

Ksenobiyotiklerin DNA Üzerindeki Toksik Etkileri ve Toksikogenetik

Fezile ÖZDEMİR, Zeliha KAYAALTI, Dilek KAYA-AKYÜZLÜ

ÖZET

Besinler, ilaçlar, çevresel ve endüstriyel maddeler ile daha birçok ksenobiyotik DNA'ya toksik olarak etkimekte, mutasyonlara ve teratojen etkilere neden olabilmektedir. Kişilerdeki polimorfik farklılıklara bağlı olarak bu toksik etkilere verilen cevap bireyden bireye değişiklik gösterebilmektedir. Toksik ajanların, DNA'ya etkisini inceleyen bilim dalı Genetik Toksikoloji; DNA'daki farklılıkların toksik ajanların toksikokinetiğine ve toksikodinamiğine etkisini inceleyen bilim dalı ise Toksikogenetik olarak adlandırılmaktadır. Toksik maddelerin etkilerine karşı verilen cevapta bireysel farklılığın, özellikle insan

genom projesinden sonra genetik olarak taşınan özelliklere bağlı olduğu bilgisiyle, toksikogenetik alanındaki çalışmalar hız kazanmıştır. Her geçen gün önem kazanan genetik toksikoloji ve toksikogenetik alanlarında yapılan çalışmalara vurgu yapmak amacıyla düzenlenen bu derlemede, genetik toksikolojinin çalışma alanını oluşturan DNA'da değişimlere neden olabilecek olan karsinojen ksenobiyotikler ve daha çok Türk populasyonu üzerinde yapılan toksikogenetik çalışmalara örnekler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Toksikogenetik; genetik toksikoloji; toksik madde; mutasyon; tek nükleotit polimorfizmi.

Giriş

Çevremizdeki endüstriyel atıklar, çevresel kirleticiler, röntgen cihazları, bağımlılık yapan maddeler, bakır, kurşun, cıva ve arsenik gibi ağır metaller, besin katkı maddeleri, pestisidler ile psikotropik ilaçlar gibi birçok kimyasal veya biyolojik madde akut veya kronik, doğrudan ya da dolaylı olarak canlılar üzerinde toksik etkilere neden olabilmektedir. Bu toksik maddeler maruziyet yoluna, maruziyet süresine ve sıklığına, maruz kalınan doza olduğu kadar, o toksik maddenin toksikokinetiğinde rol alan gen ve enzimlerdeki polimorfik özelliklere göre de canlılarda yüksek veya düşük derecede toksik etki göstermektedir (1).

Kısa süreli, düşük dozda maruz kalınan ksenobiyotikler DNA'da herhangi kalıcı bir etkiye sebep olmayabilirler ancak kronik olarak maruz kalınan ksenobiyotikler mutasyonlara, teratojeneze veya kansere sebep olabilmektedir (2,3). Genetik toksikoloji, ksenobiyotiklerin DNA üzerinde meydana getirdikleri mutasyonlar, kromozomlarda oluşturdukları aberrasyon ve kırılmalara bağlı olarak gerçekleşen olaylarla ilgili araştırmaları kapsamaktadır (6). İlaç ve kimyasalların zararlı veya toksik etkilerinde genetik faktörlerin katkısı ve toksik maddelere verilen cevapta

Fezile ÖZDEMİR, Zeliha KAYAALTI, Dilek KAYA-AKYÜZLÜ
Ankara Üniversitesi, Adli Bilimler Enstitüsü, Dikimevi, Ankara

Sorumlu Yazar: Zeliha KAYAALTI
Adli Bilimler Enstitüsü, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Yerleşkesi,
06590, Dikimevi, Ankara.
Tel: +90 312 3192734; Fax: +90 312 3192077.
e-posta: kayaalti@ankara.edu.tr, zkayaalti@gmail.com (Zeliha Kayaalti)

bireyler arası farklılığı araştıran toksikoloji biliminin bir alt dalı olan Toksikogenetik'te, araştırmalar yapılırken tüm genomu kapsayan bir yaklaşım kullanılmaktadır (4). Genotip frekanslarından yola çıkılarak bireylerde ksenobiyotiklerin toksikodinamiği ve toksikokinetiği araştırılmaktadır (5). Ksenobiyotiklere karşı oluşan cevapta genotipler etkili olmaktadır ve her popülasyonun kendine özgü bir genotip frekansı bulunmaktadır. Bu derlemede; karsinojen ksenobiyotikler, toksik maddelerin yol açtığı genetik yapıdaki hasarlar ve daha çok Türk popülasyonunda bireyler arası genetik farklılıklara bağlı olarak ksenobiyotiklerin toksikokinetiğinde rol oynayan gen bölgelerindeki toksikogenetik araştırmalara yer verilerek; genetik ve toksikolojinin birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Genetik Yapıdaki Değişimler

