sistem ile toplum algısında meydana gelebilecek etkiler değerlendirildi.

Kongre sırasında Gazi Üniversitesi, Eczacılık

Fakültesi, Toksikoloji A.B.D.'nda Prof. Dr. Benu KARAHALİL ve Doç. Dr. A. Başak ENGİN 23-26 Nisan 2014 tarihleri arasında Türkiye, Antalya'da gerçekleştirilecek olan başkanlığını Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA (Türkiye), Prof. Dr. Valerian KAGAN (ABD) ve Prof. Dr. Bengt FADEEL (İsveç)'in yaptığı "7th International Conference on Nanotoxicology, NanoTOX 2014"ün "Task Force" üyelerinden Bengt FADEEL, Anna SHVEDOVA (ABD), Harald KRUG (İsviçre) ve Kai SAVOLAINEN (Finlandiya) ile NanoTOX2014 ilk toplantısını gerçekleştirdiler.

Toplantının kapanış konuşmasının ardından kongre genel sekreteri Prof. Dr. Chunying CHEN'in daveti ile Prof. Dr. Benu KARAHALİL ve Doç. Dr. A. Başak ENGİN, bir sonraki toplantı olan NanoTOX-2014'ün duyurusunu yaparak nanoteknoloji ve ilişkili konularla ilgili ilgililenlere kongreye katılmak üzere çağrıda bulundu. Bu önemli kongre serisinin devamı olan ve derneğimizin katkılarıyla düzenlenecek NanoTOX-2014 Toplantısı için ayrıntılı bilgi edinmek isterseniz lütfen web sayfamızı ziyaret ediniz (www.nanotox2014.org).

Bilimsel Etkinliklerin Ardından

8. Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi

Sinan SÜZEN | Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji AD., Tandoğan, Ankara

Türk Toksikoloji Derneği tarafından düzenlenen "8. Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi" 15-18 Kasım, 2012 tarihlerinde Antalya'da gerçekleştirilmiştir. Her üç yılda bir düzenlenen kongrenin bu toplantıdaki ana konusu, ilaç geliştirmede ve kullanımında toksikolojinin rolünün ve öneminin günümüzdeki gelişmeler ışığında ortaya konması olmuştur. Bununla birlikte, klinik toksikoloji, mesleki toksikoloji, çevresel toksikoloji ve ekotoksikoloji, adli toksikoloji, düzenleyici toksikoloji, risk değerlendirmesi, ilaç güvenliliği ve endokrin bozucular konularında yerli ve yabancı konuşmacıların yer aldığı oturumlar iki ayrı salonda düzenlenmiştir. Bu oturumlarda yirmisi yerli ve ondozdü yabancı (11 çeşitli Avrupa ülkesi ve üçü Amerika Birleşik Devletleri) olmak üzere toplam 34 davetli konuşmacının, uzmanlık konularında verdiği konuşmalar katılımcılar tarafından büyük bir ilgiyle takip edilmiştir. Ayrıca biyogöstergeler, biyoizleme, karsinogenezis, klinik toksikoloji, tüketicinin korunması, ilaç kökenli toksikolojik araştırmalar, ekotoksikoloji, endokrin bozucular, çevresel toksikoloji, gıda güvenliliği, adli toksikoloji, genotoksisite, immünotoksikoloji, in vitro toksikoloji, metal toksikolojisi, mesleki toksikoloji, oksidatif stres, pestisit toksikolojisi, üreme ve gelişme toksikolojisi, risk değerlendirme, hedef organ toksisitesi ana başlıkları altında toplam 124 adet Türkiye'nin çeşitli yerlerinde ilgili çalışmaları yürüten araştırmacıların poster şeklinde sunmuşlardır. Posterler içinde altısı yabancı katılımcılar (Slovakya, Hindistan, Libya) tarafından sunulmuştur. Posterlerin sadece bir gün boyunca değil, bütün kongre boyunca asılı kalmaları ile daha verimli bir izleme ve fikir alış-veriş sağlanmıştır. Bunlara ilaveten kongre programında dört oturumda

yirmialtı araştırmacıya çalışmalarını, sözlü sunu şeklinde verme olanağı yaratılmıştır. Oturumlar, sözlü sunumlar ve poster sunuları dışında, kongre boyunca üç adet konferans, saygın bilim insanlarının verilmiştir. Bunlardan birincisi, University of Washington, School of Pharmacy öğretim üyelerinden Prof. Thomas Baillie tarafından verilen ve konusu "Raective drug metabolism versus targeted covalent drugs. Considerations for toxicological risk assessment" olan konferanstır. Prof. Baillie'nin konuşması hedefe yönelik kovalent inhibitörlerin özellikleri ve reaktif ilaç metabolitleri ile karşılaştırılması ile bu bilgilerin rasyonel kovalent ilaç dizaynında kullanılması yönünde son derece ilgi çekici ve önemli bir konferans olmuştur. İkinci konferans, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Türk Toksikoloji Derneği Kurucu üyelerinden Prof. Ali Esat Karakaya tarafından "Toxicology in Turkey" başlıklı konuşma olmuştur. Prof. Karakaya'nın konuşması genel olarak Türkiye'de bilimin gelişmesi ile Türkiye'deki toksikoloji lisans ve lisansüstü eğitimi, araştırma ve yayın faaliyetlerinde toksikolojinin yeri, ulusal ve uluslararası faaliyetler ile kurumlardaki toksikoloji çalışmaları hakkında kapsamlı ve ileri düzeyde bilgiler içermesiyle beraber, Türk Toksikoloji Derneği'nin kuruluşundan bu güne geldiği saygın yerini ortaya koymuştur. Son konferans ise, "Toward a pathway-based regulatory toxicology" konusunda, The Johns Hopkins Üniversitesinden Prof. Thomas Hartung tarafından verilmiştir. Prof. Hartung düzenleyici toksikoloji alanında 21. Yüzyılda ulaşılabilecek yere ve gelişmelere yönelik etkileyici bir konferans vermiştir. Bütün bunlara ilaveten, kongrenin başlangıcında yer alan sürekli eğitim kursları yine bu kongrenin önemli parçalarından olmuştur. Birinci kurs,

