

NİTROZOMORFOLİN VERİLMİŞ SIÇANLARDA BÖBREK ALANİN TRANSAMİNAZ, ASPARTAT TRANSAMİNAZ VE KREATİN KİNAZ AKTİVİTELERİ

KIDNEY ALANINE TRANSAMINASE, ASPARTATE TRANSAMINASE AND CREATINE KINASE ACTIVITIES OF RAT ADMINISTERED NITROSOMORPHOLINE

Müjgan CENGİZ* – Salih CENGİZ**

SUMMARY

In this work, the in vivo effect of nitrosomorpholine on the rat kidney alanine and aspartate transaminases and creatine kinase activities during a definite course of time have been investigated. LD₃₀ value (160 mg/kg) not lethal but considered to be effective pharmacologically was injected to mice intraperitoneally. For the controls, physiological serum was injected likewise. The enzyme activities were followed up during 30 hours at definite time of intervals.

There were time related significant increases in the activities of aspartate and alanine transaminases but decrease was observed at the creatine kinase activities.

ÖZET

Nitrozomorfolin'in, sıçan böbrek alanin transaminaz, aspartat transaminaz ve kreatin kinaz aktivitesini zamana karşı ne şekilde etkilediği çalışıldı. Öldürücü olmayan ancak farmakolojik olarak etkin kabul edilen LD₃₀ değeri (160 mg/kg) sıçanlara intraperitoneal yolla verildi. Kontrollere ise aynı yolla serum fizyolojik enjekte edildi. 30 saat boyunca ve belirli aralıklarla enzim aktivitesi izlendi. İncelenen enzimlerden alanin ve aspartat transaminaz'ın aktivitesinin kontrollere göre arttığı, kreatin kinaz aktivitesinin ise azaldığı saptandı.

GİRİŞ

Nitrozaminler doğada çevre kirleticisi olarak yaygın olarak bulunmakta ve insan sağlığı için tehlikeli durumlar arzemektedirler (1,2).

* Adli Tıp Kurumu, İSTANBUL.

** İstanbul Üniversitesi DETAM, İSTANBUL.

Bu nitrozaminlerden nitrozomorfolin, nitrozopirolidin, ve nitrozodietilamin'in mutajen bileşikler oldukları saptanmıştır (3). Nitrozomorfolin (NMOR) çeşitli yiyecekler, tütün ve kauçuk endüstrisi ürünleriyle insanlar tarafından alınmaktadır(4). Ayrıca in vivo olarak morfolin ve sodyum nitrit reaksiyonu ile oluşmaktadır(5). Bu bileşiğin nükleik asit ve protein sentezini inhibe ettiği saptanmıştır(6).

Çalışmamızda nitrozomorfolin'in sıçan böbrek 10 000 g homojenatında alanin ve aspartat transaminaz ve kreatin kinaz enzimlerine etkisinin zamana karşı değişiminin in vivo olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

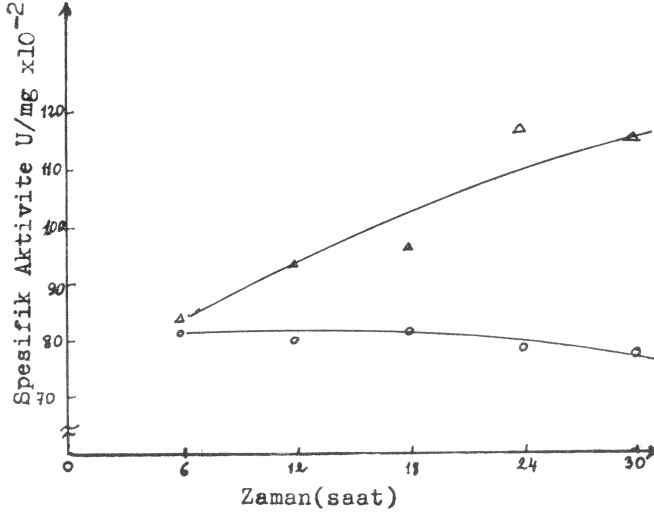
Çalışmalarımızda ağırlıkları 200 – 300 g. arasında değişen 40 adet sıçan kullanıldı. Kontrol grubuna serum fizyolojik, deney grubuna ise 160 mg/kg olacak şekilde NMOR intraperitoneal yoldan verildi. Deney ve kontrol grubundaki fareler dörder farelik gruplar halinde çalışmanın 6, 12, 18, 24 ve 30. saatlerinde ayrılıp boyunları kırılarak öldürüldü. Böbrekleri çıkarıldı ve 0.1 M fosfat tamponu (pH 7.4) ile homojenize edildi. Homojenat – 4°C de 10 000 g de 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant enzim kaynağı olarak kullanıldı. Enzim aktivite tayinleri Technicon RA – 1000 otoanalizörde yapıldı.

