

50032

KÜTAHYA, TUNÇBİLEK-ÖMERLER KÖMÜR OCAĞINDA ÇALIŞAN İŞÇİLERDE
BAZI TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ


Fatma GÜNDOĞAN

Dumlupınar Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Biyoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

50032

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM

ŞUBAT-1996



KÜTAHYA TUNÇBİLEK-ÖMERLER KÖMÜR
OCAĞINDA ÇALIŞAN İŞÇİLERDE BAZI
TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma GÜNDOĞAN

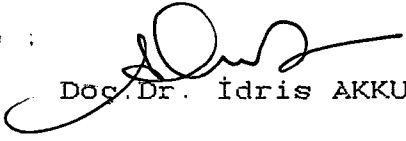
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ŞUBAT-1996


Fatma GÜNDOĞAN'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "Kütahya, Tunçbilek-Ömerler Kömür Ocağında Çalışan İşçilerde Bazı Tümör Marker Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

15/03/1996


Üye :


Doç. Dr. İdris AKKUŞ

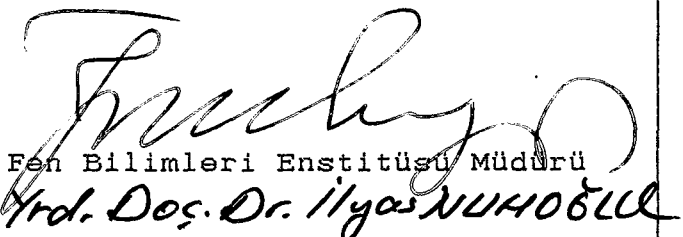
Üye :


Doç. Dr. İsmail KOCAÇALIŞKAN

Üye :


Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 28.03.1996
gün ve-06-....sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Yrd. Doç. Dr. İlyas NUHOĞLU

ÖZET

KÜTAHYA, TUNÇBİLEK-ÖMERLER KÖMÜR OCAĞINDA ÇALIŞAN İŞÇİLERDE BAZI TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma GÜNDOĞAN

Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Bölümü

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM

Şubat 1996

Bu çalışma, Kütahya, Tunçbilek- Ömerler yeraltı kömür ocağında çalışan 36-45 yaşları arasında (\bar{x} =36.27) 29 erkek işçi ile Kütahya'da sigara ve alkol kullanmayan 23-53 yaşları arasında (\bar{x} =36.52) sağlıklı erkek büro memurları üzerinde gerçekleştirilmiştir. İkinci grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

CEA ve AFP düzeylerinin tayini RIA metoduyla, diğer tayinler (ALP, ACP, total protein ve albümin) ise spektrofotometrik metodlarla yapılmıştır. Tüm tayinler hem işçi hem de memurların serum numunelerinde gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak; ACP, AFP, ALP ve CEA (tümör markerleri) düzeyleri işçilerde memurlarınkinden önemli derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p>0.2$, $p>0.1$, $p<0.0001$ ve $p<0.005$). Diğer taraftan işçilerde total protein düzeyleri düşük ($P<0.025$), fakat albümin düzeyleri kontrol grubuna göre bilakis yüksek ($P>0.1$) bulunmuştur. Bu sonuçlardan kömür ocağındaki kömür tozları, kimyasal maddeler ve ortamın işçilerin organları üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler:**Tümör markerleri, işçiler, kömür madeni.**

SUMMARY

EVALUATION OF SOME TUMOR MARKER LEVELS OF WORKMEN WORKING IN COAL-MINE OF ÖMERLER-TUNÇBİLEK (KÜTAHYA)

Gündoğan, FATMA

Master Thesis. Department of Biology

Supervisor: Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM

Şubat-1996

This study has been performed on 29 workmen between 36 and 45 years old ($\bar{x}=36.27$) which are working underground coal - mine of Ömerler - Tunçbilek (Kütahya), and on 36 healthy officers between 23 and 53 years old ($\bar{x}=36.52$) in Kütahya which are non - smoker and non - alcoholic men. The second group has been evaluated as control.

Determinations of CEA and AFP levels were done with RIA method, the other determinations (ALP, ACP, total protein and albumin) with spectrophotometric methods. All the determinations were carried out in serum samples of both workmen and officers.

In conclusion; the levels of ACP, AFP, ALP and CEA (tumor markers) were found significantly higher in workmen than that of the officers ($p>0.2$, $p>0.1$, $p<0.0001$ and $p<0.005$, respectively). On the other hand, total protein levels were found lower in workmen ($P<0.025$), but albumin levels, contrarily, higher ($P>0.1$) according to control group.

From these results, it was thought that coal dusts, chemical substances and environment of coal - mine would cause negative effects on the organs of workmen.

Key words: **Tumor markers, workmen, coal-mine.**

TEŞEKKÜR.

Bu araştırmayı bana Yüksek Lisans Tezi olarak veren, tezimin yürütülmesinde hiçbir zaman ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM'e teşekkürlerimi borç bilirim. Aynı zamanda analizlerimizin Selçuk Ün. Tıp Fak. Biyokimya Laboratuvar'ında yapılmasını sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Doç. Dr. İdris AKKUŞ ile yardımlarını esirgemeyen Bölüm Başkanımız sayın Doç. Dr. İsmail KOCAÇALIŞKAN ve Selçuk Ün. Tıp Fak. Biyokimya Laboratuvarlarında analizlerin yapılmasını gerçekleştiren Uzm. Bio. İsmail ÖZTOK, Uzm. Bio. Mürsel GÖKÇEN, Uzm.Bio. Süleyman KALELİ ile Kütahya Halk Sağlığı Laboratuvarında çalışan Bio. Mehmet YAKAR'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bio. Fatma GÜNDOĞAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ.....	1
1.1.Kömürün Yapısı.....	3
1.1.1.Kömür madeninde bulunan mineraller ve iz ögeleri.....	4
1.2.Kömür Ocaklarında İşçi Sağlığını Etkileyen Faktörler	5
1.2.1.Kömür ocağında oluşan tozların sınıflandırılması ve işçi sağlığına etkileri.....	6
1.2.1.1. <u>Tozların sınıflandırılması</u>	6
1.2.1.2. <u>Kömür ocağında oluşan tozlar ve işçi sağlığına etkileri</u>	6
1.2.2.Kömür ocağında oluşan gazlar ve işçi sağlığına etkileri.....	14
1.2.2.1. <u>İnert gazlar</u>	15
1.2.2.2. <u>Havadaki oksijen oranını düşüren gazlar</u>	16
1.2.2.3. <u>Kimyasal yoldan boğulma meydana getiren gazlar</u>	19
1.2.2.4. <u>Tahriş edici gazlar</u>	21
1.3.Tunçbilek-Ömerler Kömürünün Özellikleri.....	22
1.4. Tümörün Yapısı ve Özellikleri.....	23
1.5.Tümörlerin Sınıflandırılması.....	25
1.6.Tümör Epidemiyolojisi.....	27
1.7.Tümör Etyolojisi.....	27
1.7.1.Kanser oluşum (karsinogenezis) mekanizması... ..	29
1.7.2.Kimyasal karsinojenler.....	31
1.7.3.Mesleki faktörler.....	35

	Sayfa No
1.7.4.Serbest radikaller.....	38
1.7.5.İyonize radyasyon.....	38
1.7.6.Ultraviyole ışınlar.....	39
1.7.7.Hava kirliliği.....	42
1.7.8.Beslenme faktörleri.....	42
1.7.9.Sigara içimi.....	42
1.7.10.Viruslar.....	43
1.7.11.Genetik faktörler.....	44
1.8.Tümör Teşhisinde Faydalanılan Bazı Tümör Markeleri ve Biyokimyasal Testler.....	44
1.8.1.Karsino Embriyonik Antijen (CEA).....	48
1.8.2.Alfa-fetoprotein (AFP).....	48
1.8.3.Asit Fosfataz (ACP).....	50
1.8.4.Alkale Fosfat (ALP).....	51
1.8.5.Total Protein (PRT).....	52
2.MATERYAL VE METOD.....	54
2.1.Materyal.....	54
2.1.1.Kontrol grubu.....	54
2.1.2.İşçi grubu.....	54
2.1.3.Kullanılan cihaz ve malzemeler.....	55
2.2.Metod.....	56
2.2.1.Karsino Embriyonik Antijen (CEA) tayini....	57
2.2.2.Alfa-fetoprotein (AFP) tayini.....	60
2.2.3.Alkale Fosfataz (ALP) tayini.....	61
2.2.4.Asit Fosfataz (ACP) tayini.....	62
2.2.5.Total Protein (PRT) tayini.....	62
2.2.6.Albümin tayini.....	63
2.3. İstatistik Analizler.....	63
3.SONUÇLAR.....	67
4.TARTIŞMA.....	78
4.1.Metodların Tartışılması.....	78

	Sayfa No
4.2.Bulguların Tartışması.....	79
5.ÖNERİLER.....	82
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	84
EKLER	
1.Anket Formu.....	93
2.Kontrol Grubuna Ait Toplu Sonuçlar.....	94
3.İşçi Grubuna Ait Toplu Sonuçlar.....	95



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	Sayfa No
1.1.Kan pH düzeyleri.....	18
1.2.Kanser oluşumunun (karsinogenezis) ilerleme basamakları.....	30
1.3.Kimyasal karsinojenlerle kanser oluşma basamakları.	31
1.4.Çevresel faktörlerin DNA'da meydana getirdiği zararlar	40
1.5.Tümör belirleyicilerinin organlarla ilişkisi.....	47
3.1.Kontrol ve işçi grubuna ait Karsino Embriyonik Antijen (CEA) seviyelerini gösterir diyagram.....	70
3.2.Kontrol ve işçi grubuna ait Alfa-fetoprotein (AFP) seviyelerini gösterir diyagram.....	70
3.3.Kontrol ve işçi grubuna ait Alkalen Fosfataz (ALP) seviyelerini gösterir diyagram.....	71
3.4.Kontrol ve işçi grubuna ait Asit Fosfataz (ACP) seviyelerini gösterir diyagram.....	71
3.5.Kontrol ve işçi grubuna ait Total Protein (PRT) seviyelerini gösterir diyagram.....	72
3.6.Kontrol ve işçi grubuna ait Albümin (ALB) seviyelerini gösterir diyagram.....	72
3.7.İşçi grubunda Alkalen Fosfatazla Asit Fosfataz arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.	74
3.8.İşçi grubunda Asit Fosfatazla Alfa-fetoprotein arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.	75
3.9.İşçi grubunda total proteinle Alkalen fosfataz arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.	76
3.10.İşçi grubunda Albüminle Alfa-fetoprotein arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.....	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	Sayfa No
1.1.Değişik yakıtların C,O,H miktarları.....	3
1.2.Türkiye kömür küllerinde bulunan iz ögeler ve ortamları	5
1.3.Çeşitli kömürlerde ortalama toz konsantrasyonları..	7
1.4.Ortamdaki Oksijen konsantrasyonu ve insan sağlığına etkileri.....	15
1.5.Ortamdaki Hidrojen Sülfür konsantrasyonu ve insan sağlığına etkileri.....	20
1.6.Ortamdaki Nitrojenoksit konsantrasyonu ve insan sağlığına etkileri.....	22
1.7.Tunçbilek linyit kömürünün analizi.....	22
1.8.Tümörlerin köken aldıkları hücre tipi ve tümör çeşitleri.....	26
1.9.İnsan kanserinde rolü olduğu bildirilen belli başlı etkenler ve meydana getirdikleri kanser türleri	29
1.10.Bazı kimyasal karsinojenler.....	32
1.11.Bazı mesleki karsinojenler ve etkilenen organlar..	36
1.12.Bazı önemli tümör virüsleri.....	43
1.13.Seçici tümör belirleyicileri ve ilgili kanserler...	45
3.1. Yeraltı kömür ocağında çalışan işçilerle kontrol gruplarına ait bulguların t testi sonuçları ve p önemlilik dereceleri.....	67
3.2.İşçi grubunda yaşa göre bulguların t testi sonuçları ve P önemlilik dereceleri	69
3.3.İşçi grubuna ait parametreler arasındaki korelasyon ve önemlilik dereceleri.....	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>SİMGELER</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
C	Karbon
H	Hidrojen
O	Oksijen
H/C	Aromatik
Co	Kobalt
Cr	Krom
Mn	Mangan
Ni	Nikel
Pb	Kurşun
U	Uranyum
Zn	Çinko
CaCO ₃	Kalsiyum karbonat
CO ₂	Karbondioksit
α	Alfa
β	Beta
pO ₂	Oksijen basıncı
CO	Karbonmonoksit
H ₂ S	Hidrojen sülfür
SO ₂	Kükürtdioksit
NO ₂	Azotdioksit
N ₂ O ₄	Azottetroksit
HCl	Hidroklorikasit
O ₂	Süperoksit
HNO ₃	Nitrikasit
CuSO ₄	Bakırsülfat
Ag	Antijen
Ag*	Sıcak Antijen
T	Total sayım
μl	Mikrolitre
U/l	Unite/litre
g/dl	Gram/desilitre
ng/ml	nanogram/ml

KISALTMALAR**AÇIKLAMA**

ACGIH	American Conference of Government Industrial Hygienist.
TLV-TWA	Eşik sınır değer - Ortalama zaman süresi
TLV-C	Eşik sınır değer - Tavan
DNA	Deoksiribonükleik asit
AAT	Alfa - Antitripsin
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
RNA	Ribonükleik asit
MAB	4 metil- 4 aminobenzen
RSV	Rous Sorkomu Virüsü
AHH	Aril Hidrokarbon Hidroksilaz
CEA	Karsino Embriyonik Antijen
AFP	Alfa-fetoprotein
hCG	Human Karyonik Gonadotropin
CT	Kalsitonin
PAP	Prostatik Asit Fosfataz
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
ACP	Asit Fosfataz
PSA	Prostat Spesifik Antijen
CA 125	Kanser Antijen 125
CA 19-9	Karbonhidrat Antijen determinantı 19-9
CA 15-3	Karbonhidrat Antijen determinantı 15-3
TPA	Doku Polipeptit Antijen
TATI	Tümörle Bağlantılı Tripsin İnhibitörü
RIA	Radyoimmünassey
NSB	Nonspesifik bağlama
BCG	Bromkresol yeşili
ALB	Albümin
PRT	Protein
CIE	Counter-immunoelektroforez

1- GİRİŞ

Moleküler biyologlar ve sitologlar, araştırma laboratuvarlarında kanser çalışmaları için yeni yaklaşımları belirlemede çok başarılı olmuşlardır. Hücre düzeyinde meydana gelen kalıtsal değişimlerin bir sonucu olarak her yıl milyonlarca insanın ölümüne neden olan kanser, kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan önemli bir hastalıktır (Günel, 1986; Hulka, et. al., 1988; Hurst, et. al., 1990; Alican, 1993).

Karsinojenleri belirlemek için çeşitli metodlar geliştirilmiştir. "Moleküler epidemiyoloji" epidemiyoloji ve laboratuvar çalışmalarının bir bileşimidir. Bilindiği gibi kanserde latent evrenin 20 yıldan fazla olabilmesi sonucu, mesleki nedenli kanserlerin erken belirlenmesi oldukça zordur. Bu konuda yapılan birçok araştırmada çeşitli karsinojenlerle teması olan işçi gruplarında ve çeşitli kanser vakalarında riskin belirlenmesi için moleküler düzeyde tümör belirleyici çalışmaların yapılmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Çeşitli maden ocaklarında yapılan çalışmalarda kanser riskinin arttığı, bildirilmektedir (Buccheri, et. al., 1987; Bi, et. al., 1993).

Biz de karsinojen etkiye sahip olduğu çeşitli yayınlarda da bildirilen, serbest radikaller ile radyoaktif partiküllerin örneğin, Radon ve ürünlerinin işçi sağlığı yönünden önemini belirlemek düşüncesiyle bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Çalışmamızda kömür ocaklarının insan sağlığı üzerine etkilerini belirlemek düşüncesiyle, serumda; Karsino Embriyonik Antijen(CEA), Alfa- fetoprotein (AFP), Alkali fosfataz (ALP), Asit fosfataz (ACP), Total protein ve Albümin düzeyleri tayin: edilerek bu husustaki bulgular yeniden değerlendirilmiştir.



1.1 Kömürün Yapısı

Havanın oksijeni ile doğrudan doğruya yanabilen, % 55 ile % 95 arasında serbest veya bileşim halinde karbon ihtiva eden, katı, organik kökenli kayaçlar olan kömürler, yandıklarında değişik miktar ve bileşimde kül bırakırlar. Sert, yumuşak, mat veya parlak olabilirler. Renkleri kahverengiden siyaha kadar değişir. Gelişme derecelerine göre gözle veya mikroskopla ayırt edilebilen iyi veya kötü muhafaza edilmiş bitkisel atıklar ihtiva ederler (Kalfacioğlu vd. , 1978; Nakoman, 1985).

Kömürler; karbondan başka önemli miktarlarda hidrojen, oksijen, kükürt gibi heteroatomlar ve çeşitli safsızlıklar içerirler. Çizelge 1.1'de görüldüğü gibi kömürleşme derecesi arttıkça karbon yüzdesinin arttığı oksijen yüzdesinin ise azaldığı görülmektedir. Buna göre "Tabii Sınıflama" sisteminde kömürler, turba, linyit, taşkömürü ve antrasit olmak üzere dört bölüme ayrılmaktadır (Kalfacioğlu vd. , 1978; Nakoman, 1985; Pişkin, 1988).

Çizelge 1.1 Değişik Yakıtların C, O, H Miktarları

% "Kuru-mineral maddesiz" temel				
	C	H	O	H/C
Odun	50.0	6.3	42.7	1.5
Turbo	57.0	5.2	36.8	1.1
Linyit	65.0	4.0	30.0	0.7
Alt.Bitümlü	7.90	5.5	14.0	0.8
Bitümlü	88.0	5.3	5.0	0.7
Antrasit	94.0	2.9	1.9	0.4

(Gibson, 1979: Pişkin'den, 1988))

1.1.1 Kömür madeninde bulunan mineraller ve iz öğeler

Kömürün bileşimine giren mineraller, bitkilerin kompozisyonunda bulunan mineral tuzlardır. Kömür madeninde 50-60 tür mineralin bulunduğu bilinmektedir. Bunlardan önemli mineral grupları:

Killer(%60-80);Sterizit-illit, kaolen, montmorillonit, holasit.

Karbonatlar (%5-10); Siderit, ankerit, kalsit, dolomit.

Demir Mineraller (%1-5; fibrojenik); Pirit, limonit, markasit, melnikovit, hematit, gotit, manyetit.

Tuzlar (%1-5); Jips, bisotit, kayatuzu, silvin, kiserit, mirabilit.

Silikatlar (%1-5 Fibrojenik) ; Kuvars, zirkon, klorit, biyotit, turmalin, amfibol, epidot, grana.

Diğerleri, Apatit, stakerit, galen, barit (Kural, 1988).

Kömürlerin %0,1'in altında içerdikleri, kömürün yapısının dışındaki minerallere ise iz öğeler denir. Ülkemiz kömürlerinin iz öğe içeriği tamamıyla bilinmemektedir. Tesbit edilmiş olanlar çizelge 1.2'de görülmektedir(Pişkin, 1988).

Çizelge 1.2. Türkiye kömür küllerinde bulunan iz öğeler ve ortamları.

İz Öğesi	Linyit	Taş Kömürü
Gümüş (Ag)	3-8	8
Kobalt (Co)	26-35	240
Bakır (Cu)	74-118	270
Krom (Cr)	-	355
Mangan (Mn)	-	870
Nikel (Ni)	146-202 (zehirli)	380
Kurşun (Pb)	58-89 (Zehirli)	245
Uranyum (U)	10-33	-
Çinko (Zn)	113-152	620

(Pişkin, 1988)

1.2. Kömür Ocaklarında İşçi Sağlığını Etkileyen Faktörler

Kömür maden ocaklarında işçi sağlığını etkileyen önemli etkenleri ocakta oluşan tozlar, gazlar, ocaktaki oksijen miktarının azalması olarak sayabiliriz. Bunların dışında nem oranının bozulması ve ocakta çalışma sırasında meydana gelen gürültü de sağlık yönünden etkili olabilmektedir (Wallı, 1982; Yürüten, 1985; Tatar ve Tatar, 1990).