"Developments in Risk Assessment: Basic Concepts and International Frameworks for Evaluating Toxicity Data for Human Health Risk Assessment" konusunda TERA-Amerika Birleşik Devletleri'nden Lynne T. Haber tarafından verilmiştir. Tam bir gün süren kurs katılımcılara risk değerlendirmesi konusunda son derece kapsamlı bir eğitim programı sunmuştur. İkinci kurs "Genotoksisite ve Analiz Metodları" başlığında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Benu Karahalil ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Yalçın Duydu tarafından verilmiştir. Bu kursta genotoksisite hakkında genel bilgilere ilaveten özellikle laboratuvar çalışmalarında karşılaşılan sorunların çözülmesinde son derece yararlı bilgiler verilmiştir. Son kurs ise, "Data Requirement for REACH Registration" konusunda Karl-Heinz Cohr tarafından verilmiş olup REACH kapsamında katılımcılar son gelişmeler ile bilgilendirilmiştir.

Oldukça yoğun ve kapsamlı geçen kongrede açılış kokteyli, gala yemeği ve Antalya şehir turu ile katılımcılar biraz dinlenebilme ve hoş vakit geçirme fırsatı da bulmuşlardır.



Bilimsel Etkinliklerin Ardından

The 8th Congress of Toxicology in Developing Countries (8CTDC)

Erdem COŞKUN | Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji AD., Etiler, Ankara

Her üç yılda bir düzenlenen "Gelişmekte olan Ülkelerde Toksikoloji" konferansı 2012 yılının 10-13 Eylül tarihleri arasında Tayland'ın başkenti Bangkok'ta yapılmıştır. Daha önce ülkemizde de 1999 yılında, Türk Toksikoloji Derneği'mizce 4.'sü düzenlenmiş olan bu kongreler serisi IUTOX'un (International Union of Toxicology-Uluslararası Toksikoloji Birliği) katkıları ve sponsorluğunda düzenlenen bu organizasyondur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki toksikolojik sorunlar üzerine yoğunlaşan anlayışıyla toksikoloji alanında Dünya'daki en önemli organizasyonlardan biri haline gelmiştir. Ülkemizin ve dolayısıyla da derneğimizin bu aktiviteyi bu denli önemli hale getirmedeki tarihi payı yadsınamayacak kadar önemlidir. Bu organizasyonun, 1999'da Türkiye'de yapıldığı sırada IUTOX bünyesine katılması, derneğimiz yöneticilerinin önerisiyle gerçekleşmiştir. Bunun ardından 2003'te Çin, 2006'da Hırvatistan, 2009'da Güney Afrika ve son olarak 2012'de Tayland olmak üzere bu önemli kongre serisi birer IUTOX organizasyonu olarak gerçekleşmiştir.

"Gülümseme Diyarı" olarak da adlandırılan Tayland, egzotik yapısı, farklı fakat samimi kültürel yapısı ve hızla gelişmekte olan ekonomi ve nüfusu ile bu kongrenin düzenlenebileceği bir cazibe merkezi konumuna gelmiştir ve kongreye başarıyla ev sahipliği yapmıştır. Kongrenin açılışını toksikoloji alanında önemli destek sağlamakta olan ve kendi adını taşıyan büyük bir enstitünün de başkanlığını yürüten Tayland Prensesi Prof. Dr. Chulabhorn tarafından yapılan açılış konuşmasıyla başlamıştır. 3 gün süren toplantıda toksikolojinin "Nanopartiküller", "Moleküler Karsinogenez" ve "Toksikite Testleri ve Risk Değerlendirmesinde Yeni Yaklaşımlar" gibi ileri düzey konularının yanı sıra gelişmekte olan ülkelerin sorunları olan "Mesleki Toksikoloji", "Gıda Toksikitesi", "Hastalıkların Çevresel Yükü", "Çevre Toksikolojisi" ve "Endüstriyel Toksikolojide Regülasyonlar" ve "Çevresel Karsinogenlerin Çocukların Sağlığı Üzerine Etkileri" gibi konular hakkında da sunumlar yapılmış ve tartışılmıştır. Ülkemizden de, Prof. Dr. Mümtaz Işcan ve

derneğimiz eski başkanlarından Prof. Dr. Sema Burgaz'ın davetli konuşmalarla yer aldığı toplantıya dernek üyelerimizden çeşitli poster sunumlarıyla da 10 kadar katılım gerçekleşti.

