

## Sigara İçen Radyoloji Teknisyenlerinde Trimethoprimin Kromozomal Düzensizlikler Üzerine Etkileri

Etem AKBAŞ

Mersin Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Mersin-TÜRKİYE

Turgay BUDAK

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 29.05.1995

**Özet:** Aynı ayrı uygulandıklarında kromozomlar üzerinde klaskojenik etki gösterdikleri bilinen trimethoprim, sigara kullanımı ve radyasyon etkenleri birlikte kullanılmıştır. Çalışmamızda sigara tiryakisi 5 sağlıklı erkek radyoloji teknisyeninden alınan kan örneklerine invitro olarak 6, 24 ve 48 saatlik süreler için 8, 35 ve 60 µg/ml dozunda trimethoprim uygulanmıştır. Kontrol olarak ayrılan kültürlerle ise aynı süreler için kültür çözeltisinden eklenmiştir.

Her bir bireyden, her bir doz-süre kombinasyonu için 50 adet metafaz "Kromozomal Düzensizlik İçeren Hücre" ve "Yapısal Kromozom Düzensizlik" oranları açısından değerlendirmeye alınmıştır. Düzensizlik İçeren Hücre oranı; kontrol grubunda % 4.8 iken, 8 µg/ml'de % 11.60, 35 µg/ml'de % 14 ve 60 µg/ml'de ise % 17.86'ya yükseldiği belirlenmiştir. Yapısal Kromozom Düzensizlikleri oranı; kontrol grubunda % 4.13 iken, 8 µg/ml'de % 11.73 µg/ml'de % 15.33 ve 60 µg/ml'de ise % 19.06'ya yükselmiştir. Bulgular üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmelerde artan trimethoprim dozuna paralel olarak kromozomal düzensizlik oranının arttığı ( $p<0.01$ ), uygulama süresi artışından ise etkilenmediği ( $p>0.05$ ) belirlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler :** Trimethoprim, radyasyon, X ışını, sigara kullanımı ve kromozomal düzensizlikler.

### The Effects of Trimethoprim on the Chromosomal Aberrations on the Radiological Technicians Who Smoke

**Abstract:** Trimethoprim, cigarette smoking and radiation is known to have a clastogenic effects on chromosomes when applied to one by one. In this study all of these agents have been applied together. 8, 35 and 60 µg/ml doses of trimethoprim applied to the bloods which were taken from five healthy radiology technicians who are cigarette smokers, for the periods of 6, 24 and 48 hours. The same quantity of culture medium was added to the cultures which were separated for control in the same period.

For each dose-application period combination, from each individual 50 metaphases were evaluated in relation to the ratio of "The Cells Including Chromosomal Aberrations" and "Structural Chromosome Aberrations". The ratio of cells including chromosomal aberration was 4.8 % for the control group, it was 11.6 % at 8 µg/ml, 14 % at the 35 µg/ml and 17.86 % at the 60 µg/ml. The ratio structural

chromosome aberrations was 4.13 % for the control group, it was 11.73 at the 8 µg/ml, 15.33 % at the 35 µg/ml and 19.06 % at the 60 µg/ml. Statistical evaluation of findings showed that the ratio of chromosomal aberrations increased parallel to the increased dose of trimethoprim ( $p < 0.01$ ). But the increased period of application didn't effect the ratio of chromosomal aberration ( $p > 0.05$ ).

**Key Words:** Trimethoprim, Radiation, Xray, Cigarette smoking and chromosomal aberrations.

## Giriş

Trimethoprim (TMP) yaklaşık 60 yıldır bakteriyal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan önemli bir kemoterapötiktir. TMP dihidrofolik asit'in (FH<sub>2</sub>) tetrahidrofolik asit'e (FH<sub>4</sub>) dönüşümünü önler (1-5). FH<sub>4</sub> hücrede adenin, guanin ve timin nükleotidleri ile serin, glisin ve metionin amino asitlerinin biosentezinde rol oynamaktadır (1, 4, 5, 6). TMP hücrede FH<sub>4</sub> oluşumunu önlediği için adı geçen nükleotid ve aminoasitlerin biosentezini aksatır. Bu akşama doğrudan doğruya DNA ve proteinleri etkileyeceğinden kromozomal düzensizliklere neden olması sözkonusudur (7-11).

Sigara katranı; anabazin, kotinin (6) 2-naphtilamin, 4-aminobiophenil, benzen, etilcarbamat, arsenik, kromyum gibi insanlarda kanserojen etkisi kesin olarak kanıtlanmış, toluen, akrilonitril, nikel, kadmium ve kurşun gibi kanserojen etkileri hayvan deneyleri ile ortaya konmuş ve insanlarda da kanserojen olabileceğine ilişkin ciddi kanıtlar bulunan maddeler içerir (12). Sigara içilmesi ile başta akciğer kanseri olmak üzere bazı kanser türleri arasındaki ilişkiler bilinmektedir (13, 14).