İşçi sağlığını etkileyen faktörleri şöyle sınıflandırabiliriz;

1.2.1 Ocakta oluşan tozların sınıflandırılması ve işçi sağlığına etkileri

1.2.1.1 Tozların sınıflandırılması

Tozların etkilerinin geniş dağılımı, onların patlayıcı özelliklerine veya zararlı fizyolojik etkilerine dayandırılan bir sınıflandırma ile düzenlenebilir. Bu sınıflandırmaya göre tozları:

Kanserojen tozlar; radon bileşikleri, asbest ve arsenik,

Radyoaktif tozlar; uranyum, radyum ve toryum,

Fibrojenik tozlar; solunum sistemine zarar veren tozlar,

Zehirli tozlar; berilyum, arsenik, kurşun, uranyum, radyum, toryum, krom, vanadyum, civa, kadmiyum, antimon, selenyum, manganez, tungsten, nikel ve gümüş,

Patlayıcı tozlar; metalik tozlar (magnezyum, alüminyum, demir, çinko, kalay) Kömür tozları, bitümlü ve linyit, sülfid cevheri ve organik tozlar,

Alçıtaşı, kaolen, ve kireç taşı da insan sağlığını az etkileyen tozlardandır (Wallı, 1982).

1.2.1.2 Ocakta oluşan tozlar ve işçi sağlığına etkileri

Solunum yoluyla vücuda giren bir faktörün göstereceği etkiler, bu faktörün fiziksel ve kimyasal özellikleri ile buna maruz kalan kişinin hassasiyetine bağlıdır (Tatar ve Tatar, 1990).

Toz, is, duman, ortamdaki yüksek ısının solunması gibi fiziksel uyarıcıların; özellikle sillerin aktivitesi ve burun sekresyonu üzerine olumsuz etkisi ile, burun tıkanıklığı, burunda kuruluk ya da patalojik akıntı, değişik derecelerde koku alma bozukluğu, boğazda kuruluk ve tıkanma hissi gibi belirtilere neden olduğu bilinmektedir (Holopainen, 1967 ; Mygind, 1973 ; Uyar vd.' den, 1989). Solunum yoluyla alınan tozlar sebebiyle akciğer hastalıklarının oluşması 5 - 10 yıl gibi uzun sürelerin geçmesini gerektirmektedir. Ancak bazı maden ocaklarının toz yoğunluklarının çok fazla ve tozların çok ince olmaları nedeni ile, burada çalışan işçilerde çok kısa sürede en ağır şekilde akciğerlerde çeşitli tozların devamlı solunmasıyla oluşan hastalık (pnömokonyoz) görülmektedir. Bununla birlikte kömür işçisinde akciğerlerde oluşan hastalığın henüz çözülmemiş karanlık yanları olmasına rağmen, hastalığın oluşunda bireysel duyarlılık da çok önemlidir (Mittman and Lieberman, 1972; Gazioğlu, 1978; Lane and Anderson, 1977 ; Fraser et. al., 1978 ; Özalp vd., 1980 ; Vidinel, 1981 ; Çobanlı ve Altay, 1982 ; Beder'den, 1982).

Çizelge 1.3'de görüldüğü gibi ortalama toz konsantrasyonu değerleri Tunçbilek Linyiti için en yüksek seviyededir (Sivrioğlu vd., 1993).

Çizelge 1.3. Çeşitli kömürlerde ortalama toz konsantrasyonları

Kömür Tipi	Ortalama Kons mg/Nm ³
Tunçbilek Linyiti	5860
Soma Linyiti	1916
İthal Kömür	183

(Sivrioğlu vd., 1993)

Tozun etkisi;tozlu ortamda çalışılan süre, tozun kompozisyonu, toz miktarı ve tane boyu dağılımına bağlı olarak değişmektedir. İnsan vücudu belli sınıra kadar tozdan etkilenmez Bu sınırı belirlemek için "American Conference of Government Industrial Hygienist" (ACGIH) tarafından çeşitli kategorilerde "eşik sınır değerleri" tesbit edilmiştir.Bunlar:

I. Eşik Sınır Değer-Ortalama Zaman Süresi (TLV-TWA):

Günde 8 saat, haftada 40 saat normal çalışma süresi içinde kişiye zarar vermeden solunabilecek konsantrasyondur.

II - Eşik Sınır Değer - Kısa Süreli Maruz Kalma Limiti (TLV-STEL): Zarar görmeden, işçilerin en fazla 15 dakikaya kadar maruz kalabilecekleri maksimum toz konsantrasyonudur. Uyarılma, kronik veya tedavisi mümkün olmayan doku değişiklikleri, günde 4 periyottan fazlasına müsaade edilmediği takdirde ve günlük TLV- TWA'nın aşılması durumunda, kaza eğilimini arttırıcı yeterli derecede uyusukluk, kendi kendini kurtarmada yetersizlik ve iş veriminde azalma görülür.

III- Eşik Sınır Değer- Tavan (TLV - C):

Bir an bile aşılmaması gereken konsantrasyondur. Radyoaktif mineral tozları için TLV- TWA değerleri, havadaki potansiyel alfa enerjisine (radon ve onun bileşik ürünlerinden) dayandırılır.12 aydan fazla çalışan bir işçinin izin verilebilir maruz kalma seviyesi bir çalışma düzeyinin üçte biri ile litrede 100 micromicrocuries'e eşittir (Wallı,1982).

Amorf halinde olan silis, zehirli olarak etki eder. Bunun anlamı tozun taze veya eski olması ile parçalanan kristallerde taze parçaların yüksek değerlerinin söz konusu olmasıdır (Saltoğlu, 1970).

Silis akciğer dokusunun, enfeksiyonu, uzun süren ışınlarla veya pnömokonyoz sonucu bağ dokusu artımına bağlı olarak sertleşmesine (fibrozis) sebep olabilir. Başlangıçta akciğerde yaygın dağılmış hiyalinleşmiş ve silisten oluşmuş düğümler oluşur. Daha sonra fibrozis alanları aralarında birleşip yığınlar halinde fibrotik kitleler haline gelerek yukarı akciğer alanlarının büzülmesine ve akciğer katkısında önemli boyutlara varan çarpılmayla birlikte, alveoler bölmelerin parçalanarak sinüsün anormal genişlemesine (amfizem) neden olur.

Kuvars tozu en tehlikeli tozdur. Madencilikte silikoz tehlikesinin fazla oluşu çoğunlukla faydalı maden yataklarının yüksek kuvars ihtiva eden (% 30 dan fazla) taş tabakalarının arasında bulunmasındandır. Dolayısıyla maden; kuvars bakımından ne kadar zenginse silikoz tehlikesi o kadar fazladır; demir ve kalker bakımından ne kadar zenginse bunlardan meydana gelen toz da o kadar tehlikesizdir. Kömürün özellikle zor okside olan tipleri kolayca tozlanmaya elverişli olup bu akciğerdeki sıvılarla çözülemez ve büyük miktarda toplanarak silikoza benzer etkileri meydana getirir. Akciğerin kömür tozu ile hastalanmasına antrakoz denir (Saltoğlu, 1970).

Kömür madenlerinde kuvars tozu mevcut olduğundan buralarda çalışan işçilerde silikoz ve antrokoz'a birlikte rastlanabilir. Kömür tozu miktarı % 100 olarak hesaplanırsa kuvars miktarı % 3' ün altında olabilmektedir. Buna rağmen madendeki kuvars tozu zamanla akciğerde birikerek silikozu

meydana getirebilir (Saltoğlu, 1970; Torunoğlu, 1990). Kömür ocaklarında fazla miktarda kömür tozu bulunur. Bunlardan bir kısmı çok ince olup akciğere nüfuz eder. Her toz tehlikeli değildir. Silis katkısı olmayan saf CaCO_3 'lu kalker gibi akciğer sıvılarında kolaylıkla eriyerek oz len tozlar buraya bağlanamazlar. Akciğerdeki fazla CO_2 'den dolayı CaCO_3 oz l r ve akciğer sıvısı tarafından taşınır. Silis içeren silikatlar akciğerde okemezler. Aksine burada temizlenir ve bunun için de hafif silikojen tesiri görülür (Tatar ve Tatar, 1990).

Silikoza ve bunun gibi akciğer hastalıklarının oluşumunda taşların radyoaktivitesi de rol oynamaktadır. Radyoaktif elemanların biyolojik etkileri ise canlı doku atomlarından elektronların ayrılması ve pozitif yüklü atomun meydana gelmesiyle olur. Radyoaktif tozların uzun zaman solunumu akciğer kanserini meydana getirebilir (Saltoğlu, 1970). Maden ocağı havası solunduğu zaman radon akciğerlerden geçerek kana gelir ve burada toz parçacıkları okelir. Solunumla geçen radon ürünleriyle ilgili olarak süren parçalanma sırasında etrafa x işinleri yayılır ki bu da akciğer dokusuna hasar verir. Bu radon gazı, madenlerde hayatı büyük ölçüde tehdit eden radyasyon problemini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca ocaklarda çalışanlar bir de sigara iiyorlarsa bunlarda akciğer kanseri riski yükselebilmektedir (Vutukuri and Lama, 1986).

Ayrıca organizma, elektro manyetik radyasyona (x-işinleri, α -işinleri) ve partiküllü radyasyona (elektronlar, protonlar, nötronlar, α ve β partikülleri) maruz kalması sonucu serbest radikaller açığa çıkar. Buna ilaveten fotokimyasal hava kirliliği, sigara dumanı, bazı oz c ler, anestezikler ve genel olarak aromatik

hidrokarbonlar gibi çok çeşitli çevresel ajanlar da serbest radikallerin meydana gelmesine yol açarlar. Serbest radikaller, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan bir atom veya moleküldür. Hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunurlar. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektiriksel olarak nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksid, hidrojen peroksid, geçiş metallerinin iyonları ve hidrosil radikalidir. Bunlardan ilk dördünün çeşitli reaksiyoları ile sonucusu meydana gelir (Erden,1992; Akkuş, 1995).

Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozar, hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu arttıırırlar. İyone edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme yol açarlar (Akkuş,1995).

Araştırmacılar serbest radikallerin varlığı, konsantrasyonu ve reaktivitesinin ortaya çıkartılması için, antrasit ve bitimün kömür örneklerini incelemişler ve antrasit kömüründe bitimün kömüründen daha fazla serbest radikal bulunduğunu kaydetmişlerdir. Aynı zamanda antrasitteki serbest radikallerin reaktivitesinin daha yüksek olduğunu görmüşler ve akciğer dokusundaki serbest radikal konsantrasyonunun, hastalığın şiddetiyle orantılı olduğunu gözlemlemişlerdir. Kömür madeni işçilerinin

otopsisinden alınan akciğer doku örneklerinde kömür kaynaklı serbest radikallerin varlığını göstererek serbest radikallerin, kömür tozlarının akciğere yerleşmesinden sonra uzun yıllar biyolojik reaksiyonlar için elverişli olabileceğini bildirmişlerdir (Dalal and Surgen, 1989).

Toz veya zehir etkisinden dolayı arsenik, berilyum, bakır, kurşun, uranyum , nikel, kobalt, krom gibi cevherlerin işlenmesinde ve eritilmesinde çok dikkatli olmak gerekmektedir Toz parçaları çeşitli büyüklüklerde meydana gelebilir. Büyük tanecikler, ancak kuvvetli hava akımları sonucunda ve patlamalardan sonra oluşan darbelerle havaya karışır. Büyük tanecikler uzun zaman askıda kalamazlar ve hava akımı ile uzağa taşınamazlar. Tozların taşınabileceği mesafe; tozun şekli ve özgül ağırlığına, hava hızı ve hava ceryanının girdaplanmasına bağlıdır. Manyetik, galenit, ve bunun gibi ağır cevher tozlarının parçaları 30 mikrometre gibi çok küçüklükte tanecikler olmasına rağmen havada uzun süre askıda kalamamaktadır. Bundan büyük olan, örneğin kömür parçaları havada süspansiyon halinde bulunabilmektedir. Silikozdan ölenlerin akciğerlerinin araştırılması sonucunda hangi toz taneciklerinin akciğere nüfuz edebildiği ortaya çıkarılabilmektedir. Buradan elde edilen sonuca göre: akciğere çöken toz miktarı ve tane büyüklüğü 5 mikrometre, istisna durumlarda da 10 μm büyüklüğe kadar olan tanecikler olarak belirlenmiştir. Farklı büyüklükte taneciklerin görülmesi, taneciklerin şeklinden de kaynaklanabilmektedir. Çeşitli tozlarla yapılan çalışmalarda 100 mm'den daha büyük asbest liflerine rastlanabilmektedir (Saltoğlu, 1970).

5-10 μm büyüklüğündeki tozlar, solunum yollarına girince soluk borusu ve bronşlarda uyarma (irritasyon)

yapar ve öksürük ile dışarıya atılır. Bu atılma işi soluk borusunda bulunan silialar tarafından yapılır. 5 μm 'den küçük olursa bunlar silialar tarafından tutulmaz ve alveolden terminal bronşlara doğru hareket eden sıvı örtüsü ile silialara ulaştırılarak bir kısmı silialar tarafından atılabilirler. 2-3 μm olan küçük parçacıklar genellikle akciğerin derin kısımlarına ulaşabilmektedir. (Sivrioğlu vd. 1993).

1-2 μm büyüklüğündeki partiküller, pnömokonyoz gelişmesinde en çok rol oynayan faktörlerdir. 0-1 μm 'den daha küçük olan partiküller diffüzyon yoluyla akciğerde birikirler. Alveollerde kalan tozların bir kısmı alveol yüzeyini örten hareketli sıvıda serbest kalır. Bir kısmı ise fagositler tarafından alınır. Serbest tozlar terminal bronşiolle ulaşabilir ve öksürükle dışarı atılabilirler. Atılamayan tozlar alveol örtüsü ile altındaki bazal membranda yıkım (destrüksiyon) yapar ve küçük alveol yaraları oluşturur. Yara bölgesinde alveol ara dokusu (interstisyumu), serbest tozlarla temasa geçer. Alveol ara dokusundaki makrofajlar olduğunda hücredeki lizozomal enzimler serbest kalır ve akciğer parankiminde fibrozis olayı başlar. Bu ana dokudaki serbest tozlar ara doku sıvısının hareketi ile, bir kısmı da makrofajlarla lenf damarlarına girer. Buradan hilus lenf ganglionlarına taşınır ve bunların santral bölgelerinde littoral hücreler tarafından fagosit edilir. Büyük bir olasılıkla solunan tozlar, makrofaj ve lokositlerden salınan anfizeme sebep olan bir takım proteolitik enzimlerin salgılanma oranlarını artırmaktadırlar. Buna karşın organizma, proteaz inhibitörleri oluşturarak proteolitik enzimleri inhibe etmektedir. Bunlardan Alfa- Antitripsin (AAT), akciğerleri

bu enzimlerin yıkıcı etkisinden korumaktadır. AAT eksikliğinde, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının (KOAH) ve fibrozisle seyreden kronik akciğer hastalıklarının oluşmasına yol açtığı çeşitli araştırmalar sonucu gözlenmiştir (Ohlsson, 1971 ; Mittman and Lieberman, 1972 ;Talamo and Langley, 1972; Karagülle vd., 1976 ; Ostrow, 1977 ; Roitt, 1978 ; Sezer, 1980 : Beder'den, 1982).

Ayrıca immunoglobulinlerin de akciğer hastalığında etkin olduğu bilinmektedir. (Kamat and Taskar , 1978 : Beder'den, 1982).

1.2.2 Kömür ocağı gazları ve işçi sağlığına etkileri

Ocak gazları , ocakta çalışmalar sonucunda ortaya çıkan gazlar ile ocağa dışarıdan verilen doğal havadaki gazlardan oluşmaktadır (Miller and Dalzell 1982; Yürüten, 1985).

Yeraltında çalışılabilmesi için dışarıdan ocak içerisine doğal hava sevkedilmesine rağmen, doğal hava içinde bulunan bazı gazların ocak havası içinde fazlalaştığı hatta % miktarını aştığı görülmektedir. Doğal hava içinde % 20,8 oksijen, % 78 Azot mevcuttur. Ayrıca bu hava içinde % 0,002 - % 0,003 olan karbondioksit gazı ocak havasının içinde yüzde ile ölçülebilen miktarlarda bulunabilmektedir. Doğal havada eser miktarda bile bulunmayan metan gazına kömür ocaklarında % miktarlarda rastlanabilmektedir (Yürüten, 1985).

Ocağa giren temiz hava : insanların ve hayvanların solunumları, yanan emniyet lambaları, tabakalar arasından sızan gazlar, dinamit patlamaları, çalışan dizel lokomotifler, çürüyen ağaç ve kızıyan kömürler nedeniyle havanın oksijeni azalacağından, özelliğini yavaş yavaş

kaybeder. Bundan dolayı ocakta, daima temiz ve taze hava sirkülasyonu temin edilmelidir. İnsanların çalıştığı yerlerde, havadaki oksijen % 19'dan aşağı olmayacak şekilde havalandırma yapılmalıdır(Miller and Dalzell, 1982).

Ocak havasında bulunan ve solunum yolu ile girerek zararlı etki gösteren gazları gösterdikleri etkilere göre inert gazlar, kimyasal yoldan boğulma (asfiksi) meydana getirenler, tahriş edici gazlar ve sistemik zehirler olmak üzere dört grupta toplayabiliriz.

1.2.2.1. Inert gazlar

Inert gazların fizyolojik etkileri yoktur veya çok hafiftir. Ancak havaya oldukça yüksek miktarda karıştıklarında veya havadaki oranları önemli derecede arttığında normalde % 20 - 21 olan oksijen nisbetini düşürerek boğulma meydana getirirler. Çeşitli mesleklerde ve iş yerlerinde havadaki oksijenin düşüklüğü nedeni ile boğulma sonucu oluşan ölümler meydana gelebilmektedir (Vidinel, 1981; Miller and Dalzell, 1982).

Çizelge 1.4. Ortamdaki oksijen konsantrasyonu ve insan sağlığına etkileri

Havadaki Oksijen Konsantrasyonu %	Organizmaya Etkiler
17	Hızlı, derin, nefes alıp verme
15	Baş dönmesi, kulakta uğuldama, kalp atışlarında hızlanma
13	Uzun süre bu seviyede maruz kalmada bilinç kaybı
9	Bilinç kaybı, baygınlık
7	Hayati tehlike ve ölüm
6	Çırpınma hareketleri ve ölüm

(Miller and Dalzell, 1982)

Oksijenin havadaki oranı % 18 - 21 olursa insanlar yaşayabilir. % 14 - 18 solunum ve nabız artar, adaleler iyi çalışmaz beyine gerekli oksijen gidemediği için bilinç kaybı gözlenir. Oranın azalması ile birlikte nabız artar ve koma ile birlikte ölüm meydana gelebilir. Ocakta kullanılan emniyet lambaları % 17.50 - 18 olan yerlerde yanar. Daha az oksijen olan yerlerde yanmadığından emniyet lambaları uyarıcı rol oynarlar. Oksijeni fazla olan havanın, hatta saf oksijenin solunumunun ferahlatıcı ve iç açıcı tesiri vardır. Yalnız bu solunumun normal hava basıncında olması lazımdır. Çünkü yüksek basınç altında solunulduğu zaman zararlıdır. Saf Oksijenin toksik etkisi pO_2 'ne, dış ortamdaki atmosfer basıncına ve oksijen solunulmasının devamına göre değişir. Saf oksijen (% 100 oksijen) normal atmosfer basıncı altında 8 - 12 saat solunum gazı olarak kullanılabilir ve toksik etki göstermez. Daha uzun süre solunursa akciğerde tahrişe sebep olabilir (Noyan, 1988).

Dış ortamdaki oksijen basıncı azaltılırsa oksijenin toksik etkisi de azalır. Oksijenin toksik etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak metabolizmada yüksek enerjili fosfat teşekkülü ile sitrik asit döngüsünün bazı evrelerini inaktive ettiği sanılmaktadır. Diğer bir ihtimal de serbest radikallerin oluşumunun artması sonucu enzimlerin inaktive edilmesidir. (Guyton, 1978 ; Noyan, 1988; Martin et. al., 1988 ; Torunoğlu, 1990; Ganong, 1995).

