

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ LABORATUVARININ AMACI VE GENEL BİLGİ

Biyokimyasal ve Moleküler Toksikoloji

Günümüzde artan endüstrileşme sonucu kullanılan gerek ilaç ve gerekse kimyasallar ve atıklarının kendilerinin ve/veya metabolizma sonucu oluşan ara ürünlerin, insan ve çevre üzerine olan toksik etkilerinin moleküler düzeyde araştırılması önem kazanmaktadır. Dolayısıyla, organizmaya çeşitli yollarla giren (örn. oral, deri, inhalasyon) kimyasal maddeler, absorbe olarak, kan dolaşımına ve etkilerini gösterecekleri hedef organlara ulaşırlar. Organizmaya giren kimyasal bileşikler, çeşitli enzimlerin etkisiyle değişikliklere uğrar; buna **Biyotransformasyon** veya **Metabolizma** diyoruz. Biyotransformasyon sonucu kimyasal maddelerin etkinlikleri, çeşitli yönlerde değişebilir (toksisite azalır veya artar). Bu toksisite değişikliğini etkileyen faktörlere, kimyasal maddeye maruz kalma yolu, ksenobiyotiğin dozu örnek verilebilir. Lipofilik özellikteki maddeler, biyotransformasyon sonrasında hidrofilik maddelere dönüşerek organizmadan atılırlar veya biyotransformasyona uğramadıkları takdirde (yapılarında, atılımı kolaylaştıracak değişiklik olmazsa), organizmada birikirler. Bu nedenle, organizmada, bu lipofilik bileşiklerin vücuttan atılabilecek hidrofilik ürünlerine dönüştürecek enzim sistemleri mevcuttur. Bu enzim sistemleri, I.Faz ve II.Faz reaksiyonları olarak iki grupta toplanırlar. I.Faz reaksiyonlarında amaç, moleküle hidroksil, karboksil, amino ve tiyol gibi polar grupların eklenmesidir ve bu şekilde maddeler daha polar, yani organizmadan atılabilen hale dönüştürülmüş olur. I.Faz reaksiyonlar, oksidasyon, redüksiyon, hidroliz reaksiyonlarını içerir ve genellikle daha az toksik ürünlerin oluşması yani **detoksifikasyon (deaktivasyon)** ile sonuçlanır. Ancak, bazı istisnai durumlarda, aktif ürünlerin oluşmasına da neden olabilir, ki bu da **toksikasyon** ya da **aktivasyon** olarak isimlendirilir. II.Faz reaksiyonları ise moleküle sülfat, glukuronik asit, glutatyon gibi grupların eklenmesi ile gerçekleşir. Bu reaksiyonlar sonucunda, oluşan metabolitler, toksisitelelerini kaybetmiş şekilde vücuttan atılır.

Artan endüstrileşme ve kirlenme ile insan ve çevre çok fazla kimyasal maddeye maruz kalmaktadır. Bunun da, insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Dolayısıyla da, insan ve çevre sağlığının korunmasına yönelik araştırmalar önem kazanmaktadır. Günümüzde, moleküler düzeyde yapılan araştırmaların organizmanın en küçük elemanlarından biri olan hücrenin işlevlerinin araştırılması giderek kolaylaşmaktadır. Örn. Genetik materyali taşıyan DNA molekülünün saf bir şekilde elde edilmesine olanak veren tekniklerin geliştirilmesi ve daha sonra elde edilen DNA molekülünün çoğaltılması amacıyla kullanılan PCR teknikleri ile moleküler düzeydeki toksikolojik çalışmalar detaylandırılabilir. Bunun yanı sıra, pek çok kimyasal maddenin genotoksik hasarlara neden olduğu bilinmektedir. Bu amaçla geliştirilen SCE (Sister Chromatid Exchange-Kardeş Kromatid Değişimi), MN (Micronuclei-Mikroçekirdek) gibi tekniklerle, kullanılmakta olan veya kullanılması planlanan kimyasallar ve ilaçlar için ileriye yönelik risk değerlendirilmesi yapılabilmektedir.

Benzer şekilde, günlük yaşamda kullanılan pek çok madde, prooksidan-antioksidan dengesini prooksidan yönüne çevirerek canlı organizmalarda oksidatif strese neden olur. Prooksidan olarak akla ilk gelen serbest radikallerin gerek enzimatik ve gerekse nonenzimatik savunma mekanizmaları ile bertaraf edildiği bilinmesine rağmen bu koruma mekanizması fazla miktarda zararlı kimyasal maddeye maruz kalındığında yetersiz kalabilmektedir. Bunun sonucunda önemli ölçüde hücre hasarları ve buna bağlı olarak hastalıklar meydana gelebilmektedir. Bu tip hasarların göstergesi olarak MDA

(malondialdehit) ölçümü ve koruyucu mekanizmada rol oynayan GSH (glutasyon) düzeyinin ölçülmesi çeşitli kimyasallara maruziyette önemli parametrelerdir. Kimyasal maddelere maruziyette en önemli risk gruplarından biri de hamile kadınlardır. Hamilelerin gerek kimyasallara gerekse de ilaçlara kontrolsüz bir şekilde aşırı olarak maruz kalmaları, fetüsün yaşamını yitirmesine ya da malformasyonlu bebeklerin doğumuna neden olacaktır. Bu nedenle toksikolojide teratojenite testleri oldukça önemlidir.

Bir kimyasal maddenin toksisitesi araştırılırken, akut toksik etkisi de değerlendirilir. Akut toksisite araştırılmasında, deney hayvanlarında tek dozla alınan cevap (etki) değerlendirilir; bu amaçla, öncelikle, median letal doz (LD_{50}), yani deney hayvanlarına belirli koşullarda ve doğrudan uygulanan toksik maddenin bu hayvan popülasyonunun %50'sini öldüren dozu belirlenir. LD_{50} değerini etkileyen, tür ve maruziyet yolu gibi faktörler vardır; dolayısıyla da, bir madde için sabit bir değer değildir, spesifik bir tür için, belirlenmiş koşullarda, doz-letalite ilişkisini gösteren istatistiksel bir terimdir. Ksenobiyotiğe daha uzun süreli/tekrarlanan maruziyetler sonucu ortaya çıkan toksisitenin belirlenmesi için ise, subakut, subkronik ve kronik toksisite testlerine de gereksinim duyulmaktadır.

Toksikolojide uygulanan bu tip çalışmaları çoğaltmak mümkündür, ancak bu konuda verilen çalışma örnekleri laboratuvarında yapılması planlanan çalışmalarla sınırlı tutulmuştur.