

KRONİK BENZEN ZEHİRLENMESİ

Prof. Dr. Muzaffer AKSOY
TÜBİTAK, Biyoloji Bilim Dalı, Gebze

Benzen (C_6H_6) renksiz özel bir kokusu olan bir aromatik hidrokarbondur. Ağzı açık bir kapta bulunduğu zaman hemen buharlaşarak bulunduğu ortama karışır. Benzen ham petrolde bulunan sayısız kimyasal maddelerden biridir. İlk kez 18. yüzyılda elde edildi. Bugün dünyada kullanılan kimyasal maddeler listesinin ilk sıralarındadır. Taş kömüründen (lin-yit) yüksek ısıda (yaklaşık 1200 derecede) kok kömürü üretilirken yan ürün olarak elde olunur. Bu cins benzen önemli değerde toluen ve ksilen gibi homologlarını kapsar. Aynı yöntemle toluen ve ksilen de önemsenecek değerde benzen bulunur ki bu cins toluenlerin kullanımının sağlığa sakıncalı olduğunu vurgulamak gerekir. Çevrede saptanan benzen orman yangınları, volkanlar, çöplerin yakılması, otomobil eksozları, sigara dumanı gibi olay ve faktörlerle oluşur. Bir çok insan 1.5 - 4.7 ppm benzenli ortamda bu kimyasal maddenin kokusunu hisseder. Yine suda 0.5 - 4.5 ppm bulunduğu zaman özel bir tat alınabilir. Alman literatüründe benzen için sık olarak benzol ismi kullanılır. Bu davranış yanlıştır. Çünkü Dünya Kimyacılar Cemiyeti "ol" ekinin yalnız alkol cinsleri için kullanılmasını karara bağlamıştır. Yukarıda da değindiğimiz gibi benzen, ya kok kömürü üretiminde yan ürün olarak veya katalitik yolla petrolden üretilir. Benzen sayısız kimyasal maddenin ana maddesidir. Benzen genellikle solunum yolu ile vücuda girer. Kimi kez de benzen besin veya içme suları ile de alınabilir. Ayrıca benzenli materyelle çalışanlarda örneğin boyacılar da düşük oranda da olsa temasla deri yoluyla absorbe edilebilir. Sigara kullanmak da, benzene maruz kalmaya sebep olabilir. Şöyleki; bir sigara tiryakisinin (A.B.D.'de günde yaklaşık 30 sigara) 1.8 mg benzen aldığı kabul olunmaktadır. İçmeyenlere göre bu değer 10 kat daha çoktur. Filtreli sigaraların "charcol"lu olanları hariç, benzeni absorbe etmezler. Diğer yünden şehirlerde veya sanayi bölgelerinde yaşayanlar, kırlarda oturanlardan daha çok benzene maruz kalırlar. Ayrıca evlerdeki benzen seviyesi, dışındakilerden daha yüksektir. Çöplük bulunan yerlerle, benzin, petrol istasyonları veya rafinerilerin yakınındakiler aynı biçimde daha yüksek oranda benzene maruzdur. Diğer yünden İngiltere'de rafineri yakınında oturanlarda gerçekleştirilen bir araştırmada kontrollere göre bir farklılık bulunmamıştır. Yalnız bu araştırmanın seçildiği yerlerin sağlık kurallarına uyan bölgeler olduğunu belirtmek isterim. Tipik içme suyunda yaklaşık 0.1 ppb benzen bulunur. Yine şise ve memba suları, besinler ve içkilerde benzen vardır.

Kronik Benzen Zehirlenmesine Bağlı Hematolojik Hastalıklar (Hematotoksitesite): İlk kez 1897 Santesson'un 9 aplastik anemi olgusunu yayınlamasıyla saptandı. Bunu çeşitli ülkelerden benzer durumların yayını izledi. Kronik benzen toksitesinin bulguları anemi, lökopeni, trombopeni veya kısaca pansitopenidir. Bu durumu belirtmek için 1971 senesinde İs-

tanbul'da çoğunluğu ayakkabıcı olan ve benzenli materyalle çalışan 217 işçide elde ettiğimiz sonuçları bildirmek istiyorum. İşçilerin 51'inde aşağıdaki hematolojik değişiklikler saptanmıştır. Şöyleki; lökopeni % 9.7, trombopeni % 1.84, lökopeni ile trombopeni % 4.6, pansitopeni % 2.7, pseudo-Pelger Huet anomalisi % 0.46, lenfositoz, % 0.46, dev trombositler % 0.46, eozinofili % 2.3 ve bazofili % 0.46 gibi. Bu araştırmada normal eozinofil ve bazofil en yüksek değerleri % 2 idi. İş yerleri benzen seviyeleri 30 ppm ile 210 ppm arasında değişiyordu. Benzene maruz kalma süresi 3 ayla 17 sene arasında idi. Hematolojik değerleri tamamen normal sınırlarda olan bir işçide 4 sene sonra akut eritrolösemi gelişmiştir.

Kronik benzen zehirlenmesinde lökopeni, trombopeni ve pansitopeni dışında bir sürü kan ve laboratuvar değişiklikleri vardır. Bunlar; lökosit osmotik fragilitesinde azalma, nötrofillerin fagositoz yeteneğinde azalma, glukojen değerinde düşme, nötrofillerin peroksidaz aktivitesinde azalma v.b. gibi. Mosczynski ve Lisewitz'e göre kronik benzen zehirlenmesinde T lenfositlerinin fonksiyonları değişmediği halde sayıları azalabilir. Bizim araştırmalarımıza göre de T lenfositlerinin fonksiyonları değişmediği halde sayıları azalabilir. Bir çok araştırmacının aksine, yazara göre kronik benzen zehirlenmesinde makrositoz yoktur. Diğer taraftan kronik benzen zehirlenmesinde aplastik anemi gelişmeden, kemik iliği bulguları ile ilgili araştırma yoktur. Yazar ve arkadaşları 11 benzen zehirlenmesi olgusunda sternal ponksiyon yapmışlar ve 2 olguda hiçbir değişiklik saptamamışlardır. Buna karşın bir vak'ada kemik iliği hipersellüler olup ayrıca myeloid ve eritroid seride maturasyonda duraklama saptamışlardır. Üç olguda kloramfenikol zehirlenmesinde olduğu gibi hücrelerde vakuolizasyon bulmuşlardır. Diğer yünden Biacacchio ve Farmiello kronik benzen zehirlenmesinde itrah olunan koproporfirin seviyesinde artma saptamışlardır. Aynı araştırmacılar deneysel olarak oluşturulan kronik benzen zehirlenmesinin santral sinir sisteminde delta-amino levulinik asid, porfobilinojen ve

(Devamı 2. Sayfada)

İÇİNDEKİLER

Konular - Konuklar - İzlenimler	3
Bilimsel Toplantılar	5
Kitap Tanıtım Köşesi	8
Asbest ve Sağlık	9
İndometazin ve Metotreksat'ın	
Proteine Bağlanması	10
Seminerler	11
Dr. İbrahim Etem Ulagay İlaç Fabrikası	
1992-Toksikoloji Ödülü Sonuçlandı	11

KRONİK BENZEN ZEHİRLLENMESİ

(Baştarafı 1. Sayfada)

koproporfirin seviyelerinde değişikliklerle gözükebileceğini bildirmişlerdir. Kahn ve Muzyka'ya göre kronik benzen zehirlenmesindeki porfirin metabolizmasındaki değişiklikler kan cihazındakilerden daha önce saptanabilir. Ayrıca Smolik ve arkadaşları benzen, toluen ve ksilen'e kronik biçimde maruz kalanlarda serum komplemet değerlerini tayin etmişler ve çoğunluğunda bunların kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu görmüşlerdir. Araştırmacılara göre immunglobulinlerin seviyesindeki bu değişiklikler, immunglobulinlerin kronik benzen toksisitesindeki rollerini göstermektedir. Sobczyk ve arkadaşları benzenle çalışan kadın işçilerde hematolojik değişiklikler ve artan fenol itrahtından sonra gerçekleştirilen EEG çekimlerinde bu işçilerin % 40'ında temporal bölgede değişiklikler, şiddetli patalama ve benzer bulgular saptamışlardır.

Araştırmacılara göre, beyin biyoelektrik aktivitesindeki bu bulgular kronik benzen zehirlenmesinin indeksi olarak alınabilir.