Bangkok'ta düzenlenmiş olan bu seneki toplantı, 2015 yılında Natal/Brezilya'da buluşulmak temennileriyle sonuçlandı. Bilimsel ve sosyal açıdan bu kongreyi başarıyla yürüten Tayland Toksikoloji Derneği'ne, bu toplantının kurucu derneklerinden olan Türk Toksikoloji Derneği olarak teşekkür ederiz.



Bilimsel Etkinliklerin Ardından

EUROTOX Basic Toxicology Course

Merve BACANLI | Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji AD., Sıhhiye, Ankara



15-19 Ekim 2012 Bükreş/Romanya

Avrupa Toksikologlar ve Toksikoloji Dernekleri Federasyonu'nun (EUROTOX) her yıl düzenlediği temel toksikoloji kursu "EUROTOX Basic Toxicology Course" bu yıl Romanya'nın başkenti Bükreş'te 15-19 Ekim tarihleri arasında yapıldı.

7 farklı ülkeden 37 katılımcının yer aldığı kursta, ülkemiz 5 kursiyerle en fazla katılımcıya sahip ülkeler sıralamasında 3.

sırada yer almıştır. Diğer kursiyerler ise Romanya, Yunanistan, Polonya, Romanya, Estonya, Hollanda ve Mısır'dan kursa katılmışlardır.

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı ve EUROTOX Eğitim Alt Komisyonu Başkanı Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN ve Romanya Toksikoloji Birliği'nin önderliğinde gerçekleşen kursta, katılımcılara derneğimiz üyelerinden Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN "Toksik Cevabı Etkileyen Faktörler" ve "Kimyasal Karsinogenez" ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mümtaz IŞCAN "Toksikokinetik" ve "İlaç ve Kimyasal Toksikitede Metabolizmanın Rolü" konularında ders vermişlerdir.

Farklı alanlardan kursa katılan kursiyerlere temel toksikoloji konularında Prof. Dr. Mümtaz IŞCAN ve Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN haricinde İtalyan, Rumen, Portekizli, İsveçli,

Yunan, İsviçreli ve Finlandiyalı eğitmenler tarafından dersler verilmiştir. Katılımcılara "Toksikolojiye Giriş-Doz Cevap İlişkisi", "Organ Toksikitesi-Karaciğer ve Böbrek", "Toksikokinetik", "İlaç ve Kimyasal Toksikitede Metabolizmanın Rolü", "Toksik Cevabı Etkileyen Faktörler", "Kimyasal Karsinogenez", "Ksenobiyotik Toksikite Biyomarkörleri", "Toksikoloji ve Epidemiyolojide İnsan Biyoizleme Çalışmalarının Kullanımı", "Organ Toksikitesi-İmmün Sistem", "İmmunotoksikoloji Yöntemleri", "İmmunotoksikoloji Toksikolojisiyle Buluşuyor", "Üreme ve Gelişme Toksikolojisi", "Endokrin Bozucular", "Gıda Toksikolojisi", "Risk Değerlendirmesi, Tehlike Değerlendirmesi, Doz-Cevap İlişkisi Tanımları", "Maruziyet Değerlendirmesi, Risk Karakterizasyonu, Kimyasal Risk Değerlendirmesinde İnsan Bilgilerinin Kullanılması", "Risk Yönetimi ve Risk İletişimi ve Risk-Yarar Analizi", "Endüstriyel Kimyasallar İçin Düzenlemeler-REACH" konularında bilgiler verilmiştir.

Derslerin sonunda kursiyerlerden oluşturulan çalışma grupları, kurs süresince hazırladıkları bir kimyasal maddenin toksisitesi ve risk değerlendirmesi hakkındaki sunumlarını katılımcılar ve eğitimcilere sunmuşlardır. Kurs sonunda yapılan değerlendirme sınavı

sonunda da kursiyerlere katılım ve başarı belgeleri verilmiştir.

Kurs sırasında özellikle çalışma grupları toplantıları sırasında farklı ülkelerden kişilerden tanışma ve güzel arkadaşlıklar kurma imkanı sunması, farklı ülkelerden

konusunda uzman eğitimcilerle konuları tartışma imkanını vermesi, yeni ülke keşfetme şansını yakalatması, farklı alanlardan katılımcılarla toksikoloji hakkında bilgi alışverişinde bulunma imkanı vermesi, kursun en önemli avantajları arasında yer almıştır.