Radyasyon son 30-40 yılda enerji sektörü, besinlerin saklanması, sağlık alanında tıbbi tanı ve tedavi, tıbbi araç ve gereçlerin sterilizasyon alanlarında sınırsız yararlar sağlamaktadır. Ancak belirli bir dozun üzerindeki radyasyonun ölüme kadar götüren somatik ve genetik etkileri sözkonusudur. 10 rem'den düşük seviyeli radyasyonun insanlar üzerindeki etkilerini gözlemek oldukça zor olmasına karşın, 10-100 rem arasında uzunca sürede açığa çıkabilen gecikmiş etkilere, 10-100 rem arasında ani şiddetli etkiler ve 1000 rem üzerinde ise kesin ölüme neden olabilmektedir (15, 16).

Radyasyonun genetik etkisi ise iki şekilde ortaya çıkar: Başta X ışını olmak üzere radyasyon canlı doku içerisinde ilerlerken çarpıtığı molekülün bir bölümünü kopararak molekülün yapısını bozar. Çarpılan molekül DNA'ya ait nükleotidler olduğunda nokta mutasyonu ile sonuçlanır. Dolayısıyla DNA'nın yapısını değiştirmiş olur. Buna direkt etki denir. X ışını ve bazı radyasyon türleri iyonizan etki gösterir. Yani doku içerisinde ilerlerken bir miktar enerjiyi kayıp ederler. Kaybedilen enerji komşu atom ve moleküllerin elektronlarınıca soğurur. Soğurulan enerji nedeni ile enerjisi artan bazı elektronlar ait olduğu molekülü terk eder. Elektron kaybeden molekül çevresindeki moleküller ile her an etkileşime girebilecek ve yapılarını bozabilecek kararsız bir yapıya dönüşür. Bu molekül ister DNA olsun, ister DNA'ya komşu molekül olsun DNA'nın yapısını bozar. Buna ise radyasyonun indirek etkisi denir (15, 16).

Kromozomlar üzerinde proto-onkogen adı verilen ve normal koşullarda inaktif durumda bulunan kanser yapıcı genler bulunmaktadır. Proto-onkogenlerin aktifleşmesinde çeşitli mutajenlerin dolayısıyla radyasyon, sigara dumanı ve katranındaki maddelerin rolü bulunmaktadır. Sigara kullanımı ile akciğer kanseri, radyasyon ile de; kan kanseri ve cilt kanseri arasındaki direkt ilişkiler bilinmektedir. Bazı kromozomal düzensizliklerin varlığı-bazı kanser türlerinin klinik tanısında önemli bir kriter oluşturmaktadır. Örneğin; ALL→6q veya t (6;14), AML→t(8;21) veya t (8;14), CLL→+12, APL→t(15;17), CML→t (9;22) veya t (8;22) gibi (17-19).

Bu çalışmamızın temel amacı; Mesleki yaşantıları gereği uzun süreli ve en direkt olarak X ışını etkisinde kalan ve sigara kullanan radyoloji teknisyenlerinde trimethoprimin kromozom düzensizlikleri üzerine etkilerini belirlemektedir. Ayrıca ikincil olarak direkt ya da dolaylı yoldan-yukarıda açıklanan bilgi ve gerçekler doğrultusunda bazı bilgilerinde edilebileceği göz önünde tutulmuştur.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız en az 5 yıldan beri radyoloji teknisyenliği yapan ve en az 5 yıldır günde 20-30 adet sigara içen, yakın geçmişlerinde viral enfeksiyon geçirmemiş ve kemoterapi görmemiş 5 erkek bireyden alınan kan örneklerinden hazırlanan kültürlerle invitro olarak yapılmıştır. Derneklerimiz 25-35 yaşları arasında olup yaş ortalaması 28,8'dir. Her bir birey için terapötik dozdan başlamak üzere üç farklı doz (8, 35 ve 60 µg/ml), üç farklı süre (6, 24 ve 48 saat) kombinasyonu ve üç ayrı sürenin kontrolü olmak üzere toplam (3x3)+3=12 kültür hazırlanmıştır. Bireylerin sigara ve radyasyondan etkilenmeleri invivo olmasına karşın, TMP uygulaması invitro koşullarda gerçekleşmiştir. TMP uygulaması, 72 saatlik kültürlerle preparat saatinden 6, 24 ve 48 saat önce ilgili dozu sağlayacak şekilde stok TMP çözeltilerinden eklenerek gerçekleştirilmiştir. Kontrol için ayrılan kültürlerle ise aynı sürelerde kültür çözeltilerinden eklenmiştir.