Cilt ve Kronik Benzen Toksisitesi: Suston ve arkadaşlarının araştırmalarına göre bir işçi % 0.5 benzen içeren bir solventi 150 kez kullanırsa günde 6 mg benzen deri yolu ile absorbe edilecektir. Bu suretle günlük 14 mg'lık solunum yolu ile alınan değere yukardaki miktar eklenirse alınan bu kimyasal madde miktarının 20 ppm'e çıktığı saptanacaktır. Ayrıca derilerde çoğu kez ezik ve sıyrıkların bulunduğu düşünülürse, absorbe edilen benzenin daha yüksek olma olasılığı her an vardır.

Aplastik Anemi ve Kronik Benzen Zehirlenmesi: Total kemik iliği yetersizliğine bağlı olan aplastik anemi pansitopeni ile karakterize olur. Yalnız bu tipte, idiopatik aplastik anemide bulunmayan bazı bulgular vardır. Bunlara biraz sonra değinilecektir.

Sıklık: Aplastik anemi batı ülkelerinde çok seyrek rastlanan bir hematolojik hastalıktır. Bunun çeşitli sebepleri vardır. Örnek vermek gerekirse hepatitin doğu ülkelerinde daha sık gözükmesi, kloramfenikolün daha sorumsuz kullanılması v.b. gibi faktörler. Yazar, ülkemizdeki aplastik anemi sıklığını indirek bir metotla milyonda 9.3 olarak hesaplamıştır. Bu bakımdan Türkiye, doğu ülkelerindeki duruma benzemektedir. Diğer yünden işyerlerinde benzenin kullanımının başlamasından sonra aplastik anemi vakalarının sıklığında artma saptanmıştır. Bugün bile, hala ülkemizdeki aplastik anemi gelişiminde benzen ve kloramfenikol en önemli rolü oynamaktadır. Bir örnek vermek gerekirse İstanbul'da 1973 ile 1982 seneleri arasında saptadığımız 108 aplastik anemi olgusunun 25 (% 23.1)'inin benzenle geliştiğini bildirmek yerinde olur. Diğer yünden 1988'de İstanbul'da benzenle bağlı fatal sonuçlanan bir aplastik anemi olgusunu izlediğimizi belirtmek isteriz. Hasta, bir ayakkabıcı olup, gaz kromatografisi ile tayin edilen % 8.3 oranında benzenli bir yapıştırıcıyı kullanıyordu. Ayrıca yazar ve arkadaşları 1983 - 1985 tarihleri arasında İstanbul'da iş yerleri ve fabrikalarda kullanılan tiner ve yapıştırıcıları incelemişler ve bunların % 19.1 ve % 76.4'inin sırasıyla % 1'in üstünde ve % 1.1 ile % 7.6 arasında değişen değerde (ortalama: %2.8) benzen kapsadığını saptamışlardır.

Kronik Benzen Zehirlenmesine Bağlı Aplastik Aneminin Klinik ve Hematolojik Bulguları: Pansitopeni ile karakterize olan benzenle bağlı aplastik aneminin bulguları diğer kimyasal maddelerle gelişenden veya idiopatik aplastik anemidekinden farklı değildir. Buna rağmen bu tip aplastik anemide, diğer etkenle gelişenlerden farklı bulgular vardır. Bunlar; hafif bilirubinemi, osmotik frajilitede değişiklikler, eritrosit yaşam süresinde azalmadır. Bunlar bu tip aplastik anemide her zaman saptanmaz. Olgularımızdan ancak 28'den 8'in-

de hafif bilirubinemi (bilirubin 1.3 - 1.8 mg/100 ml arasında) gözlenmiştir. Ayrıca 20 kronik benzen zehirlenmesine bağlı aplastik anemili olgudan 13'ünde enkübasyondan önce veya sonraki osmotik frajilite testinde artma saptanmıştır. Bilindiği gibi aplastik anemide laktik dehidrogenaz normal değerler içindedir. Buna karşın kimi kez kronik benzen zehirlenmesinde laktik dehidrogenaz artmış olarak bulunabilir. Nitekim yazar ve arkadaşları benzenle bağlı 11 aplastik anemi olgusunun 6'sında laktik dehidrogenaz seviyesinin yükseldiğini saptamışlardır. Bilindiği gibi aplastik anemide relatif lenfositöz beklenen bir bulgudur. Bunun aksine, benzenle bağlı olanlarda absolut lenfopeni sık gözükabilir. Bu durum bizim 32 olgumuzdan 24'ünde saptanmıştır. Diğer yünden, gerek idiopatik ve gerekse çeşitli kimyasal maddelere bağlı aplastik anemi olgularında sinir sistemini ilgilendiren bulgular saptanabilir. İlk kez Truhaut alt taraf ekstremitelerinde polinevit bulguları bulunabileceğini bildirmişse de sinir sistemi ile ilgili bulgular seyrek olur. 1982 senesinde Baslo ve yazar 6 benzenle bağlı aplastik anemi olgusunda nörolojik ve elektromiyografik ve motor conduction velocity araştırmaları gerçekleştirmişler ve bazı nörolojik değişiklikler saptamışlardır. Bu araştırmada benzenle maruz kalma süresi ile nörolojik değişiklikler arasında bir ilişki saptayamamışlardır.

Kronik benzen zehirlenmesinde kemik iliği ponksiyon bulguları çok değişiktir. Tam aplaziden hiperplastik kemik iliğine kadar çeşitli tablolar saptanabilir. Terminal evrede kemik iliğinde tam bir hücre yokluğu saptanır. Benzen zehirlenmesinde kemik iliği bulguları bireyden bireye çok değişir ve genellikle benzenle maruz kalma süresine sıkı bir biçimde bağlı değildir. Çoğunlukla kemik iliğinde birbirinden ayrı odaklar saptanabilir. Noeschlin ve Speck hayvan deneylerinde birbirinden farklı sonuçlar elde etmişlerdir.

Araştırmacılar ³H-thymidine ile otadyografi gerçekleştirmişler ve hayvandan hayvana değişik sonuçlar almışlardır. Bunların bir kısmında kemik iliği bulguları çok hiposellüler olmasına karşın diğerlerinde normosellüler veya hiposellülerdi. Kemik iliği bulguları ile benzenle maruz kalma süresi arasında tam bir ilişki yoktu. Yazar ve Erdem, benzenle bağlı 44 aplastik anemi olgusunun 21'inde kemik iliği hiposellüler 13'ünde normosellüler ve 8'inde ise hipersellüler bulmuşlardır. Diğer yünden benzenle maruz kalma süresi ile hastalığın seyri ve lösemi gelişmesi arasında kesin orantılı bir ilişki yoktur.

Benzen-Hepatit-Aplastik Anemi Sendromu: Bilindiği gibi viral hepatit, aplastik anemiye sebep olan etkenlerden biridir. Yazar Trakya'daki bir petrol sondaj kuyusunda 6 sene çalıştıktan sonra viral hepatit geçirmiş olan bir işçiyi gelişen aplastik anemisi nedeniyle incelemiştir. Hasta B-hepatiti ile ilgili serolojik testler pozitif. Petrol kuyusundan sağlanan örnekte % 2.2 düzeyinde benzen saptanmıştır. Hastada hepatitten 10 ay sonra ağır bir aplastik anemi gelişmiş ve oxymetholon tedavisinin başarısızlıkla sonuçlanması üzerine antilenfosit serumu denenmiş ve tam şifa elde edilmiştir. Yazar bu durumu "Benzen-hepatit-aplastik anemi sendromu" olarak adlandırmıştır.

Bu olguyu dikkat nazara alarak, yazar benzenli ortamda çalışmak zorunluğunda olanların hepatit B aşısı yaptırmalarının yerinde olduğunu kanısındadır. Diğer yünden seyrek olmakla beraber kronik benzen zehirlenmesine bağlı 3 vakada myeloid metaplazi ve 2'sinde parosymal nokturnal hemoglobüri saptadık. Bu vakalardan birinde myeloid metaplazi aplastik anemiden 9 sene sonra gelişmiştir.

(Devamı 6. ve 7. Sayfada)

KONULAR - KONUKLAR - İZLENİMLER...

