

## OKSİJEN SERBEST RADİKALLERİ VE TOKSİKOLOJİDE ÖNEMLİ

Prof. Dr. Asuman Karakaya

A.Ü. Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalı

Serbest radikaller, diş orbitalerinde igeridileri gittigemiş elektronları ile diğer kimyasal maddelerden ayrılan reaktif moleküllerdir. Bu özellikleri nedeniyle kolesistikta başka moleküllerle reaksiyona girebilir ve onların kimyasal yapısını değiştirebilirler. Bugüne kadar yapılan çalışmalarla hücre blebslerinde hasar oluşturarak birçok önemli hastalığın oluşumunda rol oynadıkları kanıtlanmıştır. Bunların başında, kanser, arteriolozis, romatoid artrit, katarakt gibi hastalıklar gelir. Son yıllarda yaşlanmanın serbest radikallerle ilişkisi üzerinde de yoğun olarak çalışılmaktadır.

Biyolojik sistemler serbest radikaller, endojen olarak veya radyasyon gibi dış etkenlerle maruz kalırlar. Oksijen serbest radikalleri, hücreler arası oksido-reduksiyon reaksiyonları ile sürekli olarak oluşmaktadır ve DNA, proteinler, lipidler ve karbohidratları spontan hasannda major kaynağı oluşturduktan düşünülmektedir. Hücre içinde oksijen radikalleri, büyük oksidatif mitokondriyal solunum sürecinde moleküler oksijen suya reduksiyonu sırasında oluşurlar. Bu reaksiyon hücre içinde gerekli enerji sağlar. Fakat bu süreçte, oksijenin %1-3 kademde tam olarak suya dönüştürme ve serbest radikaller oluşur. Peroksizomal metabolizma, nitrük oksit enzimatik sentezi ve fagositik lökositlerin metabolizması gibi diğer biyolojik olaylar da reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunda rol oynarlar. Bu ürünler, singlet oksijen, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), peroksit ( $O_2^-$ ), hidroksil ( $-OH$ ) ve süperoksit anion ( $O_2^{*-}$ ) radikallendir. Moleküler oksijenin birbirini izleyen tek degerlikli redaksiyonu, başlangıçta süperoksit anion radikalının oluşumuna neden olur. İki elektron redaksiyonu ile hidrojen peroksit meydana gelir. Hidrojen peroksit serbest radikal değildir. Bu yapıya bir elektron ilavesi çok reaktif olan hidroksil radikalının oluşumuna neden olur. Bir elektron daha kazanması ise, hidroksil radikalını suya çevirir.

Dış etkenler olarak, radyasyon (özellikle iyonlaştırıcı radyasyon ve 320-380 nm'ler arası UV ışığı), işi ve çeşitli ilaçlar ve kimyasal ajanlar sayılabilir. Radyasyonun hücrede yaptığı hasanın yaklaşık 1/70 kadar bir bölümü serbest radikaller oluşmasından ileri gelmektedir. Çeşitli farklı kimyasal yapıdeler biyolojik sistemlerde oksidoreduksiyon dengesine giren oksijen radikalleri oluşturabilirler. Örneğin; kinonlar ve parauktat gibi biredülmüş bileşikler.

Oksijen radikalleri organik moleküller etkileyerek bir dizi zincir reaksiyonu başlatırlar. Bu zincir reaksiyonu çarpıcı bir ömek, hidroksil radikal gibi reaktif serbest radikallerle doymamış yağların peroksidasyonu gösterilebilir. Oluşan radikallerin yan omur ve yayılabilirliği DNA hasanının etkileyen önemli parametrelerdir. Bir çok zincir reaksiyonlarında peroksi ( $ROO\cdot$ ) ve alkoksil ( $RO\cdot$ ) radikalleri ana ürünler olusurken, peroksider ( $ROOH$  ve  $H_2O_2$ ) ve hidroksillerim (ROH) ve karbonillerim (HR-O) olaları son ürünlerdir.  $H_2O_2$ , kendi relatif olarak inert olmasına rağmen  $Fe^{2+}$  gibi metal iyonlarının katalizörüğünde çok reaktif -OH radikalleri verebilmektedir. Bu reaksiyon Haber-Weiss reaksiyonu veya Fenton reaksiyonu olarak anılır. Oksijenden türeyen serbest radikallerin en çok hasar yapıcı olanı hidroksil radikaldır. Bu ayrıca radyasyonun hücre içinde oluşturduğu bir radikaldır.

Hücre veya dokuda oksijen serbest radikalleri ve hidrojen peroksit oluşumunun yukarıda belirtilen endojen veya dış kaynaklı etkenlerle artması ve sonuçta pro-oksidad-antioxidad dengesinin ikiinin lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidatif stresin moleküller hedeflerinin başında DNA, lipidler ve proteinler gelmektedir. Patlarda bir hücre DNA'sının, bir günde yaklaşık 100,000 oksidatif hasanına maruz kaldığı, insanda ise bunu 10 kez daha fazla təmin edilmektedir. Oluşan hasar büyük ölçüde DNA onanım enzimleri tarafından ortadan kaldırılır. DNA'daki oksidatif hasarlar yaş ile birlikte uğrarlar. Hidroksil radikalleri, DNA'da çok sayıda bez ve şeker ürünlerinin oluşumuna ve DNA-protein çapraz bağlanması neden olurlar. Sonuçta hücrede mutasyon ve ölüm yol açabilirler. Son yıllarda ok-

sijen radikalleri ile protein hasan, gitkiçe artan bir önem kazanmaktadır. Oksitrenler proteinler proteolitze çok daha fazla hassastır ve yaş ile kaybedilen biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlar ile ilgili olabilirler. Oksijen radikalleri, membran kolesterol ve doymamış yağ asitleri ile reaksiyona gerek peroksidasyon oluştururlar ve lipid peroksit, lipid alkol ve aldehit yapıda ürünler verebilirler. Lipid peroksitler de oksijen radikalleri gibi hücre komponentlerine toksik etkiler ve hücre membranı ciddi olarak hasara uğrar. Bunların yanında, oksijen radikallerinin hücrede kalıyorum homeostazını değiştirme yeteneğinde olduğu da bilinmemedir.

Organizma DNA hasanına veya protein ve lipid gibi diğer moleküllerin hasanına karşı savunma mekanizmlarına sahiptir. Her canlı hücrede DNA hasanını onaran ve DNA onanım enzimleri olarak anılan protein moleküllerini verdir. DNA'nın değişiklikte uğrayan bölgeleri bu enzimlerce DNA'dan uzaklaştırılır. Bu süreç DNA değişikliklerinin organizma içi kötü sonuçlar vermesini engeller. Bu nedenle DNA hasanının onanımı son yıllarda en çok araştıran konularдан biridir. Örneğin, Science dergisi 1994 yılında DNA onanım enzimlerini yılın molekülü seçmiştir. Reaktif oksijen ile hasara karşı, DNA onanımı yanısıra çeşitli hücresel korunma mekanizmları da söz konusudur. Reaktif oksijen kuvvetleri süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioxidad enzimler tarafından eliminé edilebilirler; Zincir reaksiyonlar, hücresel toksin (glutatyon) veya diğer antioxidadlar (vitamin C, α-tokoferol, bilirubin ve ürat gibi) tarafından engellenebilirler.