BULGULAR

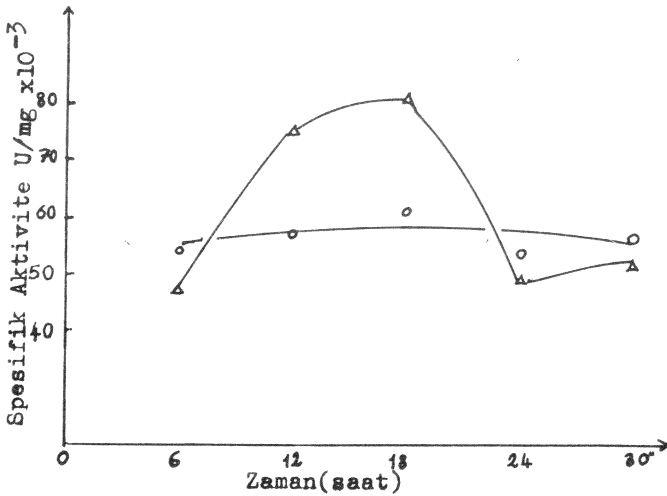
Kontrol ve deney gruplarına ait böbrek dokusu aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) aktiviteleri incelendiğinde ilk 6 saatte gruplar arasında önemli bir fark görülemez. Ancak 12. saatte deney grubu enzim aktiviteleri kontrollere göre anlamlı bir şekilde artmış ve aralarındaki fark AST için % 14.8, ALT için ise % 24 oranında olmuştur. 18. saatte ALT enzim aktivitesi artmaya devam etmiş ve kontrollere göre artış % 24.7 oranında olmuştur. 24. ve 30. saatlerde ALT enzim aktiviteleri kontrollere göre birbirlerine oldukça yakın değerler göstermiştir (Şekil 1). AST enzimi aktiviteleri ise 18., 24. ve 30. saatlerde artmaya devam

etmiş ve 24. saatte % 33.2 oranı ile maksimum artışa ulaşmıştır (Şekil 2).

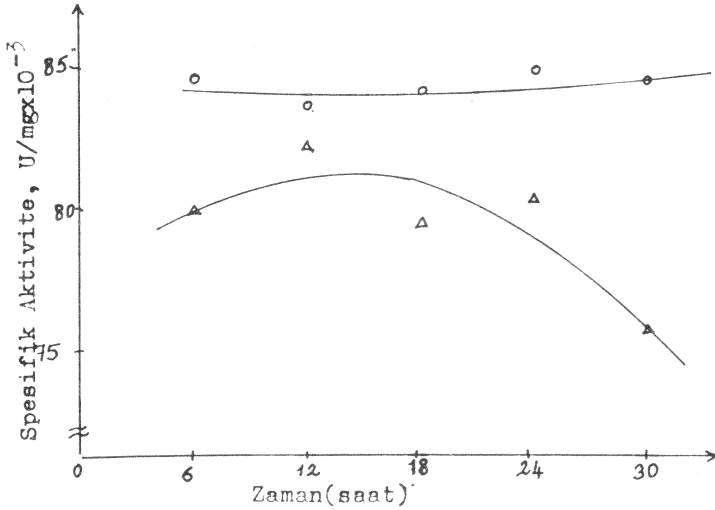
Çalışmamızda incelediğimiz üçüncü enzim olan kreatin kinaz (CK) aktivitesinde deney grubunda tüm saatlerde kontrollere oranla bir azalma saptanmıştır. Bu azalma 30. saatte maksimum düzeyde ve % 10.1 oranındadır (Şekil 3).