• Dünya Toksikoloji Dernekleri Federasyonu'na (IUTOX) üç yılda bir düzenlenen Toksikoloji Kongresi 28 Haziran - 3 Temmuz 1992 tarihleri arasında İtalya'nın Roma kentinde yapıldı. Türkiye'den de 6 Türk araştırmacının katıldığı bu kongre, 50 ülkeden 2000'in üstündeki katılımcı ile Roma'nın tarihsel zenginliğine uyum gösteren bir açılış ile başladı. Kongrenin devam ettiği beş gün süresince toplam 206 sözlü tebliğ sempozyum ve workshop'larda sunuldu ve tartışıldı. Bu oturumlardan yaklaşık bir günü Glutasyon ve N-asetil sistemin konusuna ayrılmıştı. Kongrede dikkat çeken bir husus; dört gün süresince 12.00 - 13.00 saatleri arasında İngiltere'den W.N.Aldridge "Toksik Yan Sendromu (TYS:1981)", Japonya'dan M. Ikeda "Organik Çözücüler ve Halk Sağlığı Problemleri", İsveç'ten S. Orrenius "Sitotoksiste Kalsiyum Bağımlı Mekanizmalar" ve A.B.D.'den S.D. Aust tarafından verilen "Çevredeki Kimyasal Bileşiklerin Degredasyonlarında White Rot Mantarların Kullanımı" konusundaki konferansların kongrenin düzenlendiği sergi ve dinlenme salonları dahil tüm sahalardan monitörler yardımıyla izlenebilme olanağının sağlanması idi. Kongre süresince 48 konuda toplam 480 poster sunuldu. Sunulan posterlerin oldukça büyük bir kısmı; sistemik toksikoloji, invitro toksikoloji, ilaçlar, nörotoksiste, immunotoksikoloji, gelişim ve üreme toksikolojisi, genotoksiste, biyolojik izleme ve risk tayini ve oksidatif stres konularında idi.

Toksikolojinin multidisipliner bir bilim dalı olduğu ve giderek daha pek çok açılımların eşiğinde olduğunun fazlasıyla hissettirildiği bu ve böylesi diğer Toksikoloji kongrelerinde daha fazla Türk araştırmacıyı görmek ümidiyle...

• "Kimyasal maddelerin etkileşmelerinin toksikolojik değerlendirilmesi: Sosyal, çevresel ve mesleki faktörlerin önemi" konulu 4. Avrupa ISSX toplantısı 3-6 Temmuz 1992 tarihinde İtalya'nın Bologna kentinde yapıldı. 21 ülkeden toplam 220 araştırmacının katıldığı bu toplantıda Türkiye'den de 3 araştırmacı bulundu. Toplantıda sözlü ve poster olarak toplam 136 bildiri sunuldu. Toplantı "Kimyasal maddelerin etkileşmelerinin moleküler temeli", "İnsanlar tarafından kullanılan ilaç ve kimyasal maddelerin toksikolojik etkileşmeleri", "Çevresel, endüstriyel ve besinlerde bulunan kimyasal maddelerin etkileşmeleri" ve "Bazı kimyasal maddelerin risklerinin değerlendirilmesinde etkileşmenin önemi" başlıkları altında dört oturumda yürütüldü. Bilimsel programda ayrıca "Birden fazla kimyasal maddeye maruz kalmadan kaynaklanan kronik sağlık problemlerinin öngörülmesi için genetik biyomarkırlar" konulu bir sempozyum ile "Kombine maruz kalmalar gelecekte risk değerlendirilmesi ve yasalarda göz önüne alınmalı mı?" ve "Tarım ve besin sanayinde çalışanların korunması: İtalya'daki durum ve yeni öneriler" konularında iki de panel bulunuyordu.



• Prof. Dr. Miral Dizdaroğlu 24 Temmuz 1992 tarihinde Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde derneğimiz adına "Serbest Radikaller ile Oluşan DNA Hasarı" isimli konferans verdi. Halen ABD Ulusal Standartlar ve Teknoloji Enstitüsü'nde görevli olan Prof. Dr. Miral Dizdaroğlu, serbest radikallerle oluşan DNA hasarının mekanizmasını açıklayan çalışmalarından ötürü Washington Section of the American Chemical Society'nin 1989 Hillebrand Ödülü sahibidir. Hillebrand Ödülü bilimsel etkinliği yüksek olan bir ödüldür. 1925 yılından itibaren her yıl bir araştırmacıya verilen bu ödülü kazananlardan 4 bilim adamı daha sonraki yıllarda NOBEL ödülü almışlardır. Science Citation Index verilerine göre özellikle son yıllarda çalışmalarının yarattığı etki hızla artan Prof. Dr. Miral Dizdaroğlu'nun başarılı çalışmalarının devamını diliyoruz.

• İngiltere, MRC (Medical Research Council) Toksikoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Peter D. Farmer 2 Ekim 1992 tarihinde Türk Eczacıları Birliği Konferans Salonu'nda "Haemoglobin and DNA Adducts as Molecular Dosimeters of Genotoxic Substances" konulu konferansı verdi. Genotoksik Hasarın Biyoizlenmesinde Haemoglobin-Adduct'ın GC/MS yöntemi ile ölçülmesinin avantajlarını vurgulayan ve konuşmacının araştırma sonuçları ile desteklenen konferansı ilgi ile izlendi ve tartışıldı. Söz konusu konferansın gerçekleşmesindeki katkılarından ötürü British Council'a Türk Toksikoloji Derneği adına teşekkür ederiz.

• İngiltere, MRC (Medical Research Council) Toksikoloji Bölümü'nden Prof. Dr. Peter D. Farmer 2 Ekim 1992 tarihinde Türk Eczacıları Birliği Konferans Salonu'nda "Haemoglobin and DNA Adducts as Molecular Dosimeters of Genotoxic Substances" konulu konferansı verdi. Genotoksik Hasarın Biyoizlenmesinde Haemoglobin-Adduct'ın GC/MS yöntemi ile ölçülmesinin avantajlarını vurgulayan ve konuşmacının araştırma sonuçları ile desteklenen konferansı ilgi ile izlendi ve tartışıldı. Söz konusu konferansın gerçekleşmesindeki katkılarından ötürü British Council'a Türk Toksikoloji Derneği adına teşekkür ederiz.



• Sigara Karşıtı Adımlar...

Dünya'da ve Türkiye'de, erişkin yaş gruplarındaki hastalık ve ölüm nedenleri arasında sigarayla ilişkili olanların başta geldiği biliniyor. Neyse ki, sigara ile mücadele konusunda ülkemizde de "birşeyler" yapılmaya başlandı. "SİGARA İLE MÜCADELE I. ULUSAL KONGRESİ" 7 Kasım 1992 tarihinde Ankara'da düzenlendi. Konuşmacılar, sigara tüketiminin sağlığa ilişkin risklerinin yanı sıra; konunun ulusal ve uluslararası ölçekli sosyal, kültürel, yasal, ekonomik ve politik boyutlarını da vurguladılar. Panellerde, mücadele stratejileri ve sektörler arası güçbirliği konuları ayrıntılı biçimde ele alındı. Sigara karşıtı diğer bir adım, Türkiye Halk Sağlığı Derneği, Sigarayla Mücadele Kolu yayını olan "SİGARA ALARMI". Editörlüğünü Fırat Üniv. Tıp Fak., Halk Sağlığı Anabilim Dalı Bşk. Prof. Dr. R. Erol Sezer'in yaptığı bülten, Mart 1992'den başlayarak üç sayı yayımlanmış. Konuyla ilgili çok yönlü haberler ve görüş-yorum türü yazıların yanında araştırma makalelerine de yer veren bültenin yazışma adresi şöyle: Sigara Alarmı, P.K. 15 23001 Elazığ.

