

BİRAZ ZEHİRE NE DERSİNİZ?

Radyasyon, arsenik, cıva ya da dioksin organizmalara iyi gelebilir mi? Çok düşük dozlardaysa "evet". Bu iddia, herhangi birilerinden değil saygın toksikologlardan geliyor: "Yüksek dozları aşırı zarar veren hatta öldürebilen zehirler, kullanılan doza bağlı olarak ters etki yapabilir." Büyüme, verimlilik, ömür, bağışıklık ve zihinsel işlevler gibi akla gelebilecek her türlü sağlık ölçütü için geçerli olan bu etki "hormesis" olarak biliniyor. Daha sağlıklı olmak adına bir takım zehirleri kullanma fikri elbette şüphe uyandırıyor; ama, ya doğruysa? Çeşitli hastalıkları yenmemiz için bu zehirlere gereksinimimiz varsa? Diğer yandan, küçücük bir miktar dioksin bize iyi gelecekse, neden akarsuları dioksinden tümüyle arındırma işini dert ediniyoruz? Ya da arsenikle küçük bir temas, kanseri bizden uzak tutacaksa, neden içme suları için izin verilen arsenik miktarını düşürmek için savaş verelim?

Sağlığımız açısından mantıklı gibi görünen, kanser gibi hastalıklara yol açtığı kesin olarak bilinen maddelerin, ne kadar az kullanılırlarsa o kadar iyi olduğu. Eğer dioksin ve radyasyonun kansere neden olduğu biliniyorsa, bu maddelere daha az maruz kalmakla sağlığımızı daha az riske sokarız. Aynı şekilde, eğer cıva ve poliklorbifeniller (PCB) entellektüel gelişmeyi kötü etkiliyorsa, herhalde daha az kullanılmalı. Ancak gelin görün ki, gittikçe artan veriler, zehirli maddelerin her zaman zehirlenmeyeceğini gösteriyor. Hatta, bazı bilimadamlarınca düşük dozlarının yararlı olduğu savunuluyor. Hormesis adı verilen bu etkinin en ileri savunucusu olan toksikolog Edward Calabrese, durumu bir strese alışma tepkisi olarak yorumluyor. Stres, hücre onarımını ve koruma sistemlerini tetikler. Öyleyse uygun miktarlarda zehirler genelde yararlı etki yaratır. Calabrese yaptığı araştırmalar sonucunda, bu etkinin bitki, hayvan ve insanlar üzerinde yapılan çok sayıda bilimsel çalışmada yer aldığını görmüş. Fikir garip gibi görünse de, strese alışma ve uyum sağlama sık görülen bir şey.

Calabrese, geride bıraktığımız on yılını, yayımlanmış bilimsel çalışmalardan binlerce hormesis örneği derleyerek geçirmiş. Pek çok bulgu, neyin zararlı olduğu hakkında daha önceden geliştirilmiş kuramlara meydan okuyor. Bunların en yaygınlarından biri, maruz kalınan radyasyon miktarındaki herhangi bir artışın, kanser riskini artıracığı. Ancak, düşük bir dozda, bir kereliğine uygulanan iyonlaştırıcı radyasyonun, DNA onarımını uyardığı, farelerde kanser başlangıcını geciktirdiği gösterildi. Yüksek dozlar, beklendiği gibi ters etki yarattı. Benzer şekilde, yüksek sıcaklıklara uzun süre maruz kalmanın da zararlı olduğu bilinir. Oysa yapılan bir çalışmaya göre, insan deri hücrelerini haftada iki kez olmak üzere 1 saatlik sürelerle 41 oC'ye ısıtmak, hücre yaşlanmasını yavaşlatıyor. Yüksek dozlardaki dioksinin kanserle ilişkisini ortaya koyan bir çalışmadaysa, düşük dozların tümör oluşumunu azalttığı keşfedilmiş.