Bilimsel Etkinliklerin Ardından 2012 Advanced Toxicology Course

Gökçe TANER | Gazi Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ve Genetik AD., Teknikokullar, Ankara



Avrupa Toksikologlar ve Toksikoloji Dernekleri Federasyonu (EUROTOX) tarafından himaye edilen ve her sene farklı bir Avrupa ülkesinde gerçekleştirilen “İleri Seviye Toksikoloji Kursu (Advanced Toxicology Course)”, bu sene 3-7 Eylül tarihleri arasında Porto/Portekiz’de düzenlendi. Geçtiğimiz sene derneğimiz tarafından organize edilen ve Kuşadası’nda yapılan kursun bu seneki organizasyonunu, Portekiz Farmakoloji Derneği (Portuguese Pharmacological Society) ve Porto Üniversitesi Halk Sağlığı Enstitüsü (Institute of Public Health (ISPUP) of Porto University) gerçekleştirdi. Ülkemiz haricinde Portekiz, Yunanistan, İtalya, Ukrayna, Romanya, Macaristan gibi çeşitli ülkelere gelen, farklı meslek gruplarından toksikoloji alanında çalışan 36 araştırmacının katıldığı kurs 5 gün sürdü. Kurs programı kapsamında alanında uzman 13 toksikolog tarafından toksikolojinin güncel konularında toplam 18 sunum ile yoğun bir eğitim verildi. Derneğimiz üyesi ve EUROTOX eğitim alt komitesi başkanı, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nurşen Başaran ve yine dernek üyelerinden Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Mümtaz Işcan da eğitimciler arasındaydı. Kursun birinci günü, her yıl kurs organizasyonun gerçekleştirilmesini sağlayan Prof. Dr. Nurşen Başaran ve bu seneki organizasyon komitesinden Portekizli toksikologlar Prof. Dr. Félix Carvalho ve Prof. Dr. João Paula Teixeira’nın açılış konuşmaları ile başladı. Daha sonra “Moleküler ve hücrel toksikoloji” konu başlığı altındaki sunumlar yapıldı. İlk sunum Prof. Dr. Mümtaz Işcan tarafından ksenobiyotiklerin biyoaktivasyonu (Bioactivation of Xenobiotics: Regulation of CYPs and their role in xenobiotic bioactivation) hakkındaydı. Daha sonra Rolf Schulte-Hermann (Avusturya) tarafından kimyasal karsinogenez, karsinojenite ve mutajenite testleri ve kimyasal karsinogenlerin risk değerlendirmesi

konularında 3 ayrı sunum yapıldı. Birinci günün sonunda ayrıca, kursiyerler beş farklı çalışma grubuna ayrılarak, kurs süresince hazırlayacakları sunumları için araştırma konularının seçimi yapıldı. Kursun ikinci gününde ise “Toksikolojide genel yaklaşımlar, toksikolojide metodolojik avantajlar ve risk değerlendirmesi” konu başlıkları altında çok yoğun bir eğitim programı gerçekleştirildi. Prof. Dr. Nurşen Başaran toksisite testleri, akut ve kronik toksisite ve toksikolojide alternatif metodlar ve 3R (Toxicity tests-general aspects-acute and chronic dose toxicity-alternative methods-in toxicology (3R)) konulu bir eğitim verdi. Ayrıca, “immün toksikolojide alternatif metodlar, immün toksik cevapların değerlendirilmesi” (Emanuela Corsini/ İtalya), “hepatotoksitenin in vitro modelleri” (Felix Carvalho-Portekiz), “nörotoksitenin in vitro modelleri” (Joao Capela-Portekiz), “kardiyotoksitenin in vitro modelleri” (Vera Costa-Portekiz), ve “nefrotoksitenin in vitro modelleri” (Marcia Carvalho-Portekiz) konularında oldukça yararlı sunumlar yapıldı. Üçüncü günün ana konu başlığı ise “Kimyasalların çevresel toksik etkileri” olarak belirlenmişti. Endokrin bozucuların mekanizmaları ve toksik etkileri, hormonal olarak aktif kontaminantların risk değerlendirmesi ve ilgili düzenleyici yaklaşımlar konusundaki (Helen Hakansson-İsveç) eğitim, kursiyerlerin de bu konudaki görüşlerini tartışma imkanı buldukları, soru cevaplarla yürütülen aktif bir sunum ortamında gerçekleştirildi. Aynı gün çevresel ve mesleki maruziyetlerle ilgili genotoksikite biyoizleme çalışması yapılan bir araştırmacının sonuçlarının verildiği sunum (Blanca Laffon-İspanya) ile devam etti. Kursun dördüncü gününde güncel bir konu başlığı olarak nanopartiküllerin risk değerlendirmesi, sağlık üzerine etkileri ve güvenlik değerlendirmeleri seçilmişti. Nanomateriyaller ve nanotoksikoloji (Vanessa Valdiglesias-İspanya) ve risk karakterizasyonu, risk değerlendirmesinin genel prensipleri ve nanomateriyallerin güvenliği üzerine uluslararası güncel test yöntemleri (Recent international guidelines-EFSA ILSI) (Corrado L. Galli- İtalya) konuları hakkında bilgiler

