

KİMYASAL KARSİNOJENEZİS

Kanser: Hücrelerin yeterli farklılığa uğramaksızın kontrolsüz ve hızla bölünmeleri, çoğalmaları ile oluşan hastalıktır.

Etkenler: Kimyasal maddeler, fiziksel etkenler, virüsler.

Oluşumu: Çok basamaklı ve oldukça karışık bir prosestir. Oluşumunda aşağıdaki basamaklar yer almaktadır:

1. Başlama basamağı:
2. Gelişme ve ilerleme basamağı:

Oluşumu: Çok basamaklı ve oldukça karışık bir prosestir. Oluşumunda aşağıdaki basamaklar yer almaktadır:

1. Başlama basamağı:

- Kimyasal madde DNA ile irrevesibl etkileşerek kalıcı bir bozukluk oluşturur.
- Etkenin kendisi veya metaboliti elektrofilik özelliktedir.
- Bu özellikteki madde DNA dahil hücredeki makromoleküllerin nükleofilik bölgeleri ile kovalan bağ oluştururlar.
- Bu dönem kısa bir sürede tamamlanır.
- Kanseri oluşumu için böyle bir etki gereklidir, fakat ortamda mutlaka bir geliştiricininde olması gerekir.

2. Gelişme ve ilerleme basamağı:

2. Gelişme ve ilerleme basamağı:

- **Bu dönemi oluşturan maddeler genellikle sitotoksik maddelerdir.**
- **Bu dönemin tamamlanması uzun bir zaman (aylar-yıllar) alır.**
- **Ortamda devamlı bulunması gerekir. Yani olay reversibldir.**
- **Promoterlar adıda verilen geliştirici maddelerin kendileri karsinojen değildir. Genel olarak elektrofil maddeler değildir.**
- **Örnek: forbol esterleri, kroton yağı.**

Sınıflandırılmaları:

1. Genotoksik karsinojenler,
2. Epigenetik karsinojenler.

1. Genotoksik karsinojenler:

a) Direk etkili olanlar,

b) Prokarsinojenler,

PAH

Aromatik aminler

Nitrozaminler

Alkillendirici karsinojenler

Doğal kaynaklı karsinojenler

c) İnorganik karsinojenler.

1. Genotoksik karsinojenler:

a) Direk etkili olanlar (primer karsinojenler):

: Herhangi bir metabolik aktivasyona ihtiyaç göstermezler.

Elektrofilik özelliktedirler.

Doğada pek bulunmazlar.

Sentetik maddelerdir: kimyasal madde üretiminde ve sitostatik madde olarak kullanılırlar.

1. Laktonlar: β -propiolakton, propan sülfon

2. İminler: etilen imin

3. Epoksitler: 1,2,3,4-butan dien epoksit

4. Alkil sülfat esterleri: dimetil sülfat, metil metan sülfonat

5. Nitrozamidler ve nitrozoüreler: MNU, N-metil-N-nitrozoüretan

6. Haloeterler ve aktif halojen bileşikleri: benzil klorür, metil iyodür, bisklorometileter

7. cis-platin bileşikleri: cis-DDD

1. Genotoksik karsinojenler:

b) Prokarsinojenler (sekonder genotoksik karsinojenler):

: En fazla bilinen karsinojen gurubudur.

Karsinojenik etkileri metabolik aktivasyondan sonradır.

Aktivasyona bağlı olduklarından oganlar ve türler arasındaki metabolizma farklılıkları kanseride deıştirmektedir.

Sentetik ve doğal birçok maddeyi içermektedirler.

1. Polisklik aromatik hidrokarbonlar (PAH):

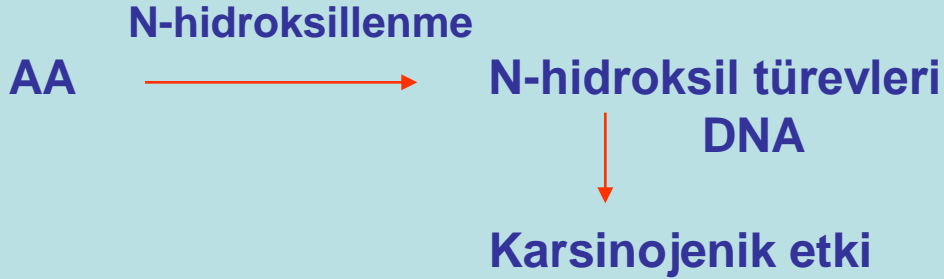
Bulunmaları: çevresel, endüstriyel

Örnekler: antrasen, metilkolantren, benz[a]antrasen,

7,12-dimetilbenzantrasen, dibenz[a,h]antrasen, benzo[a]piren (BP).

2. Aromatik aminler (AA):

Örnekler: 2,4-diamin, o-toluidin, 2-antramin, benzidin, 2-naftilamin, anilin



3. Nitrozaminler (NA): Çok etkin karsinojendirler.

Örnekler: N-nitrozonornikotin



4. Alkillendirici karsinojenler:

Örnek: nitro alkil bileşikleri (nitrometan, nitroetan)

5. Doğal kaynaklı karsinojenler:

Örnek: Aflatoksin B1: *Aspergillus flavus*'da bulunur.