Calabrese'e göre hormesis, var olan çevre koruma yönetmeliklerinin



Banyodan mutfağa, yatak odasından garaja kadar, evlerimizin her tarafı zehirli maddelerle dolu.

temelini oluşturan tehlike belirleme yöntemlerine de meydan okuyor. Toksikologlar genelde hayvanlar üzerinde deneyler yaparak, çeşitli maddelere maruz kalmayla sağlık riski arasındaki ilişkiyi belirlerler. Çalışmalara da genelde laboratuvar hayvanlarına kötü etki yaratacağı bilinen yüksek dozlar vererek başlarlar. Verilen dozu giderek azaltarak, zararlı etki yaratmayacak miktarları belirlemeye çalışırlar. Kanser neden olmayan kimyasallar için, fareler ve insanlar arasında olduğu kadar, insanlar arasındaki farklar gözönüne alınarak, insanlar için emniyetli bir doz belirlenmeye çalışılır. Bu emniyetli doz genelde, fareler için emniyetli olan dozun 0.01-0.001'idir. Kanserojenler içinse, en küçük dozların bile risk oluşturduğu varsayılır. Ancak Calabrese, pek çok olguda hormesisin yararlarının, önerilen emniyetli dozdan daha yüksek dozlarda oluşabileceğini düşünüyor. Bu yüzden, kirlilik standartlarını yeniden gözden geçirmek ya da en azından çevremizde oldukça düşük dozlarda bulunan zehirler için endişelenmeyi bırakmak mantıklı olabilir.

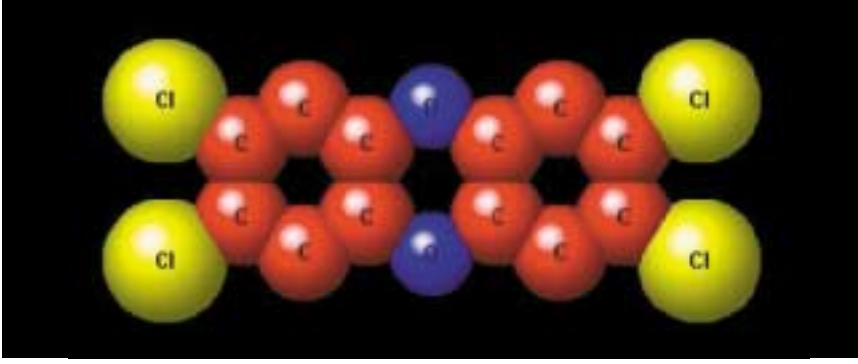
Toksikoloji ve doz-tepki ilişkisiyle yapılan tahminler, alınan kararlar ve belirlenen politikalar bakımından çevre, tıp ve halk sağlığıyla ilgili konularda merkezi role sahip. Bu tahminler, çok sayıda insanın sağlığı açısından önemli oldukları kadar, ülke ekonomileri için de büyük önem taşıyorlar. Ne var ki, kullanılmakta olan tahmine dayalı bu modellerin temelinde yanlış bir mantığın yattığı düşünülüyor.

Risk Belirleme Modelleri

Risk belirlemek ve buna göre bir düzenleme oluşturmak için toksikolojide kullanılan en temel kavram doz-tepki ilişkisi. Bu ilişkiyi belirlemek için geleneksel olarak iki model kullanılıyor. Eşik modelinden, kanserojen olmayan maddelerin risklerini değerlendirmede yararlanılıyor. Doğrusal modelde, kanserojenlerin özellikle çok düşük dozlarına risk değeri biçmek için kullanılıyor. Ancak Calabrese ve çalışma arkadaşı Linda Baldwin, doz-tepki ilişkisi belirlemede bu modellerin doğru ve güvenilir olmadığını, oluşan grafiğin U-biçiminde olması gerektiğini söylüyorlar.

Bu U-biçimi genelde, düşük dozlarda ılımlı bir uyarma tepkisinin, yüksek dozlardaysa engelleme tepkisinin olduğu hormesis olarak adlandırılıyor. Uyarma, genelde ilk engelleme tepkisinin ardından gözleniyor. Ölçülen uç noktaya bağlı olarak hormetik doz tepkisi grafiği ya ters "U" ya da "J" şeklinde oluyor. Ters U biçiminde uç nokta büyümeyi, gelişmeyi, ömrün uzamasını vs. gösterir. "J" biçimindeki uç noktaysa, hastalığın göstergesi. Ancak, neredeyse tüm önemli toksikoloji kitapları yalnızca geleneksel eşik ve doğrusal modellerini dikkate alıyor.