Kromozom analizi için Moorhead ve arkadaşlarının geliştirilmiş oldukları standart ya da makro kültür tekniğinin modifiye şekli olan tam kan tekniği uygulanmıştır (20). Preparatlar Giemsa boyama ve tripsin bantlama yöntemi ile hazırlanmıştır. Her bir bireyden 12 farklı doz-süre kombinasyonu olmak üzere 5 birey için 60 kültür hazırlanmıştır. Her kültürden 50 adet metafaz plağı olmak üzere 60 x 50 = 3000 metafaz "Yapısal Kromozom Düzensizlikleri" (kromatid gap, izokromatid gap, kromatid kırık, dublikasyon, delesyon, translokasyon, fragment, asentrik kromozom, disentrik kromozom, triradyal görüntü, quadriradyal görüntü ve minüt kromozom) ve "Düzensizlik İçeren Metafaz" (=Sayısı bir veya birden fazla olan yapısal kromozom düzensizliği içeren hücreler ve euploidi tipi sayısal kromozom düzensizlikleri) açısından farklı doz-süre kombinasyonlarına göre ayrıntılı olarak değerlendirmeye alınmıştır.

Kromozomal düzensizliklere ait belirlenen bulgular sayım değeri olduğundan ayrıntılı bir istatistiksel değerlendirme yapabilmek için, kromozomal düzensizlik oranları Arc-sin transformasyonu ile açı değerlerine dönüştürüldükten sonra varyans analizi yöntemlerinden faktöryel planlama düzeni ile değerlendirilmiştir (21).

## Bulgular

Sigara içen radyoloji teknisyenlerinden alınan kanlı hazırlanan her bir doz-süre kombinasyonuna ait kültürlerden 50 adet metafaz plağı “Kromozomal Düzensizlik İçeren Metafaz” ve “Yapısal Kromozom Düzensizlikleri” açısından değerlendirilmiştir. Kontrol ve deney gruplarına ait genel sonuçlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

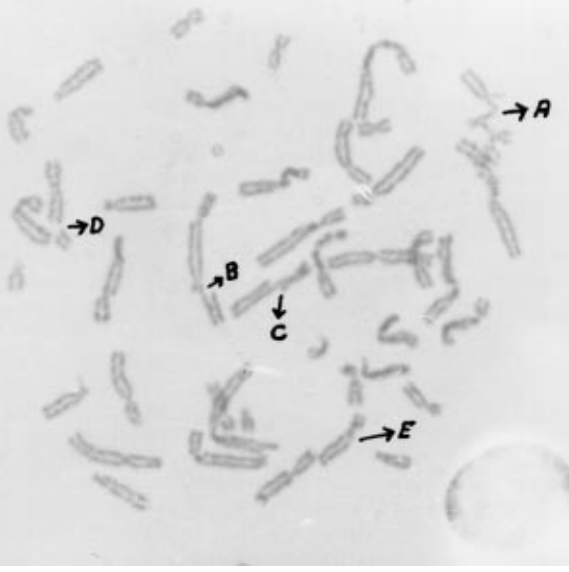
Tablo 1. Sigara içen radyoloji teknisyenlerinde kontrol ve deney gruplarına ait genel sonuçlar.

	İncelenen metafaz sayısı	Normal metafaz sayısı	Düzensizlik içeren metafaz sayısı	Düzensizlik içeren metafaz oranı (%)	Yapısal kromozom düzensizliği sayısı	Yapısal kromozom düzensizlik oranı (%)	Poliploid hücre
Kontrol grubu	750	714	36	4.80	31	4.13	6
8 µg/ml	750	663	87	11.60	88	11.73	5
35 µg/ml	750	645	105	14.00	115	15.33	3
60 µg/ml	750	616	134	17.86	143	19.06	7

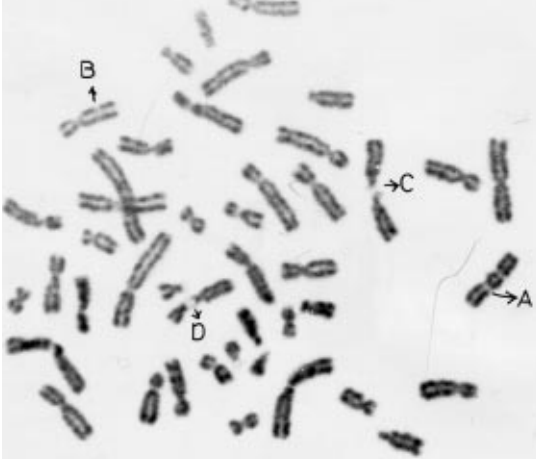
Belirlenen yapısal kromozom düzensizliği tipleri oransal yoğunluklarına göre incelendiğinde; Kromatid kırık (Şekil 1) % 37.02, izokromatid gap 20.27, izokromatid kırık (Şekil 2) % 15.62, kromatid gap (Şekil 2) % 13.24, fragment % 8.10, dublikasyon (Şekil 3) % 1.89, delesyon % 1.62 ve diğer yapısal düzensizlikler adı altında toplanan disentrik kromozom (Şekil-3, 4), asentrik kromozom, ring kromozom, triradyal ve quadriradyal figürlerin toplam oranı ise % 2.16 şeklinde sıralanmaktadır.