BİLİMSEL TOPLANTILAR 1993

- Şubat 15 - 20, Boston, U.S.A.
American Academy of Forensic Sciences,
AAFS, PO Box 669,
Colorado Springs, CO 80901, (719) 636-1100
- Mart 28 - Nisan 2, Denver, Colorado, U.S.A.
205TH ACS National Meeting (with sessions of the
divisions of Analytical Chemistry, Environmental
Chemistry, Chemical Health and Safety
B.R. Hodsdon, American Chem. Society, 1155 - 16th
Street N.W., Washington D.C. 20036, U.S.A.
- Nisan 4-8, New Delhi, India
XIII th World Congress on Occupational Safety
and Health
XIII th World Congress on Occupational Safety
and Health % National Safety Council P.O.
Box 26754 Sion, Bombay 400 022 India
- Nisan 6-7, Canterbury, U.K.
British Toxicology Society Colloquium
Early Markers of Carcinogenesis; E.S. Harpur,
Sterling Winthrop Research Centre, Willowburn Avenue,
GB-Alnwick Northumberland NE 66 2JH, U.K.
- Nisan 18-21, Espoo, Finland
International Symposium on Health Hazards of
Butadiene and Styrene,
Finnish Institute of Occupational Health,
Topeliuksenkatu 41 a A, SF-00250 Helsinki, Finland
- Nisan 26-28, Atlanta (Georgia), U.S.A.
3rd Symp on Environmental Toxicology and Risk
Assesment: Aquatic, Plant and Terrestrial Jane Hughes,
Symposium Chairman, Malcolm Pirnie Inc, 126
Cobblestone Drive, Chapel Hill, NC 27516 U.S.A.
Gregory Biddinger, Symposium Co. Chairman,
Exxon Biomedical, PO Box 235, East Millstone
NJ 08873 U.S.A.
- Mayıs 3-5, Veldhoven, The Netherlands,
EuroResidue II, Conf on Residues of Veterinary Drugs
in Food, Euro Residue II, C/O Dept. of Food of Animal
Origin, Fac. of Veterinary Medicine, Univ. of Utrech,
PO Box., 80175 NL-3508 TD Utrech, The Netherlands
- Mayıs 12-16, Newport U.S.A.
Association of Clinical Scientists:
"Frontiers in Clinical Science."
F. William Sunderman Jr, MD, Univ. of Connecticut
School of Medicine, 263 Farmington Avenue,
Farmington, Cd 06030, (203) 679-2328
- Mayıs 24-28, Philadelphia, U.S.A.
3rd International Congress of Therapeutic
Drug Monitoring and Clinical Toxicology
Shelanski Associates, P.O. Box. 366,
Philadelphia, PA 19105
- Mayıs 26-28, Birmingham, U.K.,
Eur. Ass. of Poison Centres and Clinical Toxicologist:
Metabolic complications of poisoning, J.A. Vale, Natl,
Poisons Information Service (Birmingham Centre),
West Midland Poison Unit, Dudley Road Hospital, G.B.
Birmingham B 18 7QH, U.K.
- Haziran 6-11, Elsinore Denmark
4th Meeting of the International Neurotoxicology
Association, Dr. Ole Ladefoged Institute of Toxicology,
National Food Agency,
19 Mørkøj Bygade, DK-2860, Soborg, Denmark
- Haziran 9-11, Wageningen, The Netherlands,
4th Eur. Meeting of Environmental Hygiene, G.M.
Alink, Dept. Toxicol. Agricultural Univ, Tuinlaan 5,
NL - 6703 HE Wageningen, The Netherlands
- Haziran 14-16, Arlington (Virginia) U.S.A.
10th Int. Symp on Preparativ Chromatography,
Barr Enterprises (BE); Washington
- Haziran 14-16, München, Germany,
The First Arnold d. Beckman/IFCC
European Conference on Environmental Toxicology,
K.I.M. Mr. Markus Nowara Maverkircherstrasse 4
D-8000 München 80 Germany
- Haziran 21-23, Milan, Italy
2nd Int. Conf. on Water Pollution: Modelling, and
Prediction, Audrey Lampard,
Wessex Inst of Technology (WIT)
- Haziran 28 Temmuz 3, Rome, Italy,
VI. Int. Cong. of Toxicology, Studio EGA,
ICT-VI, Viale Titono, 19, I-00196 Rome, Italy
- Haziran 30 - Temmuz 3, Uppsala, Sweden
EUROTOX '93
Stockholm Convention Bureau
EUROTOX '93 P.O. Box 6911 5-10239
Stockholm, Sweden
- Eylül 12-17, Düsseldorf, Germany
13th International Congress of Forensic Sciences
Prof. W. Bronte, Institute of Forensic Medicine,
Heinrich - Heine University, Moorenstr.
5, D-4000 Düsseldorf, Germany
- Eylül 26-29, Tours, Fransa,
5. European International Society for the
Study of Xenobiotics, (ISSX)
Dr. A. Weil, Rhone Merieux 4 Chenin du
Calquet 31057 Toulouse cedex, Fransa
- Eylül 26- Ekim 1, Albuquerque (New Mexico) U.S.A.
Mtg on the Techical Basis for Measuring, Modeling and
Mitigating Toxic Aeresols Mark D. Hoover, Inhalation
Toxicology Research Institute
P.O. Box 5890 Albuquerque, NM 87185-5890 U.S.A.

KRONİK BENZEN ZEHİRLENMESİ

(Başarafa 2. Sayfada)

Kronik Benzen Zehirlenmesinde Sitogenetik Değişiklikler: 1964 senesinden beri Pollini-Colombo, Vigliani-Forni, Tough-Court Brown ve Erdoğan ve Aksoy'un insanlardaki araştırmaları veya hayvanlardaki deneyleri benzenin somatik hücrelerde tersinmez değişiklikler yaptığını göstermiştir. Diğer yönden Picciani düşük değerlerde de bu kromozal değişikliklerin saptanacağını kanıtlamıştır. Yine Picciani 10 ppm'den düşük değerlerde bile bu kromozal değişikliklerin saptanabileceğini göstermiştir. Ayrıca Kissling ve Morimoto, Philip ve Jensen, Styles ve Richardson, Erexon ve arkadaşları deneysel metodlarla benzenin kromozomal değişikliklere sebep olunabileceğini kanıtlamışlardır.

Kronik Benzen Zehirlenmesinin Lökemojenik ve Karsinojenik Etkileri: 1897'de Le Noire ve Claude benzene bağlı ilk akut lösemi olgusunu yayınladıktan sonra bu kimyasal maddenin lökemojenik ve karsinojenik madde olduğu düşünüldü. Delore ve Borgomono 1928'de daha iyi incelenmiş vaka bildirdiler. Bu iki olgudan sonra sayısız daha iyi incelenmiş hastalar veya grupları yayınlandı. Bunlar; İtalya'da Vigliani ve Forni, Fransa'da Goguel ve arkadaşları, Rusya'da Tarreef ve arkadaşları, Türkiye'de Aksoy ve arkadaşları, Çin'de Yin ve arkadaşları ile Browning'in literatürden derledikleridir.

1974'e kadar gerek hayvan deneyleri ve gerekse epidemiyolojik araştırmalar benzenin lösemi yaptığını kesin olarak kanıtlamamıştır. Bunu dikkate alan yazar ve arkadaşları İstanbul'da çoğunluğu ayakkabıcı olan ve benzen kullanan işçilerde epidemiyolojik araştırma yapmışlardır. 1955 ve 1960'dan önce benzen pek kullanılmıyordu. Büyük bölümü hijyenik olmayan ve küçük işyerlerinde çalışıyorlardı. Bu işyerlerindeki çalışanların sayısı genellikle 10 kişinin altında idi. Ayakkabıcılar lastiği petrolde eriterek hazırlıyorlardı. Benzenin çok iyi bir eritici olduğunu öğrendikten sonra bu metodu terk ettiler ve yapıştırıcılarını lastiği benzende eriterek imal ettiler. Bundan bir süre sonra da özellikle 1961'den sonra ayakkabıcılar arasında benzen zehirlenmesine bağlı lökopeni, trombopeni, anemi, pansitopeni yani aplastik anemi gözükmeye başladı. 1960'dan 1972'ye kadar yazar ve arkadaşları benzen kullanımına bağlı 46 aplastik anemi olgusu saptadılar. Bu olguların 34'ü ayakkabı üreten küçük iş yerlerinde çalışıyorlardı. Bu iş yerlerinden 35'inde Drager cihazı ile benzen tayini gerçekleştirildi. Bulunan değerler 150-210 ppm olmakla beraber bir yerde 650 ppm'di. Ayrıca kullanılan solvent ve tinerlerde saptanan benzen değeri gaz kromatografi metodu ile % 9-88 arasında bulunmuştur. 1967-1974 arasında yazar ve arkadaşları 28.500 ayakkabıcı, eldivenci ve terlikçi arasında epidemiyolojik araştırma gerçekleştirdi. Bu araştırmada yukarıda belirtilen gruptan 31 lösemik birey saptandı. Buna göre ayakkabıcı, terlikçi ve eldivencinin bulunduğu bu grupta lösemi sıklığı 100.000'de 13.59'dur ki bu sonuç normal insan grubundaki 100.000/6'dan istatistik metodları ile anlamlı boyutta yüksektir. Bu araştırmada en yüksek değer 1973'de saptanmış olup 100.000'de 24.5'dir. Öte yandan yazar saptayamadığımız benzene bağlı ayakkabıcı, eldivenci ve terlikçilerin bulunduğu kanısındadır.