Hormesis taraftarlarına göre toksikoloji topluluğu 1930-1940'larda eşik modelini kabul ederek büyük bir hata yapmış. Toksikologlar, radyasyon biyologları ve farmakologlar, eşik kuralına



Resimde atom yapısı görünen dioksin dünyadaki en öldürücü bileşikler arasında yer alıyor. Bir farenin suyuna 100 milyonda 1'lik dioksin eklendiğinde farenin karaciğer kanserinden ölme riski % 50. Bu miktar olimpiik ölçülerde bir yüzme havuzunda, 7 çay kaşığı dioksin çözdürmekle eşit. Ancak daha az miktarlardaki dioksin, farelerde tümör gelişimini engelliyor.

düzenli olarak açık istisnalar göstermişler. Buna karşın bu model, kabul edildikten sonra bir dogma haline gelmiş ve daha sonra yapılan ilerleme ve karışıklıkların temelini oluşturmuş. Bu istisnalara örnek olarak sakarin, dioksin, kadmiyum, civa, pek çok böcek ve zararlı ot ilaçları ve eczacılıkta kullanılan çok sayıda madde sayılabilir.

Bu sistematik hatanın yarattığı karışıklık yalnızca toksikolojik risk belirlemeyi kapsamıyor. Düşük dozlarda kadmiyum, dioksin, sakkarin, çeşitli polycyclic aromatik hidrobanlar, X-ışınları ve çeşitli gama-ışını kaynakları, bazı türlerde tümörleri küçültüyor. Düşük dozlarda x-ışını, fare ve kobaylarda, ethanol ve asetaldehitse meyve sineklerinde yaşam süresini uzatıyor. Kadmiyum ve kurşun gibi pek çok toksik maddenin küçük miktarları, çeşitli bitki türlerinde büyümeyi artırıyor. Ethanolün uygun miktarda tüketimiye, insanlarda ölüm oranını düşürüyor. Yani hormesis aslında son derece genelleştirilebilir bir kavram. Ancak toksikolojik deneylerin büyük çoğunluğu, hormesis hipotezini değerlendirecek şekilde tasarlanmamış. Çünkü bu deneylerde değerlendirilen dozlar, hormetik etkinin oluşması için son derece yüksek olan dozlar.

Nasıl Gözden Kaçtı

Peki toksikoloji en temel prensibi olan doz-tepki ilişkisinde nasıl böyle bir yanlış yaptı? Nedenlerden biri, çoğu toksikolojik deneyde, temel olarak etkisiz ya da güvenli kabul edilen dozun değerlendirilmesi nedeniyle, olası hormetik etkinin gözden kaçması. Bu son derece doğal; çünkü varsayılan toksikolojik eşik dozunda da, düşük miktar-

da da olsa zehir etkisi bulunuyor. Standart eşikğin altındaki doz giderek daha hafifletildiğinde, hormetik etkili tepki, kontrol değerini aşmaya başlıyor. Memelilerle yapılan toksikolojik çalışmaların, örneğin olası kanserojenleri incelemek üzere yüksek dozlu toksikolojik tepkileri vurgulayan çalışmaların, hormesis etkisini doğru bir şekilde değerlendirememesinin nedeni de bu.

Hormesisin oluşmasını sağlayan mekanizma aynı zamanda onun genel kabulünü de engellemiş. Toksikologlar doz tepkilerindeki bu tür geçişlere seyrek olarak odaklanırken, moleküler

ler farmakologlar bu geçiş mekanizmasının nasıl çalıştığı ve bu mekanizmanın doz-tepki ilişkisinin doğasını nasıl etkilediği üzerine yoğunlaşmışlar. Sonuç olarak yazılı literatüre hormetik benzeri doz tepkilerini etkileyen 30'dan fazla farmakolojik almaç sistemi geçmiş. Bu bulgular, hormetik mekanizmaların birden fazla olduğunu gösteriyor.