1.2.2.2 Havadaki oksijen oranını düşüren gazlar

Metan; (CH_4) maden kömürü ocaklarında çok yaygın olarak bulunur. Renksiz, kokusuz, tatsız, toksik olmayan, alevlenen ve havadan daha hafif bir gazdır. Bu sebeple ocakta tavan ile tavan boşluklarında bulunur. Açık mavi bir

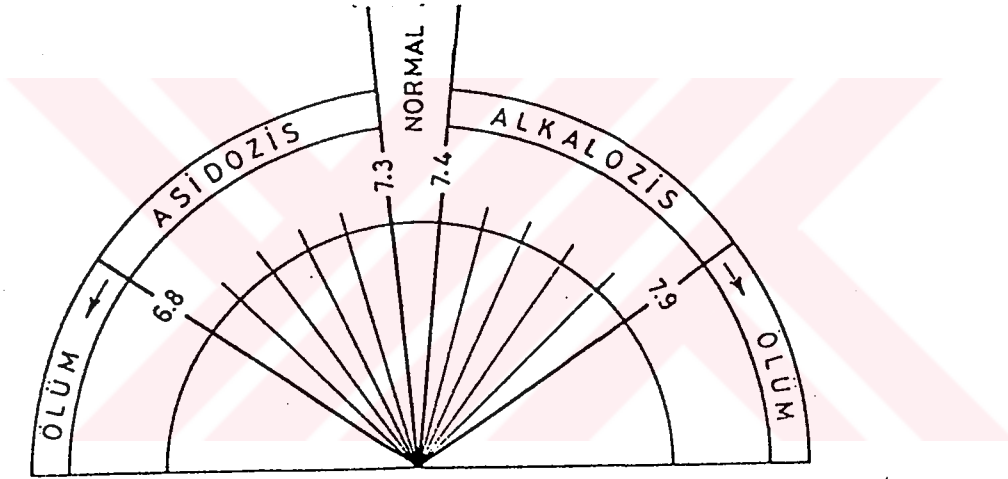
alevle yanar. Çok fazla miktarda bulunduğu yerde havanın oksijenini azaltacağından boğucu tesiri vardır. Metanın hava ile karışımı grizu ismini alır. Düzenli bir havalandırma ile grizu birikmesine ve tehlikelerine engel olunur (Miller and Dalzell, 1982).

Karbondioksit (CO_2); renksiz, kokusuz, yanıcı olmayan, havadan ağır bir gazdır. Bu nedenle ocakta tabana yakın yerlerde, çukurlarda, kör bacalarda ve kuytu yerlerde birikir. Ocaklardaki karbondioksit; kömür damarı yangınlarından, patlayıcı maddeler ile grizu ve kömür tozu patlamalarından, lokomotiflerin eksozlarından, emniyet lambalarından, insan ve hayvanların teneffüsünden, ağaç direklerin çürümesinden dolayı meydana gelir (Vidinel, 1981; Miller and Dalzell, 1982; Noyan , 1988).

Karbondioksitin havadaki oranı % 1-3 arasında zararsızdır. % 3-6 baş ağrısı, terleme, % 6 -10 arasında titreme, görme bozuklukları meydana getirir. Daha yüksek miktarlarında bilinç kaybolur ve karbondioksit koması ortaya çıkarak ölüme sonuçlanabilir (Vidinel , 1981; Miller and Dalzell,1982).

Kanın pH'sı çok dar sınırlar içinde olup 7.37-7.40 arasında değişir. Eğer pH azalır, yani kanda H^+ konsantrasyonu artarsa Asidozis, pH artarsa H^+ konsantrasyonu azalır veya OH^- artarsa Alkalozis gelişmesine neden olur. Vücutta asit baz dengesini akciğerler, böbrekler ve tamponlar sağlar. Şekil 1.1'den de görüldüğü gibi kanın pH'ı 6,8' e kadar düşer veya 7,9'a kadar yükselirse insan veya hayvan ölmeyebilir, fakat ağır şekilde komadadır. Asidozis ve alkalozis ya solunuma ya da metabolizmaya bağlı olarak meydana gelir. Solunuma bağlı

olarak asidozis, kanda karbondioksit birikimi sonucu oluşur. Bunun sonucunda solunum felç olarak bronşiyoller daralır, alveoller elastikiyetlerini kaybeder (amfizem), alveoller sıvı ile dolarak pnömoni denen akciğer ödemi oluşabilir. Metabolizmaya bağlı nedenler ise metabolik bozukluk sonucu kanda asit bileşikler artması, aşırı ishal sonucu sindirim yolundan HCO_3^- kaybı ortaya çıkar. Kandaki karbondioksit konsantrasyonu 70 mm Hg'a ulaşırsa beyin damarlarında genişleme ile koma, bilinç kaybı ve konvülsiyonlar gelişebilir (Noyan, 1988 ; Martin et.al., 1988 ; Torunoğlu, 1990).



Şekil 1.1. Kan pH düzeyleri

Azot; renksiz, kokusuz, tatsız ve havadan biraz hafiftir. İnsanların solunumunda hiçbir tesiri yoktur. Azot, solunum, yangın ve patlamalardan sonra oksijeni azalan hava kalıntısıdır. Havadaki miktarının çokluğu oksijeni azaltacağından oksitlenmeyi zorlaştırır. Azotun çeşitli oksitleri çok zehirli olabilmektedir. Havada en çok bulunan bir gazdır (Miller and Dalzell, 1982).

1.2.2.3. Kimyasal yoldan boğulma meydana getiren gazlar

Bu grupta karbon monoksit, kükürtlü hidrojen ve siyanürler bulunmaktadır (Vidinel , 1981).

Karbon Monoksit (CO); ,renksiz, kokusuz, lezzetsiz, havadan biraz daha hafif olan zehirleyici bir gazdır. Mavi bir alevle yanarak CO₂ meydana getirir. Havadan hafif olduğu için genel olarak ocağın tavan kısımlarında ve tavan boşluklarında bulunur. Karbonlu maddelerin az oksijenli yerlerde tam olarak okside olamamalarından meydana gelmektedir. Ayrıca kömür damarları yangınları, grizu ve kömür tozu patlamalarında ve dizel lokomotiflerin ekzoslarından meydana gelmektedir (Vidinel, 1981; Miller and Dalzell,1982; Yürüten , 1985).

Karbon monoksit; hemoglobin molekülü üzerinde oksijenin bağlandığı yerlere bağlanarak, onu karboksihemoglobine çevirir. Hemoglobin molekülünde oksijen bağlayan dört hem grubundan bir kısmına karbonmonoksidin bağlanması sonucu oksijenin bağlanma yerlerinin sayısı azaltılmış olur. Böylece kanın oksijen taşıma kapasitesi azalır. Serbest kalan yerlere bağlanan oksijen allosterik etkileşme dolayısıyla normal durumdakinden daha sıkı bağlanır ve dokuda serbest hale geçmesi güçleşir. Böylece dokuya oksijen transferi bozulur (Guyton, 1978; Martin et.al, 1988; Noyan, 1988; Ganong,1995).

Karbon monoksit oksijenin antimetaboliti sayılır.Bu madde ile zehirlenmelerde antidot olarak saf oksijen veya % 95 oksijen + %5 karbondioksit karışımının solunumu yaptırılır. Böylece oksijenin karbondioksiti hemoglobin molekülünden atması olanağı sağlanır(Kayaalp,1988; Torunoğlu, 1988). Karbondioksitin havadaki oranı arttıkça

zehirlenme daha kısa sürede olabilmektedir (Miller and Dalzell, 1982; Guyton, 1986; Kayaalp,1988; Martin et. al, 1988).

Hidrojen sülfür: çürük yumurta gibi kokan, renksiz, havadan ağır, keskin, zehirli bir gazdır. Havadaki eser miktarı bile kokusundan kendini belli eder. Bu nedenle zehirlenme ihtimali düşüktür. Hidrojen sülfür, ağaçların piritli ve sulu yerlerde çürümelerden, eski sulu ve piritli kömürlerin olduğu yerlerden, tabakaların çatlaklarından ve kükürtlü maddelerin ayrışmasından meydana gelir. Bu gaz, insanın gözlerini yaşartır, solunum organlarına ve sinir sistemine etki ederek ilgili organları felce uğratar. Kısa zamanda koku alma duygusu kaybedilir. İnsan, gaz içinde kaldığını bir süre sonra hissedemez. Bu gazın aranması ve kontrolü özel kükürtlü hidrojen dedektörleriyle yapılır (Vidinel,1981;Yürüten, 1985).

Çizelge 1.5. Ortamdaki hidrojen sülfür konsantrasyonu ve insan sağlığına etkileri

Havadaki H ₂ S oranı (% mg)	Maruz kalınan süre	İnsan sağlığına etkileri
0,008	-	Ciğerlerde tahriş yapar
0,04	1 saatte	Nefes yollarını tamamen tahriş eder. Tehlikeli durum sözkonusudur
0,7	Yarım saatte	Kurtarılamazsa ölüm olur..
0,1	-	Şiddetli zehirlenme olur, solunum durur ve ölüm meydana gelir.

(Miller and Dalzell, 1982)

Kükürt Dioksit (SO_2) .% 0,05 SO_2 İhtiva eden havanın solunumu insanı öldürebilir. Lağım sonrası dumanlar arasından, dizel lokomotiflerinin egzoz dumanından, kükürt cevherinin yanmasından ortaya çıkar (Yürüten, 1985).

1.2.2.4 Tahriş edici gazlar:

Azot dioksit (NO_2) ve azottetraoksit (N_2O_4), Nitro grubundan patlayıcı maddelerin tam olmayan patlaması, organik maddelerin nitrik asit ile karşılaşması, havalanmayan yerlerde oksijen veya elektirik kaynağı yapılması esnasında oluşan NO_2 ile N_2O_4 gazları solunum havasında toksik düzeylere yükselebilmektedir. Bu gazların solunması akut bir bronş iltihabını meydana getirir. Bu nitrojen grubu gazların kabul edilebilen kısa süreli maruz kalma eşik sınır değeri (TLV-TWA) 8 saattir ve en az maruz kalınabilecek miktar 5 ppm'dir. En küçük sınır değeri ((TLV-TWA) 3 ppm ile en yüksek sınır (TLV - STEL) 5 ppm'dir. Nitrojen oksitlerine yüksek seviyede maruz kalma ile birkaç gün sonra solunum sisteminde ödem (akciğerlerde su birikmesi), bunun sonucunda birkaç hafta sonra bulaşıcı pnömoni ve ölüm meydana gelebilir. Çizelge 1.6'da nitrojen oksitlerinin insanlar üzerine etkileri görülmektedir (Miller and Dalzell, 1982).

Radon; Radyumun parçalanmasıyla radyoaktif olarak üretilen bir gazdır. İlk olarak Uranyum madeninde rastlanmıştır. Eser miktarda olsa bile kömür madeninde rastlanabilmektedir. Radon, madenin etrafındaki kaya tasbakasından diffüz edilebilir. Buradan oksitlenerek vücut içinde indirgenmeye devam eder. Radonun yarılanma ömrü 3 gün 8 saattir. Radon ve radon ürünlerine yüksek derecede maruz kalma sonucunda akciğer kanseri oluşabilmektedir (Miller and Danzell, 1982).

Çizelge 1.6. Nitrojen oksit konsantrasyonu ve insan sağlığına etkileri

Nitrojen oksit konsantrasyonu ppm	İnsan sağlığına etkileri
5	Geçerli en düşük sınır (TLV-TWA)
60	Az miktarda doğrudan toraks irritasyonuna sebep olur.
100	Az miktarda öksürüğe sebep olur.
100-150	Kısa süre maruz kalma tehlikelidir.
200-700	Hızlı ölüm meydana getirir.

Forbes and Grove, 1954; Christensen and Luginbyht, 1975; Miller and Dalzell'den, 1982

1.3. Tunçbilek-Ömerler Kömürünün Özellikleri

Tunçbilek kömürü koklaşmaya elverişli değildir. Buna karşılık düşük kükürt miktarı ve yüksek ısı vermesi ile iyi nitelikli linyitlerdendir (Patır, 1991).

Tunçbilek yeraltı (45-C) pano ve Ömerler yeraltı (1-C) Pano ocaklarından 20 farklı bölgeden alınan damar numunelerinin analiz değerleri çizelge 1.7'deki gibidir (Soytürk, 1992).

Çizelge 1.7. Tunçbilek linyit kömürünün analizi

Kömürde	Miktar
% de rutubet	9.20-16.20
% de kül	13.40-33.50
% de uçucu madde	27,77-44,23
% de sabit karbon	63,20-92,90
% de koklaşma	55,77-66,58
Kalori miktarı	3411-6615.
Toplam kükürt	0,94-4.64
yabancı kükürt	0,83-4,64

(Soytürk, 1992)

1.4. Tümörün Yapı ve Özellikleri

İnsan dokularını meydana getiren hücreler bölünüp çoğalarak büyüme ve gelişme meydana gelmektedir. Hücredeki bu çoğalma normalde yaşa ve şartlara göre belirli bir seviyede gelişebilir. Bazen de çeşitli nedenlerle hücreler normalin üstünde büyüyebilirler. Vücudun çeşitli yerlerinde, farklı şekil ve büyüklüklerde olabilen anormal fazlalık veya şişkinliklere ur veya tümör denir. Ancak büyüme veya kitle kesin bir tümör sayılmaz. Bunlar iltihabi bir nedene bağlı olarak oluşan şişmeler de olabilir. Hakiki tümör, hücrelerin normalin üstünde büyümeleri, çoğalmaları ve dolayısıyla dokuların fazlalaşması sonucu görülen şişliktir(Kırdar, 1979; Günalp, vd., 1986).

Willms'e göre "Tümör anormal bir doku kitlesidir. Büyümesi normal dokudan hızlıdır ve onunla uyumlu değildir. Bu büyüme, değişimi başlatan uyarı ortadan kalktıktan sonra bile aynı aşırı şekilde sürer." Bu tanım tümörleri gelişim bozuklukları, iltihabi ve hiperplazik (sıvı birikimi) lezyonlardan ayırmaya yarar (Kırdar, 1979; Günalp vd., 1986; Uluslararası Kanserele Savaş Birliği, 1990).

Tümörler yapıları ve karakterleri bakımından iki büyük gruba ayrılırlar.

1- Selim (iyi huylu) tümörler,

2- Habis (kötü huylu) tümörler,

Selim tümörler, normal doku yapısına büyük benzerlik gösterirler. Selim tümörler kökenini aldığı dokunun özelliklerini benimserler. Genellikle ölüme sebep olmayıp lokal kalırlar ve bazen de organdan kökenini almışlarsa ona göre adlandırılırlar. Örneğin kas hücrelerinden kökenini

alanlara myom, salgı yapan bezlerden kökenini alanlara ise adenom denir. Habis tümörler ise selim tümörlerden daha hızlı çoğalırlar. Vücut içinde yayılırlar ve erken tedavi edilmezlerse ölümlerine sonuçlanırlar. Habis tümörlerdeki hücrelerin şekil, çekirdek ve çapları anormal durum alır (Kırdar, 1979 ;Güenalp vd., 1986 ; Uluslararası Kanserle Savaş Birliği, 1990).

Kanserleşmenin temel özelliği büyüme ve fonksiyon üzerindeki kontrolün kaybı ile bilinen bir hücre anormalliğidir. Bu bozukluk çevre dokulara yayılğan (invaziv) büyüme ve metastazlar yolu ile hasta üzerinde önemli kötü etkiler meydana getirir. Habis tümörler için genel ad olarak "kanser" kelimesi kullanılır. Kanser, DNA'da ortaya çıkan bir değişiklik (mutasyonun) sonucu hücre birikimine yol açmasıyla kendini gösterir. Hücre bölünmesi ve hücre ölümü hızlarının oranları, tümörün büyüme hızını belirler. Bazı kanser hücreleri normal hücrelerden daha yavaş bölünür (Ruacan, 1978 ; Kırdar, 1979; Uluslararası Kanserle Savaş Birliği, 1990 ; Carson et.al, 1993).

Kanser hücreleri üç önemli özelliğiyle belirlenir. Bunlar:

KontROLSÜZ çoğalma : Bu durumda hücre çoğalmasının hızı oldukça yüksek olabilir. Fakat bu durum her zaman kanser anlamına gelmez. Normal hücre bölünmesinden kanseri ayıran özellik kanser hücrelerinin sürekli olarak bölünmelerini hiç bir zaman durdurmamalarıdır (Güenalp vd., 1986 ;Uluslararası Kanserle Savaş Birliği, 1990 ; Akbulut ve Yıldırım, 1992 ; Kiziroğlu, 1994; Murray, et. al., 1993).

Komşu dokulara yayılma (invazyon): Kanser hücreleri normal morfogenezis ve normal farklılaşmayı başaramazlar. Normal hücrelerin çoğalması, morfogenezisi ve farklılaşması bu hücrelerin vücut içinde uygun bir lokasyonda bulunmalarına bağlıdır. Örneğin kemik iliği ana hücreleri bir deney hayvanının ya da insanın damarlarına enjekte edilirse, bunlar tüm vücutta dağılırlar fakat bu hücrelerden yalnızca kemik iliğine yerleşenler bölünmeyi başarırlar. Böylece kan hücrelerine farklılaşırlar. Kanser her zaman için tek bir yerde ve tek bir hücre ile başlar. Normal bir hücrenin kanser hücresine dönüşmesi sırasında bölünen hücreler birbirine bağlanamazlar (Ruacan , 1978 ; Günalp vd., 1986 ; Kiziroğlu, 1994 ; Murray, et. al., 1993).

Kanserin çevreye yayılması (metastas): Hastalığın bir organdan diğerine yayılması olayıdır. Tümör hücresi lenfatik yolla veya kapiller kan damarlarına ulaştığında malign hücre kısmen kendi hareketleri, kısmen de akımın hidrolik gücü ile ilerler. Tümör hücresinin metastas oluşturabilmesi birçok faktöre bağlıdır. En önemli olanları tümör hücresinin özgül biyolojik veya fizikokimyasal karakteristikleri, özellikle hücre membranı ve tümör stroması sayılabilir. Metastas olayında rol oynayan konak faktörleri ise stres, immün cevap ve beslenme durumudur. (Günalp vd.,1986; Uluslararası Kanserle Savaş Birliği, 1990; Akbulut ve Yıldırım, 1992 ; Murray, et. al., 1993).

1.5 Tümörlerin Sınıflandırılması

Tümörler, şu kriterlere dayanılarak sınıflandırılır:

-Histogeneze : köken aldıkları hücre tipine göre,

-Histoloji : olgunluk seviyesine, bazı yapısal veya fonksiyonel özelliklerine göre,

-Davranış : bilinen veya beklenen biyolojik davranışlarına göre,

-Etyoloji : oluşum nedenlerine göre,

-Eponimler (özel adlar) : Ewing sendromu, Hodgkin hastalığı, Wilms tümörü, Brenner tümörü, Grawitz tümörü gibi.

Günümüzde kullanılan en iyi sınıflandırma sistemi; histogenez, histoloji ve davranış özelliklerini içeren sınıflandırmalardır. Tümörleri köken aldıkları hücre tipine göre Çizelge 1.8'de görüldüğü gibi sınıflandırabiliriz. (Ruacan, 1978 ; Günalp vd., 1986 ;Uluslararası Kanserle Savaş Birliği, 1990).

Çizelge 1.8. Tümörlerin köken aldıkları hücre tipi ve tümör çeşitleri

Köken aldığı hücre ve doku	Selim tümör (İyi huylu)	Habis tümör (Kötü huylu)
Örtü epiteli	Polip	Adenokarsinom
Bez epiteli	Adenom	Adenokarsinom, karsinom
Fibröz doku	Fibrom	Fibrosarkom
Kan	Hemangiom	Hemangiyosarkom
Lenf	Lenfngiom	Lenfngiyosarkom
Yağ dokusu	Lipom	Liposarkom
Düz kas	Leromiyom	Leromiyosarkom
Çizgili kas	Rabdomiyom	Rabdomiyosarkom
Kemik	Osteom	Osteosarkom
Kıkırdak	Kondrom	Kandrosarkom
Nöron	Gangliyositom	Nöroblastom

((Ruacan, 1978)

1.6. Tümör Epidemiyolojisi

Epidemiyoloji, hastalığın sıklık ve yaygınlığına ait bilgileri kullanarak nedenlerini araştırma bilimi olarak tanımlanmıştır. Tümörlerin değişik bölge, farklı toplum, yaş, ırk ve cinsiyette görülme sıklığı, ölüm oranı, çevre faktörleri ve coğrafi dağılım epidemiyolojinin konusunu oluşturur (Uluslararası Kanserele Savaş Derneği, 1990; Karaoğuz, 1992).