Çalışmamızda kontrol grubunda: 6, 8 µg/ml’de: 5, 35 µg/ml’de: 3 ve 60 µg/ml’de: 7 adet endomitoz (Şekil 5) veya endoredüplikasyon (Şekil 6) kökenli tetraploidi tipi poliploid hücre belirlenmiştir. Belirlenen kromozomal düzensizliklerin doz ve süre ile ilişkisini belirlemek için yapılan istatistiksel değerlendirmelerde; “Kromozomal Düzensizlik İçeren Hücre Oranları” artan TMP dozuna paralel olarak artarken ( $p<0.01$ ), Uygulama süresi artışından etkilenmediği belirlenmiştir ( $p>0.05$ ). TMP uygulama süresinin sabit tutularak-dozun artırılması (aynı sürede doz artışı) ise *kromozomal düzensizlik içeren hücre oranlarını* artırırken ( $p>0.01$ ), TMP dozunun sabit tutularak-uygulama süresinin artırılmasının (aynı dozda süre artışı) ise ( $p<0.05$ ) etkilemediği belirlenmiştir (Tablo 2).

Yapısal kromozom düzensizliklerine ait bulgular üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmelerde; artan TMP dozuna paralel olarak *yapısal kromozom düzensizlikleri oranı*

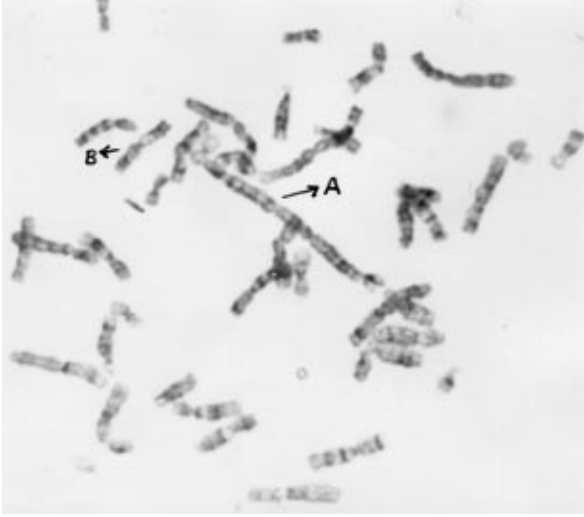


Şekil 1. Kromozomlarda yapışkanlık. B: Ap kromatid kırık, C: Bq kromatid kırık, D: Cqizokromatid kırık, E: Cq kromatid gap.



Şekil 2. A: Cq izokromatid gap, B: Cq Kromatid gap, C: DD satellit assosiyasyonu, D: DG satellit assosiyasyonu.

artarken ( $p < 0.01$ ), uygulama süresi artışından etkilenmemiştir ( $p > 0.05$ ). TMP uygulama süresinin sabit tutularak-dozun artırılması (aynı sürede doz artışı) ise *yapısal kromozom düzensizlikleri oranını* artırırken ( $p < 0.01$ ), TMP dozunun sabit tutularak-uygulama süresinin artırılmasının ise etkilemediği ( $p < 0.05$ ) belirlenmiştir (Tablo 3). Bu nedenle daha sonraki değerlendirmelerde uygulama süresi dikkate alınmamıştır.



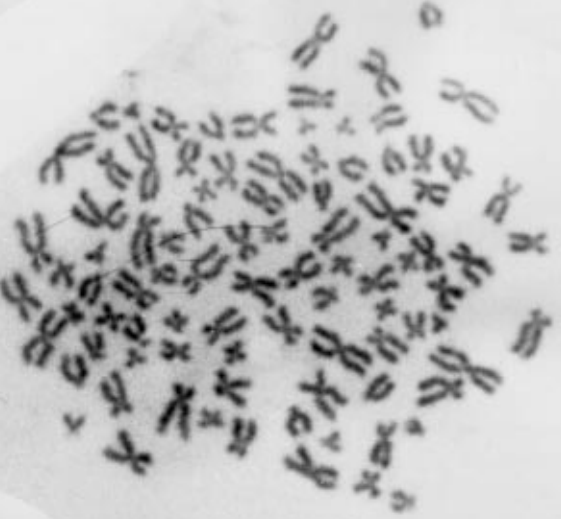
Şekil 3. A: 46: XY, t dic (1-4) (1 p ter ----> 1 p 36: 4q 35 ----> 14q ter) B: 46, XY, 8p + (dublikasyon).