Benzen Kullanımının Kısıtlanmasından sonra İstanbul'da Lösemi Olgularının Azalması: Benzen kullanılması

nın kısıtlanmasından sonra benzene bağlı lösemi olgularında düşüş başlamıştır. İlk 3 sene yeni bir vaka saptanmamıştır. 1979'la 1988 arasında benzene bağlı 22 yeni lösemi saptanmasına rağmen ancak bunlardan 3'ü İstanbul'da yaşayan ayakkabıcı idi. İstanbul'da benzen kullanımının yasaklanmasından sonra benzen olgularındaki azalma bu kimyasal madde ile lösemi arasındaki ilişkiyi kanıtlayan bir delil olarak alınabilir.

1979'dan sonra löseminin ayakkabıcılarda tekrar saptanması bu kimyasal maddenin yeniden tekrar kullanılmasına veya bu malignite ile benzen kullanımı arasındaki intervalin değişik olmasına bağlanabilir.

Modern Bir Otomobil Lastiği Fabrikasında 2 Akut Lösemi Olgusu: 550 işçinin çalıştığı modern bir otomobil lastiği fabrikasında biri lenfoblastik diğeri myeloblastik 2 akut lösemi vakasını 6 senelik bir sürede saptadık. Fabrika modern olup çalışma koşulları iyi ve iş yerinin ventilasyonu yeterli idi. Çalışma yerinde gerçekleştirdiğimiz bir ölçümde benzen konsantrasyonunu 110 ppm ve kullanılan solvent ve tinerlerde % 5 benzen saptadık. Bu iş yerindeki lösemi sıklığı 100.000/60.6 olup normalde gözükenden 10 mislinde daha çoktu.

Pansitopenik Hastalarda Lösemi Gelişmesi: Vigliani ve Forni ve Browning gibi araştırmacıların da belirttiği gibi benzene bağlı aplastik anemi vakalarında değişen bir süreden sonra lösemi gelişebilir. Diğer aplastik anemi tiplerinde de aynı durumun saptanması seyrek değildir. Bizim benzene bağlı olgularımızda ise 59 aplastik anemiden 14'ünde 6 ayla 6 sene aradan sonra lösemi gelişmiştir.

Genetik Faktörler: Bilindiği gibi genetik faktörlerin bulunduğu gösterildiği bir çok örnek vardır. Bizim benzene bağlı 59 lösemi vakasından 6'sında genetik ilişki saptanmıştır. Bunlardan 5'i ayakkabıcı, biri ise duvar kağıdı imal iş yeri sahibi idi. Bunlardan ikisi amca ve yeğen, ikisi yeğen idi. Beşinci hastanın benzene bağlı olmasına rağmen İstanbul'daki bir hastahane de myeloskleroza tanısı ile tedavi görmüş ve bu tanı ile vefat etmişti. Hastanın dosyasını incelediğimizde bunun benzene bağlı akut lösemiden öldüğünü saptadık. 6'ncı hastanın babasında benzene bağlı bir durum olduğunu gösteren hiçbir bulgu yoktu. Kronik lenfoid lösemili olan bu hasta uzun süreden beri sakkarin ve kolşisin kullanıyordu. Bu iki kimyasal maddenin lösemiye neden olduğunu kanıtlayan kesin bir bulgu yoktur. Bu 6 hastanın, yazarın benzene bağlı lösemi serisinin % 10.2'sini oluşturduğunu belirtmek isterim.

Kronik Benzen Zehirlenmesi ile İlgili Diğer Epidemiyolojik Araştırmalar: Vigliani, Forni ve Saita gibi İtalyan araştırmacıları Milan ve Pavia'da gerçekleştirdikleri benzen ile ilgili araştırmalarını 1964'den beri yayınlamışlardır. Bu araştırmalarda benzene maruz kalma süresi 3 ile 24 sene arasında değişiyordu. Bu olguların çoğunluğu ayakkabı ile retrogravür iş yerlerinde gerçekleştirilmiştir. Bu iş yerleri ortamındaki benzen konsantrasyonu 25 ile 600 ppm arasında idi. 1976'da Vigliani bu iş yerlerinde çalışanlarda lösemi riskinin diğer toplum bireylerine göre 20 kez daha çok olduğunu bildirmiştir. 1977 senesinde Infante ve arkadaşları ABD'nin Ohio şehrinde lastik üretim yerinde bir epidemiyolojik araştırma gerçekleştirmişler ve iki kontrol grubuna kıyasla önemli derecede lösemi sıklığı saptamışlardır. Son yıllarda Çin'de Yin ve

arkadaşları 1972-1981 döneminde benzenli materyelle çalışan işçilerde 30 lösemik durum saptamışlar ve bu değerlerin kontrol grubuna göre 4 kez yüksek olduğu sonucuna varmışlardır.

Kronik Benzen Zehirlenmesine Bağlı Lösemi Tiplerinin Dağılımı: Kronik benzen zehirlenmesine bağlı lösemi tipleri ile diğer etkenlerle oluşanlar arasında büyük ayrıtlıklar vardır. Şöyleki benzene bağlı olanlarda akut tipler ön planda olmasına karşın idiopatik veya diğer etkenlerle gelişenlerde kronik tip daha sık saptanır. Örneğin; İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında 1973-1982 yılları arasında saptanan 3715 hematolojik hastanın 695'i lösemili tanısı almıştır. Bunların 396'sı (% 57) akut tip lösemili olduğu halde, geri kalan 299'u (% 43) kronik tiptendi. İşte bu yüzden bizim benzene bağlı lösemi serimizde kronik tiplerin düşük oranda olması enteresandır. Mamafih literatürde kronik benzen zehirlenmesinde kronik lenfoid ve kronik myeloid lösemi tiplerinin daha yüksek oranda olduğunu saptayan araştırmalar vardır. Örneğin Goguel ve arkadaşlarının serisinde bu tip lösemi sıklığı % 47.8'di. Ayrıca Browning'in literatürden derlediği tabloda bu değer % 39.3'di. Yazara göre benzene bağlı lösemi tipleri arasındaki farkların sebepleri kısaca şöyle özetlenebilir:

1) Akut tiplerdeki lösemi olgularında kullanılan benzen yüzdesi yüksek olup % 8'le % 88 arasında değişiyordu. Buna karşın kronik tiplerde benzen daha düşük olup % 2.8'e kadar inebiliyordu. 2) Akut lösemili olgular yalnız benzen kapsayan solvent veya tinerleri kullanıyorlardı. Buna karşın kronik lenfoid lösemili bir olguda sarf edilen solventte % 95 toluen ve % 0.28 benzen vardı. Diğer bir kronik lenfoid lösemili hasta daha sonra çeşitli kimyasal maddelere maruz kalmıştı. Hair cell hücreli bir hasta benzene maruz kaldıktan sonra polistiren ve polietilen kullanılan bir iş yerinde çalışmıştı. 3) Akut lösemili vakaların çoğunluğu 150 ile 210 ppm gibi yüksek değerlerin bulunduğu iş yerlerinde çalışmışlardı. Bunun aksine kronik lösemili 6 olgudan 5'i benzene ara sıra ve kısa sürelerle maruz kalmışlardı. Bu bulguları dikkate alan yazara göre: kronik benzen zehirlenmesine bağlı vaka serilerinde lösemi tipi ile ilgili sonuçların oldukça değişik olmasının başlıca sebebinin benzene değişik maruz kalma süresi ile toluen, ksilen veya diğer bazı kimyasal maddelerin de bulunup bulunmaması ile ilgili olduğu kanısındayız.