Mutasyona neden olan toksik maddeler, DNA'ya gen veya kromozom düzeyinde etki edebilmektedir (6). Örneğin; DNA'da tek nükleotid değişimine (single nucleotide polymorphism, SNP), insersiyona veya delesyonlara neden olan mutasyonlar sonucu DNA'nın baz sıralamasında veya içeriğinde meydana gelen değişime bağlı olarak; aynı aminoasitler kodlanabildiği gibi, farklı aminoasitler de kodlanabilmekte ve böylece tamamen farklı işlevlere sahip veya aktivitesi azalmış proteinler ve enzimler üretilebilmektedir (7). Yapılan bir çalışmada, *Aspergillus flavus* tarafından üretilen Aflatoksin B1'in metabolik aktivasyonla oluşan metabolitinin (exo-8,9-epoksit) DNA'yı değiştirebilecek eklentiler meydana getirdiği ve bu eklentilerin de guanin bazı ile etkileşimi sonucunda, p53 tümör baskılayıcı geni 249'uncu kodondaki GC bazlarını AT bazlarına dönüştürerek mutasyona neden olduğu bulunmuştur ve yüksek Aflatoksin B1 maruziyeti olan karaciğer kanseri hastalarında, söz konusu bu mutasyonun varlığı da saptanmıştır (9). Aflatoksin B1'e kronik maruziyet sonucu karaciğer kanserine yakalanan hastalarda bireysel duyarlılığı belirlemek amacıyla yapılan bir başka çalışmada ise, DNA onarım genleri olan XRCC4 ve XRCC5 genlerinde, sırasıyla, kodon 247 ve kodon 180'de yer alan genetik polimorfizmler incelendiğinde; kronik Aflatoksin maruziyetinde XRCC4 gen bölgesinin karaciğer kanseri riskini artırıcı özellikte olabileceği saptanmıştır (8). Ksenobiyotiklere maruziyet sonucunda kromozomlarda kırılma, delesyon, insersiyon, dublikasyon veya kromozom sayısında değişimler de (kromozomal aberasyonlar) meydana gelebilmektedir (3,6). Örneğin; nokodazol, kromozomlardaki tübülün depolimerizasyonuna neden olarak, iki kromozom kolu kutuplara ayrılmadan önce hücre siklusundaki G1 fazının sonlanmasına neden olmaktadır.

İki kromozom kolu da bir biri üzerine katlanarak poliploid hücreler oluşturabilmekte ve hayvanlarda letal mutasyonlara neden olabilmektedir (10).

Bazı ksenobiyotikler genetik yapıda değişimlere yol açarak, kişiyi toksisiteye daha duyarlı hale getirebilmekte veya letal sonuçların gözlemlenmesine neden olabilecek genetik değişimlere neden olabilmektedir. Bu gibi ksenobiyotiklerin genetik yapıda meydana getirdikleri değişimler çeşitli yöntemlerle saptanarak hasarlı hücreler tespit edilebilmektedir.

Biyogöstergeler

Genetik yapısında hasar meydana gelen hücrelerin tespit edilmesinde çeşitli biyogöstergeler kullanılmaktadır. Bunlardan biri mutasyona uğramış hücrenin geri mutasyon uygulaması ile orijinal haline döndürülmesi ile yapılan Ames testi iken; diğeri endojen ve ekzojen etmenlere bağlı olarak kromozomda meydana gelen sayısal ve yapısal anomalilerin gösterildiği Mikronükleus testidir. Bunun yanı sıra, kardeş kromatitlerdeki değişime bağlı indüksiyonu ölçen SCE (kardeş kromatit değişimi) testi ve DNA sentezi ile replike olmayan gen bölgesinin belirlenmesiyle de, DNA hasarları tespit edilebilmektedir (6,7 ve 11). Genetik yapıda bu gibi değişimlere daha çok karsinojen ksenobiyotikler neden olmaktadır ve bunlar da kendi arasında DNA'ya doğrudan ve dolaylı olarak etki edenler olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır.

Karsinojenik Ksenobiyotikler

A) DNA'ya Doğrudan Etki Edenler:

DNA'ya direkt etki eden karsinojenler, biyotransformasyon yolağına girmeden DNA molekülünü alkilleyerek karsinojenik etki göstermektedir. DNA'ya doğrudan etki eden karsinojen ksenobiyotikler organik ve anorganik olmak üzere sınıflandırılmaktadır (6).