Daha önce söz edildiği gibi, oksijen radikallerinin başta kanser olmak üzere romatoid artrit, katarakt, atheroskleroz gibi pek çok önemli hastalığın oluşumunda rol oynadıkları bilinmektedir. Mutasyon denilen genetik bir değişikliğin biyolojik sonuçlarından biri kanser olusmasıdır. Kanser birkaç aşamada bir süreçte ve oksijen radikallerinin hem besleme hem de gelişme süreçlerinde etkili oldukları bilinmektedir. Son yıllarda, oksijen radikallerinin inflamasyonda en önemli rolü oynadıkları gösterilmiştir. Bu radikallerin önemli ölçüde, nötral gibi fagositlerin aktivasyonu sonucu oluşurlar ve romatoid artrit ve immün sistem hastalıkları hakkında çok önemli kanıtlar vardır. Düşük yoğunlukta lipoproteinlerin (LDL) oksitlenmesi de yine kalp ve diğer organ damarlarında tıkanıklık yol açan sürecin başlangıcıdır. Kalp ve beyinde damarların tıkanması sonucu oksijen yetmezliğinden dokunun hasar görmesinde yine lipid moleküllerinin oksitlenmesinin büyük rolü olduğu saptanmıştır. Organ transplantasyonları sırasında reperfüzyon nedeniyle oksijen radikalleri oluşmaktadır ve bu da yeni organa hasar vermekteştir. Yaşlanmanın bir belirtisi olan katarakt, gözde oksijen radikallerinin fotokimyasal oksit olusması ve neticede lipid peroksidasyonu ile ilgili bir hastalıdır.

Sonuç olarak, serbest radikaller çeşitli hastalıkların patolojisinde ve pek çok ksenobiyojin toksitesinin açıklanmasında her geçen gün önem kazanmaktadır. Bu hastalıkların mekanizmalarındaki rolleri anlaşıldıkça sağlık ve önemler konusunda pek çok olağanüstü sağlanacağı tespit edilmiştir.

## Kaynaklar

- Ames BN, The Causes of Aging and Cancer: The Misinterpretation of Animal Cancer Tests, Human and Ecological Risk Assessment, August 11, 1995.
- Friedberg EC, Walker GC, Siedle W, DNA Repair and Mutagenesis, ASM Press, Washington, DC, 1995.
- Kehrer JP, Free Radicals as Mediators of Tissue Injury and Disease, Critical Reviews in Toxicology, 23: 21-48, 1993.
- Southorn PA, Powis G, Free Radicals in Medicine. I. Chemical Nature and Biologic Reactions, Mayo Clin Proc, 63: 381-389, 1988.
- Southorn PA, Powis G, Free Radicals in Medicine. II. Involvement in Human Disease, Mayo Clin Proc, 63: 390-408, 1988.

## İÇİNDEKİLER

Oksijen Serbest Radikalleri ve Toksikolojide Önemi.....	Sayfa 1
Anabilim Dallarının Tanıtımı.....	2, 3, 4
Bilimsel Toplantılar .....	5
Nefrotoksisitede Moleküler ve Biyokimyasal Mekanizmalar.....	6

# ANABİLİM DALLARININ TANITIMI

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

## AKADEMİK KADRO

Prof. Dr. Ömer ERSOY, Doç. Dr. Büket ALPERTUNGA (Yalhi), Yrd. Doç. Dr. Gülden Z. OMURTAG, Uzm. Ecz. Meliha ALKAN, Uzm. Ecz. Nalan ÖZMENTEŞE, Araş. Gör. S. Mehtap ÖZER-BÜYÜKER, Araş. Gör. Neslihan ÇİNÇİK (Yrd. Doç. Dr. Süheyla BAYKARA 1983'te ayrıldı).

## YAYINLAR

1. Imre, Z., Ersoy, Ö.: Die Glykoside der Blätter von *Digitalis schischkinii* (Ivan.) Werner. Arch. Pharm. (Weinheim), 310 (2), 142-151 (1977).
2. Imre, Z., Ersoy, Ö.: Glucoacetyldigoxosid und Glucodigoxosid, neue genuine Glykoside aus den Blättern von *Digitalis schischkinii* (Ivan.) Werner. Experientia, 34, 1254-1255 (1978).
3. Imre, S., Thomson, R.H., Yalhi, B.: Linderazulene a new naturally occurring pigment from the gorgonian *Paramuricea chameleon*. Experientia, 37, 442 (1981).
4. Eroğlu, L., Tekol, Y., Baykara, S., Keyer-Uysal, M.: The effect of diazepam and lithium on the serotonin metabolism in stress - exposed rats. Aggressive Behav., 8, 195-197 (1982).
5. Imre, Z., Ersoy, Ö., Yurdun, T.: Quantitative Glykosidzusammensetzung der Blätter von *Digitalis schischkinii*. Planta Med., 45, 203-206 (1982).
6. Alpertunga, B., Imre, S., Cowe, H.J., Cox, P.J., Thomson, R.H.: A photo artefact from linderazulene. Tetrahedron Lett., 24, 4461 (1983).
7. Şengün, F.I., Alpertunga, B., Alper, Y.: Über das elektrochemische Verhalten (DCP, DPP und CRP) des Clotiazepam und Gehaltbestimmung seiner Arzeiformen. Chim. Acta Turc., 11, 325 (1983).
8. Eroğlu, L., Keyer-Uysal, M., Baykara, S.: Effects of lithium, diazepam and propranolol on brain Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity in stress-exposed mice. Arzneim.-Forsch. / Drug Res., 34, 762-763 (1984).
9. Ersoy, Ö.: Atomik absorpsiyon spektrofotometrisi ile kanda kurşun miktarı tayini. Mar. Üniv. Ecz. Der., 1, 25-33 (1985).
10. Ersoy, Ö.: Kurşunlu akümülatör üretilen iş yerlerinde kurşuna maruz kalmanın incelenmesi. Mar. Üniv. Ecz. Der., 1, 35-49 (1985).
11. Ersoy, Ö., Boppel, B.: Çeşitli çaylarda kurşun ve kadmiyum miktarı tayini. Mar. Üniv. Ecz. Der., 2, 63-68 (1986).
12. Ersoy, Ö.: Aktif kömür: Zehirlenmelerde kul-