Malign Lenfoma ve Benzen: Her ne kadar benzenle çeşitli malign lenfoma tipleri arasındaki ilişkiyi gösteren yayınların sayısı azsa da bu kimyasal maddenin bu tip malignitelere sebep olduğu kesindir. 1947'de Bousser ve arkadaşları benzene bağlı ilk lenfosarkom olgusunu yayınladılar. Bunu benzene bağlı pek çok malign lenfoma olgusunun yayını izledi. Ayrıca Wirtschafter ve Bichell bir ampül benzen enjeksiyonundan sonra lenf bezi, dalak, timus ve kemik iliğinde doku reaksiyonları saptadılar. Ayrıca dalakta retiküloendotelial hücrelerinde belirli bir proliferasyon bulunmuştur. Son zamanlarda Iron ve arkadaşları bir tek benzen ampülü zerkinden sonra lenfositlerde sayıca bir değişme olmadığı halde lenfosit fonksiyonlarında bir azalma saptadılar. 1974'de yazar ve arkadaşları 1 ile 28 sene arasında değişen bir süreden sonra (ortalama: 11 sene) Hodgkin hastalığı gelişen 6 olguyu yayınladılar. Yazar, istatistik bulgularının bulunmamasına karşın benzenin Hodgkin'in gelişmesinde rolü olduğunu öne sürdüler. Daha sonraki yıllarda yine benzene bağlı 7 malign lenfoma olgusu

inceledik. Bunlar 1-28 sene arasında değişen bir süre benzene maruz kalmışlardı. 1979'da Vienna ve Polan benzen ve kömür katranına maruz kalan işçilerle kontrol grubu arasında kıyaslamalı bir araştırma geliştirdiler. Sonuçlar benzen ve kömür katranına maruz kalmanın çok önemli etiyolojik rolü olduğunu gösterdi. Yine Norveçte Norseth ve arkadaşları lastik işçilerinde gerçekleştirdikleri bir araştırmada meme kanseri ve lenfomanın daha sık olduğunu ve bu yerlerde daha önce benzen içeren yapıştırıcı ve benzerlerinin kullanıldığı gösterdi.

Multiple Myeloma ve Kronik Benzen Zehirlenmesi: Literatürde multiple myelom'da benzenin rolünü gösteren çok az yayın vardır. Torres ve arkadaşları benzene bağlı IgG myelomu vakası vardır. Yazar ve arkadaşları 6 multiple myelom vakası yayınlamışlardır. Bu vakalardan birinde malign myelom gelişmeden önce kısa bir pansitopenik periyod vardı. Ağır bir myelom nefropatisi ve bence Jones proteinürisi hastalığın seyrinde gelişti. Diğer benzene bağlı 5 malign myelom olgusunda bu hastalığın değişik tabloları gözlemlendi. De Coufle ve arkadaşları ile Rinsky ve arkadaşları benzen zehirlenmesine bağlı vakalar yayınlamışlardır. Rinsky ve arkadaşları gerçekleştirdikleri bir araştırmada benzen kronik zehirlenmesi ile gelişen multiple myelom gelişimini istatistiksel anlamlı bulmuşlardır.

Akciğer Kanseri ve Kronik Benzen Zehirlenmesi: 1976'da yazar ve arkadaşları kronik benzene maruz kalmaya bağlı 5 akciğer kanseri yayınladılar. Daha sonra bu vakaların sayısı 6'ya çıktı. Bu olguların yaşları 31 ile 57 arasında değişiyordu (Ortalama: 45). Vakaların ancak 3'ünde lökopeni veya lenfopeni gibi hematolojik değişiklikler vardı. Türkiye'de kullanılan benzen, benzo-pireni kapsamadığı ultraviyole spektrofotometresi ile gösterilmiştir. Bu yüzden bu kimyasal madde bu durumda bahis konusu değildir. Bilindiği gibi benzenin büyük bir bölümü solunum yolu ile absorbe olur. Bu sebeple benzenin akciğerde karsinojenik bir etki göstermesi olasıdır. Diğer yönden olgularımızın büyük bir bölümünün sigara tiryakisi olduğu düşünüldüğünde nikotin rolünü de düşünmek yerinde bir davranıştır.

KAYNAKLAR:

1. Aksoy, M. Benzen (Benzol): Sağlığa Etkileri ve Önleme Yolları. Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu-Tıp Araştırma Grubu, TÜBİTAK YAYINLARI 482, 1980.
2. Aksoy, M. Benzen Hematotoksisite ve Benzen Karcinogenecity. İçinde: CRC Benzene Carcinogenecity. CRC Press, Boca Raton, Inc. Florida sayfa: 59-151, 1988.
3. Aksoy, M. Leukemogenic and Carcinogenic Effects of Benzene. İçinde: Advances in Modern Environmental Toxicology. Editor: M.A. Mehlman Sayfa: 87. Benzene: Occupational and Environmental Hazards-Scientific Update. Princeton Scientific Publ. CO., INC. Sayfa: 87-98.
4. Aksoy, M. Hematotoksisite, Leukemogenecity ve Carcinogenecity Chronic Benzene Exposure. İçinde: Molecular Aspects of Monooxygenases and Bioactivation of Toxic Compounds. Editörler: E. Arıncı, J.B. Shenkman and E. Hodgson. NATO Series, Life Sciences Vol 202, 1991 Plenum Press, New York, Sayfa: 415-434.

KİTAP TANITMA KÖŞESİ

● **Şanlı, Y, KAYA, S. Veteriner Klinik Toksikoloji, Medisan Yayınevi, Ankara, 1. Baskı (1992), 464 sayfa.**

Klinik toksikoloji ve uygulama yönleri ağır basan bu kitap iki ana bölüm halinde hazırlanmıştır. Genel toksikolojiden oluşan birinci bölümde zehir ve zehirlenme kavramları, zehir etkisi yapabilen maddeler, kaynakları ve etki mekanizmaları, zehirlenme tipleri, zehirlenmelerin genel nedenleri, tanısı ve sağıtımına ilişkin bilgilere yer verilmiştir. Özel toksikoloji konularına ayrılan ikinci bölümde ise, evcil hayvanlarda zehirlenmelere neden olan başlıca bitkisel, hayvansal, madensel, sentetik, ilaçsal, besinsel, doping, ötanazi ve endüstriyel kökenli zehirler kimyasal bileşimlerine, etki mekanizmalarına ve kullanıma amaçlarına göre alt gruplar halinde ayrı ayrı ele alınmıştır. Böylece, zehirlenmelerin klinik ve laboratuvar tanısı, sağıtımı, bilimsel ve yasal uygulamalara temel oluşturacak şekilde her bir zehire ilişkin olarak zehirlenme sebepleri, patolojik bozukluklar, sağıtım seçenekleri, koruyucu ve yasal uygulamalar sistemli olarak incelenmiştir. Kitap düzenlenmesi ve kapsamı itibarıyla veteriner fakültesi öğrencileri için olduğu kadar farklı hizmet alanlarında çalışan veteriner hekimler ile diğer meslek elemanlarına da yardımcı olmaya yönelik kitabın dağıtımı Tıbbi Alet San. Tic. ve Yayınevi tarafından yapılmaktadır.

● **Ellenhorn M.J., Barceloux D.G., Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, Elsevier, New York, 1988, 1512 sayfa.**

Toksik bileşiklerin son yıllarda sayısının fazla miktarda artması araştırmacıları bu bileşiklerin insan sağlığı üzerindeki etkilerini incelemeye yöneltmiştir. Bu da toksikolojiye olan ilgiyi gün geçtikçe arttırmaktadır.

Bu kitap medikal toksikolojiden bahsetmektedir ve toksikolojinin bu alanı, ilaçlar, kimyasallar ve doğal toksinlerle ilgilenmektedir. Bu kitap, terapötik kullanım için düzenli olarak alınmayan fakat maruz kalınan kimyasal maddeler veya doğal toksinler ve ilaçların aşırı dozları sonucu gelişen olayları incelemektedir. Özellikle insana ilişkin veriler, hayvanlardan elde edilen bilgilerle desteklenmektedir. Bu bilgiler ışığında tedavi yolları saptanmaya çalışılmıştır. Medikal toksikoloji kitabı ha-

zırlanırken, dünya tıp literatüründeki bilgiler, yazarların kendi gözlemleri, klinikte ve acil servisteki zehirlenme olguları ile ilgilenen hekimlerin tecrübeleri dikkate alınmıştır.