1) Organik Karsinojenler

Hardal gazı, formaldehit, kireç çözücüler, organoklorlu pestisitler, fungusit olarak kullanılan heksaklorobenzen, atık yakılması sonucu ortama salınan ve PVC yapımında kullanılan poliklorlu bifeniller, dioksinler ile furanlar bu grup içerisinde yer almaktadır. Ayakkabı fabrikasında ve benzincilerde çalışan kişiler ile boyacılar da meslek hayatları süresince organik çözücülere maruz kalmaktadır. Organik çözücüler DNA veya protein sentezine etki ederek ya da DNA onarım mekanizmasını bloke ederek kişilerde kansere neden olabilmektedir (12). Bu kişilerde meydana gelen DNA

hasarının derecesi Comet yöntemi ile belirlenebilmektedir. DNA'da meydana gelen hasara bağlı olarak elektroforezde yürütülen DNA'larda floresan mikroskopta kuyruk yıldızı görünümü (comet) meydana gelmekte, hasarın meydana gelmediği hücrelerde de bu kuyruk görülmemektedir. Görüntüde meydana gelen kuyruğun uzunluğu hesaplanarak DNA'da oluşan hasarın derecesi belirlenebilmektedir (13). Boyacılar ve çeşitli organik çözücülere maruz kalan işçiler üzerinde yapılan Comet analizlerinde maruziyete bağlı olarak DNA hasarındaki derecelerin farklı olabileceği saptanmıştır (12, 14, 15). Ayrıca çeşitli organik çözücülere maruz kalan işçilerde PCR-RFLP yöntemi ile yapılan polimorfizm çalışmalarında; DNA onarım mekanizmasındaki aktivitenin XRCC1 gen bölgesinin 399. kodonundaki Arg/Gln ve XRCC3 geni 241. kodondaki Thr/Met aminoasit farklılığına neden olan polimorfizmlerle bağlantılı olarak kişiden kişiye farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (15,16). Dolayısıyla, organik çözücülere maruziyette, polimorfik duyarlı kişilerin DNA onarım mekanizmasının, hasarlara vereceği yanıt farklı olabileceğinden bu kişiler toksik etkilere karşı daha duyarlı olabilmektedirler.

2) Anorganik Karsinojenler

Günlük yaşantımızda endüstriyel gelişim sonucu atıklarla, çeşitli eşyalarla veya doğal olarak havadan, sudan ve topraktan arsenik, civa, kadmiyum, kurşun, çinko gibi metaller ve anorganik toksik maddelere maruz kalabilmekteyiz. Bu maddeler de doğrudan DNA'ya etki ederek kanser mekanizmasını tetikleyebilmektedirler.

a) Arsenik (As): Hava, kontamine olmuş su ve gıdaların yanı sıra endüstriyel atıklardan ve mesleki maruziyetle de As'e maruz kalınabilmektedir. As, doğrudan veya dolaylı olarak DNA'nın tek zincirinde kırılmalara veya kromozomal aberrasyonlara neden olarak deri, akciğer veya mesane kanserlerine neden olabilen bir metalloiddir. Ülkemizde comet yöntemi kullanılarak arseniğe maruz kalmış gümüş maden levha işçilerinde yapılan çalışmalarda, işçilerin arsenik maruziyeti ile paralel olarak DNA'larında hasar meydana geldiği saptanmıştır (17,18).

b) Kristal Silika: Taşocaklarında, madencilerde, seramik, cam ve kot sanayiinde karşımıza çıkan kristal silikaya solunum yoluyla maruziyet sonucu mesleki hastalıklar görülebilmektedir. Kristal silika serbest radikaller aracılığı ile DNA'ya etki ederek hasar meydana getirebilmektedir. Türkiye'de kumlama işçileri üzerinde yapılan analizlerde; kristal silikaya sürekli maruz kalmalarıyla bağlantılı olarak bu kişilerdeki DNA hasar düzeylerinin kontrol grubundakilere göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (19).

c) İridyum-192: Kuyumculukta, elektrik alanında, kanser tedavisinde kullanılan brakiterapi yönteminde, kaynak malzemeleri veya döküm parçalarında bulunabilecek hataların film üzerinde görüntülenmesine imkân sağlayan endüstriyel radyografi cihazlarında bulunabilen iridyum-192, yaydığı gama ışını ile DNA'ya etki edebilmektedir (20,21). Endüstriyel radyografi cihazının bozulması sonucu iridyum-192'ye maruz kalan iki işçinin kanı, tükürüğü ve saçı üzerinde yapılan PCR analizlerinde; mtDNA'nın 4977 bp ile 7436 bp'inde delesyonların meydana geldiği saptanmıştır (21).