verildi. Kursun 4. gününde ayrıca, kurs ile aynı tarihlerde Porto’da düzenlenen “Avrupa Epidemiyoloji Kongresine” (European Congress of Epidemiology) gününbirlik bir katılım düzenlendi. Böylece kursiyerler, eğitimcilerden Prof. Dr. Nurşen Başaran’ın kongre programındaki sözlü sunumunu izleme şansını yakaladılar. Kursun son gününde ise pestisitlerin risk değerlendirmesi ve risk yönetimi konulu bir sunum (Marina Marinovic- İtalya) yapıldı. Derslerin haricinde, tüm kursiyerler gün sonunda da vakitlerini toksikolojiye ayrılarak çalışma grupları ile birlikte kendilerine verilen madde hakkında araştırma yaptılar ve araştırma maddeleri ile ilgili toksikolojik risk değerlendirmesini kısa bir sunum olarak hazırladılar. Kursun son günü gruplar hazırladıkları sunumları yaptılar ve bu sayede hem farklı ülkelere gelen ve benzer alanlarda çalışan katılımcıların birbirlerini tanımaları, daha yakın arkadaşlıklar kurmaları, ortak çalışma yapmaları hem de sunumları ile aktif olarak kursa katkıda bulunmaları sağlandı. Kurs sonunda yapılan yazılı sınav sonucunda verilen eğitimlerin değerlendirilmesi yapıldı ve tüm katılımcılara katılım ve başarı sertifikaları verildi. Bilindiği üzere EUROTOX eğitim etkinlikleri kapsamında her yıl iki farklı kurs düzenleniyor. Bu kurslardan temel seviye toksikoloji kursunda (Basic Toxicology Course) bu alanda çalışan tüm araştırmacılara yönelik olarak toksikolojinin temel konuları hakkında bilgi verilirken, ileri seviye kursu (Advanced Toxicology Course) toksikolojinin güncel ve özel konuları hakkındaki araştırmacıların bilgi birikimini artırmalarına önemli bir katkı sağlıyor. Temel seviye ve ileri seviye toksikoloji kursları sayesinde pek çok araştırmacı toksikoloji alanında kendilerine artı bir değer kazandıran eğitimi ve sertifikalarını almaya hak kazanıyor. Biz bu sene Türkiye’den doktora öğrencisi 3 kişi olarak bu kursu tamamladık ve sertifikalarımızı aldık. Sadece eğitim değil sosyal anlamda da Porto’nun güzel atmosferinde çok keyifli bir kurs ortamı yaşadık. Toksikoloji alanında çalışan tüm araştırmacılara ve henüz akademik hayatının başında olan yüksek lisans, doktora öğrencisi tüm genç arkadaşlarımıza hem alan bilgilerini artıracak hem de uluslararası düzeyde bağlantılarını güçlendirecek böyle bir eğitimi almalarını tavsiye ediyoruz.

Anabilim Dallarýmızý Tanýyalým;

Ankara Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü, Adli Toksikoloji Anabilim Dalı

Genel Bilgiler

Adli Bilimler Enstitüsü, daha önce Adli Tıp Enstitüsü adıyla kurulmuş olup, 2010 yılında çalışma alanlarına daha uygun olacağı düşüncesiyle ismi değiştirilmiştir. Adli Toksikoloji bu Enstitünün Anabilim dallarından birisidir. 1991 yılından beri Adli Toksikoloji programında 35 Yüksek Lisans, 1999 yılından beri de 27 doktora tezi tamamlanmıştır.

Çalışma Konuları

1. Bazı ilaçların kan ve idrar düzeylerinin belirlenmesi ,
2. Ksenobiyotik metabolize eden enzimlerin polimorfizmi,
3. Metallerin dokulardaki düzeyi ve toksikokinetiğinde rol oynayan enzim ve proteinlerin polimorfizminin bu düzeylere etkisi

Çalışma konuları aşağıda belirtilen projelerle sağlanan olanaklarla yürütülmektedir.

1. Toplumumuzda silikozis gelişiminde rol oynayan gen polimorfizmlerinin ve silikozis maruziyeti olan bireylerde mitokondrial ve nükleer DNA hasarının belirlenmesi (Ankara Üniversitesi BAP projesi, Sürüyor)
2. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin İnterlökin-6 ve metallothionein gen polimorfizmleri ile bazı metal düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması (TÜBİTAK 1002, bitirildi).
3. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerin bazı metal düzeyleri ile mitokondrial ve nükleer DNA hasarı arasındaki ilişkinin araştırılması (Ankara Üniversitesi BAP projesi, bitirildi)
4. Toksik Metaller ve İz Elementlerin Sağlıklı ve Hasta Bireylerde Düzeyleri (DPT bitirildi).
5. Sigara içiminde oksidatif ve nitrozatif stres (Ankara Üniversitesi BAP projesi, bitirildi).
6. Toplumumuzda Alkol dehidrogenaz ve Aldehid dehidrogenaz polimorfizminin toksik etki mekanizmaları ve alkolizm yönünden araştırılması (DPT bitirildi).
7. Bağımlılık Yapan Bazı Maddelerin Toksikolojik Analizleri (Ankara Üniversitesi BAP projesi, bitirildi)
8. Madde Bağımlılığının Toksikolojik Analizle Tanımlanması (DPT bitirildi).
9. Pre ve Post Menapozal Kadınlarda Antioksidan Enzim ve Lipid Peroksidasyonu ile Kan ve İdrarda Hidroksiprolin Düzeylerinin Araştırılması (TÜBİTAK 1002, bitirildi).
10. Naftalen Toksisitesinde Antidot Araştırmaları (TÜBİTAK 1002, bitirildi).