Yedi yıl öncesine kadar hormesis, toksikologlar arasındaki sohbetlerde bile yer almıyordu. Şimdiyse, yalnızca varlığı bilinmekle kalmıyor, bazı çevrelerce diğer modellere olan üstünlüğünü de kabul ediliyor. Bu durum, ölüncücek uç noktaların seçimini, çalışmalarını tasarlamayı, riskleri ve neredeyse tüm toksikolojik, farmakolojik, epidemiolojik ve klinik değerlendirmeleri etkiliyor.

Etkileri Neler?

Hormesis, özellikle kanser risklerini değerlendirmede, düşük doz doğru-sallığı kullanımına ve inancına karşı geliyor ve kanserojenler için eşikler olduğunu vurguluyor. Geçtiğimiz 30 yıl içinde, radyasyon ve dioksin gibi

Radyasyon Hormesis

1895 yılında x-ışınlarının keşfinden hemen sonra, radyasyon hormesisiyle ilgili araştırma sonuçları yayımlanmaya başlamış. Aynı zamanda bazı şartlar, akla gelebilecek her türlü hastalık için radyoaktif ilaç verecekleri müşterileri aramaya koyulmuşlar. Bu dönemde kaç insanın kendini bu tür iksirlere teslim ettiği bilinmiyor ancak, iyi bir şekilde duyurulan birkaç zehirlenme vakasıyla, bu uygulamalar beklenmedik şekilde durmuş. Bu arada bilimsel araştırmalar radyasyonun meyve sineklerinde kromozom hasarına neden olduğunu ve doz arttıkça mutasyonun da arttığını göstermiş.

Isı-şok proteinleri ve bağışıklık sistemi uyarıcıları hormesis için olası mekanizmalar arasında. Isı-şok proteinleri, hipertermi (vücut ısısındaki artış) ve diğer streslere tepki olarak hücrelerce üretilir. Diğer proteinlerin uygun şekilde katlanmalarına yardımcı olurlar ve oksidasyondan kaynaklanan hasarları önleyebilirler. Bağışıklık sistemi uyarıcılarına en iyi örnekte radyasyon olabilir. İkinci dünya savaşından sonra pek çok bilimadamının radyasyonla tedaviyi reddetmesine karşın, bazıları radyasyonun kanser hastalarında metastazi (yayılma) önleme amaçlı kullanımı üzerine çalışmalara devam etmişler. 1976 ve 1979'da Harvard'daki iki küçük klinik denemede kullanılan düşük doz radyasyon, dört yıllık metastazlı hastaların kurtulma oranını %40-52'lerden, %70-74'lere yükseltmiş. Altı yıl önce

Japonya'da yapılan bir çalışmaya, düşük doz radyasyon alanların 12 yıl yaşama şansının %84 olduğunu, hiç almayanlarınsa 5 yıl yaşama şansının %50 olduğunu gösteriyor.

Uzun yıllar radyasyon hormesisinde çalışan Myron Pollycove'ya düşük doz radyasyonun vücuda en azından iki şekilde yararı olduğu sonucuna ulaşmış. İlki, kanserli hücrelere karşı sürekli bir arama ve yok etme göreviyle bağışıklık sistemini, ikincisiye DNA onarımını uyararak. Soluduğumuz oksijen, DNA'mız ve hücrelerimiz boyunca kimyasal bağları parçalayan, oldukça reaktif bir element. Vücudumuzsa sürekli olarak bu hasarları tamir ediyor; ancak, yaşlandıkça hatalar birikiyor. Pollycove'a göre daha etkili DNA tamiri, düşük dozda radyasyona maruz kalan organizmaların, hiç radyasyon almayan kontrol grubundakilerden neden daha fazla yaşadığını açıklıyor.