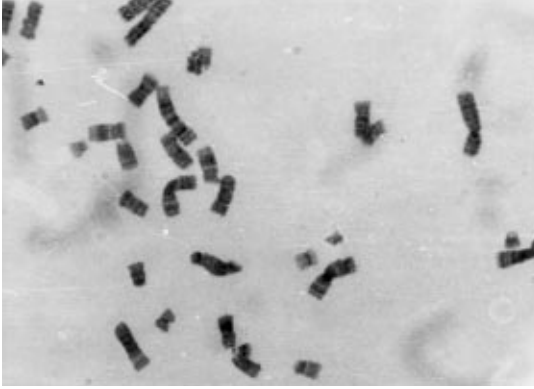
Şekil 4. A: Disentrik kromozom, B: Cq izokromatid kırık.

Tablo 2. "Kromozomal Düzensizlik İçeren Hücre Oranları" ile İlgili İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları.

KAYNAK	Kareler toplamı	DF	Kareler ortalaması	F	Sonuç
Doz	1270.51	3	423.50	55.87	p<0.01
Süre	9.91	2	4.95	0.65	p>0.05
Aynı sürede doz artışı	955.12	8	119.39	15.79	p<0.01
Aynı dozda süre artışı	73.44	9	8.16	1.07	p<0.0
Hata	363.11	48	7.56	-	-



Şekil 5. Endomitoz kökenli tetraploid hücre.



Şekil 6. Endoredüplikasyon kökenli tetraploid hücre.

Tablo 3. "Yapısal Kromozom Düzensizlikleri Oranları" ile ilgili istatistiksel değerlendirme sonuçları.

KAYNAK	Kareler toplamı	DF	Kareler ortalaması	F	Sonuç
Doz	1706.52	3	568.84	50.93	$p < 0.01$
Süre	31.37	2	15.68	1.40	$p > 0.05$
Aynı sürede doz artışı	1105.22	8	138.15	12.35	$p < 0.01$
Aynı dozda süre artışı	96.24	9	10.69	0.95	$p < 0.0$
Hata	536.05	48	11.168	-	-

## Tartışma ve Sonuç

Mesleki yaşantıları gereği radyoloji teknisyenleri, görevleri süresince endirekt olarak radyasyon etkisinde kalmaktadır. Bizim çalışmış olduğumuz görevliler günde ortalama 100 civarında film çekmektedir. Bir röntgen filmi çekilen bireye 20-60 milirem radyasyon uygulanmaktadır (15, 16). Bunu ortalama 40 milirem kabul ettiğimizde, bir röntgen teknisyeni hastalara günde  $100 \times 40 = 1000$  milirem (=4 rem) radyasyon uygulamaktadır. Bu radyasyonun çok büyük bir kısmı hasta tarafından absorblanmakla beraber, azda olsa bir miktarı ortama yayılmaktadır. Kuşkusuz teknisyenin ışın kaynağından bulunduğu uzaklık, önlem olarak giyilen özel kıyafetler ve yer yer film banyosu için röntgen odasından uzaklaşması gibi nedenlerle teknisyenlerin etkilenmiş olduğu radyasyon miktarı bir hayli düşmektedir. Ancak bireyin yıllık ve yaşam boyunca etkilenebileceği maksimum radyasyon miktarının daha üzerinde bir radyasyonla etkilendiği bir gerçektir. Teknisyenler aynı zamanda sigara içebilmekte ve yakalandıkları enfeksiyon hastalıklarında TMP kullanma olasılıkları bulunmaktadır. Üç olumsuz etkenin bir araya gelmesi, genetik materyal üzerinde hasara neden olma olasılığını daha da arttırmaktadır.

Çalışmamızda; Sigara içen radyoloji teknisyenlerinde trimethoprim etkisiyle oluşan "Kromozomal Düzensizlik İçeren Metafaz" oranları: Kontrol grubunda % 4.8 iken, 8 µg/ml'de % 11.60, 35 µg/ml'de % 14 ve 60 µg/ml'de ise % 17.86'ya yükselmiştir. "Yapısal Kromozom Düzensizliği" oranları: Kontrol grubunda % 4.13 iken 8 µg/ml'de % 11.73'e 35 µg/ml'de % 15.33 ve 60 µg/ml'de ise % 19.01'e yükselmiştir.