1.7 Tümör Etyolojisi

Çok eski çağlardan beri insanlar kanseri oluşturan nedenleri öğrenmeye çalışmışlardır. Özellikle 18. yüzyıldan sonra, insan kanserlerinde dış etkenlerin de rol oynayabileceği anlaşılınca, araştırmalar bu ajanların belirlenmesi ve etki mekanizmalarının açıklanmasına yönelmiştir (Kırdar, 1979).

Bu konudaki ilk gözlemler, 1975 yılında İngiltere'de Sir Pervical Pott'un çocuk yaşında baca temizleyiciliğine başlayan kimselerde skrotum kanserinin sık görüldüğünü bildirmesiyle başlamıştır. Pott kişinin kendi temizliğine dikkat ettiği ölçüde, bu tehlikeden kendisini korumuş olacağını bildirmiştir. Burada işin etkisi ile skrotum kanserinin oluşabileceği düşünülerek katranla çalışmalar yapılmıştır. 1917'de Yamagiva ve Ishikowa tavşanların kulaklarına kömür katranı sürerek ilk kez tümörün oluşturulabileceğini göstermişlerdir. Bundan 15 yıl kadar sonra da Kennaway ve arkadaşları, Londra'daki laboratuvarlarında kömür katranındaki dibenzentrasen, 3 - Metilkolantren ve benzo (a) piren gibi karsinojenleri tanımlamışlardır (Ruacan, 1978; Uluslararası Kanserele Savaş Birliği, 1990; Shaham and Ribak, 1992).

Bugün insanlarda kansere yol açtığı düşünülen faktörler; kimyasal ajanlar, virüsler ve radyasyon olmak üzere 3 ana grupta toplanabilmektedir (Güenalp, 1986; Ekmekçi ve Erbaş, 1991; Murray, et. al., 1993).

Kanserin etyolojisinde önemli bazı bilgilerin olmasıyla birlikte kanser oluşmasına yol açan moleküler düzeydeki olaylar, yeni bilgilere göre, hücre içinde bulunan kanser genleri (onkogen) ile yaşadığımız ortam ve yaşayış şeklimizle ilgili, bazı kimyasal maddeler (başta tütün dumanı), beslenme düzenimiz, radyasyon ve virüsler gibi etkenler olarak sınıflandırılmıştır. Bir hücrenin kansere dönüşmesini başlatan dış etkenlerin hepsi, bunu, o hücrenin içinde uyumakta olan kanser genlerini uyararak yaparlar(Güenalp, 1986; Alican, 1993).

Kansere neden olduğu bilinen ve korunulması gereken önemli risk faktörleri arasında sigara kullanımı, diyet, radyasyon, bazı ilaçların kullanımı, yoğun alkol alımı ve mesleki olarak karsinojen etkisinde kalma sayılabilir (Ekmekçi ve Erbaş, 1991 ; Murray, et. al., 1993).

İnsan kanserinde rolü olduğu bildirilen belli başlı etkenler çizelge 1.9.'de görülmektedir (Ruacan, 1978).

Çizelge 1.9. İnsan kanserinde rolü olduğu bildirilen belli başlı etkenler

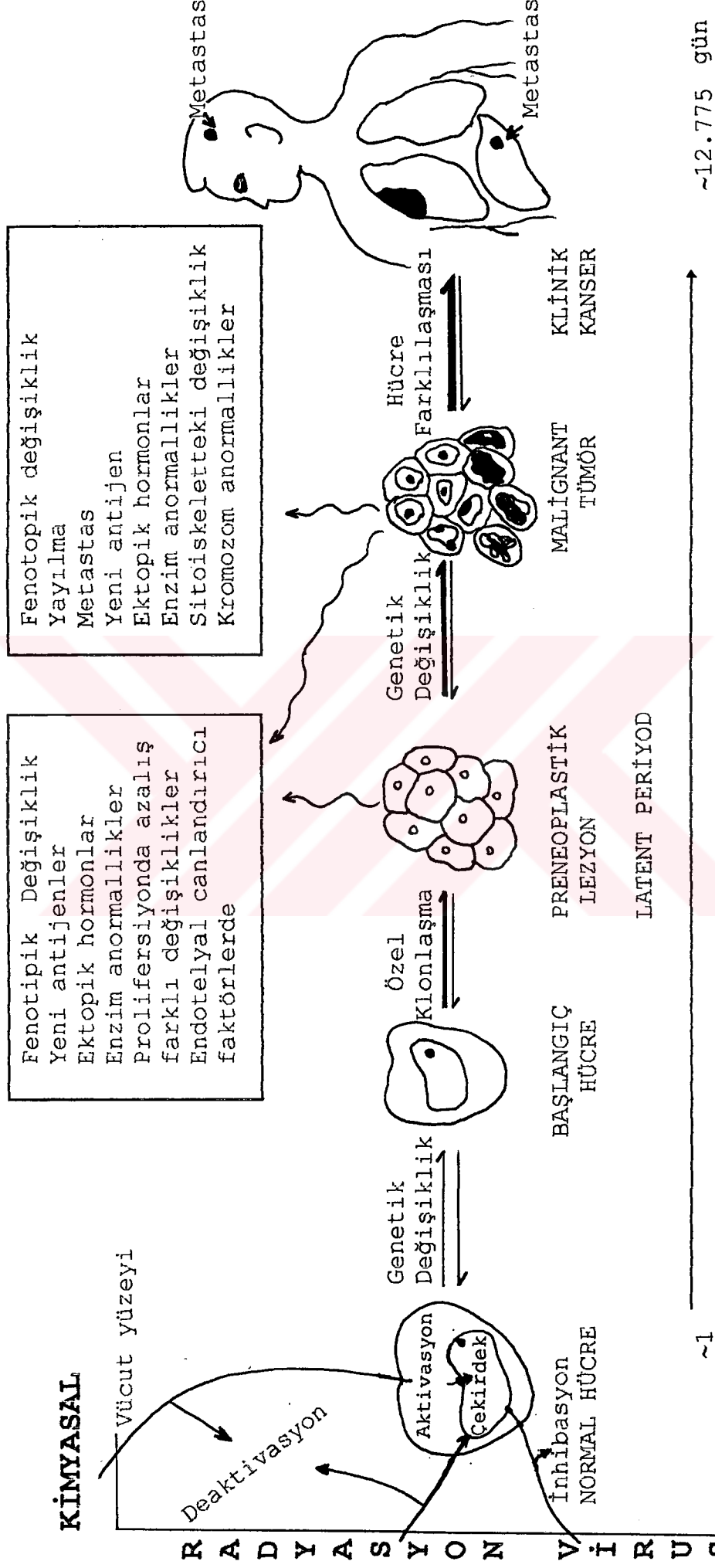
ETKENLER	
Radyasyon	Ultraviyole (güneş), x ışınları, iyonize edici ışınlar, thorotrost (internal), radyum, radon.
Virüsler	Herpes (Epstein-Barr, herpes11), C-tipi, B-tipi RNA virüsleri, adenovirüsler.
Alkilleyici Ajanlar	Mustard gazı, mephalan, chlornaphazine, busulfan.
Aromatik Aminler	2-Naphtylamine, benzidine türevleri, 4-Bifhenilamin, 4-Nitrobiphenyl, auromine Polinükleer Aromatik
Hidrokarbonlar	Kömür tozu, katroin, is, tütün dumanı, mineral yağlar, petrol ürünleri
Mikotoksinler	(aflatoksin), senecia alkaloidleri
Kromatlar,	inorganik arsenikler, asbets
Hormonlar	
Betel çekirdeği ve tütün.	

(Ruacan, 1978)

1.7.1. Kanser oluşum mekanizması (karsinogenezis)

Kanser gelişimini açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Invitro transformasyon ya da invivo karsinogenezis, bazı farklı evrelerden oluşan karmaşık bir süreçtir. Şekil.1.2.'de önerilen çok evreli karsinogenezis modeline göre normal bir hücrenin tamamıyla malignant bir hücreye dönüşmesi ve metastazı için bu çok evreli metabolik yollardan geçmesi gerekmektedir. Bu modelde ilk evre (başlama=initiation) hücrenin kimyasal karsinojenler; radyasyon, RNA ve DNA tümör virüsleri gibi mutajenlerle DNA'da geri dönüşümü olmayan bir reaksiyonun uyarılmasıdır. İkinci evrede (promotion) hormonlar, büyüme faktörleri, forbal esterleri ve virüsler gibi tümör geliştirici ajanların etkisiyle normal hücrenin belirgin bir şekilde bir tümör hücreğine dönüşmesi hızlandırılır.

Karsinojen Maruz Kalma Başlangıç Devam etme Bölünme İlerleme



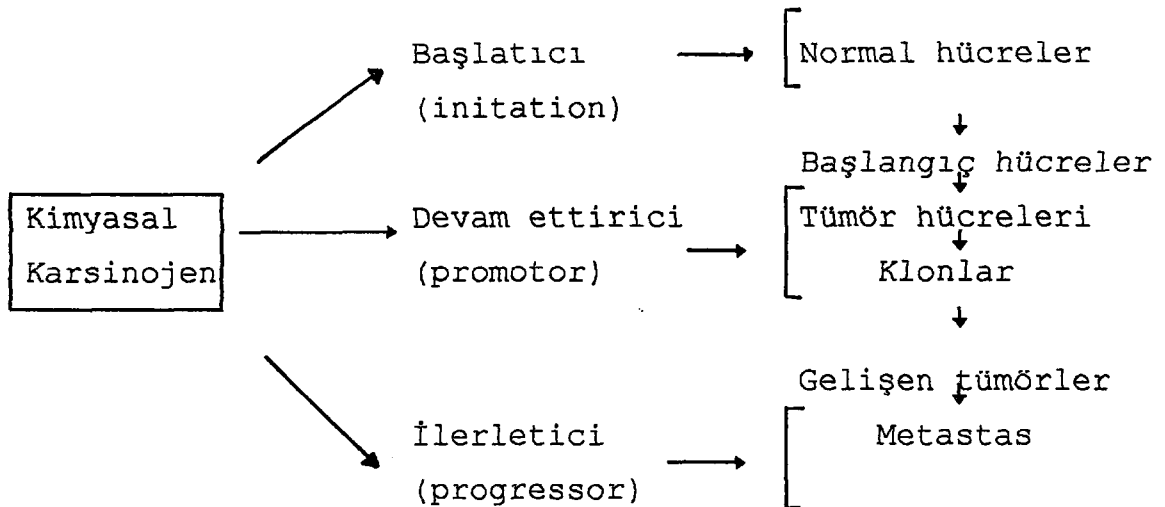
Şekil 1.2. Kanser oluşumunun (Karsiyogenezis) ilerleme basamakları

Sonra ilerleme (progression) ve metastaz evrelerinde tümör hücreleri malignant hücrelere dönüştürülür. Kötü huylu tümörler, öncü tümör hücrelerinden daha fazla sayıda mutasyon veya epigenetik değişim taşıyan heterojen hücrelerden oluşur (Harris, et. al., 1987; Kayaalp, 1988; Ekmekçi ve Erbaş, 1991; Shaham and Ribak, 1992).

1.7.2. Kimyasal Karsinojenler

Bugün yaşadığımız çevrede birçok kimyasal madde ile içiçe bulunmaktayız. Bu maddeler ya sanayinin sentetik ürünleri, ya da doğal besinlerimizde bulunmaktadır. (Günel vd., 1986; Kiziroğlu, 1994).

Bazı ilaçların, besin içinde alınan bazı maddelerin ve çevre kirlenmesine yol açan birçok kimyasal etkenlerin kanserojen etkisi olduğu bilinmektedir. Şekil 1.3'den de görüldüğü gibi Kimyasal karsinojenlerin meydana getirdiği mutasyonlar vücut ve üreme hücrelerinde gelişme gösterirler (Harris et.al, 1987; Kayaalp, 1988; Ekmekçi ve Erbaş, 1991; Shaham and Ribak , 1992).



Şekil 1.3. Kimyasal karsinojenlerle kanser oluşma basamakları

Kimyasal karsinojenler organik veya inorganik molekül yapısında olabilmektedir. Çizelge 1.10.'da bunlar toplu halde görülmektedir (Murray, et. al., 1993).

Çizelge 1.10. Bazı kimyasal karsinogenler

Sınıf	Bileşik
Polisiklikarsonatik hidroksilonlar	Benzo (a) piron dimetilbenzantrazen
Aromatik aminler	2 asetilamino floren, N-metil-4 aminobenzen (MAB)
Nitrozaminler	Dimetil nitrozamin, dietil nitrozamin
Muhtelif ilaçlar	Alkilleyici ajanlar. (Ör: Si klofosfamid) dietilstil bestrol
Doğal bulunan bileşikler	Daktinomisin aflotoksin B ₁
İnorganik bileşikler	Arsenik, asbest, berilium kadmium, krom

(Murray, et. al., 1993)

Polisiklik bileşikler, özellikle organik maddelerin yanması sırasında açığa çıkar. Polisiklik bileşiklerin en önemlisi Benzopiren (BP) olup yaygın kanserojen bir maddedir. Benzopirene; odun dumanı, taş kömürü katranı, işlenmiş kauçuk, tütsülenmiş balık, mollusk ve kabuklular, sebzeler, tahıllar ve kavrulmuş kahve gibi besin maddelerinde rastlanılır. Bu kanserojen polisiklik hidrokarbonlar, vücutta karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından epoksid türevlerine dönüştürülürler. Epoksidler de reaktif türevler olup DNA'nın açillenmesine sebep olabilirler. Benzen buharına mesleki nedenle uzun süre maruz kalan işçilerde lösemi insidensinin arttığı

belirlenmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, 1975; Kayaalp, 1988; Murray et. al. , 1993).

Aromatik aminler grubunun bazı bileşiklerine, örneğin 2-naftilamin ve benzidine mesleki yönden maruz kalma ile insandaki mesane kanseri arasında bir korelasyon bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Dünya Sağlık Örgütü, 1975). Bu aromatik aminler ve polisiklik bileşikler prekanserojendirler. Bunlar, N-hidroksillenmeyle kendilerine uyan ve aktif kanserojenler olan hidroksilaminlere ve hidroksamik asitlere dönüşürler. N-hidroksillenme yapan dokular başta karaciğer olmak üzere, böbrekler, mesane, akciğerler ve ince barsaktır. N-hidroksil türevlerinin esterleri genellikle daha kuvvetli kanserojen etkiye sahiptirler. Bu esterler son derece reaktif elektrofilik bileşiklerdir. DNA ve RNA molekülleri üzerindeki nükleofilik aminoasitlerle kolayca reaksiyona girerek bunları taşıyan makro moleküllere kovalent bağ ile bağlanırlar (Kayaalp, 1988; Murray, et. al., 1993).

1977'de Johnson ve Parnes benzidine maruz kalan birçok işçide yaptıkları araştırmalar sonucunda, aromatik aminlere maruz kalmadan önceki sonuçlara göre, aromatik aminlere maruz kaldıktan sonraki mesane kanserine yakalanma insidensinde artış olduğunu bildirmişlerdir (Bi et. al., 1993).

Nitrozaminlerin bir örneği de dimetil - nitrozamin olup prokanserojen bir madde olarak karaciğer, böbrek ve akciğerlerde kanser oluşturmalarıdır(Kayaalp, 1988).

Klorlu hidrokarbonların bazı türevleri de kanserojendir. Bunlar endüstride eritici, sentez ajanları ve pestisit olarak geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bu

bileşikler arasında, karbontetraklorür, kloroform, DDT, aldrin, dieldrin, hepatoklor ve HCl yer almaktadır. İnorganik kanserojenlere ise berilyum, kadmiyum, kobalt, arsenik, nikel, kurşun ve kobalt'ı örnek verebiliriz. Nikel sülfat, nikel sülfatın bileşikleri ve nikel rafineri endüstrisinde karşılaşılan oksitler genotoksik ve kanserojeniktir (Dünya Sağlık Örgütü, 1975; Kayaalp, 1988; Gennart et al., 1993).

Doğal kanserojenlerin en yaygınları mikotoksinler olup, bunlar arasında özellikle alfatoksinler en önemlileridir. Besin maddelerinde bulunan alfatoksinlerin konsantrasyonları ile bazı nüfus gruplarında görülen karaciğer epitelyoması arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Bazı kanserojen maddeler lokal etki yaparlar yani tatbik edildikleri bölgede kanser oluştururlar. Kömür katranı, farede deriye tatbik edildiğinde deride kanser oluşturur. Katran içindeki bazı polisilik hidrokarbonlar deriye sürüldüğünde kuvvetli kanserojen etki yaptıkları halde, ağız yolundan besin içinde verildiklerinde kanserojen etkileri çok zayıf olur. Sigara dumanı içindeki kanserojen maddeler, ağız, farinks ve akciğerlerde kanser yaptıkları halde, sigara tiryakilerinde mide barsak kanalı ve diğer organlarda kanser sıklığı sigara içmeyenlere göre daha fazla değildir (Kayaalp, 1988; Demirkazık ve Karaoğuz, 1992 ; Alican, 1993).

Bazı etkenler tatbik yerinin dışında kalan belirli yerlerde kanserojen etki yaparlarken bazıları ise hem tatbik yerinde hem de diğer yerlerde kanserojen etki yaparlar. Örneğin hangi yoldan verilirse verilsin metil kolantren meme kanseri ve naftilamin mesane kanseri yapar. Bazı inert maddeler örneğin solunan havaya karışan ince

asbest lifleri, kimyasal bir etki ile değil sadece fiziksel bir etkiyle kanser oluşturabilir. Kimyasal karsinogenesiste, kanser gelişimini sadece kimyasal etkenin özellikleri değil, konakçının özellikleri de etkiler (Kayaalp, 1988).

1.7.3.Mesleki Faktörler

Çalışma şartları ile ilgili kanserlerin oluşmasında en önemli karsinojenik etkenler iyonizasyon, radyasyon ve kimyasal karsinojenlerdir. Son çalışmalara göre mesleki nedenlere bağlı kanserlerin tüm kanserlerin % 4 kadarını oluşturduğu düşünülmektedir (Güenalp vd., 1986 ; Ekmekçi ve Erbaş, 1991; Murray et al., 1993).

Mesleki kanserler, deri, üriner sistem ve solunum sistemi gibi karsinojenik ajan veya onun aktif metabolitleri ile absorpsiyon (deri, solunum sistemi) veya atılım sırasında (üriner sistem) doğrudan temas eden sistemlerde daha sık olarak görülürler (Shaham and Rıbak, 1992).

İlk defa 1775 yılında POTT, baca temizleyicilerinde skrotum epiteliyomalarının sık görüldüğüne işaret ederek, meslek ve bu arada baca kurumları ile kanserin oluşumu arasında bir ilişki olabileceğini ileriye sürmüştür. Daha sonra yapılan çalışmalarda katran, zift ve bunlara benzer maddeler ve nihayet mineral yağlar karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Mineral yağlar, antrasen kökenli aromatik hidrokarbon içeren madeni yağlarla yağlanmış makinelerle çalışanlar ile ham petrolden mum ve cila imal eden işçilerde deri kanserinin sık görülmesi nedeni ile dikkati çekmiştir. Mesleki karsinojenlerden bazıları

Çizelge 1.11' da verilmiştir (Uluslararası Kanserele Savaş Birliği, 1990; Shaham and Ribak, 1992).

Çizelge 1.11 Bazı mesleki karsinojenler, etkilenen organlar ve ilgili meslekler.