- janılan etkili bir antidot. Mar. Üniv. Ecz. Der., 2, 161-168 (1986).
13. Ersoy, Ö., Gençoğlu, A.: Kimya laboratuvarı çalışmalarına bağlı methemoglobin oluşumunun incelenmesi. Mar. Üniv. Ecz. Der., 3, 61-67 (1987).
14. Ersoy, L., Alpertunga, B.: Spectrophotometric determination of maprotiline hydrochloride. Analyst, 113, 1745 (1988).
15. Ersoy, Ö., Aydemir, R.S.: Bazı bazik ilaç maddelerinin ince tabaka kromatografisi yardımıyla analizi ve biyolojik matriksin analize etkisinin incelenmesi. Mar. Üniv. Ecz. Der., 5, 107-114 (1989).
16. Alpertunga, B., Sarıahmetoğlu, E.: Bazı asidik ve nötral ilaç maddelerinin ince tabaka kromatografisi yardımıyla analizi ve biyolojik matriksin analize etkisinin incelenmesi. Mar. Üniv. Ecz. Der., 5, 131-137 (1989).
17. Alpertunga, B., Sunur, S., Ersoy, L., Yalçın, S.M.: Thin layer chromatographic detection of some beta blockers after derivatisation with dabsyl chloride. Die Pharmazie, 44, 864 (1989).
18. Alpertunga, B., Sungur, S., Ersoy, L., Yalçın, S.M.: Determination of some beta blockers as dabsyl derivatives by HPLC. Arch. Pharm. 323, 587 (1990).
19. Alpertunga, B.: Determination of doxylamine succinate by an ion-pair extraction method. Acta Pharmaceutica Turcica 32, 17 (1990).
20. Açıkkol, M., Ersoy, Ö., Rollas, S.: Bazı sedatif-hipnotik antiepileptik ve analeptik ilaçların RP-CN kolon ile yüksek basınçlı sıvı kromatografik analizi. Mar. Üniv. Ecz. Der., 7, 33-38 (1991).
21. Omurtag, G.: Marmara ve Trakya Bölgelerindeki yeraltı ve yüzey sularının sentetik gübre atıklarıyla kirlenmeleri bakımından nitrat düzeylerinin saptanması. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg., 18(2), 9-21 (1992).
22. Omurtag, G., Ozan, K.: Determination of nitrate concentrations of Marmara and Thrace Regions ground and surface waters due to fertilizers. 150 Years of Veterinary Education, Proceedings, pp. 238-248, Ankara University Press, ISBN 975-482-170-4. Ankara, 1994.
23. Ersoy, Ö.: Çevremiz ve kimyasal kirleticiler. Aktüel Eczacı, 1(4), 18 (1994).
24. Ersoy, Ö.: Çevremiz ve kimyasal kirleticiler - II. Aktüel Eczacı, 1(5-6), 25 (1994).
25. Ersoy, Ö.: Çevrede korkulan bir metal: Civa. Aktüel Eczacı, 1(10), 21-22 (1994).

# ANABİLİM DALLARININ TANITIMI

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

26. Ersoy, Ö.: Çevrede diğer bir tehlikeli metal: Kadmiyum. *Aktüel Eczacı*, 1(11-12), 31 (1994).
27. Ersoy, Ö.: Kimyasal maddelerin toksik etkileri ve biz. *Aktüel Eczacı*, 2(16), 12-13 (1995).
28. Ersoy, Ö., Baykara, S., Atay, T., Tanker, M., Soner, O., Şahin, A.A., Kaya, S., Ayanoğlu-Dülger, G., Omurtag, G.Z., Yurdun, T., Aflatoksinler ve besinlerle sağlığımız üzerinde oluşturabileceğim tehlikeler. *Aktüel Eczacı*, 2(16), 14-18 (1995).
29. Ersoy, Ö.: Denizlerdeki kimyasal kirliliklerin canlılar üzerine toksik etkileri. In: Aydin, A., Çelebioğlu, T. "Karadeniz ve Sorunları", s. 49-62, Marmara Üniversitesi, Yayın No: 553, Çevre Araştırmaları Merkezi Yayın No:1, ISBN-975-400-119-7. İstanbul, 1994.

## BİTİRİLMİŞ TEZLER

### YÜKSEK LİSANS TEZLERİ

1. Gençoğlu, Ayla: "Laboratuvar Çalışmalarına Bağlı Methemoglobinemi Araştırılması" (Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Ömer Ersoy) (1987).
2. Aydemir, R. Sema: "Bazı Bazik ilaç Maddelerinin İnce Tabaka Kromatografisi Yardımıyla Analizi ve Biyolojik Matriksin Analize Etkisinin İncelenmesi" (Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Ömer Ersoy) (1989).
3. Sarıahmetoğlu, Emel: "Bazı Asidik ve Nötral ilaç Maddelerinin İnce Tabaka Kromatografisi Yardımıyla Analizi ve Biyolojik Matriksin Analize Etkisinin İncelenmesi" (Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Buket Alpertunga) (1989).
4. Yeşilata, Ali Kemal: "Karbamazepinin Sıçan Karaciği Glutatyon Düzeyine Etkisinin Araştırılması" (Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Ömer Ersoy) (1991).
5. Meşeci, Nuran: "Sekonder Amin Grubu İçeren Naprotilin Hidroklorürden N-Nitrozo Türevi Oluşumunun İn-Vitro İncelenmesi" (Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Buket Alpertunga) (1993).
6. Acar, Ebru: "Opipramolün Sıçan Karaciği Glu-

tatyon Düzeyine Etkisinin Araştırılması" (Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Ömer Ersoy) (1993).

7. Özmenteşe, Nalan: "Halk Arasında Tedavi Amaçıyla Kullanılan Bitkisel Çayların Mutajenik Aktivitelerinin Araştırılması" (Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Buket Alpertunga) (1995).
8. Alkan, Meliha: "Siproheptadının Sıçan Karaciği Glutatyon Düzeyine Etkisinin Araştırılması" (Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Ömer Ersoy) (1995).

## DEVAM ETMEKTE OLAN TEZLER

### YÜKSEK LİSANS TEZLERİ

1. Özer-Büyüker, S. Mehtap: "Betahistin Hidroklorürden N-Nitrozo Türevi Oluşumunun İn-Vitro İncelenmesi" (Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Buket Alpertunga).
2. Cinçik, Neslihan: "Balıklarda Trimetilamin Miktar Tayini" (Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Ömer Ersoy).

## DOKTORA TEZLERİ

1. Yeşilaltay, Ali Kemal: "Alkilleyici Ajanlara Maruz Kalma Durumunun İdrarla Tiyoeter Bileşiklerinin Atılması Yardımıyla İncelenmesi" (Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Ömer Ersoy).
2. Meşeci, Nuran: "Tahıl ve Tahıl Ürünlerinde Okratoksin A Seviyesinin Araştırılması" (Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Buket Alpertunga).
3. Acar, Ebru: "Piyasadan Temin Edilen Kuru Yemiş ve Kuru Meyvelerin Aflatoksin B1 içerişleri Yönünden İncelenmesi ve Toksikolojik Değerlendirilmesi" (Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Ömer Ersoy)
4. Çetin, H. Bülent: "Organik Fosfat Esterli İnsiktisitlerin Post-Mortem Materyallerde Tayini" (Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Buket Alpertunga).

## DEVAM EDEN PROJELER

1. Alpertunga, B., Omurtag, G.Z., Özmenteşe, N.: Ülkemizde Kullanılan Pestisitlerin Genotoksik Aktivitelerinin İncelenmesi. M.U. Araştırma Fonu (1993).

# DUYURU

DEĞERLİ ÜYELER;

1995 YILINA KADAR YATIRILAMAYAN AİDATLAR İÇİN 60.000.- TL. 1996 YILI AİDATI OLARAK DA 200.000.- TL. SININ AŞAĞIDAKİ HESAP NUMarasına HAVALÉ EDİLMESİ DILEĞİYLE.

