

## İLAÇ VE KİMYASAL MADDELERİN NEDEN OLDUĞU TOKSİSİTENİN SİTOGENETİK TESTLERLE ANALİZİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

### Genotoksisite nedir?

Bir kimyasal maddenin genotoksik olması onun elektrofilik özelliği nedeniyle hücrelerdeki makro moleküllerin (DNA...) nükleofilik bölgelerine bağlanabilmesi anlamına gelmektedir. DNA kalıtsal bilgileri taşıyan bir molekül olduğuna göre; Genotoksisite hücrelerin genetik materyalinde ortaya çıkan toksik bir etki olarak tanımlanabilir.

DNA'da oluşabilecek direkt ve indirekt etkilerde göz önüne alınarak daha detaylı bir tanımlama yapılacak olursa:

- Mutasyonun indüklenmesi
- Mutasyon ile ilgisi olan indirekt olayların gözlenmesi (planlanmamış DNA sentezi vb.)
- DNA hasarının gözlenmesi (katım ürünü oluşumu vb.) gibi (mutasyona sebep olabilecek) olaylar dizisi olarak tanımlanabilir.

### Genotoksisite, Mutasyon ve Kanser

Mutasyon; somatik yada germinal (seks) hücrelerdeki kalıcı kalıtsal değişikliklerdir. Böylece mutasyon vücut hücrelerinin değişmesine sebep olabilir ve/veya germinal hücrelerle diğer nesillere taşınabilir. Genotoksik bir etki çoğu zaman hücre içinde onarılabılır ve mutasyona neden olmayabilir. Ancak onarılamayan hasarlara sebep olan genotoksik etkilerin mutasyon oluşturduğu bilinmektedir.

Pek çok bilimsel çalışma, genotoksisite ve kanser arasında anlamlı bir ilişki olduğunu desteklemektedir.

Bu ilişki genotoksisite biyogöstergelerinin (biomarker) kanser oluşma tehlikesine karşı insan izleme çalışmalarında bir indikatör olarak kullanılmasının temelinin oluşturmaktadır.

### Tehlikenin tanımlanmasında genetik toksisite;

Kanser gelişiminde genetik değişikliklerin rolü, potansiyel kanserojenlerin tanımlanmasında genetik toksisite testlerinin önemini daha da arttırmıştır. Buna bağlı olarak kanser gelişimi ile ilgili olduğu düşünülen pek çok sitogenetik değişiklikleri gösterebilen kısa süreli test metotları geliştirilmiştir.

Bu geliştirilen kısa süreli testlerle kimyasal maddelerin kanserojenik etkilerinin karşılaştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır ve bu çalışmalarda halen devam etmektedir. Şu an gelinen noktada hiçbir kısa süreli testin tek başına kanserin önceden tahmin edilmesinde yeterli olmadığını göstermektedir. Bu nedenle bir kimyasal maddenin insanlarda kanser oluşturabileceğini söyleyebilmek için birden fazla kısa süreli testin bir arada yapılması gereklidir.

International Agency for Research on Cancer (IARC) şu anda tespit edilen insan kanserojenlerinin çok büyük bir bölümünün şu an kullanılmakta olan kısa süreli testlerden *Salmonella (Ames testi)* ve kromozomal hasar testlerine pozitif cevap verdiğini bildirmektedir. Ancak kendisi direkt olarak genotoksik olmayan (hormonlar gibi) epigenetik karsinojenlerin bu kısa süreli testlerle kanserojen olduklarının tespit edilmesi mümkün değildir.

### **Genetik Biyoizleme;**

Genetik biyoizleme (Mesleki veya çevresel olarak bir kimyasal maddeye maruz kalan bir popülasyonda meydana gelebilecek genotoksik etkilerin izlenmesi), genetik toksikoloji metodlarını kullanılır. Bu sayede belli bir popülasyonda genotoksik maruziyet erken dönemde tanımlanabilir. Ayrıca yüksek risk altındaki bireyler saptanıp müdahale öncelikleri belirlenebilir. Bir etkene maruz kalan bir grupta biyoindikatrlerin kullanılması hem zaman kazandırır hem de istenmeyen etkilerin (kanser gibi) ortaya çıkmasını önler.

Biyoizlemede alınan veya kullanılan örneklerin, kolayca temin edilebilmesi ve hedef dokuyu temsil edebilmesi gibi pek çok kritere uyması gerekir.

Aşağıda genotoksik maruziyetlerin genetik biyoizlenmesinde kullanılan biyo göstergeler ve bu amaçla en çok kullanılan hücre ve doku örnekleri görülmektedir.

### **Genetik biyoizlemenin kanser risk değerlendirmesi ile ilişkisi;**

İnsanlarda sitogenetik değişiklikleri indükleyen kimyasal maddelerin sayılarının sınırlı olmasına rağmen, pek çok bilinen karsinojenin lenfosit kromozomlarında hasar oluşturduğu saptanmıştır.

Vinil klorür, benzen, etilen oksit ve kanser tedavisinde kullanılan alkilleyici ajanlarda olduğu gibi ortaya çıkan genetik hasarın miktarı maruziyetin bir göstergesidir yani maruziyet arttıkça hasar artar. Bu nedenle örneğin; mesleki olarak belli kimyasal maddelere maruz kalındıktan sonra yapılan testlerden pozitif sonuçlar elde edilmesi; iř yeri çalışma koşullarının iyileştirilmesi yönünde çeşitli uygulamaların yapılması zorunluluğunu gösterir.

Sitogenetik biyoizleme uygulamaları ile ilgili tecrübelerin büyük bölümü yüksek konsantrasyonlardaki mesleki maruziyetlerden kaynaklanır. Pek çok mesleki maruziyet farklı araştırma grupları tarafından araştırılmıştır. Bu araştırmalar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında kromozomal hasar ve MN oluşumunun saptanmasını konu alan çalışmaların birbirleri ile daha uyumlu oldukları grlmştir.

IARC monograflarının 1, 2A ve 2B gruplarında pek çok mesleki olarak maruz kalınan ve genotoksik kimyasal maddeler yer almaktadır. 1. grupta yer alan ve insan kanserojeni olan pek çok kimyasalın aynı zamanda klastojenik olduğu yapılan kromozomal hasar ve MN testlerinden anlaşılmaktadır. Bu ilişki karsinojenik kimyasal maddelerin aynı zamanda klastojenik olduğu yönünde algılanmaktadır. Çoğu kimyasal için bu geçerli olsa da her kimyasal madde için geçerli

değildir. Sayıları az da olsa her karsinojenin sitogenetik hasar oluşturmadığı günümüzde bilinen bir gerçektir.