Karsinojen madde	Etkilenen organlar	Etkilenme süresi (yıl)	Kanser yönünden risk oranı	İlgili meslekler
Kömür kurumu, katran ve kömürün yanma ürünleri	Akciger, larenks deri, skrotum, mesane	9-23	2-6	havagazı işçileri, asfalt, katran, kok fırını işçileri madenciler ve baca temizleyiciler
Benzen	kemik iliği (Lösemi)	6-14	2-3	Patlayıcı, benzen veya lastik yapıştırıcı, distilasyon, boya sanayi işçileri ve ayakkabıcılar
Oramin, benzidin, alfa ve beta neftilamin,, 4 amino-difenil, 4 nitro-difenil	Mesane	13-30	2-90	Boya üreten ve kullananlar, lastik ve tekstil işçileri
Hardal (mustarda) gazı	Larenks, akciğer, trakea, bronş	10-25	2-36	Hardal gazı işçileri
Vinil klorür	Karaciğer (anjio sarkom), beyin	20-30	20* 4**	Plastik sanayi işçileri
Arsenik	Deri, akciğer, karaciğer	10	3-8	Maden ve kaynak işçileri, böcek öldürücü ilaç üreten ve kullananlar, dabakçılar, şarapçılar, petro-kimya işçileri
Krom	Burun boşluğu, akciğer	15-25	3-40	Krom çıkaran, işleyen ve kullananlar, asetilen ve anilin işçileri, çamaşır suyu üreticileri, cam, seramik, muşamba ve batarya işçileri
Asbestos	Akciger, plevra, periton mezoteliomaları	4-50	1,5-12	Madenciler, tekstil, izolasyon ve tersane işçileri
Ultraviyole ışını X-ışınları	Deri kemik iliği (Lösemi)	Değişik*** 10-25	3-9	Çiftçiler ve denizciler Radyologlar ve tıbbi personel

* Karaciğer için, **beyin için, ***derinin pigment ve yapısına göre değişik

(Uluslararası Kanserele Savaş Birliği, 1990))

Araştırmacılar, bazı mineral maddelere mesleki yönden maruz kalış ile insandaki kanser arasında bir bağlantı

bulunduğunu bildirmişlerdir. Örneğin , krom fabrikalarında çalışan işçilerde görülen bronş kanseri, nikel rafinelerinde çalışan işçiler de etmoid sinüs kanseri, amyant işçilerinde mezoteliyoma, çeşitli mineral arsenik tuzlarına maruz kalan işçilerde deri ve bronş kanseri sayılabilir (Dünya Sağlık Örgütü, 1975).

Anilin boya sanayiinde kullanılan ve mesane kanserinden sorumlu tutulan maddeler benzidin, 2-naftilamin ve 4 aminobifenildir. Lastik sanayi işçileri, lastik kaplı elektrik kablosu üreten firma işçileri, aromatik amin üreten fabrikaların bakım işlerinde çalışan işçiler 2-naftilamin yönünden risk gruplarını teşkil ederler. Uzun temas tehlikeyi artırmakla birlikte bir yıldan daha az temas edenlerde tanımlanmış mesane kanseri vakaları görülmüştür (Dünya Sağlık Örgütü, 1975 ; Kayaalp, 1988).

Son yıllarda önemi giderek artan çevresel ve mesleki yönden bir diğer karsinojen madde de asbesttir. Bu madde madenlerde çalışan işçilerde solunum sistemi kanserleri özellikle mezotelyoma gelişmesine neden olmaktadır. Asbest liflerinin fiziksel etkisinden dolayı kanser oluşturduğu bilinmektedir. Asbestosis hastalığı da demir içeren proteinlerle kaplı asbest iğneciklerinin akciğer parankiminde varlığı ve plevranın kalınlaşması ile ortaya çıkan ağır bir intertisyel fibrozistir. Bu hastalıkta özellikle bronşiyol epitelde olmak üzere akciğerlerde ağır metaplazik değişiklikler ortaya çıkar. Selikoff ve Colleagues asbestos işçilerinde yaptıkları çalışmada bronş kanserine rastlamışlardır. (Sraper, et.al., 1989; Uluslararası Kanserele Savaş Birliği, 1990).

1.7.4.Serbest radikaller

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküller olup, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Çeşitli klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, serbest radikaller ile karsinogenezis arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Serbest radikal üreten birçok bileşiğin, *invivo*, tümörleri ilettikleri görülmüştür. Peroksid ve hidroperoksitler de aynı etkiyi gösterirler. Radyasyon da serbest radikal üretimi ile kansere sebep olur (Yeğin, 1985; Akkuş, 1995).

Serbest radikaller kanserin başlangıç ve ilerleme safhasında daha belirgin, diğer safhalarda ise nisbeten azdır. Serbest radikal etkisi sonucu DNA ve kromozomlarda kırılma ve onkojenlerde aktivasyon meydana gelebilir. Süperoksit (O_2^-) üretimi özellikle mitokondride fazla olduğunda mitokondrial DNA daha fazla hasar görür. DNA yakınlarında sentezlenen hidroksil radikalleri pürin ve pirimidin bazlarına saldırarak mutasyonlara sebep olurlar. Oksidatif stresten en çok etkilenen bazlar DNA daki guanin ve sitozindir. Deoksiguanozindeki 8 numaralı karbona bir oksijen atomunun bağlanması 8-hidroksiguanozini oluşturur. Bu bileşik fizyolojik pH'da 8-oxoguanozine dönüşür. Bu da DNA da anormal baz dizilişine ve böylece mutasyonlara sebep olur (Akkuş, 1995).

1.7.5.İyonize radyasyon

Radyasyonların kansere neden olabileceği ortalama 50 yıldan beri bilinmektedir. Günümüzde, Çekoslovakya'da Joachimstal ve Almanya'da Schneeberg bölgelerindeki maden işçilerinde 16 yy.'dan beri akciğer kanseri olduğu iyi

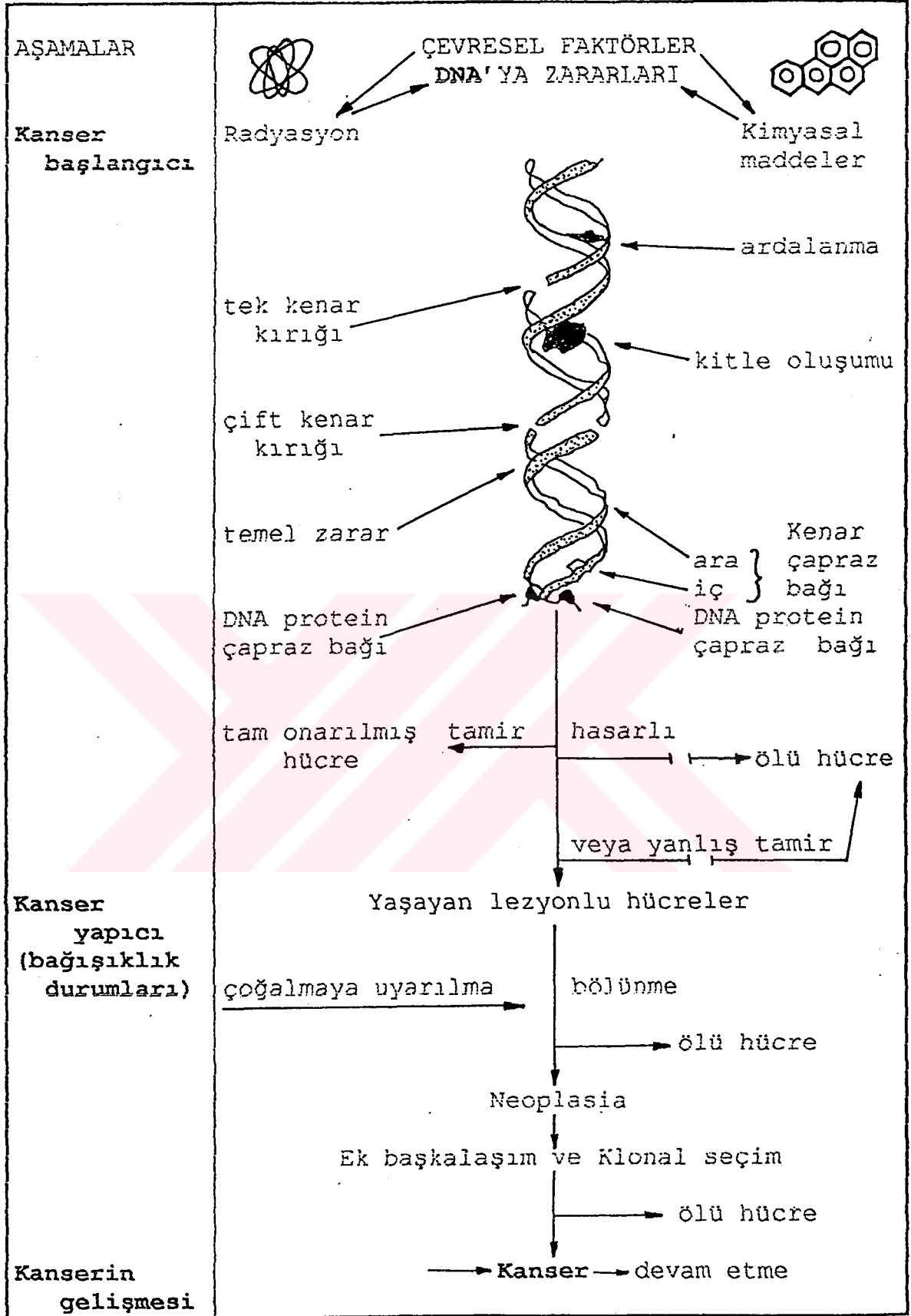
bilinmektedir. (Uluslararası Kanserele Savaş Birliği, 1990). Kendilerini iyi koruyamayan ilk radyologların çoğu deri kanserine yakalanmışlardır (Alican, 1993).

X ışınları ve γ ışınları mutajenik ve karsinojeniktir. Bu ışınlar DNA'yı belirli yönlerde zedeler ve dokularda serbest radikallerin oluşmasına neden olurlar. Sonuçta meydana gelen hidroksit, superoksit ve diğer radikaller, DNA ve başka makromoleküllerle etkileşerek moleküler hasara, dolayısıyla kansere sebep olabilirler. Radon ve ürünlerine yüksek derecede maruz kalma sonucunda akciğer kanseri oluşabilmektedir. Kömür ocaklarında, eser miktarda bile olsa radon elementine rastlanılabilmektedir (Yeğin, 1985; Vutukuri and Lama, 1986; Murray, et. al., 1993).

1.7.6.Ultraviyole ışınlar

Ultraviyole ışınları ile cilt kanseri arasında bir ilgi olduğu bilinmektedir. Ultraviyole ışınları genellikle hücrenin DNA'sında pirimidin bazlarını birleştirerek dimerler oluşturabilirler. Tek ve çift halat kırılmaları veya halatlarda çapraz bağlantılar meydana gelebilir. Ultraviyole ışınlarının biyolojik etkilerinin çoğu bu dimerlerin oluşumu ve hücre tarafından DNA'nın onarımı ile ulguludur (Murray, et. al., 1993).

Çeşitli çevresel faktörlerin DNA'da meydana getirdiği zararlar şekil 1.4.'de görölmektedir.



Şekil 1.4. Çevresel faktörlerin DNA'da meydana getirdiği zararlar

1.7.7.Hava kirliliği

Hava kirliliği günümüzde sağlık için önemi giderek artan bir tehlike oluşturmaktadır. Hava kirliliğinden en fazla etkilenen sistemlerden biri de solunum sistemidir. Hava kirliliğine bağlı olarak solunum fonksiyonlarında bozulma meydana gelebilmektedir. Ozon, azot dioksit ve kükürt oksitlerinin, akciğer üzerinde zararlı etkilere yol açtığı bilinen en yaygın partiküllerdir (Gökbel ve Uzun, 1995).

Kirli havada bulunan çok sayıda polisiklik aromatik hidrokarbonların karsinogenik olduğu hayvan tümörlerinde gösterilebilmiştir. Hava kirliliği yalnız başına veya sigara ile birlikte kırsal yörelerde akciğer kanserinin yaklaşık % 10'unda rol alabilmektedir (Uluslararası Kanslerle Savaş Birliği, 1990).

1.7.8.Beslenme faktörleri

Sindirim sistemi kanserlerinin coğrafi dağılımındaki farklılıklar, beslenme alışkanlıklarına bağlanabilir. Özefagus, mide ve kolon kanserlerinin farklı coğrafi dağılımı ve dünyanın hemen her yerindeki mide kanserinin görülmesindeki azalmaya karşın, kolon kanseri sıklığının değişmemesi veya artması bu kanserlerin her biri için sebeplerin farklı olduğunu düşündürmektedir. Yapılan birçok çalışma da Amerika Birleşik Devletleri'ne göç eden Japonlarda kısa zamanda mide kanseri sıklığında düşme ve kolon kanserinde ise artış gözlenmiştir. Bu göçmenlerde sıklıkla önemli oranlarda beslenmenin değiştiği alkol kullanımının arttığı, sigara ve ilaç alışkanlığının ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bunlardan birisinin veya kombinasyonlarının kanser riskinin artmasından sorumlu

olabileceği düşünülebilir (Ruacan, 1978 ; Demirkazık ve Karaoğuz, 1992).

Yağın fazla alınmasıyla, kalın barsak kanseri görülmesi, yağ alımının sonucu safra asitleri yıkım ürünlerinin artmasına bağlanmakta, posa bırakan yiyeceklerin gaita miktarını artırıp, safra asitlerini dilüe etmesi nedeniyle bu tip bir diyet değişikliğinin koruyucu olabileceğine inanılmaktadır (Ruacan, 1978; Demirkazık ve Karaoğuz, 1993).

1.7.9.Sigara İçimi

Tütün-kanser ilişkisi, ilk kez 1961 yılında John Hill tarafından bildirilmiştir. Sigara içimi ile akciğer kanseri oranının artışı arasındaki ilişki de 1939 yılında Almanya'da yapılan araştırmalar ile ortaya çıkarılmıştır. O zamandan beri yapılan geriye dönük bir çok çalışma sigara içenlerde akciğer kanserinin içmeyenlere göre sık görüldüğünü ve sigara miktarı ile kanser sıklığı arasında doz-cevap ilişkisinin bulunduğunu göstermiştir. Sigara kullanımı larinks kanserinin de başlıca nedenidir. Çeşitli çalışmalarda sigara içenlerde, içmeyenlere oranla larinks kanseri görülmesinin 13 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Püro ve pipo içenlerde de larinks kanseri riskinin sigara içenlerle benzer olduğu, ağız boşluğu ve dudak kanseri ile larinks kanseri sıklığının sigara içimiyle birlikte alkol kullanımı ile % 50 den fazla arttığı gözlenmiştir. Ayrıca sigara içiminin mesane, böbrek ve pankreas kanserinin oluşumuna katkıda bulunduğu ve serviks ile mide kanseri arasında ilgi olduğu bildirilmiştir (Demirkazık ve Karaoğuz, 1992).

1.7.10. Virüsler

Viruslerin kanser oluşumundaki etkileri 1908'de Ellerman ve Bang tarafından tavuklarda visseral lenfomatozis hastalığında viral etken olarak gösterilmesi ile başlar. Daha sonra, 1911'de Peyton Rous, bugün Rous Sarkomu Virüsü (RSV) olarak bilinen virüsü, tavuk sarkom dokularında göstermiştir. Bunu, Shope papilloma virüsünün tavşan papillomatozis'inde, Bittner partiküllerinin fare meme kanserinde bulunuşu izler. Çizelge 1.12'de görüldüğü gibi DNA ve RNA virüsları bulunmaktadır (Günalp vd., 1986 ; Ekmekçi ve Erbaş, 1991; Murray, et. al., 1993).

İnsanlarda tümör dokusunda, virüs partiküllerinin gösterilmesi fazla bir şey ifade etmemekle birlikte virus, diğer nedenlerle oluşan kanserlerde geçici olarak bulunabilmektedir. Özellikle virüsü normal doğum öncesi (neonatal) dönemde olan hepatit-B virüsü taşıyıcılarında primer karaciğer kanseri riski yüksek olabilmektedir (Alican, 1993; Murray, et. al., 1993).

Çizelge 1.12. Bazı önemli tümör virüsları

Sınıf	Üyeler
DNA VİRUSLARI	
papovavirus	Polgomavirus, SV 40 virus Papilomavirus
Adenovirus	Adenoviruslar 12-18 ve 31
Herpes virus	Epstein Barr virus, herpes sempleks tip 2 virusu
RNA VİRUSLARI	
Retrovirus tip C	Fare; sarkom ve lösemi virüsları kuş; sarkom ve lösemi virüsları, insan; T hücresi lösemi virüsları I ve II
Retrovirus tip B	Fare; meme tümör virüsü

(Murray, et. al., 1993)

1.7.11.Genetik faktörler

Kanser, genlerle ilgili bir hastalık olduğu halde, ancak çok nadiren kalıtsal bir hastalıktır. Muhtemelen çoğu durumda hem çevresel, hem de genetik faktörler birlikte rol oynayabilmektedir. Örneğin solunumla alınan sigara dumanındaki benzeni, bir kanserojene çeviren aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH) enzimi üzerinde yapılan çalışmalar , insan akciğerinde bu enzimin bir çift kromozomda eşleri bulunan tek bir gen tarafından kontrol edildiğini göstermiştir (Uluslararası Kanserle Savaş Birliği, 1990).

Hayvanlarda tümör yapan retrovirüslerde 20 kadar kanser geni bulunmuştur. İnsan genomunda da proto-onkojenler vardır. Bunlar viral onkojenlere homologdur. Bir insan hücreesindeki 130.000 kadar gen arasından ancak 50 kadar proto-onkojenler bulunabilir. Bunlar retrovirüslere transplante edildiklerinde onkojen haline gelirler. Proto-onkojenler hücrelerimizdeki kanser tohumlarıdır. Bütün karsinojenler, proto-onkojenleri aktive ederek onkojen haline getirirler (Alican, 1993 ; Ekmekçi ve Erbaş, 1991).

1.8.Tümör Teşhisinde Faydalanılan Bazı Tümör

Belirleyicileri ve Biyokimyasal Testler

Tümör belirleyicileri (markerleri) tümör hücreleri tarafından komşu sıvılara (kan, beyin, omurilik sıvısı, idrar) salınan ve değişik analitik tekniklerle ölçülebilen maddelerdir. Tümör belirleyiciler enzim, antijen, antikor veya plazmik protein yapısında olabilecekleri gibi daha değişik moleküler yapıda da olabilmektedirler (Alican, 1993; Yücel,1989; Cotran, et. al., 1994). Çizelge 1.13.'de

seçici tümör belirleyici yapıları ve ilgili kanser türleri verilmiştir (Yücel,1989; Cotran, et. al., 1994).