TÜRKİYE İŞ BANKASI DİŞKAPİ ŞUBESİ

BANKA HESAP NO: 4206 30440 736684

# ANABİLİM DALLARININ TANITIMI

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Daha önceki yıllarda Farmakoloji Anabilim Dalı ile birlikte yürütülen Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalının akademik yapısı 1991 tarihinden itibaren oluşturulmaya başlanmıştır. Anabilim Dalı Başkanlığına 4 Ekim 1991 yılında Doç. Dr. Ferzan Lermioğlu atanmıştır.

## AKADEMİK KADRO

Doç. Dr. Ferzan LERMİOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Nejat ALTINIĞNE, Araş. Gör. Tunç ÇETİNER, Araş. Gör. Sumru SÖZER, Araş. Gör. Seyfi BAGCI, Yüksek Lisans Öğrencisi Emre AKÇA.

## ÖĞRETİM ELEMANLARININ YAYINLARI

1. Lermioğlu, F., Özer, A.: Normal ve İltihaplı Diş Etinde Prostaglandin Aktivitesi Tayini ve İnce Tabaka Kromatografisi ile Ayırıcı Tanımlaması. EDFD, 7:53-61, (1985).
2. Johnson, A., Lermioğlu, F., Garg, U.C., Morgan-Boyd, R., Hassid, A.: A Novel Biological Effect of Atrial Natriuretic Hormone: Inhibition of Cell Mitogenesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 152: 893-897, (1988).
3. Yu, Y., Lermioğlu, F., Hassid, A.: Modulation of Ca By Agents Effecting Voltage - Sensitive Ca Channels In Mesangial Cells. Am. J. Physiol. 257: (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 26) F1094-F1099, (1989).
4. Lermioğlu, F., Berkan, T., Yasa, M., Kerry, Z., Yalçınkaya, C., Özer, A.: The Effect of Cigarette Smoke On The Plasma Piroxicam Concentrations in Rats. J. Pharm. Pharmacol. 42: 802-803, (1990).
5. Berkan, T., Üstünes, L., Lermioğlu, F., Özer, A.: Antiinflammatory, Analgesic And Antipyretic Effects of an Aqueous Extract of Erythraea Centaurium. Planta Medica. 57: 34-37, (1991).
6. Lermioğlu, F., Goyal, J., and Hassid, A.: Cell Density Modulates the Decrease of Cytosolic Free Ca<sup>2+</sup> Induced by Atrial Natriuretic Hormone, S-Nitroso - N-Acetylpenicillamine and 8-Bromo Cyclic GMP In Cultured Rat Mesangial Cells. Biochem. J. 274: 323-328, (1991).
7. Lermioğlu, F.: Calcium Channels And Calcium Channel

Antagonists. FABAD. 16: 43-58, (1991).

8. Sözer, S., Özay, A.: Kanda Askorbik Asit Tayininde Kullanılan İki Spektrofotometrik Yöntemin Karşılaştırılması. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 1(2): 73-80, (1993).
9. Altınığne, N., Özsoz, S., Lermioğlu, F.: Quantitative Determination of Chloramphenicol in Milk by Differential Pulse Polarography. FABAD, J. Pharm. Sci. 19: 103-106, (1994).
10. Serter, S., Lermioğlu, F.: Lithium Intoxication On Patients Receiving Lithium Therapy. Acta Pharmaceutica Turcica. 3: 72-79, (1995)

## BİTİRİLMİŞ TEZLER

### YÜKSEK LİSANS TEZLERİ

1. Serter, Şebnem: "Ege Üniversitesi Tip Fakültesi Hastanesine Başvuran Zehirlenme Olgularının Yaşı, Cinsiyet ve Zehirlenme Etkenine Göre Dağılımı" (Tez yöneticisi : Doç. Dr. Ferzan Lermioğlu) (1994).
2. Çetiner, Tunç: "Türkiye'nin Farklı Bölgelerinden Toplanan Elma Örneklere Metil Paration Kalıntılarının Nicel Tayini" (Tez yöneticisi: Doç. Dr. Ferzan Lermioğlu) (1994).
3. Bağcı, Seyfi: "n-Heksan'a Maruz Kalan Ayakkabı İmalatlarında İdrarla 2,5-Heksandion Atılımının Araştırılması" (Tez yöneticisi: Doç. Dr. Ferzan Lermioğlu) (1995).

## DEVAM ETMEKTE OLAN TEZLER

### \* YÜKSEK LİSANS TEZLERİ

1. Sözer, Sumru: "Sigara İçenlerde İdrar ile Tiyoeter Atılımının Araştırılması" (Tez yöneticisi: Doç. Dr. Ferzan Lermioğlu)

## BİTEN PROJELER

1. Lermioğlu, F., Özer, A.: Halk Arasında Hipoglisemik Ajan Olarak Kullanılan Bazı Bitkisel Präparatların Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Kan Şeker Düzeyi ve Damarlardaki Etkilerinin Araştırılması. E.U. Araştırma Fonu (Proje No. 91/006) (1995)

(\* Yrd. Doç. Dr. Nejat ALTINIĞNE, F. Toksikoloji Anabilim Dalına bağlı Besin Analizi Bilim Dalı Başkanı; bu nedenle bilimsel yayınları belirtilememiştir)



KİMYEVİ ÜRÜNLER SAN. VE TİC. LTD. ŞTİ.

**KIZILAY ECZA DEPOSU**  
İthal ve Sitostatik İlaçlar

Merkez : Talatpaşa Bulvarı No : 65/5 Samanpazan/ANKARA

Tel: 310 24 84 - 85 - 86 • Faks : 310 24 84

Şube : Ankara Caddesi No: 48/A KONYA

Tel : 235 23 23 - 236 66 54 • Fax : 237 01 71

# BİLİMSEL TOPLANTILAR (1996)

- 6-11 Ekim 1996, Guildford, U.K.

**Training course "Reproductive Toxicology".**

Başvuru: The Course Organiser, Modular Training Programme in Applied Toxicology, The Robens Inst. of Health & Safety, University of Surrey, GB - GUILDFORD GU2 5XH, U.K.; T +44-1483-259212/259222, F +44-1483-503517.

- 19-24 Ekim 1996, San Diego (CA), U.S.A.

**7th North American ISSX Meeting.**

Başvuru: Ms. Nancy Holahan, ISSX Adm Off., P.O. Box 3, USA - CABIN JOHN, MD 20818, U.S.A.; F +1-301-983-5357.

- 20-24 Ekim 1996, Utrecht, The Netherlands.

**2nd World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences.**

Başvuru: World Congress Alternatives 1996, FBU Congress Bureau, P.O. Box 80125, NL-3508-TC UTRCHT, The Netherlands; T +31-30-535044/532728, F +31-30-533667, E-mail 1.donkers @pobox.rvu.nl.

- 9-13 Kasım 1996, Utrecht, The Netherlands.

**Course, "Medical Toxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology**

Başvuru: Postgraduate Education Toxicology, Wageningen Agricultural University, Dept. Toxicology, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; T +31 317-482656, F +31 317-484931.

- 1-6 Aralık 1996, Guildford, U.K.