Sorensen ve Jensen (10); kontrolde % 2-6, 160 mg TMP x 10 gün'den sonra % 2-4 arasında, Stevenson ve arkadaşları (8); kontrolde % 1.5-2.5, 10 µg/ml'de % 3,40 µg/ml'de % 5 yapısal kromozom düzensizliği belirlenmiştir. Akbaş ve arkadaşları (11); kontrolde % 2.53, 8 µg/ml'de % 6.61, 35 µg/ml'de % 9.93 ve 60 µg/ml'de 14.50 kromozomal düzensizlik içeren hücre, kontrolde % 1.72, 8 µg/ml'de % 7.33, 35 µg/ml'de % 11.30 ve 60 µg/ml'de % 14.50 yapısal kromozom düzensizliği belirlenmişlerdir. Vijayalexmi ve Evans (14); SCE frekansının sigara içmeyenlere oranla sigara içenlerde daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir ( $p < 0.01$ ). Littlefield ve Joiner (22); sigara içenlere % 4.53 oranında yapısal kromozom düzensizliği belirlemiştir. Ayrıca orta düzeyde sigara içenlerdeki kromozom düzensizliği frekansının kontrol grubundan dört kat daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Obe ve Herha (23); sigara içmeyenlerde 10 000 mitozda 11.269 olan exchange tipi aberasyonun, sigara içen bireylerde 68.009'a yükseldiğini belirlemişlerdir. Kline ve arkadaşları (24); sigara içen ve ileri yaşta doğum yapan kadınlarda abortus oranının arttığını belirlemişlerdir. Budak ve arkadaşları (25); sigara içmeyenlere göre sigara içen bireylerde düzensizlik içeren metafaz ve yapısal kromozom düzensizliği oranlarının ( $p < 0.05$ ) daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir.

Pantelias (26); Çin hamster over hücrelerine 0.5-3 saat süre ile invivo olarak 5 Gy dozunda X ışını uyguladığında kontrolde % 9 olan kromozom kırıkları, yarım saatte % 14,1 saatte % 18, 2 saatte % 21 ve 3 saatte % 29'a yükseldiğini belirlemiştir. Matsubura ve arkadaşları (27); 0,8 mc/kg-15.1 mc/kg dozunda yaptıkları invitro radyasyon uygulamasında fragment, disentrik ve ring kromozomları ( $p < 0.05$ ) oranlarını daha yüksek belirlemişlerdir.



Stenstrand (28); günde 20-30 sigara içen ve yaşları 26-52 arasında değişen bireylere invitro olarak 1.5 Gy dozunda Co<sup>60</sup> gama ışını uygulandığında sigara içmeyenlerde % 17.7 olan disentrik, ring ve haç kromozomları oranını-sigara içenlerde % 18.9 olarak belirlemiştir. Sanford ve arkadaşları (29); deri fibroblast kültürlerine invitro olarak radyasyon uygulandığında kontrolde % 2.4 olan kromozomal düzensizlik oranının deney gruplarında ortalama % 14.65'e yükseldiğini belirlemiştir. Dolphin ve Llyod (31); yedi kişiden aldıkları kana sırası ile 50, 100, 200, 300, 400, 500 ve 700 rad radyasyon uyguladığında doz artışı ile birlikte, incelenen metafaz sayısının azalmasına karşın disentrik, ring ve asentrik kromozom oranlarının arttığını belirlemiştir. Bucton ve Pike (32); 1500 rad'lık radyasyon etkisinde bireylerde 50 gün sonra yaptıkları kromozom analizinde % 92.4, 50-200 gün sonra % 83 ve 200-500 gün sonra % 76.7 kromozomal düzensizlik belirlemiştir. Sachs ve Brenner (33); farklı Let'te iyonize radyasyonun disentrik kromozom ve izokromatid kırık oluşumuna etkilerini inceledikleri çalışmada; doz artışına paralel olarak disentrik kromozomların, Let artışına paralel olarak ise izokromatid kırık oranının arttığını belirlemiştir. Natarjan ve arkadaşları (34); iyonize radyasyonun kromozom düzensizliklerine etkilerini inceledikleri invivo çalışmada "Kromozomal Düzensizlik İçeren Metafaz" oranını kontrol grubunda % 3, 0.25 grey'de % 10, 0.5 grey'de % 20 ve 1 grey'de % 43 olarak bulmuşlardır. "Yapısal Kromozom Düzensizlikleri" oranını ise; kontrolde % 3, 0.25 grey'de % 14, 05 grey'de % 28 ve 1 grey'de ise % 65 olarak belirlemiştir. Crown ve arkadaşları (35); 2000 rad'lık radyoterapi uyguladıkları bir hastada değerlendirdikleri 27 metafaz plağında 1 tane 46, X,-Y,+8 karyotipine sahip hücre belirlemiştir. Balasem ve arkadaşları (36); Atom enerji santralinde 7-29 yıl çalışan 25-63 yaşındaki 22 işçide ve 1-4 yıl çalışan 16-45 yaşlarındaki 23 işçideki koromozomal düzensizlik oranını kontrol grubuna göre 2,5-3 kat daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Wiessenborn ve Obe (37); X ışını ve yüksek ısının kromozom düzensizliklerine etkilerini inceledikleri çalışmada, kontrol grubuna göre; 2 grey ve 3 grey'lik doz grubunda izokromozom kırık, disentrik kromozom, ring kromozom, asentrik kromozom, kromatid kırık ve fragment oranlarını yüksek olarak belirlemiştir (p<0.01). Vyas ve arkadaşları (38); Radyasyonun insan lenfositlerinde kromozom kırıkları ve bölgelerini araştırdıkları çalışmada; kromozom kırıkları, disentrik kromozom ve ring kromozom oranını kontrol grubundan sırasıyla 1, 2, 3 ve 4 grey'lik doz gruplarına doğru gittikçe daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Tanaka ve arkadaşları (39); Kemik iliği hücrelerinde beta ve gama ışınlarının kromozom kırıklıklarına etkilerini inceledikleri çalışmada; kontrol grubuna göre 0.14, 0.35, 0.77, 1.54 ve 2.1 grey'lik beta ışını dozunda ve 0.05, 0.10, 0.0.25, 0.5, 1, 1.5. 2.3 ve 4 ray'lık Co60 gama ışını dozunda disentrik kromozom, asentrik kromozom, ring kromozom ve minüt kromozom oranlarının doz oranına paralel olarak arttığı belirlemiştir.