Karsinojenik etkiyi **epoksit metaboliti** gösterir.

c) İnorganik karsinojenler:

Örnek: Krom ve bazı krom bileşikleri, nikel, As ve bazı As bileşikleri.

Cd ve bazı Cd bileşikleri, Be ve bazı kurşun tuzları.

2. Epigenetik karsinojenler:

Genetik materyal ile etkileşmeden, başka biyolojik etkileri ile kansere neden olurlar. Beş ana grupta sınıflandırılırlar:

1. Promoterler (teşvik ediciler): Kroton yağı (forbol esterleri), fenobarbital, DDE, dieldrin, sakkarin.
2. Hormon modifikasyonu aktivitesi olanlar: dimetilbenzantrazen, dietilstilbestrol.
3. Katı hal karsinojenler: asbest, fiberglas parçacıkları.
4. İmmunosupressörler: azotiyopurin, 6-merkaptopurin.
5. Peroksizom proliferasyonu yapanlar: Bazı hipolipidemik ilaçlar, laktofen, 1,1,2-trikloroetilen.

Kimyasal karsinojenlerin etkisini deęiřtirebilen faktörler:

Endojen faktörler: yaş, cinsiyet, hormonal denge, immunolojik faktörler, tür farkı, ırk farkı, genetik farklılıklar.

Eksojen faktörler: beslenme řekli, çevresel faktörler

Karsinojenite testleri

1. Kimyasal maddenin özellikleri, yapı-aktivite iliřkisinin incelenmesi,
2. Kısa dönemli *in vitro* testler,
3. Promoterler için yapılan testler,
4. Deney hayvanlarında yapılan *in vivo* biyolojik testler,
5. Uzun süreli biyolojik testler.

Uluslar Arası Kanser Araştırma Kurumu (Lyon, Fransa), **25 Kasım 2015**

The International Agency for Research on Cancer (IARC)

Sınıflandırma:

Grup1: Etken insanlarda karsinojeniktir (118 etken). Asbest, benzen, DES, Cd ve bileşikleri, Hepatit B ve C virüsleri(kronik enf.), aflatoksinler, benzo(a)piren

İnsanlarda karsinojenik etki için yeterli delil vardır (epidemiyolojik, hayvan ve mekanizma deneyleri ile desteklenmektedir).

Grup 2:

2A: Etken insanlarda muhtemelen karsinojeniktir (75 etken). Akrilamid, sisplatin, adriamisin

2B: Etken insanlarda olası karsinojeniktir (288 etken). Aflatoksin M1, etilbenzen, metalik nikel, vinil asetat.

Grup 3: Etken insanlarda karsinojenik olarak sınıflanamaz (İnsanlarda yetersiz, hayvanlarda yetersiz veya sınırlı veri bulunmaktadır-503 etken). Anilin, dieldrin, 6-merkaptopurin.

Grup 4: Etken insanlarda muhtemelen karsinojenik değildir (gerek insanlarda gerek hayvanlarda veri yoktur- 1etken). Kaprolaktam

TERATOJENEZİS

Bazı etkenlerin hamilelik döneminde fötüsü etkileyerek malformasyonlara neden olmasıdır.

Etkenler: Bazı ilaçlar,

Çeşitli kimyasal maddeler,

Bazı fiziksel etkenler: mikrodalgalar, UV ışınları, X-ışınları, travma

Bazı mikroorganizmalar,

Beslenme eksiklikleri.

Hamilelik dönemi üçe ayrılır:

- 1. Embriyo öncesi dönem (preimplantasyon): İlk 1. ve 2. haftalardır.**
- 2. Embriyo dönemi (farklılaşma ve organojenezis): 3. ve 8. hafta arasındaki dönemdir.**
- 3. Fötal dönem: Dokuzuncu haftada, doğuma kadar geçen haftalardır.**

Talidomit gibi bazı teratojenlerin etkinliğinin bittiği süre vardır. Ancak warfarin gibi maddeler ise her 3 trimesterde de teratojenik etki görülür.

En tehlikeli ilk 3 ay dışında organ gelişiminde gerilik ve embriyonun genel gelişiminde gerilik görülebilir.

Teratojenezis oluşum mekanizmaları:

Mutasyon,

Nükleik asit fonksiyonunun bozulması,

Substrat veya öncül maddelerin eksikliği,

Enerji sağlayan besinlerin azlığı veya kullanılamaması.

Teratojen etkenler ve maddeler:

Kızamıkçık (Rubella) virüsü: katarakt ve diğer göz anormallikleri, sağırılık, kalp defektleri zekanın yavaş gelişmesi.

Sifiliz (frengi): hidrosefali, felç, mental bozukluklar.

Talidomid: fokomeli, kulak ve yüzde malformasyonlar.

Teratojenik etkilere metaboliti olan **L-ftalil glutamik asit** neden olur.

Folik asit antagonistleri: hidrosefali, kafa kemiklerinin oluşmaması, ekstremitelerde anormallik. Örnek: aminopterin

Etil alkol: prenatal ve post-natal büyüme noksanlığı, yüz anormallikleri, iskelet anomalisi, kalp defektleri, MSS bozuklukları.