**Training course "Target Organ Toxicology - systems III - Cardiorespiratory and Haematopoietic Systems".**

Başvuru: The Course Organiser, Modular Training Programme in Applied Toxicology, The Robens Inst. of Health&Safety, University of Surrey, GB - GUILDFORD GU2 5XH, U.K.; T +44-1483-259212/259222, F +44-1483-503517.

- 6-17 Ocak 1997, Leiden, The Netherlands.

**Course "Celle Toxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.**

Başvuru: Postgraduate Education in Toxicology, Wageningen Agricultural University, Dept. Toxicology, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; T +31 317-482656, F +31 317-484931.

- 3-14 Şubat 1997, Amsterdam, The Netherlands.

**Course "Molecular Toxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology.**

Başvuru: Postgraduate Education in Toxicology, Wageningen Agricultural University, Dept. Toxicology, P.O. Box 8000, NL-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; T +31 317-482656, F +31 317-484931.

- 9-13 Mart 1997, Cincinnati (OH), U.S.A.

**36th Annual Meeting of the Society of Toxicology (U.S.A.).**

Başvuru: S.O.T., 1767 Business Center Drive, Suite 302, USA-RESTON, Virginia 22090-5332, U.S.A.; T +1-703-438-3115 F +1-703-438-3113.

- 17-28 Mart 1997, Leiden, The Netherlands.

**Course "Genetic Toxicology" of the Netherlands Postgraduate Education in Toxicology**

Başvuru: Postgraduate Education in Toxicology, Wageningen Agricultural University, Dept. Toxicology, P.O. Box 8000, L-6700-EA WAGENINGEN, The Netherlands; T +31 317-482656, F +31 317-484931.

- 24-26 Mart 1997, York, U.K.

**Annual Congress of the British Toxicology Society. Topics: Receptor-mediated toxicity, Risk assessment and regulatory toxicity, Safety evaluation of gene therapy products.**

Başvuru: J.K. Chipman, BTS Meeting Secretary, University of Birmingham, School of Biochemistry, Edgbaston, GB-BIRMINGHAM B15 2TT, U.K.; T & F +44-131-4146865.

- 3-6 Nisan 1997, Antalya, TURKEY

**2 ncı Ulusal Toksikoloji Kongresi**

Başvuru: Doç. Dr. Nurşen Başaran, H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı 06100, Yenicehir, Ankara, Tel (0312) 3092958 Faks (0312) 3114777

- 22-26 Haziran 1997, Beaver Creek (CO), U.S.A.

**16th Int. Symp. of the Society of Toxicologic Pathology.**

Başvuru: Ms. L. McGillicuddy, Talley Management Group, Soc. of Toxicologic Pathologists, 875 Kings Highway, USA-WOODBURY, NJ 08096-3172, U.S.A.; T +1-609-8457220, F +1-609-8530311.

- 25-28 Haziran 1997, Aarhus, Denmark.

**EUROTOX '97-the 36 th Congress of the European Societies of Toxicology.**

Başvuru: H.Aastrup, University of Aarhus, Institute of Environmental & Occupational Medicine, Universitetsparken, DK-8000 AARHUS C, Denmark; T +45-86-128288, F +45-86-129599.

- 29 Haziran 1997, Aarhus, Denmark.

**EUPEPS-EUROTOX International Symposium on Environmental Risk Assessment for New Drug**

Başvuru: H.Aastrup, University of Aarhus, Institute of Environmental & Occupational Medicine, Universitetsparken, DK-8000 AARHUS C, Denmark; T +45-86-128288, F +45-86-129599.

- 29 Haziran - 3 Temmuz 1997, Amsterdam, The Netherlands

**FEBS Special Meeting on Cell Signalling Mechanisms.**

Başvuru: Ildy Groot, Congress Events, P.O. Box 83005, NL-1080-AA AMSTERDAM, The Netherlands; T +31-20-6793218, F +31-20-6758236, E idy.groot@inter.nl.net.

- 30 Haziran - 3 Temmuz 1997, Gothenburg, Sweden.

**6 th European ISSX Meeting.**

Başvuru: 6th Eur. ISSX Meeting, c/o Congrex, P.O. Box 5078, S-40222 GOTHENBURG, Sweden; T +46-31-608450, F +46-31-203620.

- 1-2 Temmuz 1997, Gothenburg, Sweden.

**EUPEPS-ISSX International Symposium on Advancements in Drug Metabolism and their**

Başvuru: 6th Eur. ISSX Meeting, c/o Congrex, P.O. Box 5078, S-40222 GOTHENBURG, Sweden; T +46-31-608450, F +46-31-203620.

- 6-10 Temmuz 1997, Madrid, Spain.

**7th Int. Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology.**

Başvuru: A.Anadón, Dept. Toxicology, Fac. Veterinary Medicine, Universidad Complutense de Madrid, E-28040 MADRID, Spain; T +34-1-3943834, F +34-1-3943840, e anadon@eucmex.ssm.ucm.es.

- 14-16 Eylül 1997, Canterbury, U.K.

**Autumn Meeting of the British Toxicology Society (Joint Meeting with the UKEMS): New in vivo Models for Genetic and Target Organ Toxicity.**

Başvuru: J.K.Chipman, BTS Meetings Secretary, University of Birmingham, School of Biochemistry, Edgbaston, GB-BIRMINGHAM B15 2TT, U.K.; T & F +44-131-4146865.

- 26-30 Ekim 1997, Hilton Head (NC), U.S.A.

**8th North American ISSX Meeting.**

Başvuru: Ms. Nancy Holahan, ISSX Adm Off., P.O. Box 3, USA-CABIN JOHN, MD 20818, U.S.A.; F +1-301-983-5357

# NEFROTOKSİSTEDE MOLEKÜLER VE BİYOKİMYASAL MEKANİZMALAR

**Uzm. Ecz. Hilmi ORHAN**

H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Anabilim Dalı

Organizmanın bütünlüğü açısından öne çıkan organlar arasında böbrekler ilk sırada yer alır, çünkü ana olarak görevleri tek bir kelimle ile özetlenebilir; organizmanın homeostazını sağlamak. Böyle olunca böbrek fonksiyonlarındaki en utsak bir değişiklik / bozukluk oldukça önemli sistemik sonuçlar doğurur. Özetlenen fonksiyonları açacak olursak bunlar vücutta total sıvı regülasyonu, bu sıvılarda asit-baz ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, metabolizma ürünlerinin uzaklaştırılması,潸annda renin, eritropoetin, 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> döngümünün yer aldığı bir takım endokrin fonksiyonlar ve vazooktif prostaglandin ve kininlerin sentezlenmesidir. Böbreğe karşı gelişen toksiste (nefrotoksiste) bu etlevlerin bazılarını ya da tümünü birden bozabilir.