Yapmış olduğumuz yayın taramalarında TMP, sigara kullanımı ve radyasyon etkenlerinin birlikte kromozomal düzensizliklere etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bulgularımızı oransal olarak literatür bulguları ile karşılaştırma olanağı bulunmamaktadır. Yukarıdaki literatür özetlerinden de anlaşılacağı gibi bu üç etken ayrı ayrı uygulandıklarında kromozomal düzensizlik oluşumuna neden olduğu ve düzensizlik oranlarını arttırdığı görülmektedir. Bu anlamda; bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla literatür

bulgularının genel olarak birbirlerini desteklemektedir. Sigara içen radyoloji teknisyenlerinde trimethoprimin kromozomal düzensizlikler üzerine etkilerini belirlemeyi amaçladığımız bu çalışmada; Uygulama süresi sabit tutularak TMP dozu artırıldığında "Düzensizlik İçeren Metafaz" oranı ( $p<0.01$ ) düzeyinde artış göstermiştir (Tablo 2, 3) Uygulama süresi sabit tutularak TMP dozu artırıldığında "Yapısal Kromozom Düzensizliği" oranının da ( $p<0.01$ ) düzeyinde artış gösterilmiştir (Tablo 2, 3).

## Kaynaklar

1. Kahn, S. B., Fein, S.A., Brodski, I.: Effects on folate metabolism in man. Clin. Pharmacol. Ther., 9:550-560, 1968.
2. Gleckman, R., Blagg, N., Joubert, D.W.: Trimethoprim mechanism of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reaction and therapeutic indications. Pharmacotherapy, 1:14-20, 1981.
3. Bruchall, J.J.: Mechanism of action of trimethoprim-sulphamethoxazole-II. J. Inf. Dis., 128:437-441, 1973.
4. Kouts, J., Van Der Weyden, M.B., Cooper, M.: Effects of trimethoprim on folate metabolism in human bone marrow. Aust. N.Z. Med. 3:245-250, 1973.
5. Hitchigs, G.H., Mechanism of action of trimethoprim-sulphamethoxazole-I. J. Inf. Dis., 128:433-436, 1973.
6. Kayaalp, S.O.: Radyasyon Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 3. 5. Baskı, Ankara, 1990 Feryal Matbaası, 1341-1357.
7. Jensen, M.K., Moller, A.V.: Chromosome studies in pernicious anemia. Acta Medica Scandinavica, 5:571-579, 1978.
8. Stewenson, A.C., Clarke, G., Patel, C.R., Hughes, D.T.D.: Chromosomal studies in vivo and in vitro of trimethoprim and sulphamethoxazole (co-trioxazole). Mut. Res., 17:255-260, 1973.
9. Jensen, M.K.: Cytogenetics findings in pernicious anemia, comparison between result obtained with chromosome studies and micronucleus test. Mut. Res., 45:249-252, 1977.
10. Sorensen, P.J., Jensen, M.K.: Cytogenetics studies patients treated with trimethoprim-sulphamethoxazole. Mut. Res., 89:91-94, 1981.
11. Akbaş, E., Alp, M.N., Budak, T.: Trimethoprimin insan kromozomlarında yapısal düzensizlikler üzerine etkisi. D.Ü. Tıp Fak. Dergisi, 18:21-32, 1991.
12. Sezer, E., Sigara kullanımı ve gençler. Sigara alarmı, 4:3-7, 1992.
13. Hopken, H.J., Evans, H.J.: cigarette smoke induced dna damage and lung cancer risks. Nature, 283:288-293, 1980.
14. Vijayalexmi and Evans, H.J.: In vivo and in vitro effects of cigarette smoke on chromosomal damage and SCE in human peripheral blood lymphocytes. Mut. Res., 92:321-325, 1982.
15. Sunders, P., Radyasyonun Biyolojik Etkileri. Çeviren, Tener, A. Cangüzel, 1988 T.A.E.K. Ankara Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi Sağlık Fiziği Bölümü, 1-85.
16. Yürek, G., (1986): Radyasyon Yaşamımızdaki Gerçek. Ankara, 1986 T.A.E.K. yayınları, TÜBİTAK matbaası; 1-15.
17. Rojley, J.D.: Human oncogene locations and chromosome aberrations. Nature, 301:290-291, 1983.
18. Braekeleer, M.R., Smith, B., Lin, C., C.: Fragile sites and structural rearrangements in cancer. Hum. Genet. 69:112-116, 1985.
19. Soloman, E., Borrow, J., Goddard, A.D.: Chromosome aberrations and cancer. Science 254:1153-1160, 1991.