İletişim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi 06590 Dikimevi-ANKARA

Tel: +90 312 319 27 34 Faks: +90 312 319 20 77

e-posta: adlibilimler@ankara.edu.tr

Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri

Prof. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU (TTD üyesi)

Doç. Dr. Zeliha KAYAALTI (TTD üyesi)

Bil. Uzm. Biyo. Emrah Dural (TTD üyesi)



Anabilim Dallarımız Tanıyalım; Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Birimi (HİZBİB)

Misyonu:

Çağdaş bilimsel verilerin ve donanımın desteğinde

1- Toplumu

- a. Akılcı ilaç kullanımı konusunda aydınlatmak,
- b. Zehirlenmelerden korunma konusunda bilgilendirmek, acil zehirlenmelerde yönlendirmek

2- Sağlık görevlilerine

- a. İlaç kullanımı ve zehirlenmeler konusunda bilgi vermek,
- b. Zehirlenmelerin önlenmesi, kimyasal ve biyolojik savaşa ve terörizme karşı hazırlıklılık, korunma ve tedavi konularında yol gösterici olmak,

3- Eczacılık öğrencilerini ilaç danışmanlığı rollerine hazırlamaktır

Vizyonu:

- Fiziksel ve bilimsel alt yapısıyla ve hizmet kalitesiyle evrensel olan, ulusal ve uluslararası düzeyde tanınan ve tercih edilen lider bir ilaç ve zehir bilgi merkezi olmak,
- Çağdaş eczacılık mesleğinin hasta odaklı olarak değişen ve gelişen hizmet alanlarında, en yetkin donanım ve yöntemlerle ilaç ve zehir bilgi danışmanlığı hizmeti verecek eczacıların yetiştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Bu çerçevede Fakültemizde lisans düzeyinde Farmasötik Bakım, Yönelme ve Farmasötik Toksikoloji derslerine de katkıda bulunmaktadır.

Çalışma Konuları

Zehirlenmelerde sağlık görevlilerine ve topluma bilgi sağlama,

ilaç kullanımıyla ilgili konularda sağlık görevlilerine ve topluma bilgi sağlama

Kimyasal ve biyolojik savaş ajanları hakkında bilgilendirme

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı'na bağlı bir birim olan HİZBİB 25 Mart 1992 tarihinde açılmıştır ve mesai saatleri içinde hizmet vermektedir.

Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri

Koordinator: Dr. AYÇE ÇELİKER, Öğretim Görevlisi (TTD Üyesi)

Bilgi Uzmanı: B. U. GÜLRU GÜRDEMİR

İletişim

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

İlaç ve Zehir Bilgi Birimi (HİZBİB)

06100 Sıhhiye - ANKARA

Telefon : +90 312 311 89 40

Yazışma bilgileri: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi - İlaç Fabrikası 1. Kat, 06100 Sıhhiye - ANKARA

Tel: 0312-311 89 40, 0312-305 21 33, 0312- 305 21 34



Akademik Haberler

PROFESÖRLÜK
KADROSUNA ATANMA**Prof.Dr. Ülkü ÜNDEĞER-BUCURGAT**
(Kasım 2012)Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık
Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji
Anabilim DalıDOÇENT ÜNVANI
ALANLAR**Doç.Dr. Ayşe Başak ENGİN** (Haziran
2012)Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı**Doç.Dr. Abbas GÜNGÖRDÜ** (Kasım
2012)İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat
Fakültesi, Biyoloji Bölümü**Doç.Dr. Gonca ÇAKMAK-DEMİRCİGİL**
(Aralık 2012)Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı**Doç.Dr. Sibel ÖZDEN** (Aralık 2012)İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı**Doç.Dr. Onur ERDEM** (Aralık 2012)Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Eczacılık
Bilimleri Merkezi, Farmasötik Toksikoloji
Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı**Aydan ÇAĞLAYAN** (Şubat 2012)**Tez Başlığı:** Epitelyal Over Kanserli
Hastalarda Oksidan/Antioksidan Statü
Değişikliklerinin Prognostik Etmenler ile
Birlikte Değerlendirilmesi.**Danışman:** Prof.Dr.Belma KOÇER GİRAYGazi
Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik
Toksikoloji Anabilim Dalı**Erdem COŞKUN** (Haziran 2012)**Tez Başlığı:** Relationship Between Male
Infertility And Genotoxicity Parameters And
Polymorphisms**Tez Danışmanı:** Prof. Dr. Ali Esat KARAKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı**Erkan AYDOĞANOĞLU** (Mart 2012)**Tez Başlığı:** Vektörle Mücadele ve
İlaçlama İşinde Çalışan İşçilerde DNA
Hasarının Comet Tekniği Kullanılarak
Araştırılması**Tez Danışmanı:** Prof.Dr. Türkan YURDUNİstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı**Göksun DEMİREL** (Haziran 2012)**Tez Başlığı:** Fumonisin B1'in
Toksitesinde Epigenetik Değişikliklerin
Rolünün Araştırılması**Tez Danışmanı:** Doç.Dr. Sibel ÖZDENYENİ ARAŞTIRMA
GÖREVLİLERİ /
ÇALIŞANLAR**Kim. Ayça AKTAŞ** (Araştırma Görevlisi)Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Toksikoloji Anabilim Dalı**Ecz. Ege ARZUK** (Araştırma Görevlisi)Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Toksikoloji Anabilim Dalı**Ecz. Aylin ELKAMA** (Araştırma Görevlisi)Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Toksikoloji Anabilim Dalı**Ecz. Can Özgür YALÇIN** (ÖYP Doktora
Öğrencisi)Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Toksikoloji Anabilim Dalı (Kadrosu: Karadeniz
Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi)**Ecz. Ünzile YAMAN** (Araştırma Görevlisi)Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Toksikoloji Anabilim Dalı