Gelişimiz 10 yıl boyunca birçok ilaç ve ksenobiyotin nefrotoksik potansiyeline ilişkin bilgiler oldukça hızlı artmıştır. Böbreğin ksenobiyotiklere duyarlığının temelinde fonksiyonel organizasyonu yatar. Yüksek kan akımı (karidiyak çıkışın %25) ve ksenobiyotiklerin böbrek tarafından konsantr edilmesi nefrotoksistenin başlangıcında önemli rol oynar. Yine son 10 yıldır birçok ana ilaçın böbreklere direk toksik olmadığı, bunların ilaç metabolize edici enzimler aracılıyla kimyasal reaktif ara ürünlerde dönüştükleri de ortaya konmuştur. Bu toksik metabolitler koruyucu mekanizmlarla inaktiv edilirken ya da yeterli düzeylerde kritik hücresel hedeflerle etkileşime ve sonu olarak toksiste gözlenmektedir.

Bir toksik ajanın organ seçiliği ana eteğin dağılmına ve veya dokunun özel toksifikasyon / detoksifikasyon dengesine bağlıdır. Nefrotoksik ajanlar için böbrek gibi dokularda metabolizma, toksik metabolit ya da stabil reaktif ara ürün oluşumu yoluyla biyoaktivasyonda temel rol oynayabilir.

Farklı moleküler ve biyokimyasal olaylara dayanarak nefrotoksiste üç ana dönerme ayrılmıştır; bunlar;

- 1) Toksik ajanın hücresel biyomakromoleküllerle etkileştiği başlangıç fazı,
- 2) Toksik ajan-biyomakromolekül etkileşmesi sonucu gen dönüsü biyokimyasal proses bozuklarından içeren gelişme fazı,
- 3) Sonucunda hücre ölümüne giden geri dönüsüz biyokimyasal proses bozuklarından karakterize olan sonlanma fazı

Başlangıç fazında ksenobiyotikler hücresel makromoleküllerle geri dönüsüz olmak üzere iki şekilde etkileşir. Geri dönüsüz moleküler etkileşmede elektrofik ksenobiyotikler hücre içinde proteinler, lipiter, RNA ve DNA gibi biyolojik makromoleküllerin yapısında çokça bulunan nükleofilik bögeler kovalan bağlanarak bu makromoleküllerin fonksiyonel inaktivasyonuna yol açırlar. Biyomakromoleküllerde kovalan bağlanmanın karakteristiği hem elektrofik ksenobiyotin ve hem de makromolekülün nükleofilik kısmının kimyasal apđan serisi (hardness) ya da yumuşaklığını (softness) bağıdır. Sert elektrofik maddeler seçici davranışarak sert nükleofillerle etkileşirler. Kovalan ataktan konumak için hücreler yüksek konsantrasyonlarında protein olmayan tyoller içeri, bunların başında 5-10 mM hücre içi konsantrasyon ile glutatyon (GSH) gelir. Burunla birlikte kovalan bağlanması takiben protein olmayan tyoller deplesyona uğrayabilir ve kritik protein tyollerini ataja manzur kalabilir. Sert elektrofik maddeler yumuşak bir nükleofil olan GSH ile inaktiv edilebilirler, bu konjugasyon reaksiyonları glutatyon S-transferazlar (GST) kataliz eder.

Kimyasal özellikleri nedeniyle hücresel makromoleküllerde kovalan bağlanabilen bir başka grup serbest radikalardır. Bilindig gibi serbest radikalier kovalan bağlanma dışında makromolekülden bir hidrojen atomu çıkarabilirler ve veya eşlenmemiş elektronları moleküler oksijene aktarabilirler. Bu etkisinin sonucunda ortaya çıkan lipid peroksidasyonu hücre membranı aşırıligi, gevşenme ve veya bifieşimi üzerinde önemli değişikliklerde yol açar. Yanı sıra birçok membran ilişkili prosesleri başlatır. Makromoleküllerin tyol grublarından serbest radikal aracılığı ile bir hidrojen atomu çıkarılması tyol oksidasyonuna ve karma disülfürlerin oluşumuna yol açar. Normalde hücrede sulfid / disulfid düzeyleri GSH/GSH reduktaz/NADPH kompleksi tarafından dengede tutulur. Redüktet bilgilidir (GSH, NADPH) deplesyonu proteinler, pindin nükleotideri ve flaviner gibi hücresel bilgenlerin redoks düzeylerinin okitennmiş düzeye kaymasına neden olur. Oksidatif stres olsanck adlandıran bu durum bir takım proteinlerin ak-

tivitelerinin sulfidli / disulfid düzeylerine bağlı olması nedeniyle bazı aktivitelerde artış ya da azalmaya neden olur.

Serbest radikalier ise tek-elektron redüksiyonu ya da bazı bilgilidir serbest elektronlarını moleküler oksijene aktarmaları sonucunda superoksit anyon radikal ( $O_2^-$ ) oluşumu sonucu açığa çıkarlar. Süperoksit anyon radikal makromoleküllerden hidrojen atomu çıkarır ancak ferri ( $Fe^{3+}$ ) iyonunu ferro ( $Fe^{2+}$ ) iyonuna indirgeyebilir. Süperoksit anyon radikal genellikle süperoksit dismutaz tarafından  $H_2O_2$  dönüştürürlür. Ferro iyonu Fenton reaksiyonunu katalizyebilir, sonucunda  $H_2O_2$  bir hidroksil radikaline ( $OH^-$ ) ve bir hidroksit anyonuna dönüşür. Hidroksil radikalının redoks dönüsü nedeniyle ortaya çıkan ciddi hasarların yoğunluğunu olsunsa da, bunların arasında DNA hasarı ve membran lipitlerinin ve proteinlerinin peroksidasyonu sayılabilir.

Süperoksit anyon radikal beli bazı patolojik durumlarda etkin hale geçen ksantinksanın oksidaz sistemi tarafından da üretilebilir.  $H_2O_2$  ve veya süperoksit anyon radikalier oluşumu sinクロm P<sub>450</sub> dönüsü kenetizleyiciler tarafından da stimüle edilir. Son olarak reaktif oksijen türleri immün kompleksin yer değiştirmesi veya oluşumu sonucu aktive olmuş makrofaj ve veya nötrofillerden salınır.

Geri dönüsüz moleküler etkileşme'de ise biyomakromoleküller karşı yüksek afinitye olan bazı ejanlar biyokimyasal fonksiyonları bozarlar. Kadimyum, civa, kurşun ve gümüş gibi bazı nefrotoksik ağır metal iyonlarının sulfidli gruplarına yüksek afinitye vardır. Bu metal iyonlarının temel protein tyolleryle az ya da çok geri dönüsüz kompleks oluştururlar. Bu proteinleri inaktiv edebilir ve bu yolla nefrotoksiste yol açıldıkları iki sınıflamakdadır. Metal iyonlarının sulfidli gruplarıyla reaktivitesi pH bağımlıdır, pH 7.4'de nefrotoksik uranil katyonunun karboksil, amino ve fosfat gruplarına yüksek afinitye vardır, bu pH'da sadece sulfidli gruplarına karşı afinitye düşüktür. Bununla birlikte pH 6.0'da uranil katyonu sulfidli gruplarını hızla alır. Geri dönüsüz (+/-) yük etkileşmenin de toksik sonuçlar doğurabilir. Glomerül yapısı normalde anyon-anyon etkileşimi sonucu sürdüründen bu karşılıklı yük etkileşiminin katyonik ejanlar varlığında bozulması glomerüler yapının kolapsına yol açar.