20. Moorhead, R.S., Nowel, P.C., Mellman, J., Battips, D.M., Hungerford, D.A.: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 20:613-620, 1960.
21. Yurtsever, N.: Deneysel istatistiksel metodlar. Ankara, 1984 Toprak ve Gübre Araştırma Enstitüsü Yayınları., 90-313.
22. Littlefield, L.G., Joiner, E. E.: Analysis of Chromosome aberrations in lymphocytes of lung heavy smokers. *Mut. Res.*, 170:145-150, 1986.
23. Obe, G., Herha, J., Chromosomal aberrations in heavy smokers. *Hum. Genet.*, 41:259-265, 1978.
24. Kline, J., Levin, B., Shrout, P., Stein, Z., Susser, M., Warburton, D.: Maternal smoking and trisomy among spontaneously aborted conceptions. *Am. J. Hum. Genet.*, 37:1216-1219, 1985.
25. Burad, T., Alp, N., Akbaş, E., The effects of trimethoprim on chromosomal aberrations incigarette-smokers. *Am J. Hum. Genet. Supplement Volume 49(4):446*, 1992.
26. Pantelias, G.E.: Radiation induced cytogenetic damage in relation to changes in interphase chromosome conformation. *Rad. Res.*, 17:341-350, 1986.
27. Matsubara, S., Suzuki, H., Kuwabara, Y., Okano, T.: Effects of contrast medium on radiation induced chromosome aberrations. *Radiology*, 144:295-301, 1982.
28. Stenstrand, K.: Effects of ionizing radiation chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and micronuclei in lymphocytes of smokers and non smokers. *Hereditas*, 102:71-76, 1989.
29. Sanford, K.K., Parshad, R., Stanbridge, E.J., Frost, J.K., Jones, G.M., Wilkinson, J. E., Tarone, R.: Chromosomal radiosensitivity during the G2 cell cycle period and cytopatolgy of human normal X tumor cell hybrids. *Cancer Res.*, 46:2045-2049, 1986.
30. Bender M.A., Gooch, P.C.: Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. *Rad. Res.* 16:44-51, 1962.
31. Dolphin, G.W., Lloyd, D.C.: The significance of radiation-induced chromosome abnormalities in radiological protection. *J. Med. Genet.* 11:181-188, 1974.
32. Buckton, K.E., Pike, M.C.: Time in culture an important variable in studying in vivo radiation induced chromosome in man. *Int. J. Rad. Biol.*, 8:439-452, 1964.
33. Sachs, R.K., Brenner, D.J.: Effect of let on Chromosomal aberration yields. *Int. J. Radiat. Biol.*, 64:677-688, 1993.
34. Natarajan, A.T., Darroudi, A.N.; Meijers, J.M., Zdzienicka, M.Z.: Ionizing Radiation induced DNA lesions which lead to chromosomal aberrations. *Mut. Res.* 299:297-303, 1993.
35. Crown, J.P., Jhonwar, S., Haimi, J., Andreef, M., Gee, T.: Acquired cyclic haematopoiesis associated with clonal, morphologically normal circulating leucocytes. *Acta Haematology*, 86:103-106, 1991.
36. Balasem, A.N., Ali, A.S.K., Mosa, H.S., Hussain, K.O.: Chromosomal Aberrations analysis in Peripheral lymphocytes of radiation workers. *Mut. Res.*, 271:209-211, 1992.
37. Weissenborn, U., Obe, G.: Modification of X-ray induced chromosome aberration frequency by pre-and post irradiation hyperthermia of human peripheral lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol.*, 59:973-984.
38. Vyas, R.C., Darroudi, F., Natarajan, A.T.: Radiation-induced chromosomal breakage and rejoining in interphase-metaphase chromosomes of human lymphocytes. *Mut. Res.*, 249:29-35, 1991.
39. Tanaka, K., Sawada, S., Kamado, N.: Relative biological effectiveness and dose rate effect of tritiated water on chromosomes in human lymphocytes and bone marrow cell. *Mut. Res.*, 323:53-61, 1994.