DİĞER ATAMALAR

Üyelerimizden **Prof. Dr. Ahmet AYDIN**,
Yeditepe Üniversitesi Rektör Yardımcılığı
görevine atanmıştır, başarılar dileriz.

Bilimsel Toplantılar

2013

MART

SOT 52nd Annual Meeting

10–14 Mart 2013, San Antonio, Texas, ABD

Web sitesi:

www.toxicology.org/AI/MEET/AM2013/

2013

HAZİRAN/TEMMUZ

13th International Congress of Toxicology 2013 (ICT 2013)

30 Haziran- 4 Temmuz 2013, Seoul, KORE

Web Sitesi:

www.ict2013seoul.org

2014

NİSAN

7th International Nanotoxicology Congress (NANOTOX 2014)

23-26 Nisan 2014, Antalya, TÜRKİYE

Web sitesi:

www.nanotox2014.org

2013

MAYIS

European Association of Poisons Centre and Clinical Toxicologists XXXIII International Congress

28-31 Mayıs 2013, Kopenhag, DANI MARKA

Web sitesi:

www.eapcct.org

2013

EYLÜL

49th Congress of the European Societies of Toxicology (Eurotox2013)

1-4 Eylül 2013, Interlaken, İSVİÇRE

Web sitesi:

www.eurotox2012.org

2013

MAYIS

2. Toksikoloji Sempozyumu: Toksikolojide Güncel Konular

3-4 Mayıs 2013, Eskişehir, TÜRKİYE

İletişim: erkekp@mit.edu

2013

EYLÜL / EKİM

The North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT)

27 Eylül-2 Ekim 2013, Atlanta, Georgia, ABD

Web sitesi:

www.clintox.org

2013

MAYIS

FABA 2013 Fisheries and Aquatic Science with International Participation.

30 Mayıs-1 Haziran 2013, Palandöken Dağı, Erzurum, TÜRKİYE

Web sitesi:

www.faba2013.com

2013

EYLÜL

10th International Comet Assay Workshop (ICAW 10th)

18-20 Eylül 2013, Porto, PORTEKİZ

Web sitesi:

cometassay2013.webnode.pt

Adli Tıp ve Toksikoloji Uygulama Kitleri

Sonuçlarınızda en yüksek güvenlik için gelişmiş, kullanımı kolay tarama araçları ve spektral kütüphane tarama kombinasyonları...



Agilent Technologies

QTOF LC/MS/MS

Hedefli (bilinen) ve genel (bilinmeyen) taramanızı kolayca gerçekleştirmeniz için;

Adli Tıp/Toksikoloji hassas kütle kütüphane uygulama kitleri

Adli Tıp/Toksikoloji hassas kütle veri tabanlı önceden test edilmiş LC/MS/MS uygulama kitleri ve MS/MS spektral kütüphanesi kullanarak numunelerinizi hızlıca tarayın.

Agilent 6500 Serisi hassas kütle QTOF LC/MS/MS için oluşturulan Agilent Adli Tıp/Toksikoloji Uygulama Kitleri, tarama ve tanılama limitlerinin üstesinden gelmektedir.

7500 bileşenli Hassas Kütle Veritabanı ve 2500 bileşenli MS/MS kütüphanesi Broecker, Herre & Pragst PCDL, Berlin Charité Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü işbirliğiyle geliştirilmiştir.

Full Spektrum sayesinde daha önce elde ettiğiniz verileri yeniden analiz edebilirsiniz. Bugün bir numune için belli parametreleri analiz etmek üzere elde edeceğinizi veriyi bundan onlarca yıl sonra yeni keşfedilecek bir etken için geçmişe dönük olarak analiz edebileceksiniz.



Triple Quadropole LC/MS

Hedefli taramanızı hızlı ve etkin bir şekilde gerçekleştirmeniz için;

Adli Tıp/Toksikoloji Uygulama Kitleri

Hazır Dynamic MRM veritabanı sayesinde sıkıcı ve uzun manuel metod geliştirme süreçlerine ihtiyaç duymaktan kurtulun.

İhtiyaca özel tarama metodları geliştirmek için ideal metod optimizasyon yazılımına sahiptir.

Ayrıca;

Önceden test edilmiş analiz metodları ve yüzlerce bileşenli Adli Tıp/Toksikoloji Dinamik MRM veri tabanı sayesinde adli öneme sahip analitlerinizi hızlı, kolay ve hassas bir şekilde görüntüleyebilirsiniz.



sem

LABORATUAR CİHAZLARI PAZ. SAN. ve TİC. A.Ş.