d) Metaller: Kurşun, kadmiyum, krom, kobalt, bakır, nikel ve civa başta olmak üzere metaller önceleri zararları bilinmediği için tiki, silah, su borusu vb. amaçlarla kullanılmıştır. Sanayideki gelişmelerle metal içeren kömürler yakılmaya başlanmış ve endüstrideki ilerlemeler ile de ağır metal kirliliği aşırı boyutlara ulaşmıştır. Günümüzde halen çocuk oyuncaklarından, pillerden, pestisitlerden, akü, mühimmat, seramik, cam ve boya sanayiden kişiler ağır metaller maruz kalabilmektedir. Ağır metaller ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, kaynak işçileri hiç koruma kalkanı olmadan çalışan işçiler ve tam donanımlı korunmaya sahip işçiler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Mesleki olarak sürekli kadmiyum, krom, kobalt, kurşun, manganez, nikel ve çinkoya maruz kalan bu kişilerin comet yöntemi ile lenfositlerinin incelenmesi sonucunda; hiç koruma kalkanı olmadan çalışan kaynak işçilerinin DNA'sında daha fazla hasarın meydana geldiği saptanmıştır (22).

Anorganik Karsinojenler Üzerine Yapılan Polimorfizm Çalışmaları:

Türkiye'de 82 işçide kurşunun taşınmasında rol oynayan DMT-1 (divalent metal transporter) geni üzerine yapılan bir çalışmada; DMT1 IVS4 +44 C/A tek nükleotit polimorfizmi incelenmiştir. Çalışmada kişilerin %45,12'sinin heterozigot (CA), %42,68'inin homozigot tipik (CC) ve %12,20'sinin homozigot atipik (AA) genotip frekansına sahip olduğu saptanmış olup heterozigot bireylerin kurşunu daha çok vücudunda biriktirdiği tespit edilmiştir (23).

Yapılarındaki sisteinde bulunan tiol grubuyla metalleri bağlama özelliğine sahip, ağır metallerin absorbe edilmesinde, taşınmasında ve atılımında büyük rol oynayan metalotiyonein 2A (MT2A)'nın core promotör bölgesinde bulunan -5A/G tek nükleotit polimorfizmi üzerine bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada kadmiyum, kurşun, çinko ve bakıra maruz kalan 616 kişinin genotip frekansları; %86,6 homozigot tipik (AA), %12,8 heterozigot (AG) ve %0,6 homozigot atipik (GG) olarak tespit edilmiştir. GG genotipine sahip bireylerin kanlarında çinko seviyesinin diğer genotiplere sahip bireylere göre daha az olduğu ancak

bu bireylerin diğer metaller için daha duyarlı oldukları saptanmıştır (24). Ayrıca buna benzer başka bir çalışmada, otopside elde edilen böbrek dokularında yapılmıştır. MT2A -5A/G tek nükleotid polimorfizmi ile otopsi böbrek dokularındaki kadmiyum, çinko ve bakır düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiş, AG ve GG genotipine sahip bireylerin ağır metal toksisitesine karşı daha riskli olduğu belirlenmiştir (25).

B) DNA'ya Dolaylı Yollarla Etki Edenler

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar), dimetilnitrozamin (DMN) ve mikotoksinler prokarsinojenler arasında en çok karşılaşılan toksik maddelerden olup bunlar doğrudan DNA'ya etki etmemekte, oluşturdukları metabolitler DNA'ya etki ederek kanseri tetikleyebilmektedir (3).

Halkalı Zehirler: Egzoz gazında, katranda, lastik sanayinde, sıvı yakıtlarda, sigara dumanında, demir sanayinde bulunabilen PAH'lardan, karsinojenitesi en yüksek olan benzopirenlerdir. Hava, su ve toprağın yanı sıra özellikle gıdaların yüksek sıcaklıkta veya kömürde pişirilmesi sonucunda da PAH'lar gıdalarla insanlara ulaşabilmektedir. Ayrıca, özellikle solunum yoluyla PAH'lara maruz kalılabilmektedir (6).

Ülkemizde PAH'lara en çok maruz kalan asfalt işçilerinde, Comet yöntemi ile DNA hasarının varlığı araştırılmıştır. Bu çalışma, 30'u asfalt dumanına maruz kalan işçiler ve 30'u kontrol olmak üzere 60 kişiden oluşmaktadır. İşçilerin PAH maruziyetini belirlemek için kan hüperik asit miktarları ölçülmüş olup, Comet analiz sonuçlarına göre asfalt dumanına maruz kalan işçilerde DNA hasarının daha fazla olduğu saptanmıştır (30,31).