Şekil - 1 : Böbrek dokusu alanin transaminaz aktivitesi.
(- o - Kontrol ; - Δ - Deney).



Şekil - 2 : Böbrek dokusu aspartat transaminaz aktivitesi.
(- o - Kontrol ; - Δ - Deney).



Şekil - 3 : Böbrek dokusu aspartat transaminaz aktivitesi.
(- o - Kontrol ; - Δ - Deney).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda kanserojen ve mutajen bir bileşik olan NMOR'in sıçan böbrek homojenatlarında AST, ALT ve CK aktivitelerine etkisi araştırılmıştır. NMOR uygulanan sıçan böbrek homojenatlarında AST ve ALT aktivitelerinde kontrollere göre bir artma, CK aktivitesinde ise bir azalma gözlenmektedir.

Daha önce yaptığımız bir çalışmada intraperitoneal olarak NMOR verilen sıçanlarda karaciğer sitrat sentaz aktivitesinin % 25 oranında inhibe edildiğini saptamıştık (7). Çetinkaya Ö. ve arkadaşları NMOR verilmiş farelerde karaciğer ve beyin Na⁺/K⁺ ATP az aktivitelerini incelenmişler ve bu nitrozaminin karaciğer enzimini % 30 oranında inhibe ettiğini ancak beyin enzimini etkilemediğini saptamışlardır (8). Böbrek dokusu ile ilgili bu tür bir çalışmaya rastlanamamıştır.

NMOR'in enzimlerin bazılarını aktive edip bazılarını inhibe etmesinin nedeni henüz bilinmemektedir. Enzimlerin aktivitelerindeki bu artma ve azalmanın kimyasal kanserojenler ile proteinler, DNA ve RNA arasında kovalent bağlar oluşması ile ilgili olabilir (9). Bu bileşiğin çalışılan tüm enzimleri kısa sürede etkilemesi karaciğer hücreleri için olduğu kadar böbrek hücreleri için de oldukça tehlikeli ve toksik bir madde olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Parke, D.V. : *The Biochemistry of Foreign Compounds*. Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, 1968, s.30.
2. Hodgson, E., Bend. J.R., Philpot, R.M. : *Reviews in Biochemical Toxicology*. Elsevier North Holland, Inc, New York, Amsterdam, Oxford, 1979, s.70 – 71.
3. Tomiko, N., Akino, T : *Mutation Research*, **26**, 361 – 366 (1974).
4. I.A.R.C. *Monograph on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Humans, some n-nitroso compounds*, **17**, 263 – 280 (1978).
5. Morrison, J.B., Hetch, S.S. : *Can. Res.*, **44** (7), 2873 – 2877 (1984).
6. Kimble, C.E., Gorezyca, A.P., Reynolds, R.G: *Mut. Res.*, **31**, 153 – 161 (1975).
7. Cengiz, M., Atalay, A. : *Biyokimya Dergisi* , **15** (2), 7 – 11 (1990).
8. Çetinkaya, Ö., Çetinkaya, S., Atalay, A. : *Biyokimya Dergisi* , **15** (2), 1 – 6 (1989).
9. Heidelberger, L. : *Ann. Rew. Biochem.*, **44**, 79 – 121 (1975).