Bu kitap 6 ana bölümden oluşmaktadır. 1. bölümde zehirlenen hastaya sistemik yaklaşım anlatılmaktadır. Bu bölümde zehirlenmenin epidemiyolojisi, zehirlenen hastaya temel yaklaşım, etkenlerin tanınması, eliminasyonun arttırılması, antidotlar, destekleyici tedaviler, farmakokinetik, hamilelikte toksik maddelere maruziyet gibi konular anlatılmaktadır. Terapötik ilaçlardan bahseden 2. bölüm ise antiaritmik ilaçlar, antikoagülanlar, antikonvülzanlar, antihipertansif ilaçlar, non steroidale anti-inflamatuar ilaçlar ve reçetesiz satılan ilaçları içine almaktadır. Kitabın 3. bölümü, madde bağımlılığından bahsetmekte ve amfetamin, kokain gibi madde bağımlılığına sebep olan daha birçok maddeyi içermektedir. Kimyasal ürünler adı altında toplanan bölümde, metaller, pestisitler ve temizlik maddeleri, havada bulunan zehirler, hidrokarbonlar, alkoller ve glikoller geniş bir biçimde incelenmiştir. Hayvan zehirleri, gıda kaynaklı zehirler, bitkiler, mikotoksinler ve mantarlardan bahseden 5. bölüm, doğal toksinler başlığı altında toplanmıştır. Kitabın son bölümü ise eklerden oluşmaktadır.

Bu kitap zehirlenen hastaya yapılacak ilk müdahaleden ve daha sonraki tedavisi süresince yapılması gereken tüm bilgileri okuyucuya vermektedir. Bunun ötesinde bu kitabın toksik bileşiklere maruziyet sonucu artan birçok sosyal, ekonomik, politik ve yasal problemlerle ilgili alanlarda çalışan insanlar için de faydalı olacağı düşünülmektedir.

● **KURTOĞLU, S. Zehirlenmeler, Teşhis ve Tedavi, Erciyes Üniversitesi Yayınları No:30, Kayseri, 1. Baskı, 1992, 635 sayfa.**

Kitabın yazarı Prof. Dr. Selim Kurtoğlu, önsözüne, Erciyes Üniversitesi Pediatri bölümünde asistanlık yapmaya başladığından bu yana sürekli zehirlenme vakaları ile yakından ilgilendiğini, bu konudaki klinik tecrübe ve bilgilerini kitap haline dönüştürmeyi planladığını ve Toksikoloji alanında iddialı olmasa da bir boşluğu doldurmayı ve yararlı olmayı amaçladığı cümleleri ile başlıyor. Tıp Fakültesi öğrencileri, pratisyen ve uzman hekimlerin yararlanması için hazırlanan kitapta konular 45 ayrı kısımda incelenmektedir. "Zehirlenmelerde ilk Değerlendirme ve Tedavi Prensipleri" konulu ilk kısımdan sonra, 45 kısmın yaklaşık yarısı çeşitli ilaç grupları ile meydana gelen zehirlenmeler, klinik tablo ve tedavi şekilleri konusundadır. Diğer kısımlarda ise pestisit, metal, çeşitli endüstriyel bileşikler, bitkisel ve hayvansal kaynaklı zehirlenmeler ve tedavileri açıklanmaktadır. Kitabın son iki kısmın da ise zehirlenmelerde Hekimin Kanuni Sorumlulukları ve Zehir Danışma Merkezi konusunda bilgiler aktarılmaktadır.

ASBEST VE SAĞLIK

Münevver DİNKÇİOĞLU

Zuhal UYGUR

Lütfi ULUSOY

Hamiyet YALÇIN

Canan CİNGÖZ

Çalışma ve Sosyal Güvenlik

Bakanlığı İşçi Sağlığı ve

İş Güvenliği Enstitüsü

Asbest, temelde bazı kaya oluşumlarının damarlarında doğal olarak bulunan bir grup minerale verilen isimdir. Dünyada asbest kaynakları en zengin ülkeler arasında Kanada, Rusya ve Güney Afrika bulunmaktadır.

Mineralojik özelliklerine göre Amfibol ve Serpantin grubu olmak üzere iki farklı asbest grubundan söz edilebilir. Amosite, Anthophyllite, Crocidolite, Tremolite ve Actinolite olarak isimlendirilen asbest türleri amfibol grubunu oluşturur ve asbest türleri arasında en tehlikeli olanlarıdır. Serpantin grubuna giren asbest ise kriptozit olarak isimlendirilir ve amfibol grubuna göre daha az tehlikeli olarak tanımlanır.

Tutuşmazlık, sıcaklığa ve pasa mukavemet, ısı izolasyonu, yüksek mekanik dayanıklılık, yüksek sertleşebilirlik, çimento ve diğer benzerleri ile yakınlık kurabilme gibi özellikleri nedeniyle asbest;

- Mamülleri arasında boru ve levhanın da bulunduğu asbest çimento endüstrisinde takviye olarak,
- Tekstil ve kağıt endüstrisinde yanmayı güçlendirici olarak,
- Fren ve debriyaj sistemlerinde sürtünme malzemesi olarak,
- Vinil yer karolarında kullanılan sentetik plastiğin aşınmaya karşı direncini artırmak için,
- Asfalt kaplı yollarda birleştirici, yapıştırıcı madde olarak,
- Reçine ve plastiklerde dolgu malzemesi olarak,
- Pil kutularında, muhafazalarında, asit pompalarında, valf ve contalarda direnç bağlayıcı olarak,
- Gıda, ilaç ve kimya sanayiinde filtre malzemesi olarak,
- Binalarda, borularda, kazanlarda izole edici olarak kullanılmakta, her yıl dünya ülkelerinde 4-5 milyon ton asbest üretimi yapılmaktadır.

Lif yapısına sahip organik ve inorganik tozlar, sağlık açısından belli riskleri taşımaktadırlar. Yapılan araştırmalar, asbest tozlarının solunmasının da asbestoz, iyi huylu plevra lezyonları, akciğer kanseri ve mezotelyoma gibi hastalıklara neden olabileceğini göstermektedir.

Ülkemizde asbestin geniş çapta kullanılmasına karşın asbest için özel bir tüzük yoktur. Ancak İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Tüzüğünde tür ayrımı yapılmaksızın, asbest lifi konsantrasyonu için sınır değer 5 lif/ml olarak belirtilmiştir.

Uluslararası standartlarda ise ILO (Uluslararası Çalışma Örgütü) tarafından kriptozit türü asbest için kabul edilen sınır değer 2 lif/ml, Avrupa Topluluğu Ülkelerinde ise 1 lif/ml dir.

1990-92 yılları arasında Enstitümüzce asbestle çalışılan işyerlerindeki çalışma koşullarını belirlemek ve asbestin kontrollü kullanımını sağlamak amacıyla başlatılan "Asbest Tarama" çalışmalarında Ülkemizdeki asbestli mamül üretimi yapan tüm işyerleri incelendi.

Asbest konsantrasyonlarını belirlemek amacıyla alınan numunelerin değerlendirilmesinde AIA (Uluslararası Asbest Derneği) tarafından önerilen referans metod kullanılmış ve AIA'nın lif sayım kontrol sistemine katılmıştır.

Tarama çalışmalarımızın her 3 aşamasında; 7 Balata, 9 Levha-Boru, 2 Tekstil Fabrikası incelendi. Yer karosu üreten 1 fabrikada ise tarama çalışmalarının I. ve II. aşaması yapıldı.

Tarama çalışmalarımız sonunda Balata üretimi yapan işyerlerinde belirlenen asbest konsantrasyonu ortalamaları I. aşamada 1.89 lif/ml, II. aşamada 1.24 lif/ml, III. aşamada 0.93 lif/ml'dir. I., II., III. aşamalarda fabrikalar eşleştirilerek alınan ortalama değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir.

Levha-Boru üreten işyerlerinde ise; asbest konsantrasyonu ortalamaları I. aşamada 1.85 lif/ml, II. aşamada 1.18 lif/ml, III. aşamada 0.91 lif/ml olarak tesbit edildi. Tesbit edilen bu değerlerde de fabrikalar eşleştirilerek alınan ortalamalar arası fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur.

Tekstil ve yer karosu üreten işyerlerinde tarama kapsamına alınan işyeri sayısı yeterli olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Ancak tekstil üreten işyerlerinde yapılan 3 taramada asbest konsantrasyonu ortalaması 10 lif/ml'nin üzerinde; yer karosu üreten işyerinde yapılan 2 taramada asbest lifi konsantrasyonu ise 1 lif/ml'nin altında kalmaktadır.