Çizelge 1.13. Seçici tümör belirleyicileri ve ilgili kanserler

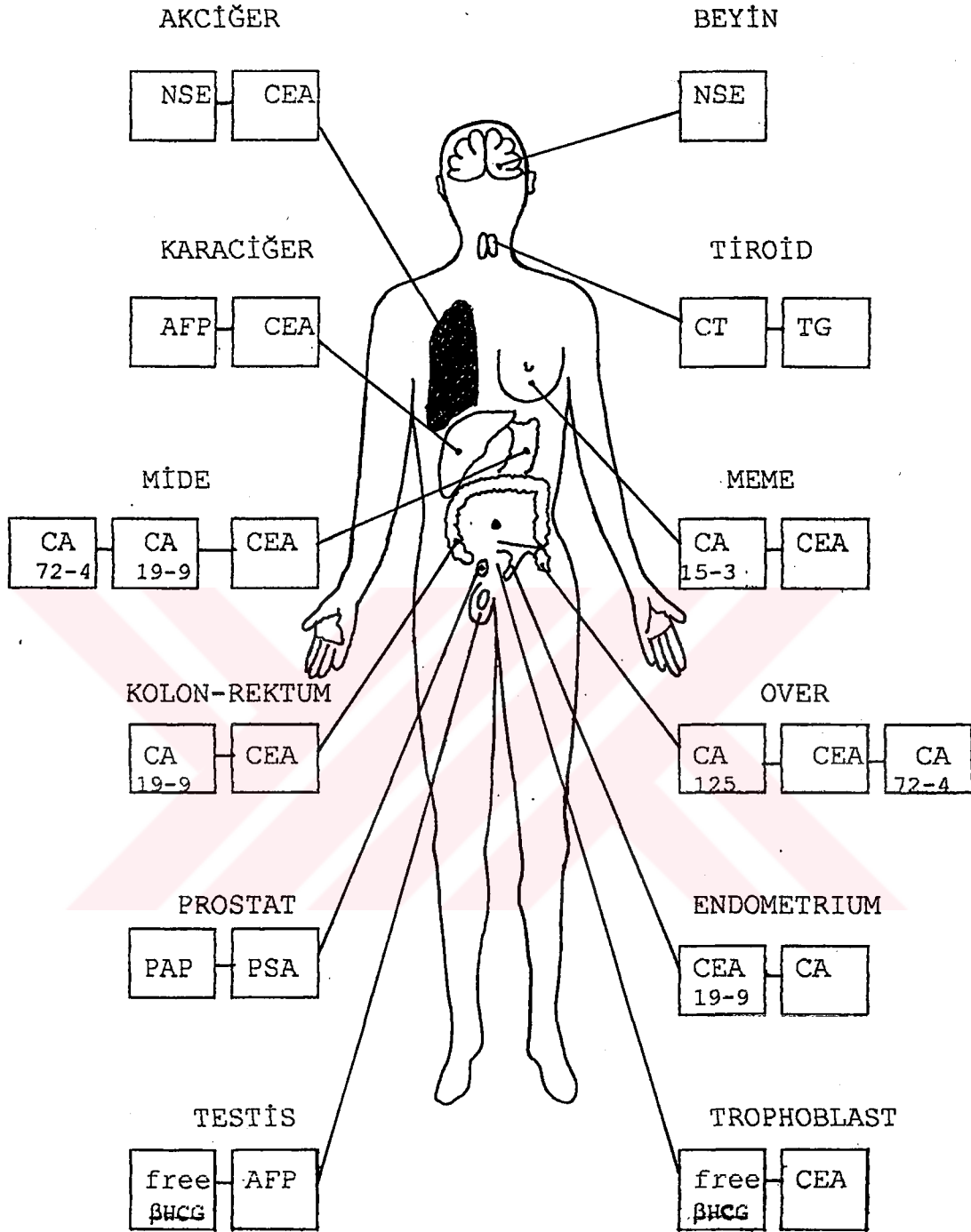
Belirleyiciler	İlgili kanserler
Onkofetal antijenler	
Alfa-fetoprotein (AFP) Karsino Embriyonik Antijen (CEA)	Karaciğer hücre kanseri, testisin nonseminomatus üreme hücresi tümörü kolon, pankreas, akciğer, mide ve soluk borusu kanserleri
Hormonlar	
İnsan karyonik Gonadotropin (HCG)	Tropoblastik tümörler, testisin nonseminomatus tümörleri
Kalsitonin (CT)	Tiroidin medullar kanserinde
Ektopik hormonlar	Paraneoplastik sendromlar
İzoenzimler	
Prostatik asit fosfat (PAP) Nöron-Spesifik Enolaz (NSE) Asit Fosfat (ACP)	Prostat kanseri Akciğerin küçük hücreli kanseri, nöroblastoma
Özel proteinler	
İmmunoglobülinler Doku Polipeptid Antijen (PPA) Prostat-Spesifik Antijen (PSA)	Bir çok myeloma ve prostat kanseri
Musin ve diğer sikloproteinler	
Kanser Antijen 125 (CA-125) Karbonhidrat Antijen Determinantı 19-9 (CA-19-9) Karbonhidrat Antijen Determinantı 15-3 (CA 15-3) Karbonhidrat Antijen Determinantı 50 (CA 50)	Ovaryum kanseri kolon ve pankreas kanseri soluk borusu kanseri

(Cotran, et. al.,1994)

Tümör belirleyicilerinin bir kısmı sağlıklı kişilerin doku veya serumlarında bulunmakta, ancak malign olgularda miktarları artmaktadır. (Örneğin Sialik asit, B₂ mikroglobülin) Bir kısmı da normalde çok az veya hiç

bulunmazken tümöral dokularda ortaya çıkabilmektedir. (AFP, CA 125). Özel kanserler için özel belirleyicilerin cins ve miktar tayinleri; kanser için populasyon hücrelerinin korunması, bireysel kanserlerin aranması ve teşhisi, vücuttaki kanser hücrelerinin yerlerinin bulunması, kanser tedavisi, metastaz ya da tekrarlanmanın ortaya çıkarılması ve hastanın hayatta kalabilmesi hakkında tahminde bulunulmasında yardımcı olur (Özer, et. al., 1987; Yücel, et.al., 1989).

Serum antijenlerinden onkofetal antijenler, CEA ve AFP dir. Fetüste ve bazı neoplastik dokularda bulunurlar. Tümörle ilgili antijenler CA 125, CA 50, CA 15-3, Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve Doku Polipeptid Antijen (TPA)dir. Tümör tarafından ya da tümörlü hasta tarafından fazla miktarda yapılan enzimler Nöron Spesifik Enolaz (NSE), Prostatik Asid Fosfofaz (PAP) ve Alkalen Fosfataz (ALP)'dir. Hasta tarafından yapılan ve bazı tümörlere reaksiyon olacak miktarda artan çeşitli maddeler de vardır. Örneğin Serum ferritin, sitokin ve lipidler gibi. (Lombardi, et. al, 1990; Ekmekçi ve Erbaş, 1991 ;Alican, 1993). Kanser tedavisinin ve tanısının düzenlenmesinde uygulanan tümör markerları Şekil 1.5' de görülmektedir (Alican, 1993).



Şekil 1.5. Belirleyicilerin organlarla ilişkisi

1.8.1. Karsino Embriyonik Antijen (CEA)

Gold ve Freedman 1965'de karsino embriyonik antijeni (CEA) intestinal ve gastrointestinal tümörlerden izole etmişlerdir. Molekül ağırlığı 180 - 200 bin dalton olan bir glikoproteindir. % 50 - 60 arasında karbonhidrat ihtiva eden farklı çeşitleri olabilmektedir. CEA normalde yetişkin dokularda bulunmayıp, sadece embriyonik ve yeni gelişen tümör dokusunda bulunur. Kanserli hastaların kan serumlarında, CEA analizlerinde değişik değerler bulunabilir. Özellikle ektodermal ve endodermal kökenli kanser hastalarında bu durum söz konusudur. Çünkü glikoprotein antijenleri farklı olup değişen karbonhidrat ihtivasi ve aminoasit kompozisyonu ile birçok moleküler özelliğe sahip CEA bulunmaktadır (Bayraktar, et.al., 1987; Özer, et al., 1987; Yücel, 1989 ; Cotran, et al., 1994).

CEA tayini, en çok kolon ve rektum kanserlerinin erken teşhisinde tümör kitlesiyle orantılı olarak değişim gösterir. Tümörün cerrahi olarak çıkarılması sonucunda CEA tayini tümörün çıkarılmasının tam olup olmadığı hakkında fikir verir. Ayrıca CEA, kanserin tekrarlamasından 4-5 ay önce yükselmekte olup bu durumun takibinde önemli bir kriterdir (Yücel, 1989 ; Cotran, et al., 1994).

1.8.2. Alfa-fetoprotein (AFP)

AFP, embriyonal fetus karaciğeri ve kanser dokusu tarafından, fetüsün erken gelişmesi döneminde sentezlenen ve salgılanan serum proteinlerinden birisidir. Fetal serum, yüksek seviyede AFP içerir. AFP izoelektrik noktası 4.75 olan, % karbonhidrat içeren ve molekül ağırlığı 65.000-74.000 arasında değişen bir glikoproteindir. Yarılanma ömrü 4-6 gündür. Yapısındaki siyalik asit miktarınının değişiklik

göstermesi nedeniyle elektroforetik farklılıklar gösterir. İlk kez 1944 yılında Pederson fetal dana serumunda bulunup, ergin sığırdan bulunmayan alfa-globulin adı verilen bir protein belirlemiştir. Daha sonra da 1963 yılında Abelev hepatomalı insan serumlarında insan fetüs antikoru ile etkileşim içinde olan bir proteinin varlığını göstermiştir (Yücel, et. al., 1989; Düzgün, 1992; Uzman, 1994).

Fetüse özgü bir proteinin varlığı yalnız memelilerde değil, aynı zamanda kuşlarda, tavşan, inek ve sıçanlarda da gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda yine maymun, kedi, köpek, koyun, ayı balığı ve kertenkele fetuslarında insanlar için hazırlanmış anti-AFP ile reaksiyon veren proteinler bulunmuştur. AFP geni ile serum albümin geni arasında 5. kromozoma bağlanmasından dolayı bir benzerlik farede görülmüştür. AFP serum düzeyleri , ayrıca hepatosellüler karsinomada, germ hücreli testis ve over tümörlerinde, az sayıda pankreas tümörlerinde, mide, kolon ve akciğer tümöründe anlamlı derecede yüksek seviyede bulunmuştur. Bu tümörlerin teşhisi ve tedavilerinin izlenmesinde de AFP serum düzeylerinde faydalanılabilmektedir (Tietz, 1986; Özer, et. al., 1987; Uzman, 1994).

Alfa-fetoproteininin büyümede uyarıcı bir etkisinin olması yanında , ayrıca hormon taşıma gibi bir görevi olduğu da düşünülmektedir. Ancak insan AFP'i ile yapılan araştırmalarda bu görülemediği. Bir takım araştırmacılar da AFP'nin immün sistemi düzenleyici bir rolü olduğunu ileri sürmektedir. Humoral ve hücreli bağışıklığı baskılayan veya lenfosit transformasyonunu ayarlayıcı olduğu düşünülmüştür (Uzman, 1994).

1.8.3.Asit Fosfataz (ACP)

Asit fosfotaz ilerlemiş prostat karsinomasında tümör belirleyicisi olarak 1938 yılında önerilmiştir. Asit fosfotaz normalde en çok prostat bezinde ve bu benzin salgısında bulunmakla beraber kemik, böbrek, karaciğer, dalak ve barsakta da daha az konsantrasyonda bulunan bir enzim grubudur (Aras ve Erşen, 1988; Alican, 1993).

Serumda asit fosfotaz tayini, prostat karsinomasını belirlemek ve izlemek amacıyla prostatik asit fosfataz enzimine yöneltilmiştir. Bu önemli hastalık günümüzde erkeklerde kanser ölümlerinin en çok görülen ikinci sebebini oluşturmaktadır. Serum asit fosfataz orjinini eritrositler, lökositler, trombositler, lizozomlar ve prostat bezinden alır. Kemik hastalıkları, lipoidazlarda, trombosit ve eritrosit hastalıkları ile trombositlerden meydana gelen tıkanmalardaki gibi değişik patolojik rahatsızlıklarda serum asit fosfataz değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir(Tietz, 1986; Özer, et. al., 1987; Aras ve Erşen, 1988).

Prostatik asit fosfotaz normalde serumda gösterilemeyebilir. Genellikle serumda ölçüldüğü söylenen aktivite, trombositlere aittir. Kemiğe metastas yapmış vakaların % 80'inde, pelvisi geçmiş fakat uzak metastas yapmamış vakaların % 25 inde artmış asid fosfataz düzeyi görülebilir. Tedavi ile asid fosfataz düzeyleri arasında iyi bir korelasyon gözlenmiştir(Ruacan, 1978 ; Aras ve Erşen, 1988).

Total asit fosfataz aktivitesinde hafif veya orta derecede yükselmeler paget hastalığında, iskelet kemiklerinin bozukluğu ile beraber olan

hiperparatiroidizm'de, kadın meme kanseri ve kanserin kemiklerde malign yayılmalarında gözlenir. Bu vakalardaki enzim, tartarat tarafından tipik olarak inhibe edilmez. Bundan dolayı bu vakalardaki asit fosfataz enziminin osteoklastlardan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bununla beraber meme kanserli bazı vakalarda tartarat ile inhibe edilen asit fosfotaz yükselmeleri gözlenmiştir. Muhtemelen osteoklastlar, büyümekte olan çocuklarda tartarata dayanıklı asit fosfataz artışının kaynağını oluşturur. Nonprostatik asit fosfataz konsantrasyonunun artışı; "Gaucher ve Nieman-Pick" hastalıklarında, miyelositik lösemide ve diğer bazı hematolojik bozukluklarda görülmüştür (Tietz, 1986; Aras ve Erşen, 1988).

1.8.4. Alkalen Fosfataz (ALP)

Bu enzim vücudun hemen bütün dokularında, özellikle hücre zarında, barsak epitelyumunda, böbrek tübüllerinde ve kemikte bulunur (Tietz, 1986 ; Özer, et al., 1987).

Alkalen Fosfataz izoenzimleri optimum aktivitelerini invitro olarak yaklaşık pH 10'da gösterirler. Fakat gözlenen bu optimim pH, izoenzimlerin etkilendiği substratın özellikleri ve konsantrasyonu, tamponun tipi, mevcut fosfat akseptörleri ve bir dereceye kadar da enzimlerin tabiatı ile değişir Alkalen fosfataz önemli derecede doku içi ve doku arası oluşum farkları göstermesine rağmen herhangi bir serum numunesinde iki veya üç şekilden fazla nadiren bulunabilir. Kemiklerdeki malign hastalıklarda serum alkalen fosfataz düzeyinde yükselme görülür. Ayrıca renal karsinom vakalarının % 90'ında idrar alkalen fosfatazının arttığı gözlenmiştir. Neoplastik kemik hastalıklarından osteosarkom, metastatik neoplazma ve paget hastalığında

serum alkale fosfataz seviyesinde yükselme görülür (Tietz, 1986; Aras ve Erşen, 1988 ; Murray, et.al., 1993).

1.8.5. Total Protein ve Albümin

Serum proteinlerinin klinik bakımdan büyük önemi vardır. Bunların incelenmesi bize protein metabolizmasını yansıtmaz. Bu amaç için protein yıkım ürünlerinin idrarla birkaç defa araştırılmasına, protein dengesinin ortaya konulmasına, işaretlenmiş protein ve aminoasitlerle yapılan testlere gerek vardır. Ancak serum proteinlerindeki miktar değişikliklerinin bilinmesi birkaç hastalığın ayırıcı tanısına yardımcı olur. Serum proteinlerinin patolojik sapmaları başlıca iki faktörden doğar. Bunlar su metabolizmasında bir bozukluk, hidrasyon veya dehidrasyon yani serum proteinlerinin çoğalması veya azalmasıdır (Aras ve Erşen, 1988 , Yöntem, 1989)

Serum proteinlerinin azalması olan hipoproteineminin sebepleri arasında şunlar sayılabilir;

Kötü beslenme, diyare, barsak fistülü, pernisiyöz anemi, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, hipertiroidizm, kalp yetmezliği, gebelik toksemileri, protein kaybı, kronik zehirlenme gibi (Kazangil, 1980 ; Yenson, 1986; Aras ve Erşen, 1988 ; Yöntem, 1989).

Serum proteinlerinin artması olan hiperproteinemi sebepleri ise; dehidratasyon (yeterli derece sıvı almamak, diyare, kusma, addison hastalığı), retikulo endotelial sistem bozuklukları, kronik enfeksiyonlar (tüberküloz ve romatizma) dır (Yenson, 1988; Aras ve Erşen, 1988; Yöntem, 1989).

Albümin ise insan kanı içerisinde bulunan % 7-8 oranındaki proteinin yarısından fazlasını oluşturur. Albüminlerin kan serumu içerisindeki oranı % 55 kadardır. Dehidratasyon, şok, hemokonsantrasyon ve intravenöz olarak konsantre albüminin aşırı miktarlarının uygulanması durumlarında serum albümin seviyesinde yükselme gözlenir. Yetersiz beslenme, neoplastik hastalık, akut veya kronik glomerulonefrit, nefroz, akut veya kronik hepatik yetmezlik ve lösemide ise serum albümin seviyesinde azalma görülür (Bingöl, 1983; Murray, et.al., 1993).



2. MATERİYAL VE METOD

2.1. Materyal

Bu çalışma kömür ocaklarında çalışan işçilerin sağlık durumları hakkında bir araştırma yapmak gayesi ile Kütahya/Tunçbilek-Ömerler yeraltı kömür ocaklarında çalışan işçilerden alınan kan örnekleriyle gerçekleştirilmiştir. Aynı yaş grubuna uygun, sigara ve alkol kullanmayan kişiler kontrol grubu olarak seçilmiştir.

2.1.1. Kontrol grubu

Bu grup hiç bir şikayeti ve klinik bulgusu olmayan, sigara ve alkol kullanmayan, ortalama yaşları $\bar{x} = 36,52 \pm 5.09$ olup pasif çalışır durumda olan 36 sağlıklı kişiden oluşmuştur.

2.1.2. İşçi grubu

Kütahya/Tunçbilek-Ömerler yeraltı kömür ocaklarında ortalama olarak 12 yıl çalışmış ($\bar{x} = 12,27 \pm 3,66$), aynı yaş grubuna uygun ($\bar{x} = 36,27 \pm 3,24$) alkol ve sigara kullanmayan 29 işçiden oluşmuştur.

Çalışmaya katılan bütün vakalardan kan numuneleri 12 saatlik açlıktan sonra, disposable enjektörlerle staz meydana getirmeden, hemoliz oluşturmada, kübital venden bir girişte 10 cc olarak alındı. Alınan kan numuneleri deiyonize tüplere, tüp cidarından yavaş yavaş boşaltılarak tüplerin ağızları parafilm ile kapatıldı. Numuneler pıhtılaştıktan sonra hemoliz olmamasına özen gösterilerek 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifügasyondan sonra tüplerin üst kısmında kalan serum steril ve kuru bir enjektörle çekilerek deiyonize tüplere aktarılıp,

ağızları parafilm ile kapatıldı. Analizler hemen yapılamayacağından dolayı serumlar-20°C'de deep-freez'de saklandı(Şekeroğlu,1993; Yöntem, 1993).

Parametrelerimizin deneysel çalışmalarının yapılabilmesi için Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya ve Nükleer Biyokimya Laboratuvarlarına serumlarımız buz kalıpları içinde görüldü.

2.1.3 Kullanılan cihaz ve malzemeler

1. Santrifüj , Medifuge Heraeus, Christ, Almanya
- 2.Gem-Profiler otoanalizör, seri no:1148(Elektro Nükleonics International ENI) ABD
3. Technicon-RAXT otoanalizör, S / N : EXT. 9219104 Technicon-İrlanda
- 4: Gama Counter (Gmbyt-cr)
5. Termostatlı su banyosu (Benmari) : Nüve, Türk malı
6. Etüv , Nüve, E.N. 500, T.S. 500, Türk malı
7. Karıştırıcı (Nüvemiks) : Nüve, Türk malı
8. Ayarlanabilir otomatik pipetler, Oxford, İrlanda
9. Deiyonize deney tüpü(% 20'lik HNO₃ solüsyonu içinde bir gece bekletiler tüpler bir kaç sefer distile ve deiyonize sudan geçirilip 80° C'de etüvde kurutuldu).
10. 0,3-0,8 m'lik Dispensör, Oxford, İrlanda
11. Deep-Freeze, Uğur, Türk malı

12. Muhtelif ebatlarda cam ve polypropylene tüpler,
Teknik cam, TM

13. 10 cc'lik disposable enjektör, Almanya

14. Nitrik asit (HNO_3) : E. Merk, Dormstadt, Almanya

15. Etil alkol ($\text{C}_2\text{H}_5 - \text{OH}$) , Birpa Lmtd. Şti. Türk
malı

2.2 Metod

Araştırmaya katılan bütün kişiler için Ek-1'de örneği çıkarılmış olan araştırma anket formu doldurulup ve bu testler yapıldıkça da sonuçlar forma işlendi.

CEA ve AFP analizleri RIA metodu ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Nükleer Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi.

Radyoimmunassey (RIA) : Bazı maddelerin (özellikle hormonlar) en küçük konsantrasyonlarını ölçmek için Radyoimmunassey denilen özel bir metod kullanılır. Hem antijen - antikor birleşmesinden hem de radyoizotoplarla işaretlenmiş maddelerden yararlanılarak çalışıldığı için bu isim verilmiştir. Oldukça hassas bir metod olan bu deney, son zamanlarda yapılan araştırmaların ağırlığını teşkil etmektedir.

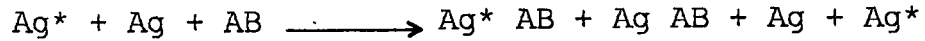
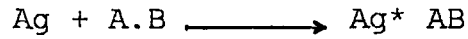
Bu metodla tayin için önce tayin edilecek madde ile bağlanma özelliği gösteren bir madde (genellikle antikor) bulunur ve deneme için 3 çeşit materyal hazırlanır.

1. Ölçüm yapılacak biyolojik materyel (Antijen)

2. Antikor

3. Aranan maddenin konsantrasyonuna uygun radyoaktif izotopla işaretli antijen (sıcak antijen Ag*)

Burada , biyolojik materyaldeki aranan maddeyle standarttaki işaretli maddenin yarışmalı bir bağlanma yapabilmesi için antikor miktarının az olmasına dikkat edilmelidir.