Salamura ürünler ve balık konservelerinde koruyucu madde olarak N- nitrozaminli bileşikler, etlerin kırmızı renginin koruması amacıyla da sodyum nitrat kullanılmaktadır. Nitratlardan; N-nitrozdimetilamin, CYP2E1 geninde enzimatik hidroksilasyonla DNA'da mutasyona neden olan reaktif bir karbokasyon oluşturabilmektedir. Bu bileşikler DNA'yı alkilleyebilmekte ve hedef organlar olan akciğer, karaciğer, böbrek, meme bezleri, mide, pankreas, mesane ve özofagusta kanser oluşumuna sebep olabilmektedir (6,32).

Gıdalarda yüksek sıcaklıkta pişirme veya sürekli aynı yağda kızartma işlemi ile heterosiklik aminler oluşabilmektedir. Bu madde özellikle CYP1A2 geninde guanine C8 pozisyonunda bağlanarak DNA'da delesyonlara ve insersiyonlara neden olarak kanseri indükleyebilmektedir (32).

Teratojenite ve Toksikogenetik

Abortuslara, intrauterin ölümlere ve doğum sonrasında

gözlenebilen deformasyonlara nelerin neden olabileceği kesin olarak belirlenmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda en çok üzerinde durulan araştırmalardan bir diğeri de teratojenik etkilerin araştırılmasıdır. Anneler sürekli toksik maddelere maruz kalabilmekte ve bu maddeleri embriyoya geçirme potansiyeli taşımaktadırlar. Organogenez döneminin başlamasıyla embriyo tehlikeye girmekte ve toksik maddeye maruz kalınan dönemde gelişen organda deformasyonlar meydana gelebilmektedir. Gebelik döneminde toksik maddelere maruz kalınması sonucu embriyoda abortus, intrauterin ölümler veya doğum sonrasında gözlenebilen deformasyonlar meydana gelebileceği gibi fiziksel herhangi bir değişiklik de gözlemlenmeyebilir (3).

Türk toplumunda anne kanı ile plasentada bulunan arsenik düzeyinin, glutatyon-S- transferaz (GST) polimorfizmi ile ilişkisini araştırılan bir çalışmada; ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda önemli rol oynayan faz II reaksiyonlarında görev alan enzimlerden biri olan GST enziminin GSTO1*A140D ve GSTO2*N142D olmak üzere iki polimorfizmi üzerine araştırma yapılmıştır (26, 27). Popülasyondaki alel frekansları 142D için %33,8; 140D için %29,2 olarak tespit edilmiştir. Anne kanı ve plasentadaki arsenik düzeyleri arasında pozitif korelasyon, kordon kanı arsenik düzeyi arasında ise negatif korelasyon belirlenmiştir (26).

Toksik metallerden olan kurşun ise hamilelik süresince anneden bebeğe geçebilmekte ve teratojenik olarak en çok zihinsel gelişimi etkilemektedir. Özellikle çocuklarda mental geriliğe neden olabilmekte, dikkat süresi, engelli okuma ve öğrenme, davranış sorunlarının ortaya çıkmasına sebebiyet verebilmektedir. ALAD ve HFE genleri kurşun düzeyine etkili olan en önemli genler arasında yer almaktadır. ALAD (δ - aminolevulinik asit) enzimi hem sentezinde görevli olan bir enzim olup, bu enzimi kodlayan gendeki ALAD G177C tek nükleotid polimorfizmine bağlı olarak bazı bireyler kurşuna karşı daha duyarlı olabilmektedir. ALAD'daki bu duyarlılık nedeniyle bazı kişiler daha fazla kurşun biriktirme eğilimindedir. Türk toplumunda ALAD gen polimorfizmi ve plasentadaki kurşun seviyesinin ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada 97 anneden alınan kan örneğinin genotipleri ile plasentalarındaki kurşun seviyeleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta, popülasyonun çoğunluğunu oluşturan homozigot tipik ($ALAD_{1-1}$) olan annelerin, heterozigot ($ALAD_{1-2}$) ve homozigot atipik ($ALAD_{2-2}$) genotipe sahip annelere göre plasentaya daha az kurşun geçirdikleri saptanmıştır (28).