Androjenik hormonlar: erkeksi dişi fetüs. Örn: doğal ve sentetik progesteronlar

Metil cıva: nörolojik semptomlar

Alkillendirici etkenler, antikonvülzanlar, antibiyotikler (tetrasiklin) , aşırı dozda A ve D vitaminleri, antineoplastik ilaçlar.

Transplasental karsinogenezis:

Kız çocuklarında vajinal kanser görülmesi. **Örn:** dietilstilbestrol (DES)

DES kullanan anne adaylarının doğan kız çocuklarında doğumda her şey normal bulunmuş, ancak bu kızlar büyüdükçe ve özellikle de doğurganlık çağına geldiklerinde felaket tablosu ortaya çıkmıştır: gelişmekte olan kızlarda genital sistemde çeşitli şekil bozuklukları (rahim ve vajinada şekil bozuklukları) ile vajina ve serviks kanserinde artış. Artık günümüzde DES ilaçları üretilmemektedir.

İlaçların Teratojenik Risklerine Göre Sınıflandırılması

Sisitemik absorpsiyona uğrayan ve böylece fötüse zarar verme olasılığı bulunan ilaçlar;

Teratojenik etki yönünden incelenme derecelerine,

Böyle bir etki oluşturma risklerine,

Göre aşağıdaki **5** kategoriye ayrılabilirler:

- 1. A Kategorisi:** Kadınlarda yapılan kontrollü incelemelerde, gebeliğin ilk trimestinde ilacın fetüse zararının olduğu görülmemiştir. Daha sonraki trimestirlerde de ilacın zararlı olduğu hakkında bir kanıt yoktur. Bunlar hamilelerde en güvenilir ilaçlardır. Gebelikte kullanılan vitaminler ve kan (demir) hapları bu gruptadır.

2. B Kategorisi: Bu gruptaki ilaçlar aşağıdaki durumlardan birine uyar:

a) Hamile kadınlarda yapılmış kontrollü inceleme yoktur ve hayvan deneylerinde fötotoksik etki bulunmamıştır.

b) Deney hayvanlarında fötotoksik etki gözlenmiş; ancak hamile kadınlarda ilk trimesterde fötotoksik etki gözlenmemiş ve daha sonraki trimestirlerde de zararlı olduğuna dair kanıt yoktur.

Böylece bu ilaç hamilelerde gerekiyorsa kullanılabilir.

Örn: Asiklovir (antiviral), amoksisislin, amfisilin, kafein, sefalosporinler, simetidin

3. C Kategorisi:

a) Hayvan incelemeleri ilacın teratojenik etkisi olduğunu göstermiş fakat hamile kadınlarda yapılmış kontrollü inceleme yoktur.

b) Gerek hamile kadınlar gerekse hayvanlarda incelenmemiştir.

Bu kategorideki ilaçlar, eğer hekim ilacın hamile kadına sağlayacağı yararın, fötüs üzerindeki potansiyel riskini öne çıkarıyorsa kullanılmalıdır.

Örn: asetazolamid, albuterol, amantadin, amlodipin, aminoglikozidler, beklometazon, bromfeniramin, digoksin,, kodein, kalsiyum kanal blokörleri, selekoksib, klortiazid, siprofloksazin, siklosporin.

4. D Kategorisi: İlacın insanda fetüs üzerinde zararlı etkisi kanıtlanmıştır.

Gebe kadında yaşamı tehdit eden bir hastalık halinde ve daha güvenilir ilaçlar kullanılamıyorsa yada etkisiz kalmışsa kullanılabilirler. Ancak prospektüste mutlaka uyarı bulunmalıdır. Gruba en iyi örnek epilepsi (sara) hastalığı olan anne adaylarının kullanması gereken ilaçlardır.

Örn: ACE inhibitörleri (ilk trimesterde C, ikinci ve üçüncüde D), alprazolam, amiadron, atenolol, barbitüratlar, bleomisin, klordiazepoksit, sisplatin, kolşisin, siklofosfamid, diazepam, lityum, aspirin (standart doz-C: 150 mg dan az alınıyorsa/gün).

5. X Kategorisi: Deney hayvanı veya gebe kadınlarda fötotoksiktir.

Gebe kadında kullanılmasının yararı, fötusa olan zararı yanında önemsiz kalır. Bu ilaçlar gebe kadınlarda veya gebe kalma olasılığı bulunanlarda konterendikedir. Prospektüste açıkça yer almalıdır.

Örn: ergotamin, etanol (yüksek miktarında), fluvastatin, lovastatin, metotreksat, atorvastatin, oral kontraseptifler, vitamin A (yüksek dozlarında- 8 000 IU / gün üzerinde).

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU (TİTCK)
<http://www.titck.gov.tr/>

Avrupa İlaç Ajansı
<http://www.emea.europa.eu/>
The European Medicines Agency (EMA)

Gıda ve İlaç Dairesi
<http://www.fda.gov/>
Food and Drug Administration (FDA)