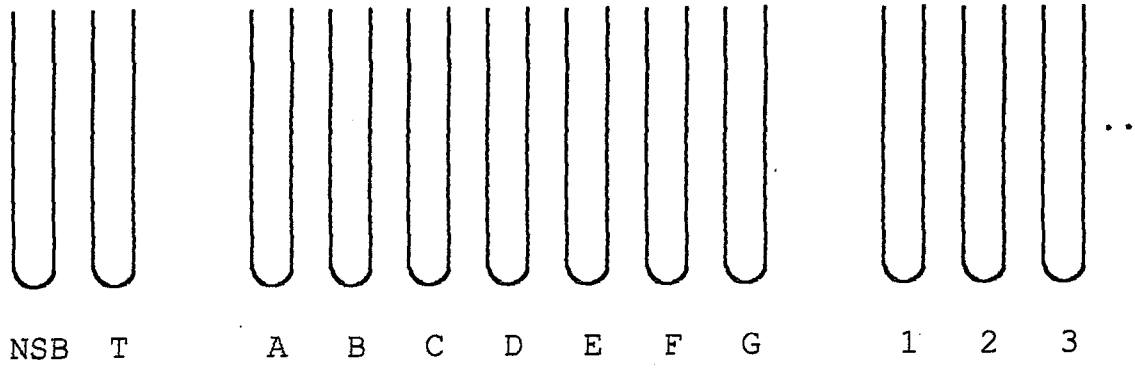


Yarışmalı bir bağlanma temin edilirse işaretli sıcak antijen ve işaretli (biyolojik materyalden) soğuk antijen bağlanma miktarları kütlelerin etkisi kanununa göre konsantrasyonlarıyla doğru orantılı olacaktır. Bundan sonra antijen-antikor kompleksi ayrılarak radyasyon sayaçlarıyla (Gama sayacı) ölçülür. Sonra konsantrasyonu bilinen işaretli antijenle, yapılmış deney (standart deney) mukayese edilerek veya daha önce hazırlanmış grafiklerle değerlendirilir. Son zamanlarda piyasaya sürülmüş "coated tüp"lerde antikor tüpün cidarına bağlanmıştır. Bağlanmayan serbest sıcak antijen tüpten uzaklaştırılır ve bağlı kalan kompleks sıcak antijenin radyasyonu ölçülür (Yeğin, 1985; Gülbaba ve Gülbaba, 1989; Palmer 1994).

2.2.1 Karsino Embriyonik Antijen (CEA) tayini

DPC firmasına ait Double Antibody CEA prosedürüne uygun olarak maternal serum CEA miktarının belirlenmesinde, aşağıdaki yollar izlenmiştir.

1-12x75 mm boyutlarındaki polypropylene tüpler, T (total sayım) NSB (nonspesifik bağlanma), standartlar ve numune serumları olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.



(Kalibratörler)

Numuneler

(65 adet çalışan ve kontrol grubuna ait serumlar.)

2- Kalibratörler (standart)

ng / ml

A	0
B	1,5
C	3,0
D	6,0
E	15,0
F	30,0
G	100,0

3.Yedi adet standart tüplerinin herbirine, 200 µl standartlar dağıtılmıştır.

NSB tüpüne yalnız 200 µl A kalibratöründen (sıfır kalibratörü), total tüpe 200 µl radyoaktif I¹²⁵ (Tracer) pipetlenmiştir.

Diğer örnek tüplerine vakamıza ait serumların herbirinden 200 er µl pipetlenmiştir.

4- Bütün tüplere 100 µl CEA Antiserumundan (mavi renkli) dikkatlice pipetlenmiştir.

5 - 2 saat 37° C'de su banyosunda inkübe edilmiştir.

6 - İnkübasyondan sonra bütün tüplere 100 µl radyoaktif I¹²⁵, (tracer)den ilave edilmiştir.

7- Tekrar 37°C' de 2 saat su banyosunda inkübe edilmiştir.

8 - İnkübasyon sonrası, presipitant solusyonundan 1'er ml total tüp hariç bütün tüplere konup vortex ile karıştırılmıştır.

9- 30 dakika oda ısısında inkübe edilmiştir.

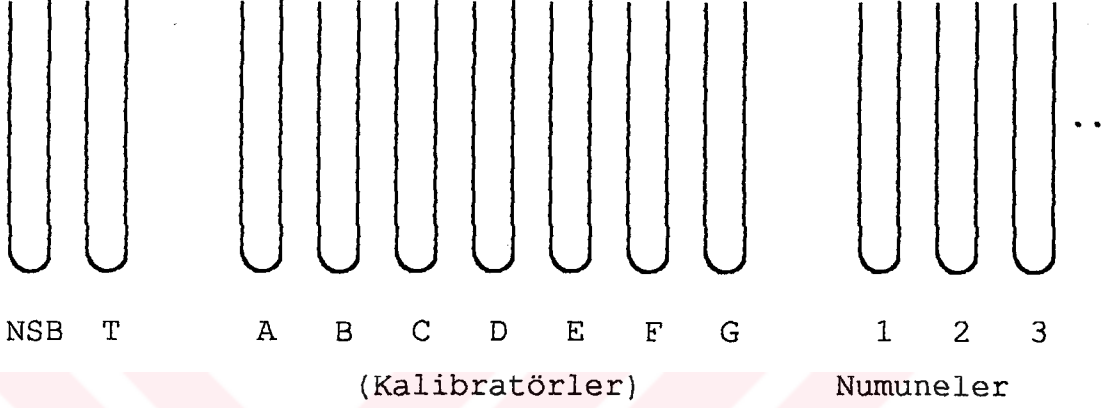
10- 15 dakika 3000xg devirde santrifüj edilmiştir.

11- Santrifüj işleminden sonra, sünger sporlarda (rak) bulunan tüplerin içindeki supernatant hassas bir şekilde aspire edilerek kurutma kağıtları üzerinde 10 dk. bekletilmiştir.

12- Tüpler kuruduktan sonra, Gamma sayacında her tüp 1 dakika okundu. Sonuçlar ng/ml cinsinden kayıt edilmiştir.

2.2.2. Alfa-fetoprotein (AFP) tayini

DPC firmasına ait Double Antibody AFP prosedürüne uygun olarak maternal serum AFP miktarının belirlenmesinde aşağıdaki yollar izlenmiştir.



(65 adet çalışan ve kontrol grubuna ait serumlar.)

1-12x75 mm boyutlarındaki polypropylene tüpler, T (total sayım), NSB (Nonspecifik bağlanma), standartlar ve numune serumlar olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır.

Kalibratörler	IU/ml	ng/ml
A	0	0
B	3	3,6
C	10	12,1
D	25	30,3
E	50	60,5
F	150	182,0
G	300	365

2- Yedi adet standart tüplerin herbirine uyacak şekilde, 100µl standartlar dağıtılmıştır.

NSB tüpüne yalnız 100 µl A kalibratöründen (sıfır kalibratör) total tüpe 100 µl radyoaktif I¹²⁵ (tracer) den konulmuştur.

Diğer örnek tüplerine de aynı miktarlarda (100 µl) numune serumları dağıtılmıştır.

3- Standartların ve örnek serumların üzerine, 100 µl radyoaktif I¹²⁵ ilave edilip vorteksde karıştırılmıştır.

4- 100 µl AFP antiserumundan, NSB ve T tüpü hariç bütün tüplere konup, vorteksde karıştırılmıştır.

5- 3 saat oda ısısında inkübe edilmiştir.

6- 1,0 µl soğuk precipitasyon solusyonundan bütün tüplere ilave edilmiş ve karıştırılmıştır.

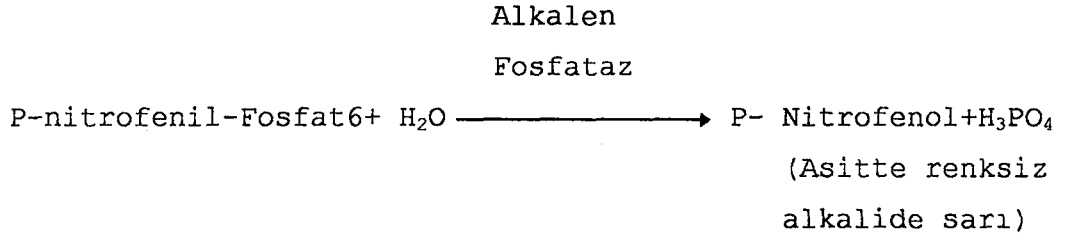
7- 3000xg devirde 15 dakika santrifüj edilmiştir.

8- Sünger sporlarda bulunan tüplerin içindeki supernatant hassas bir şekilde aspire edilerek kurutma kağıtları üzerinde 10 dakika bekletilmiştir.

Tüpler kuruduktan sonra, Gama sayacından her tüp 1 dakika süre ile okundu. Sonuçlar IU/ml cinsinden kayıt edilmiştir.

2.2.3. Alkalen Fosfataz (ALP) tayini

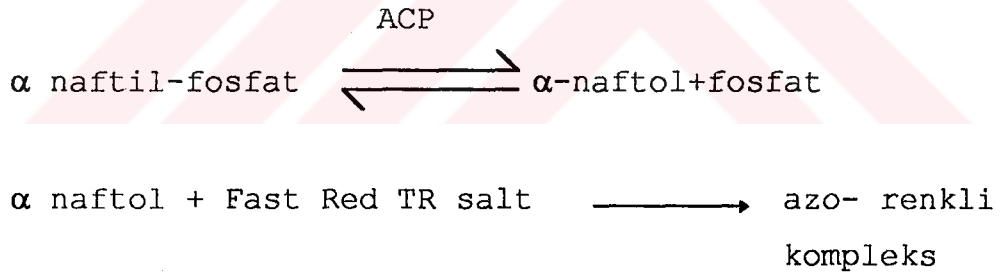
Alkalen Fosfataz tayini Biotrol Alkalen Fosfataz kiti kullanılarak enzimatik metod ile S.Ü.Tıp. Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Rutin Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Tayin prensibi aşağıdaki reaksiyona dayanır.



P- Nitrofenol fosfatın alkalen solusyonunda sarı renk vermesi esasına dayanan bu metodla 405 nm dalga boyunda Gem-Profiller otoanülizöründe, sonuçlar U/L şeklinde tespit edilmiştir.

2.2.4. Asit Fosfataz (ACP) tayini

Bu çalışma Biotrol firmasına ait Pac Monoreaktifi kullanılarak enzimatik metodu ile S.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Rutin biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Tayin prensibi aşağıdaki reaksiyondaki gibidir.

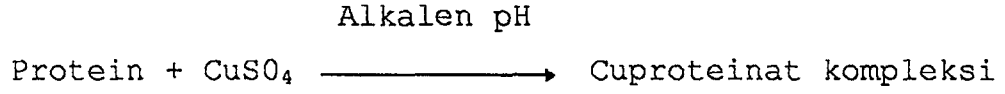


Serumda bulunan asit fosfotaz α naftil-fosfata etki edip reaksiyona girerek α -naftol ve fosfat ürünlerine dönüştürülür. α naftol ile Fast Red TR salt reaksiyona girer ve azo-renkli bir kompleks oluşturur. Renk şiddeti 405 nm dalga boyunda Technicon marka otoanalizörde gerçekleştirilmiştir.

2.2.5. Total Protein tayini

Biotrol firmasının Total Protein kiti kullanılarak biüret reaksiyonuna göre S.Ü. Tıp. Fak. Biyokimya Anabilim

Dalı Rutin biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Tayin prensibi aşağıdaki reaksiyona dayanır.



Serumdaki proteinlerin bazik ortamda bakır iyonları ile renkli bir kompleks (mavi-mor) meydana getirmesi esasına dayanan bu metotta ölçümler 550 nm dalga boyunda Technicon cihazında gerçekleştirilmiştir.

2.2.6. Albümin tayini

Biotrol firmasının Albümin kiti kullanılarak S.Ü.Tıp. Fak. Biyokimya Anabilim dalı Rutin biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Tayin prensibi aşağıdaki reaksiyondaki gibidir.



pH 4,2'de serumdaki albüminle bromkresol yeşili reaksiyona girerek yeşil renkli kompleks ürünün 630 nm'de Technicon cihazında analiz gerçekleştirilmiştir.

2.3. İstatistik Analizler

Sonuçların istatistik olarak değerlendirilmesinde aşağıdaki formüllerden yararlanıldı (Düzgüneş vd., 1983; Şekeroğlu'ndan, 1993; Yöntem, 1993).

Aritmetik ortalama: \bar{x}

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$$

Standart sapma: Ss (SD)

$$Ss = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}{N-1}} \quad \text{veya} \quad Ss = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N-1}}$$

Standart hata: Sh

$$Sh = \frac{Ss}{\sqrt{N}}$$

Farkın standart hatası: Ssd

$$Ssd = \sqrt{(Sh_1)^2 + (Sh_2)^2}$$

"t" değeri:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{Ssd}$$

\sum :Toplama işareti

N :Analiz sayısı (Vaka sayısı)

\bar{x} :Ortalamaya girecek sonuçların her biri

$\sum x$:Ortalamaya girecek sonuçların toplamı

$\sum x^2$:Sonuçların karelerinin toplamı

$(\sum x)^2$:Sonuçların toplamlarının karesi

\bar{x}_1 :Araştırmaya alınan birinci grubun ortalaması

\bar{x}_2 :Araştırmaya alınan ikinci grubun ortalaması

Sh₁ :Birinci grubun standart hatası

Sh_2 : İkinci grubun standart hatası

$(N_1 + N_2) - 2$: Serbestlik derecesi

"t" : Kritik oran:

P : Probabilite (Önemlilik derecesi) diye adlandırılır.

"t" değerleri hesaplandıktan sonra önemlilik derecesi (P), t cetvelinden bulundu.

Korelasyon katsayısının hesaplanması

$$r(x, y) = \frac{\sum \sum xy - \frac{\sum x \sum y}{N}}{\left[\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N} \right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{N} \right) \right]^{\frac{1}{2}}}$$

Bu katsayının önemlilik derecesi için de şu formüller kullanıldı:

$$Sr = \pm \sqrt{\frac{1-r^2}{N-2}} \quad , \quad t = \frac{r}{Ss} \quad \text{veya} \quad t = \frac{r}{\sqrt{\frac{(1-r)^2}{(N-2)}}}$$

r : Korelasyon sayısı

Sr : Korelasyon katsayısının standart hatası

t : kritik oran (korelasyon katsayısı için) :

$$b = \frac{\sum \sum xy - \frac{\sum x \sum y}{N}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}$$

$a = \bar{y} - b\bar{x} \Rightarrow y = a + bx$ (regresyon doğrusunu veren denklem)

b : regresyon katsayısı



3. SONUÇLAR

Yeraltı kömür ocaklarında ortalama 12 yıl ($\bar{x}=12,27 \mp 3,66$) çalışıp yaşları 36-45 arasında ($\bar{x}=36,27 \mp 3,24$), alkol ve sigara kullanmayan 29 işçi ile yine aynı yaş grubuna uygun ($\bar{x}=36.52 \mp 5,09$) hayatında hiç sigara ve alkol kullanmamış pasif büro memuru olarak çalışan 36 erkek deneğe ait sonuçlar araştırmamızda istatistiki olarak değerlendirilmiştir. Her iki grupta da Karsino Embriyonik Antijen (CEA), Alfa-fetoprotein (AFP), Alkalen Fosfataz (ALP), Asit Fosfataz (ACP), Total Protein (PRT) ve Albümin (ALB) parametrelerinin tayinleri yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda analiz edilen biyokimyasal parametreler, kontrol grup ve işçi grup olarak mukayese edilmiştir. Bütün parametrelerin karşılaştırılması istatistiki olarak t testi ile yorumlanmıştır. Her iki gruba ait istatistiki sonuçlar çizelge 3.1'de toplu halde verilmiştir. Çalışmamıza ait toplu sonuçlar Ek.2 ve Ek.3'de görülmektedir.

Çizelge 3.1. Yeraltı kömür ocağında çalışan işçilerle kontrol grubuna ait bulguların t testi sonuçları p önemlilik dereceleri

Para metr e ler	Birim	KONTROL GRUBU (n=36)		İŞÇİ GRUBU (n=29)		t	p
		$\bar{x} \mp SD$	Sh	$\bar{x} \mp SD$	Sh		
CEA	ng/ml	1.66 \mp 1.5	0.25	2.71 \mp 1.22	0.23	3	<0.005
AFP	IU/l	2.026 \mp 1.12	0.19	2.68 \mp 2.08	0.39	1.63	>0.1
ALP	U/l	94.5 \mp 19.7	3.28	120.24 \mp 29.54	5.49	4.24	<0.0001
ACP	U/l	2.96 \mp 1.48	0.25	3.275 \mp 0.84	0.16	1.02	>0.2
PRT	g/dl	7.88 \mp 0.54	0.09	7.58 \mp 0.55	0.10	2.307	<0.025
ALB	g/dl	5.05 \mp 0.54	0.09	5.28 \mp 0.44	0.08	1.643	>0.1

Çizelge 3.1.'den de görüldüğü gibi kontrol grubunda Karsino Embriyonik Antijen(CEA) 1.66 ± 1.5 ng/ml, Alfa-fetoprotein (AFP) 2.026 ± 1.2 IU/ l, Alkalen Fosfataz (ALP) 94.5 ± 19.7 U/l, Asit fosfotaz (ACP) 2.96 ± 1.48 U/l, Total Protein (PRT) 7.88 ± 0.54 g/dl, Albümin (ALB) 5.05 ± 0.54 g/dl olarak bulunurken kömür ocağında çalışan işçilerin bulunduğu deneme grubunda CEA 2.71 ± 1.22 ng/ml, AFP 2.68 ± 2.08 IU/ l, Alkalen fosfataz 120.24 ± 29.54 U/l, Asit fosfataz 3.275 ± 0.85 U/l, Total protein 7.58 ± 0.55 g/dl, Albümin 5.28 ± 0.44 g/dl bulunmuştur.

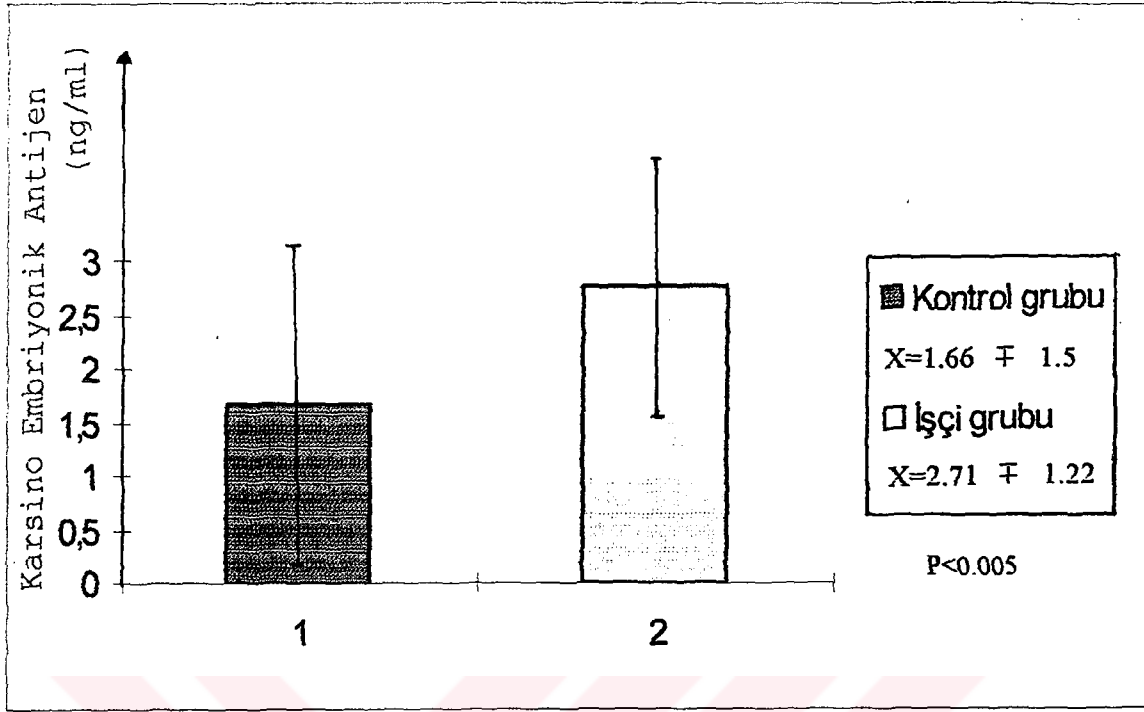
Yine çizelge 3.1.'den görüldüğü gibi kömür ocağında çalışan işçilere ait CEA ($P < 0.005$), Alkalen fosfataz ($P < 0.0001$) seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiki yönden önemli oranda yüksek bulunmuşken, Total protein değerleri ($P < 0.025$) düşük bulunarak istatistiki yönden önemlilik arz etmiştir. Alfa-fetoprotein (AFP) ($P > 0.1$), Asit fosfataz ($P > 0.2$) ve Albümin ($P > 0.1$) parametrelerinde ise kontrol grubuna göre bir yükseklik olmasına rağmen istatistiki yönden bir önemlilik tesbit edilememiştir.