Yüksek oksijen bağımlı bir yapıya sahip olan böbreklerde hücresel hipoksi çeşitli tipte hasara neden olur. Nefrotoksikanlardan civa, klorür ve siklosporin A vazokonstriksiyona iskemiyi indükleyerek böbrek hücrelerine oksijen sağlanmasını azaltır.

Herhangi bir toksine bağlı ilk ataktan sonra ikinci biyokimyasal proses olarak bunu hücre ölümü izler. Bu başlangıç proseslerinden bazılan geri dönüsüz olabilir, etken ortadan kalkınca geri dönüsüz olabilir. Bununla birlikte beliri bir noktada (geri dönüsüz noktası) proses geri dönüsüz olabilir ve hücre nekroz fazına girer. Sitotoksitenin patojenezinde rol oynadığı iki sürülen bazı önemli biyokimyasal mekanizmlar sunlardır;

- a) Artrik hücresel serbest Ca<sup>++</sup> konsantrasyonu
- b) Hücresel ATP deplesyonu ya da azalmış ATP/ADP düzeyi
- c) Protein tyol ve disülfürlerin modifikasiyonu

Sitotoksiteden sorumlu tutulan bu üç proses, yani hücre içi Ca<sup>++</sup>, tyol ve ATP homeostazı birbir ile ilişkilidir, oldukça karmaşık olaylardır.

## Nefrotoksik Ajantann Bölge Seçiliğini Etkileyen Faktörler

Böbrekler çok heterojen bir yapı nedeniyle oldukça kompleks organlardır. Anatomi olarak korteks ve medulla olarak iki ana kısma ayrılmış böbreklerde medulla kendi içinde tekrar iç ve dış medulla olarak iki kısma ayrılmış. Dış medulla da bir iç ve bir dış şart olmak üzere iki bölündür. Böbreklerin fonksiyonel alt birimi olan nefron ise yapışık ve işlevsel olarak 10 bölümden oluşur. Özde sıralanacak olursa; ana bölüm olan glomerulus'u proteksiyon tüber (S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> ve S<sub>3</sub> segmentleri), ana tüber (inen ve çıkan Henle kulpası), distal tüber ve toplayıcı kanal izler. Nefrotoksiste nefronun bu farklı bölgelerinden her birinde gözlemlenebilir. Gerçekten de birçok nefrotoksik ejan bölgesel etkiliğini gösterir, tüberler toksinler önemli ve geniş bir grup oluştururlar. Diğerleri glomerüler toksinler ve papillotoksinlerdir.

Nefrotoksitede bölge seçiliği etkileyen faktörler sıralayıcılı olursa;

### 1) Transport ve akümülasyon mekanizmalarının lokalizasyonu

Birçok nefrotoksik ejanın proksimal tübüde ekstensiyon primer bir bölgesi vardır. Böbreğe gelen kan akımının çok önemli bir kısmı kortekse geldiğinden ve kor-

teks asıl olarak proksimal tübül içerdiginden, ayrıca potansiyel toksik organik anion ve katyonların aktif salgılanması nedeniyle bu anion ve katyonlar bu bölgede hücre içinde plazma konsantrasyonuna oranla birkaç yüz kez daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Proksimal tübül S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub> segmentleri irgali kenar (brush border) membranlarının yüksek endositoz / pinositoz aktivitesi, nefronun bu kismalarının düşük molekül ağırlıklı proteinlerin nefrotoksik etkilerine karşı daha duyarlı hale getirir, bunlar arasında kadmium-metabolizmeleri ve  $\alpha_2$ -globulin komplekslerini sayabiliyor. S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub> segmentleri aynı nedenden dolayı gentamisinin induklığı fosfolipidozis toksitesini de duyarlıdır. Bu toksik ajantların tübüler irgali kenar membranına ulaşması iğin glomeruler filtrasyon genetik. Yani, glomeruler filtrasyon hızı azadığında geçiş sureti uzadığında gentamisinin tübüler alımı artmıştır. Diğer bileykler nefron boyunca idrar konsantrasyonuna bağlı olarak pasif yolla konsantr edilirler. Sonuç olarak bu bileykler nefronun distal kısmında (papilla) toksik olabilecek derecede yüksek konsantrasyonlara ulaşabilirler (örn. 2-bromo-etilen-BEA), ya da çökelerler (örn. folik asit). BEA'ya bağlı papilla toksitesi antidiuretic hormon ekiği olguturulan şartlarında görülmektedir, çünkü bunlarda tübülün distal kısmında idrar konsantr etme yeteneği yoktur.

### 2) Aktive ve deaktive edici enzimlerin lokalizasyonu

Nefrotoksik ajantların büyük bir çoğunluğu toksitelerini metabolik aktivasyon sonucunda gösterirler. Bu nedenle aktive edici enzimlerin varlığı özellikle kısa yanıtına ömrüne sahip ama ürünler için önemlidir. Ksenobiotik toksifye ya da deoksifye edici kapasiteye sahip birçok ilaç metabolize edici enzimin nefron boyunca tam lokalizasyonu henüz kısmen açıklanmıştır.

**Sitokrom P<sub>450</sub>**: Her ne kadar spektrofotometrik ve immünohistokimyasal çalışmalar sitokrom P<sub>450</sub> sistem enzimlerinin kortekste ve dış medulla dış şerit saptanabilir düzeylerde olduğunu ortaya koysa da bu enzimlerin aktivitesi dış medulla iç şeritinde ve iç medullada da gösterilmiştir. Sitokrom P<sub>450</sub> aktivitesi dağılmış belirgin bir şekilde substrat bağımlıdır. Kortekste aminopropi N-demetylasyon, etoksikumarin O-deetilyasyon ve benzo(a)piren 3-hidrokilsasyon aktiviteleri yüksektir. Sitokrom P<sub>450</sub> içeriği gözönüne alındığında iç medulla yüksek lankal asit hidroksilaz aktivitesi gösterirken Henle'in çakan kulpunun kalın kısmı (dış medulla iç şerit) Sitokrom P<sub>450</sub> bağımlı arachidonik asit aktivitesi açısından zengindir.

**NADPH-Sitokrom P<sub>450</sub> redüktaz**: Sadece S<sub>2</sub> ve S<sub>3</sub> segmentlerinin mikrozomlarında immünohistokimyasal olarak saptanmışlardır, yanısıra aktivite korteksten iç medullaya doğru kademe ile olmak üzere.

**Prostaglandin H-sentetaz**: Prostaglandin H-sentetaz aktivitesi şu şekilde; iç medulla > dış medulla > korteks. Bu enzimin prostaglandin hidroperoksid酶 komponenti ksenobiotiklerin koaksidalon aracılığı ile aktive eder.

**Ravin içeren monooksijenaz**: FAD-monooksijenaz, heterosom içeren (azot, kükürd) bileyklerin oksidalıyonundan sorumludur. Domuz böbreği korteks ve medullasında yüksek aktiviteye sahiptir.