Sonuç olarak tekstil üreten işyerleri dışında asbestli maddelerin üretildiği işyerlerinde tesbit edilen asbest konsantrasyonu değerleri I. ve II. aşamalarda ILO ve Ülkemizde uygulanan sınır değerlerle mukayese edildiğinde bu değerlerin altında; Avrupa Topluluğu Ülkelerinde uygulanan sınır değerin ise üzerinde kalmaktadır. III. aşamada ise ILO, Avrupa Topluluğu ve Ülkemizde uygulanan sınır değerlerin altında kalmaktadır.

İNDOMETAZİN ve METOTREKSAT'ın PROTEİNE BAĞLANMASI

Metotreksat, non-steroidal antiinflatuar ilaçlar sınıfının aspirin benzeri ilaçları ile birlikte verildiğinde toksisite oluşturmaktadır. Bu sınıf ilaçların bir üyesi olan indometazin'in metotreksat'ın toksisite ve etkisini arttırdığı bildirilmiştir. Metotreksat ve indometazin'in birarada verilmesi halinde insanlarda da ciddi, hatta ölümcül etkileşmeler görülmüştür, ancak bugüne kadar etkileşmenin nedeni ortaya konamamıştır. Arasında salisilatlar, tetrasiklin, kloramfenikol ve fenitoin'in bulunduğu pek çok ilacın albumine bağlı metotreksat ile yer değiştirebildikleri tespit edilmiştir. Proteinlere bağlanma ilaç etkileşmesinde potansiyel bir neden olduğundan ve metotreksat ve indometazin'in aynı tip serum proteinine bağlandığı bilindiği için, bu çalışmada normal ve kanserli bireylerde indometazin'in metotreksat ile bağlanma yerinde yer değiştirip değiştirmediği araştırılmıştır.

Bu çalışma 17 sağlıklı normal gönüllü ve herbiri 8 kişiden oluşan iki grup kanserli hasta ile yapılmıştır. Birinci grup remisyonda olan hastalardan oluşurken diğer grup aktif kanserli bireylerden oluşmaktaydı. Çalışma grubundaki bireyler, incelenen ilaçların protein bağlanmasına girişimde bulunduğu bilinen diğer ilaçları kullanmayan bireylerdi. Hemogloblin düzeyleri 10 g/dl'den az olanlar, diabetes mellituslu, hipertansiyonlu ya da kaşektik hastalar inceleme dışında bırakılmıştır. Aktif kanserli bireyler klinik, radyolojik ya da histolojik olarak doğrulanmış çeşitli kanser tiplerini göstermekteydiler. Remisyonda olan hastaların hepsi Hodgkin hastası idi.

Çalışmada serum albumin ve α -1 asid glikoprotein (AGP) düzeyleri radyal immünodifüzyon (RID) tekniği kullanılarak tayin edilmiştir. In vitro proteine bağlanma çalışmaları denge dializ yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda metotreksat'ın proteine bağlanma oranı normal bireylerde %40, aktif kanserli bireylerde %34 ve remisyonda olan bireylerde ise %40 olarak bulunmuştur. Bu farklılık serumdaki albumin miktarına bağlı olarak açıklanabilir. İnsanlarda ciddi metotreksat ve indometazin etkileşmeleri olduğu bilinmektedir. Bu tip etkileşmeler iki ilacın da aynı protein için yarışması sonucu ortaya çıkabilmektedir. Indometazin'in albumine yaklaşık %97 oranında bağlandığı bilinmektedir. Ancak bu çalışmada, normal ya da hasta bireylerde bu iki ilaç arasında proteine bağlanmada yer değiştirmeye bağlı herhangi bir etkileşme gösterilmemiştir. 1987 yılında farklı bir araştırıcı grubu aynı amaç-

la gerçekleştirdikleri bir çalışmada etkileşmede indometazin'in herhangi bir özelliğini belirleyememişler ve bu durumun metotreksat'ın kanser hücreleri tarafından alınmasında artış olması nedeniyle ya da indometazin tarafından Prostaglandin (PGA₂) sentezinin inhibe edilmesi sonucu kanser hücrelerinde metotreksatın birikmesi nedeniyle oluşabileceği fikrini öne sürmüşlerdir. Ancak bu bulguların insanda da gösterilmesine gerek vardır. Liyofilize insan serum ve albumini kullanılarak yapılan diğer bir in vitro çalışmada da metotreksat'ın indometazin ile yer değiştirmedeği ortaya konmuştur.

Normal ve kanserli bireylerin serumu kullanılarak yapılan bu in vitro çalışma sonuçları önceki çalışma sonuçlarını desteklemektedir ve aynı zamanda kanser olgusunun proteine bağlanmada yer değiştirme ile ilgili etkileşmeyi etkilemediğini ortaya koymaktadır.

Ecz. Şebnem Serter tarafından R.Reveendran., W. Heybroek., M. Caulfield., H. Lawson., S.M.L. Abrams., M. Wrigley., M. Slevin., P. Turner: Indomethacin and Protein Binding of Methotrexate: Hum. Exp. Toxicol. 11, 291-93, 1992'den kısaltılarak çevrilmiştir.



*Yeni yılda
başarı, mutluluk
ve esenlikler
dileriz.*

SEMİNERLER

Türk Toksikoloji Derneği'nin 1993 yılı programı

13 Ocak 1992	Türkiye'de Veteriner İlaçların Ruhsatlandırılması ve Kontrolüne İlişkin Uygulamalar Doç. Dr. Hidayet YAVUZ	Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
24 Şubat 1992	Toksik Polinöropatiler Dr. Seyfullah DAĞISTANLI	Hıfzısıhha Zehir Araştırma Merkezi
31 Mart 1992	Beyinde Ksenobiyotik Metabolize Eden Enzimler Doç. Dr. Mümtaz İŞÇAN	A.Ü. Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalı
28 Nisan 1993	Genotoksisite Testlerinde Son Gelişmeler Doç. Dr. Semra ŞARDAŞ	G.Ü. Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalı
26 Mayıs 1992	Pestisitlerin İmmünotoksitesisi Doç. Dr. Nurşen BAŞARAN	H.Ü. Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalı

Not: Seminerler Saat 16.00'da başlamaktadır.

DR. İBRAHİM ETEM ULAGAY İLAÇ FABRİKASI 1992 TOKSİKOLOJİ ÖDÜLÜ SONUÇLANDI

Dr. İbrahim Etem Ulagay İlaç Fabrikası 1992 Toksikoloji Ödülü açıklandı. Prof. Dr. Oğuz Kayaalp, Prof. Dr. Nevin Vural, Prof. Dr. Filiz Hıncal, Prof. Dr. Emel Arıncı, Doç. Dr. Semra Şardas, Doç. Dr. Asuman Karakaya ve Dr. Ecz. Gönül Üstün (Dr. İ.E. Ulagay İlaç Fabrikası A.Ş. Temsilcisi)den oluşan jüri üyeleri eserleri amaç, yöntem, konunun işlenmesi, bulguların bilime katkısı ve orijinallik açısından değerlendirmişlerdir. Değerlendirme sonucu ödülü K. Toker, N.K. Özer, A.S. Yalçın, S. Tüzüner, F.Y. Göğüş, K. Emerk tarafından yapılan ve Journal of Applied Toxicology (1990) dergisinde yayınlanan "Effect of Chronic Halothane Exposure on Lipid Peroxidation, Osmotic Fragility and Morphology of Rat Erythrocytes" adlı araştırma ve F. Onat, B. C. Yeğen, R. Lawrence, A. Oktay, Ş. Oktay tarafından yapılan ve Journal of Applied Toxicology (1991) dergisinde yayınlanan "Site of Action of Grayanotoxins in Mad Honey in Rats" adlı araştırmalar paylaşmıştır. Araştırmacıları kutlar, başarılarının devamını dileriz.

Bülten Yayın Kurulu

Doç. Dr. Sema Burgaz
Dr. Ali Bilgili
Uzm. Ecz. Leyla Üstel
Uzm. Ecz. Yaman Furtun

Bültende yayımlanan
yazıların sorumluluğu
yazarlarına aittir.

Bülten, ücretsiz olarak
Türk Toksikoloji Derneği
üyelerine gönderilir.



İşte gördüğünüz gibi çoktan seçmeli testleri de yapar hale geldiler...