Radyasyon hormesisinde oldukça tartışmalı bir konu. Pollycove ve diğerleri radyasyonun düşük dozlarda bile hasara yol açtığını kabul ediyor; ancak, sağladığı yararın, verebileceği zarar karşılatabileceğinde ısrar ediyorlar. Kanser tedavisi için önerdikleri yol, kanser hastalarına tümörleri öldürmek için ilk önce geleneksel yüksek dozlu radyasyon ve/veya kemoterapi vermek, daha sonra düşük doz radyasyon tedavisiyle devam ederek hormesis etkisinden yararlanmak ve metastazla savaşmak.

pekçok zehirli maddenin emniyetli bir dozu olmayacağı şeklinde bilgilendirildik ve hatta korkutulduk. Şimdiyse bunlardan yararlanabileceğimiz gün-deme geldi. Elbette bu durumun ekonomik etkileri çok büyük. Ancak, toksik maddelerin insanlara zararlarını iletmek için kullanılan stratejiler alt üst oldu. Eğer hormetik bakış açısı kabul edilirse, bu türden mesajların bütününüyle değiştirilmesi gerekiyor. İnançları, tutumları değiştirmekse hiç kolay olmayacak.

Hormetik tepkiler, biyomedikal ve klinik bilimler için de eşit derecede önemli. Pek çok antibiyotik, antiviralin, anti-tümörün ve diğer pek çok ilacın, hormeside olduğu gibi iki ayrı doz etkisi oluyor: Bir doz klinik olarak yarar sağlarken, bir başka doz zararlı olabiliyor ama işleyiş tam tersi yönde de çalışabiliyor. Örneğin bazı anti-tümör ilaçları yüksek dozlarda kullanıldığında hücrelerin çoğalmasını engellerken, düşük dozlarda bu çoğalmayı artırıyor. Aynı şey, bazı antibakteriyeller ve antiviraller için de geçerli. Bu durumda, tedavi edici miktardan daha düşük dozlardaki ilaç hastaya zararlı olabiliyor ve bu yüzden dikkatli bir klinik denetim gerektiriyor. Hormetik benzeri bu etki, klinik gelişmeler için yalnızca yeni olanaklar sağlamakla kalmıyor, riskleri de belirliyor.



Hormesinin yeniden doğuşunun baş kahramanı toksikolog Edward J. Calabrese.

Öte yandan, pek çok ilaç, vitamin, temel mineral ve kirletici madde net bir şekilde hormesis sergiliyor. Alkol ve egzersiz de bunların arasına dahil edilebilir. Çünkü az miktarda alkol tüketimi kalp hastalıkları riskini düşürürken, yüksek miktarları kalp ve karaciğer hastalıklarıyla ilişkili bulunuyor. Egzersizse belli bir dereceye kadar yararlıyken, aşırısı tam tersi sonuç verebiliyor. Örneğin savunma sisteminin daha etkin bir şekilde çalışması, ölçülü egzersizin getirilerinden; ancak abartıldığında, bazı hücreleri oksijen ve glikozdan yoksun bırakıyor.

Hormesinin çekiciliği, zehirli maddelerin ve radyasyonun en küçük doz-

larının bile vücuda zarar verdiği şeklindeki basmakalıp bilgiye son vermek istemesinde. Eğer hormesis, taraftarlarının savunduğu kadar geniş bir alanı kapsıyorsa, bu pek çok kimyasalla ilgili düzenlemenin çok katı olduğunu gösteriyor.

Ne yazık ki hormesiden yakın zamanda yararlanmak pek olası gözüküyor. Calabrese'in bulgularına göre hormesis genelde zehirlilik eşliğinin yaklaşık beş kat altındaki dozlarda oluşuyor. EPA'nın genelde kabul edilebilir olarak belirttiği limitlerse bundan 20 kat aşağıda oluyor. Daha önceden belirlenen limitlerde değişiklik yapılabilir elbette; ama asıl sorun, bu maddelere olan hassasiyetin kişiden kişiye değişiklik göstermesinde. Yani, bir kişide hormetik etki yaratabilen doz, bir başkası için zehirli doz olabiliyor.