Bunun yanı sıra, genetik bozukluklara bağlı olarak vücut, besinlerden aldığı demir miktarını düzenleyemeyebilir ve vücutta demir birikimine bağlı olarak Hemokromatozis hastalığı ortaya çıkabilmektedir. Vücuttaki kurşun miktarıyla,

hemakromatozis genindeki polimorfizm arasında bağlantıyı araştırmak amacıyla; 93 annenin kanında HFE H63D tek nükleotit polimorfizmi ile plasenta kurşun düzeyleri karşılaştırılmıştır. Türk toplumunda gerçekleştirilen bu çalışma sonucunda elde edilen verilere göre; genotipi heterozigot (HD) ve homozigot atipik (DD) olan annelerin, popülasyonun %75,3'ünü oluşturan homozigot tipik (HH) olan annelere göre plasentalarında kurşunun daha yüksek konsantrasyonda olduğu saptanmıştır (29). Sonuç olarak genotipi HD ve DD olan anneler kurşun birikimine daha duyarlı olduklarından çocuklarına daha fazla kurşun geçebilmektedir.

Özetle; abortusların, intrauterin ölümlerin, doğum sonrasında gözlenebilen deformasyonların sebebi genellikle kesin olarak belirlenmemektedir. Günümüzde her yönden maruz kaldığımız toksik maddelerin akut ve kronik etkilerinin yanı sıra genetiğimize göre bizleri hangi derecede etkilediği ve bizi etkilemekle kalmayıp gelecek nesillerimizi de hangi düzeyde etkilediğinin belirlenmesinde toksikogenetik alanında yapılan çalışmalar oldukça önemlidir.

İlaç Toksisitesi ve Toksikogenetik

Tedavide uygulanan ilaçların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyebilecek genetik faktörlere bağlı olarak, uygulanan ilaç toksisiteye neden olabilir ve bunlara bağlı ölüm gerçekleşebilir veya hastalığın ilerlemesine sebebiyet verebilir. Bunların saptanmasında toksikogenetik alanındaki çalışmalar önem taşımaktadır. Örneğin; aynı hastalığa sahip kişilere aynı ilaç uygulansa dahi SNP'lere bağlı olarak ilacın yan etkisi, etki yeri, birikimi, dağılımı kısacası farmakolojik özellikleri değişiklik gösterebilmektedir. 5-Fluorourasil (5-FU) birkaç kemoterapi ajanıyla birlikte kanser tedavisinde kullanılan, çeşitli anabolik ve katabolik reaksiyonlarda yer alan bir önilaçtır. Vücuda alınan 5-FU'nun büyük çoğunluğu inaktif formu olan 5,6-dihidro-5-fluorourasil'e dönüşür ve dihidroprimidin dehidrogenazı (DPYD) inhibe eder. DPYD gen bölgesinde DPYD*2A

polimorfizmine sahip bireyler, düşük DPYD aktivitesine sahiptir ve bu düşük DPYD aktivitesi sonucu mukozit, nötrojeni, çeşitli nörolojik semptomlar ve hatta ölüm görülebilmektedir (33).

Bunun yanı sıra ilacın beklenen farmakolojik etkilerinden biri olmayan ve bireydeki genetik farklılığa bağlı olarak bireyde meydana geldiği düşünülen beklenmedik ilaç etkileşimleri idiyosenkrazi olarak adlandırılmaktadır. Örneğin; antiepileptik olarak kullanılan valporik asitle tedavide, mitokondriyal DNA polimeraz γ (POLG)'nın katalitik alt birimini kodlayan gende mutasyon söz konusu ise fenotipe göre ölümcül karaciğer bozuklukları meydana gelebilmektedir. Bir vaka raporunda, valporik asite maruziyet ile POLG1 genindeki mutasyonla hepatoksisite arasında bir ilişkinin olabileceği düşünülmüştür (34).

Kısacası, genetik bilgiden yola çıkılarak ilaçların farmakokinetiğine ve farmakodinamiğine bağlı gerçekleşebilecek ölüm olaylarının azaltılması veya ilerleyen yıllarda bireye özgü ilaç geliştirilmesine katkıda bulunulabilecektir.

SONUÇ

Maruz kaldığımız egzoz dumanı, tükettiğimiz hazır yemekler, ilaçlar, işçilerin ve bizlerin sürekli maruz kaldığı kimyasallar vücudumuzda birikmekte ve DNA'ya etki edebilmektedir. Sinsice bizi zehirleyen bu maddelerin belirtilerini fark ettiğimizde ise artık çok geç olabilmektedir. Bu maddelerin bizleri nasıl etkilediğinin yanı sıra bireylerin kimyasallara olan polimorfik dirençliliği veya duyarlılığının araştırılması da son derece önemlidir. İlerleyen yıllarda bu alandaki çalışmaların artmasıyla, genetik bilgiden veya popülasyondaki bireyler arasındaki farklılıklardan yola çıkılarak; kişilerde polimorfizm ve gen ekspresyon profilleri haritalaması yapılabilecektir. Ayrıca, bireye özgü tedavi geliştirilebilecek ve sebebi açıklanamayan intrauterin veya abortusların toksikogenetik veya genetik toksikoloji kaynaklı gerçekleşip gerçekleşmediği saptanabilecektir.