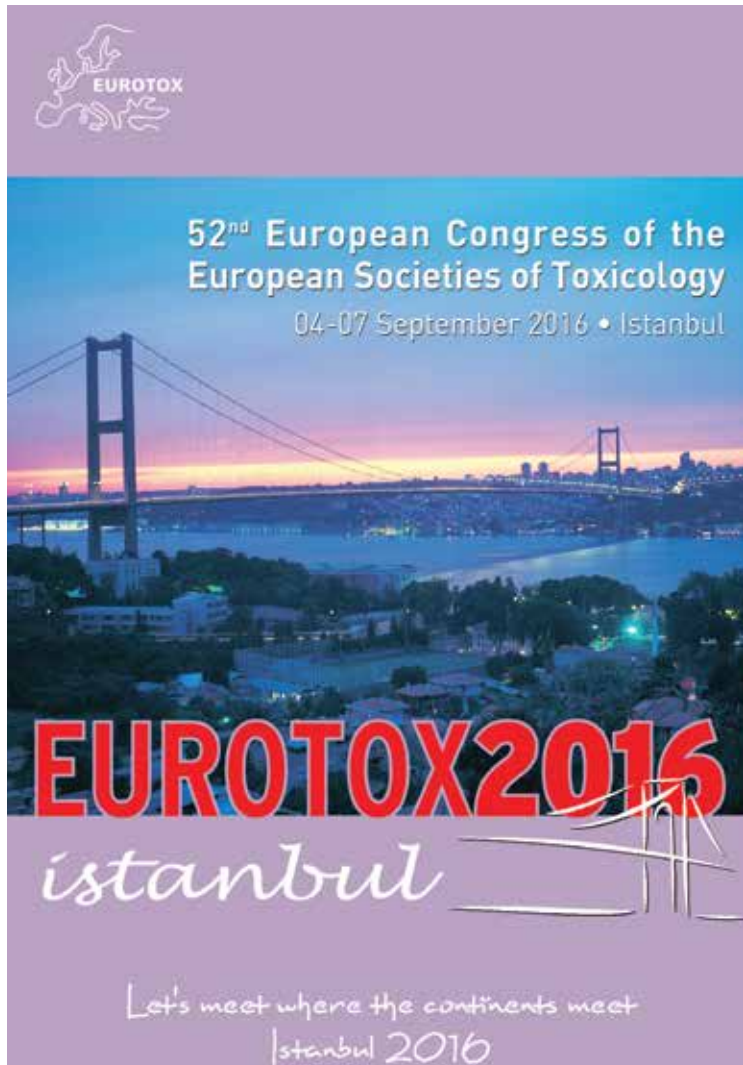
www.sem-lab.com.tr

Kozyatağı Mah. Saniye Ermutlu Sk.
Şaşmaz Plaza No:6 Kat:2
34742 Kadıköy / İSTANBUL
Tel : +90 216 571 02 00 pbx
Faks: +90 216 571 02 02
info@sem-lab.com.tr



Agilent Technologies

Authorized Distributor





7th INTERNATIONAL NANOTOXICOLOGY CONGRESS 7. nanoTOX2014

April 23 - 26, Antalya



Invitation

On behalf of the Congress Organizing Committee, we would like to warmly invite you to attend the "NANOTOX 2014, 7th International Nanotoxicology Congress" to be held on April 23 - 26, 2014 in Antalya. This congress continues the series of international nanotoxicology meetings that has included: 2006 Miami, 2008 Zurich, 2010 Edinburgh, and 2012 Beijing. Commercialization of emerging nanotechnologies influences societal responses to their development and applications and demands for better evaluations of their effects on the environment and human health. The Congress will create opportunities for participants to present and share experiences, explore new directions and debate topics with experts from across the globe in the field of nanotoxicology. Therefore, we would like to encourage you to join us for this event, to refresh your knowledge and catch up with the latest developments in this field. A series of lectures on "Methods in Nanosafety Research" directed to young investigators will also be organized during the Congress.

We are looking forward to seeing you at the "NANOTOX 2014, 7th International Nanotoxicology Congress" in Antalya, Turkey.

Themes

- ✓ Nanotoxicology and Human Toxicology
- ✓ Nano Environmental Health and Safety
- ✓ Molecular Mechanisms of Nanotoxicity
- ✓ Immune Responses to Nanoparticles
- ✓ Nanomedicine, Pharmacokinetics and Particokinetics
- ✓ Nano-bio Interface and Nanobiomaterials
- ✓ Exposure Scenarios and Risk Assessment of Nanomaterials
- ✓ Systems Biology Approaches to Nanosafety
- ✓ In Silico Modelling Approaches Including NanoQSARs
- ✓ Regulatory Challenges of Nanotechnology Risks

Please visit

www.nanotox2014.org
for further information



*Türk Toksikoloji Derneği ve
Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
işbirliği ile*



II. Toksikoloji Sempozyumu: Toksikolojide Güncel Konular

3-4 MAYIS 2013

**Anadolu Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Eskişehir**

Ayrıntılı bilgi için;

Sempozyum Sekreteri: Öğr.Gör.Dr. Pınar Erkekoğlu

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: erkekp@mit.edu

toksikolojibülteni