Şu an için, hormesinin ancak çevresel yönetmeliklere bir etkisi olabilir. Çünkü bu yönetmelikler genelde tahminlerden öteye gitmiyor. Bir zehirin yüksek dozlarda ne kadar zehirli olduğu ölçülüyor ve daha sonra doğrusal bir doz tepki eğrisi çizilerek, düşük dozların zehirlenme etkisi belirlenmeye çalışılıyor. Peki ya arsenikle olduğu gibi, düşük dozlar zarardan çok yarar sağlayacaksa? Çalışmalar arseniğin hormetik etkisinin, milyarda 25-75 arası dozlarda oluştuğunu gösteriyor. Oysa, ABD Çevre Koruma Dairesi (EPA) doğrusal doz-tepki eğrisine bağlı olarak, eser miktarda arseniğin bile kanser riskini belirgin bir şekilde artıracakmış düşündüğünden, 1999'da içme suyundaki yasal limiti milyarda 50'den, milyarda 10'a indirmiş. Yani bu durumda -tekrar 50'lere çıkarılmadıkça- arseniğin kanser önleyici özelliğinden yararlanılamıyor. Bunun gibi örneklerin ışığı altında, izin verilen doz limitlerinin tümüyle yeniden değerlendirilmesi bekleniyor. Hormesisi ancak bundan sonra, bağışıklık sistemini geliştirmek, yaraları iyileştirmek ve yaşam süremizi uzatmak gibi amaçlarla kullanmayı umut edebiliriz.

Meltem Yenil Coşkun

Kaynaklar
Kaiser J., "Slipping From a Poisoned Chalice" Science, 17 Ekim 2033
Hively W., "Is Radiation Good for?" Discover, Aralık 2002
Calabrese E.-Baldwin L., "Toxicology rethinks its central belief", Nature, 13 Şubat 2003
Renner R., "Nietzsche's Toxicology" Scientific American, 18 Ağustos 2003

Karşı Görüş

Bazı bilim adamlarına göre, hormesis toksikolojide devrim yapacaksa, kanıtlanması gereken çok şey var. Çünkü, Calabrese'in derlediği hormetik doz-tepki ilişkilerinin çoğu, bu maddelerle ilgili cevaplar vermekten çok sorulara neden oluyor ve her ne kadar doz-tepki paradoksu geçrek olsa da hormesis kavramı abartılıyor.

Endokrin bozukluğu üzerinde çalışan bilimadamları da düşük doz etkileriyle ilgileniyorlar. Ancak, onların dikkatini çeken nokta, çok düşük dozlarda da olsa, direncin zayıf olduğu bir anda hormonları taklit eden maddelere maruz kalırsa, oldukça zararlı etkilerin oluşabileceği. Bu anlamda endokrin bozukluğunda hormesinin zitti oluyor. Yani, hormonlara olan kimyasal benzerliklerinden ötürü, bazı maddelerin düşük dozları umulmadık zararlı etkiler yaratıyor. Bu yüzden, Calabrese'nin düşük doz etkisinin genelde yararlı olduğu şeklindeki açıklamalarının pek de doğru olmadığını düşünenler var.

Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar kadmiyumun düşük dozlarının bazı kanser türlerini önlemeye yardımcı olabileceğini gösteriyor. Ancak başka bir araştırma sonucuna göre, kad-

miyum, diyetlerde emniyetli olarak belirtilen dozun altındaki dozlarda bile, dişi farelerde endokrin bozucu olarak hareket ediyor, kansere neden olabilecek şekilde rahim ve göğüs dokularında büyümeye yol açıyor.

Ayrıca, kemirgenlerde kendiliğinden kanser gelişimi nadir olduğundan, bir toksik maddenin kanser riskini azalttığını gösteren istatistiksel olarak sağlam bir çalışma için çok sayıda hayvanın kullanılması gerekir. Bu etkinin varlığını kanıtlamak için, 5000 kadar hayvanı öldürmeden önce, oldukça inandırıcı delillerin olması gerektiği de düşünülüyor.

Bilimadamları, risk değer ölçütlerinin nasıl düzeltileceği konusunda da ikiye ayrılmış durumda. Sonuçta, toplumları daha önceden yasaklanmış kimyasalların keyfini sürmeye davet etmek pek akıllıca değil. Calabrese de, tepkilerin faydalı olduğu durumların olabildiği gibi, standartlardaki herhangi bir değişimin kesinlikle önerilme-yeceği durumların da olduğunu söylüyor. Ama yine de, kimyasal kanserojenlerin çok aşırı denetim altında tutulduğunu, kanserojenler için eşikler bulunduğunu vurguluyor.