Toxic Effects of Xenobiotics on DNA and Toxicogenetics

ABSTRACT

Nutrition, drugs, environmental and industrial xenobiotics and various substances have a toxic effect on DNA, cause mutations and have teratogenic effects. The response against these mutagens can be different between individuals due to the genetic polymorphisms. The studies examining the effects of toxic agents on DNA are referred to as "genetic toxicology" and the studies examining the effects of variations in DNA on the toxicokinetics

and toxicodynamics of toxic agents are referred to as "toxicogenetics". Toxicogenetic researches have been increased after, especially the Human Genome Project, it has been reported that these individual differences are related to traits that are inherited genetically. Nowadays, genetic toxicology and toxicogenetic become important scientific fields. So, carcinogen xenobiotics which affect DNA and cause to changes on DNA were mentioned as a field of genetic toxicology and toxicogenetic researches which mainly have been done on Turkish population was mentioned in present review.

Keywords: Toxicogenetics; genetic toxicology; toxic agent; mu-

KAYNAKLAR

1. Alam G, Jones BC. Toxicogenetics: in search of host susceptibility to environmental toxicants. *Front Genet* 2014; 5: 1-5.
2. Young RR. Genetic Toxicology; Web Resources. *Toxicology* 2002; 173: 103-21
3. Anadolu Üniversitesi. Toksikoloji. PDF Dökümanı (Erişim Tarihi: 13 Mayıs 2014).
4. Orphanides G, Kimber I. Toxicogenetics: Applications and Opportunities. *J Toxicol Sci* 2003; 75: 1-6.
5. Bozkurt A. Toksikokinetik ve Toksikogenetik. *Disiplinlerarası Toksikoloji Kongresi Kongre Sunum ve Bildirileri* 2005: 28-36.
6. Vural N. Genetik Toksikoloji. In: Toksikoloji, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:73. Ankara. 2005, pp 115- 128.
7. Woolley A. Determination: Genotoxicity and Carcinogenicity. In: *A Guide To Practical Toxicology Evaluation, Prediction and Risk*. Informa Healthcare, New York. 2008, pp 161- 175.
8. Long XD, Zhao D, Wang C, Huang XY, Yao JG, Ma Y, Wei ZH, Liu M, Zeng LX, Mo XQ, Zhang JJ, Xue F, Zhai B, Xia Q. Genetic Polymorphisms in DNA Repair Genes XRCC4 and XRCC5 and Aflatoxin B1- related Hepatocellular Carcinoma. *Epidemiology* 2013; 24: 671- 81.
9. Sutandyo N. Nutritional Carcinogenesis. *Acta Med Indones* 2010; 42: 36- 42.
10. Verdoodt B, Decordier I, Geleyns K, Cunha M, Cundari E, Kirsch-Volders M. Induction of polyploidy and apoptosis after exposure to high concentrations of the spindle poison nocodazole. *Mutagenesis* 1999; 14: 513- 20.
11. Oğuz S, Omurtag G Z, Arıcıoğlu F, Şardaş S. Mutajenik Karsinojenik Etkinin Ames Testi ile Araştırılması. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2013; 3 :75- 82.
12. Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Hirvonen A, Norppa H, Creus A, Marcos R. Evaluation of DNA Damage by the Comet Assay In Shoe Workers Exposed to Toluene and Other Organic Solvents. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 1999; 441: 115-27.
13. Fidan AF. DNA Hasar Tespitinde Tek Hücre Jel Elektrofrezisi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Derg* 2005; 8: 41-52.
14. Kayaaltı Z, Soylemez E, Bacaksız A, Dural E, Yılmaz H, Soylemezoglu T. Determination of Lymphocyte DNA Damage by Use of Comet Assay In Painters. *Toxicol Lett* 2012; 211:S50-1.
15. Bacaksız A, Kayaaltı Z, Tutkun E, Soylemez E, Guvendik G, Soylemezoglu T. Polymorphisms of DNA Repair Genes and DNA Damage In Workers Exposed to Organic Solvents. *Toxicol Lett* 2012; 211:S266.