**L-ve D-aminoasit oksidaz (L- $\alpha$ -hidroksitasit oksidaz)**: Yakınında nefrotoksik bir bileyk olan 3-klorolakat aktive etiği gösterilen L-aminoasit oksidaz renal kortekste yüksek aktiviteye sahiptir. D-aminoasit oksidaz ise böbrekte L-aminoasit oksidaza nazaran daha yüksek oranda bulunur. S-(1,2-diklorovinil)-D - sistenin bioaktivasyonundan sorumlu olan bu enzim proksimal tübülün S<sub>3</sub> segmentinde yüksek aktiviteye sahiptir.

**NAD(P)H kinon redüktaz**: Reaktif kinonların ikinci elektron redüksiyonu ile de-toksifikasyonundan sorumlu olan renal NAD(P)H kinon redüktaz aktivitesi parçalıda en yüksek, kortekste en düşük, medullada orta seviyede bulunmaktadır.

**UDP-glukuronil- ve sulfotransferazlar**: Bu enzimlerin aktiviteleri korteks ve medullanın dış şeritte oranla proksimal tübülün S<sub>2</sub> segmentinde 2 kez daha yüksek bulunmaktadır.

**Glutatyon S-transferazlar**: Sitozolik glutatyon S-transferazlar GSH ile potansiyel toksik elektrofilik bileyklerin konjugasyonunu sağlayan dimerik yapılı enzimlerdir. 1989'da Hiley ve ark. GST izozimlerinin insanda nefron boyunca dağılımlını analizler. Gestasyonun 35. haftasından sonra  $\alpha$  izozimleri ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  ve  $\epsilon$ ) proksimal tübule karşı görülmektedir. Yanısıra  $\pi$  izozimleri distal ve toplayıcı tübüler ve Henle kulpunda aktiviteye sahiptir. Bu farklı dağılımın fizyolojik önemi henüz belirlenmemiştir. Proksimal tübül hücreleri çok sayıda mitokondri igeriter ve nefronun bu kismında metabolik aktivite ve oksijen tüketimi oldukça fazladır. Alta sınıf GST'ler organik peroksiderin de-toksifikasyonunu da kasıtlı etiği için nefronun bu bölgesini oksijen kaynaklı serbest radikal ve organik peroksit üremesinden de korur. Tavşan böbreğinde Se-beğimsiz glutatyon peroksidaz olarak da adlandırılan bu enzimin dağılımı benzedir.

**Se-beğimsiz Glutatyon peroksidaz (GPX)**: Bu enzim ise H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> olduğu kadar organik peroksider de de-toksifye eder. Tavşan böbreği korteksinde yüksek aktivite gösterir, ancak iç ve dış medullada da nispeten yüksek aktiviteye sahiptir.

**Glutatyon redüktaz (GR)**: Okside glutatyonun reduksive forma dönüşmesinde NADPH-beğimsiz redüksiyonda rol alan GR yine tavşan böbreği korteksinde yüksek aktiviteye sahiptir, iç ve dış medullada aktivite yana düşmektedir.

**Glutatyon**: GST, GPX ve GR kolajenler olan GSH tavşan böbreği korteksinde yüksek düzeylerde bulunur, dış medullada orta, ve iç medullada daha düşük düzeylerdedir.

**Sitozolik sistein konjugatı β-Hiyaz**: Bazı nefrotoksik halojenli hidrokarbonların bioaktivasyonundan sorumlu olan bu enzim sığan böbreği sitozolünde ve mitokondrisinde bulunur. Sitozolik enzim yüksek derecede saf麻şılım enzime karşı antikor kullanarak immünohistokimyasal yolla saptanır. Sitozolik enzim sığan böbreği proksimal tübülün S<sub>3</sub> segmentinde lokalize olmuştur. Yanısıra bir başka çalışma S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub> segmentlerinde de aktivite saplandırmayı bildirmektedir.

**γ-Glutamittranspeptidaz, Aminopeptidazlar ve Sistein konjugatı N-Asetil-transferaz**: GSH-konjugatlarının merkezîk asite dönüştürme rol alan bu enzimler proksimal tübül yer aldığı medullanın dış şeritinde yüksek aktivite gösterirler.

**Deasetilasyon**: Nefrotoksitesi bakımından önemli olan paracetamol deasetilasyonu distal tübule nazaran proksimal tübülde daha aktifdir.

### 3) Reaktif ara ürünlerin stabilitesi

Kolaylıkla kimyasal olarak reaktif ara ürünlerin direk etkili nefrotoksik ajanlar ya da labil toksik ajanlar için bölge seçicilik asıl olanak toksik ajanın o anda bulunduğu bölgeye bağlıdır. Çok kısa yanıtına ömrüne sahip reaktif ara ürünler sadece oluşukları hücre içerisinde etki gösterirler. Bunların toksiteleri prekürsör bileşikin dağılımasına ve aktive/deaktivde edici enzim dengesine bağlıdır. Orta derecede yanıtına ömrüne sahip olan reaktif ara ürünler komşu hücrelere de difüze olabilirler ve bunların bölge seçiciliğini bu hücrelerin duyarlılığı / dayanıklılığı (kompleksi mekanizmalarının yeterliğine bağlı olarak) belirler. Uzun ömrü reaktif ara ürünler böbrek dışı dokulara olusuktan sonra bile böbreğe transport edilerek böbreğin bu bileyklerde karşı duyarlılığı ve konsantr etme yeteneği nedeniyle asıl toksitelerini burada gösterirler. 1,1-dikloroetilenin nefrotoksitesinin hepatic P<sub>450</sub> aracılığıyla oluşan reaktif ara ürünlerin karaciğerden böbreğe translokasyonuna bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir.

### 4) Duyarlı Hücre İçi Hedefler

Böbrekte proksimal tübül hücrelerinde glikolik enzimler düşük aktiviteye sahiptirler. Bu nedenle tübülün loseminda hücreler normal fonksiyonları için gerekli birçok enerji bağımlı aktiviteyi başarmak için çok büyük oranda mitokondriye bağımlıdır. Bu bölgede mitokondri fonksiyonlarının bozulması bu nedenle nefronun diğer kismlarına oranla daha ciddi sonuçlara yol açar. S<sub>3</sub> segmentinde mitokondri sayısı daha az olduğundan nefronun bu bölümü mitokondriyal toksiteye daha duyarlıdır. Kvrm yapan tübül kismaları ise yüksek oksijen gerekliliklerinden dolayı hipoksye daha duyarlıdır.

Öldüğü aktif endositoz / lisozomal apparat içeren S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub> segmentleri lisozomal disfonksiyona bağlı etki gösteren nefrotoksik ajanlara karşı duyarlıdır. Elektrolit homeostazının oldukça iyi bir şekilde düzenlediği distal tübül yüksek florur anion konsantrasyonuna karşı duyarlıdır, anestezik meeksilfluranın inhalasyonu yüksek florur konsantrasyonundan ve nefrotoksiteden sorumludur.

### Bülten Yayın Kurulu

Doç. Dr. Ali BİLGİLİ

Dr. Benay CAN EKE

Uzm. Ecz. Berran YÜCESOY

Uzm. Ecz. Hande GÜRER

Bültende yayımlanan yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir. Bülten, ücretsiz olarak Türk Toksikoloji Derneği üyelerine gönderilir.

Safak Matbaacılık Tic. Ltd. Şti.  
Tel : 229 57 84 ANKARA