16. Hoyos-Giraldo LS, Carvajal S, Cajas-Salazar N, Ruiz M, Sánchez-Gómez A. Chromosome Aberrations In Workers Exposed to Organic Solvents: Influence of Polymorphisms In Xenobiotic-metabolism and DNA Repair Genes. *Mutat Res Fund Mol Mech Mutagenesis* 2009; 666: 8-15.
17. Soylemezoglu T, Soylemez E, Kayaaltı Z, Bacaksız A, Yılmaz H. DNA Damage In Workers Occupationally Exposed to Arsenic. *Toxicol Lett* 2012; 211: S66.
18. Soylemez E, Kayaaltı E, Akyuzlü D. K, Tutkun E, Soylemezoglu T. Evaluation of Genotoxic Effect of Arsenic In Silver Mining Plate Workers Using Alkaline Comet Assay. *Toxicol Lett* 2013; 221: S127.
19. Soylemez E, Kayaaltı Z, Akyuzlü D.K, Soylemezoglu T. Determination of Lymphocyte DNA Damage Using the Comet Assay In Sandblasting Workers Exposed to Crystalline Silica Dust. *Toxicol Lett* 2013; 221:S126.
20. Yılmaz B D, Ünsal M. Brakiterapi. *Okmeydanı Tıp Derg* 2013; 29: 35-40.
21. Soylemez E, Kayaaltı Z, Akyuzlu D.K, Tutkun E, Soylemezoglu T. The 4977 bp and 7436 bp Mitochondrial DNA Deletions In Workers with Acute Exposed to Iridium-192. *Toxicol Lett* 2013;221: S127.
22. Iarmarcovai G, Sari-Minodier I , Chaspoul F, Botta C, De Méo M, Orsière T, Bergé-Lefranc JL, Gallice P, Botta A. Risk Assessment of Welders Using Analysis of Eight Metals by ICP-MS In Blood and Urine and DNA Damage Evaluation by the Comet and Micronucleus Assays; Influence of XRCC1 and XRCC3 Polymorphisms. *Mutagenesis* 2005; 20: 425-32.
23. Odabasi M, Kayaaltı Z, Yılmaz H, Kurt İ, Soylemezoglu T. DMT1 Gene Polymorphism and Blood Pb and Fe Levels In Turkish Metallurgy Workers. *Toxicol Lett* 2012; 211: S144-5.
24. Kayaaltı Z, Aliyev V, Söylemezoglu T. The Potential Effect of Metallothionein 2A -5 A/G Single Nucleotide Polymorphism on Blood Cadmium, Lead, Zinc and Copper Levels. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 256:1-7.
25. Kayaaltı Z, Mergen G, Söylemezoglu T. Effect of Metallothionein Core Promoter Region Polymorphism on Cadmium, Zinc and Copper Levels In Autopsy Kidney Tissues from a Turkish Population. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 245: 252-5.
26. Aliyev V, Kayaaltı Z, Kaplan B, Soylemezoglu T. Effect of GST Polymorphisms on As Levels of Placental and Maternal Biological Samples. *Toxicol Lett* 2012; 211: S67.
27. Cascorbi I. Genetic basis of reactions to drugs and chemicals. *Toxicol Lett* 2006; 162: 16- 28.
28. Soylemezoglu T, Kayaaltı T, Akyuzlu D. K, Soylemez E, Sert S. Association Between delta-aminolevulinic Acid Dehydratase Polymorphism and Placental Lead Levels. *Toxicol Lett* 2013; 221: S166-7.
29. Akyuzlu DK, Kayaaltı Z, Soylemez E, Işık S, Soylemezoglu T. Maternal Hemochromatosis Gene H63D Single-Nucleotide Polymorphism and Placental Lead Levels. *Toxicol Lett* 2013; 221: S178-9.
30. Terzi G., Çelik H. Polisiklik Aromatik Hidrokarbonların Bazı Gıdalarda Bulunuşu ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Gıda*; 2006; 31: 291-301.
31. Bacaksız A, Kayaaltı Z, Soylemez E, Tutkun E, Soylemezoglu T. Lymphocyte DNA Damage In Turkish Asphalt Workers Detected by The Comet Assay. *Toxicol Lett* 2012; 211: S195.
32. Sutandyo N. Nutritional Carcinogenesis. *Acta Med Indones* 2010; 42: 36- 42.
33. Chaudhary R, Singh B, Kumar M, Gakhar SK, Saini A K, Parmar VS, Chhillar AK (2015). Role of single nucleotide polymorphism in pharmacogenomics and their association with human diseases. *Drug Metab Rev* 2015. [Epub ahead of print].
34. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 144-9.