Kömür ocağında çalışan grupta yapmış olduğumuz analizlerin bazılarının istatistiki yönden önemli olmasının nedeninin yaşla bir ilgisinin olup olmadığını araştırma amacı ile işçi grubu yaşa göre ikiye ayrılarak yeniden değerlendirilmiş ve korelasyon hesaplamalarımızda önceki yapmış olduğumuz hesaplamalardan, istatistiki yönden bir farklılık görülmemiştir. Çizelge 3.2.'den de görüldüğü gibi parametrelerimizdeki değişikliğin yaşla bir ilgisinin olmadığı, kömür ocağında çalışma sonunda ocaktaki çalışma şartlarından dolayı olduğu kanaatine varılmıştır.

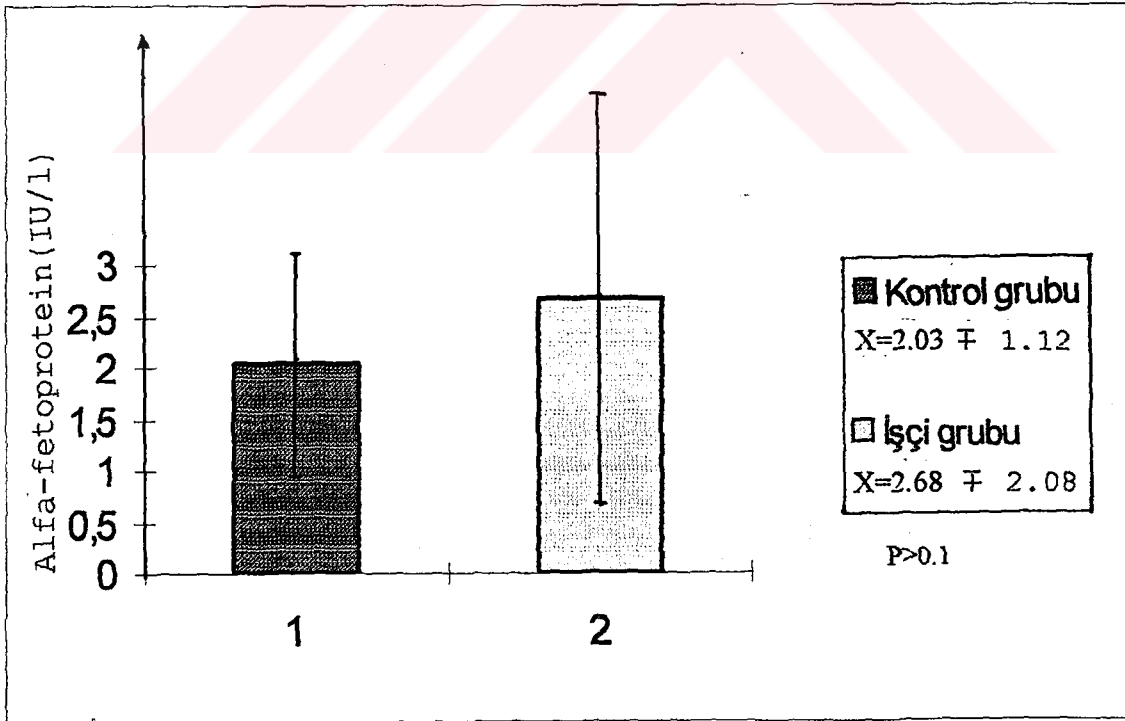
Çizelge 3.2. İşçi grubunda yaşa göre bulguların t testi sonuçları ve p önemlilik dereceleri

Para metre ler	Birim	İŞÇİ GRUBU				t	p
		n=9, Yaş \bar{x} =33		n=20, yaş \bar{x} =38			
		$\bar{x} \pm SD$	Sh	$\bar{x} \pm SD$	Sh		
CEA	ng/ml	2.98 \pm 1.27	0.42	2.6 \pm 1.8	0.40	0.66	>0.5
AFP	IU/l	3.26 \pm 2.9	0.97	2.42 \pm 1.52	0.34	0.82	>0.4
ALP	U/l	134.9 \pm 34.1	11.37	113.7 \pm 24.6	5.50	1.68	>0.1
ACP	U/l	3.42 \pm 1.12	0.37	3.21 \pm 0.68	0.15	0.525	>0.5
PRT	g/dl	7.88 \pm 0.58	0.19	7.45 \pm 0.47	0.47	1.954	>0.1
ALB	g/dl	5.37 \pm 0.6	0.2	5.15 \pm 0.32	0.32	1.048	>0.2

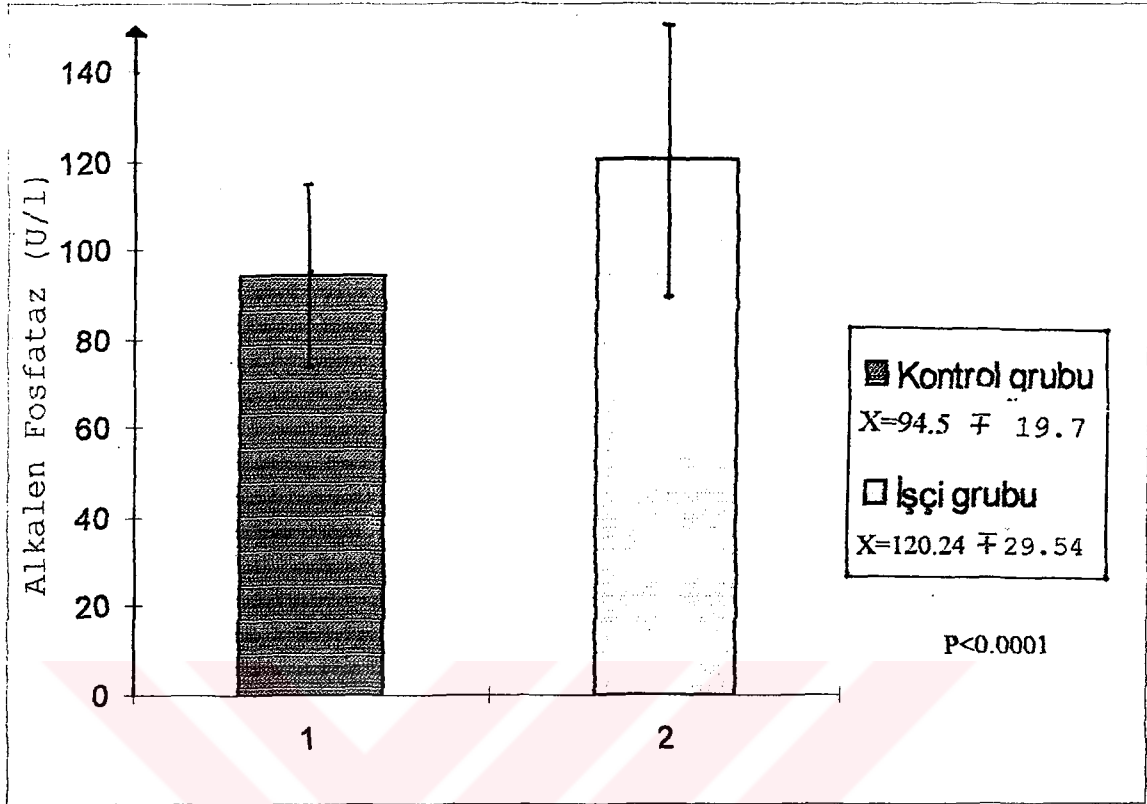
Her iki grubu ait CEA seviyelerini gösteren diyagram Şekil 3.1.'de, AFP seviyelerini gösteren diyagram Şekil 3.2.'de, ALP seviyelerini gösteren diyagram Şekil 3.3.'te, ACP seviyelerini gösteren diyagram Şekil 3.4.'te, PRT seviyelerini gösteren diyagram Şekil 3.5.'te, Albümin seviyelerini gösteren diyagram Şekil 3.6.'da görülmektedir.



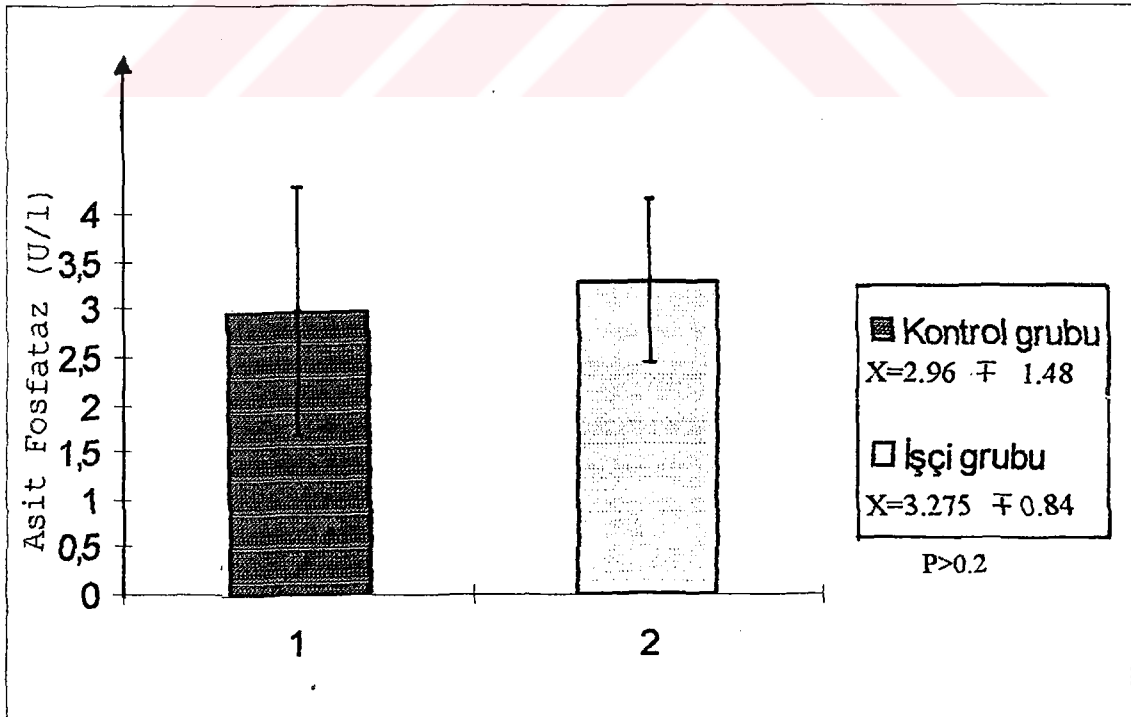
Şekil.3.1.Kontrol ve işçi grubuna ait CEA seviyelerini gösterir diyagram



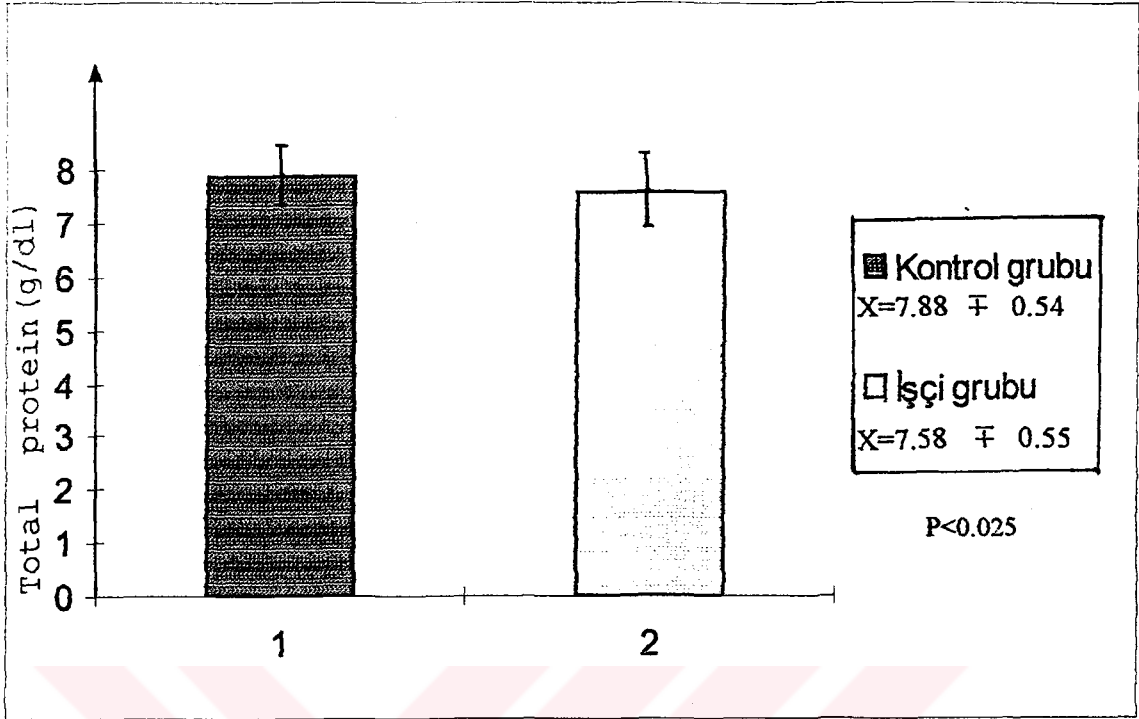
Şekil 3.2. Kontrol ve işçi grubuna ait AFP seviyelerini gösteren diyagram



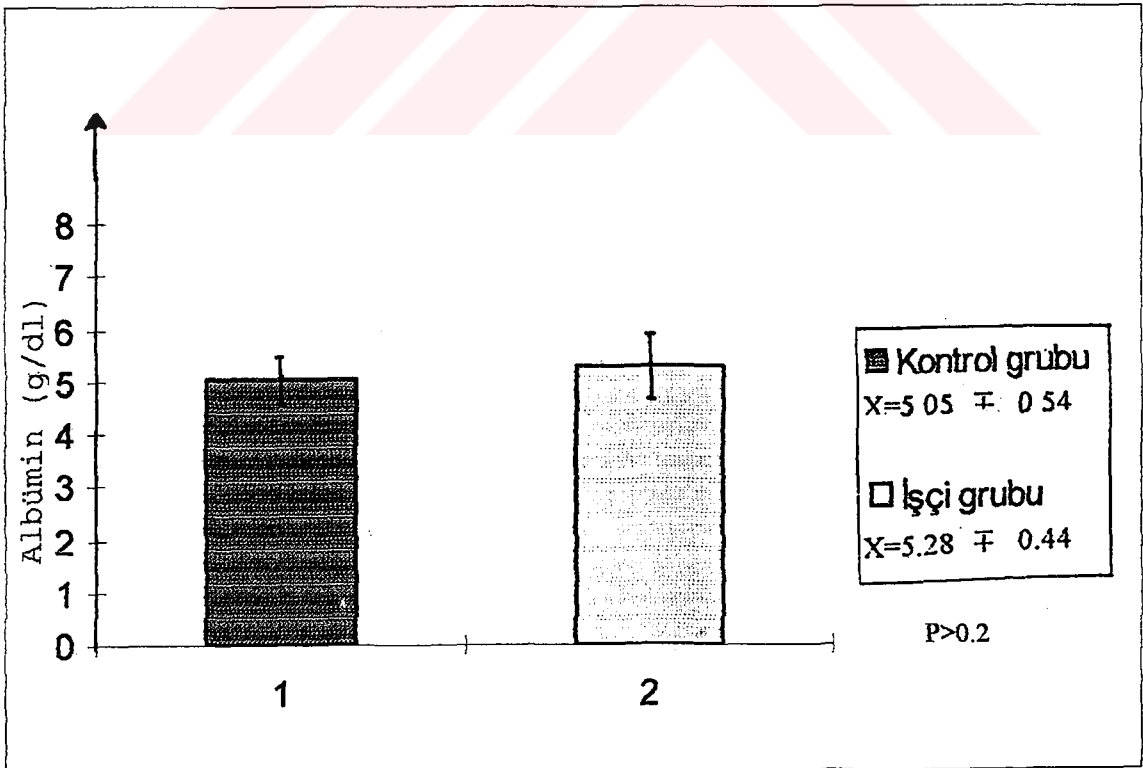
Şekil 3.3. Kontrol ve işçi grubuna ait ALP seviyelerini gösteren diyagram



Şekil 3.4. Kontrol ve işçi grubuna ait ACP seviyelerini gösteren diyagram



Şekil 3.5. Kontrol ve işçi grubuna ait PRT seviyelerini gösteren diyagram



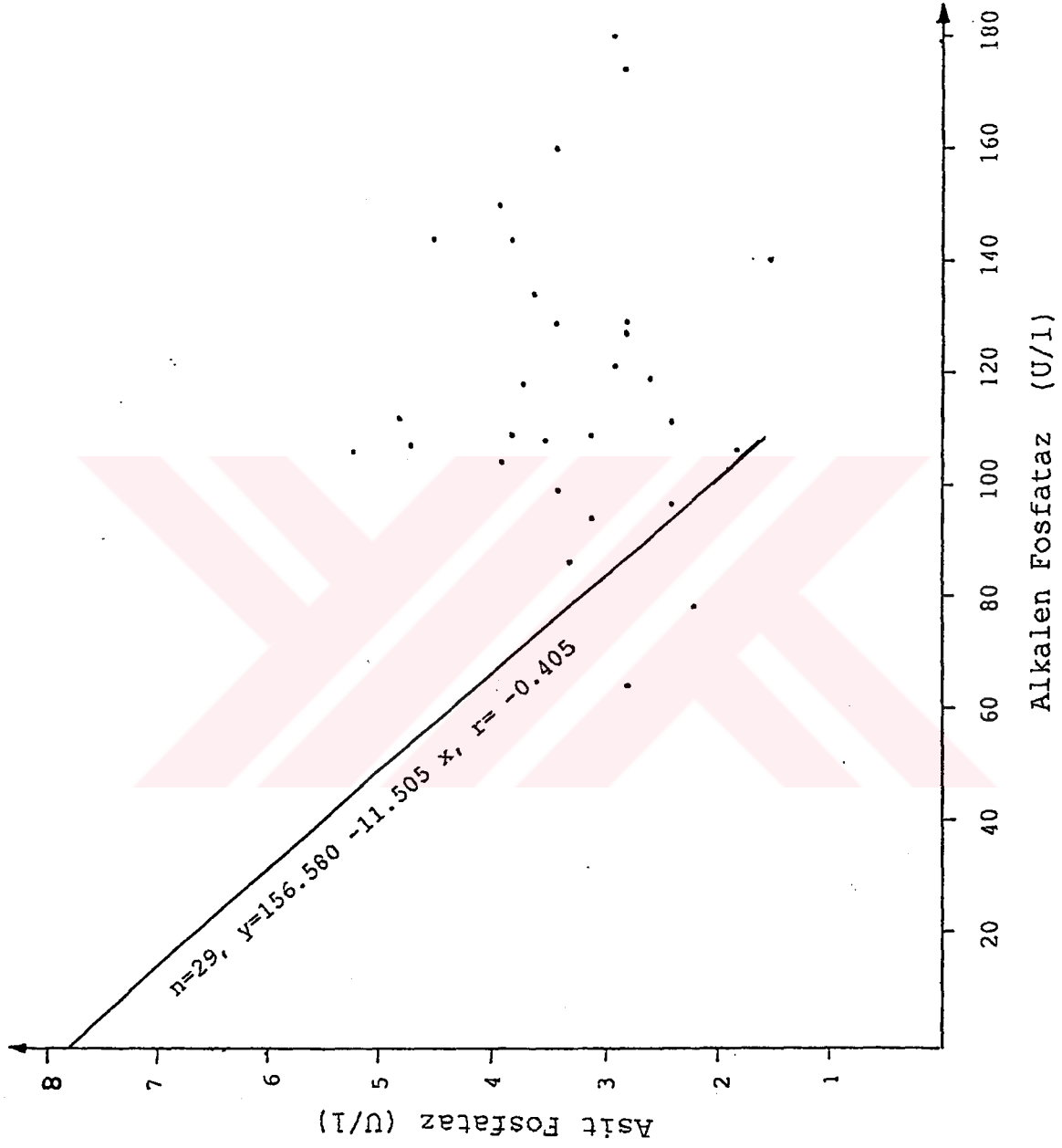
Şekil 3.6. Kontrol ve işçi grubuna ait ALB seviyelerini gösteren diyagram.

İşçi grubunda çizelge 3.3.'de görüldüğü gibi Karsino Embriyonik Antijen, Alfa-feto protein, Alkalen Fosfataz, Asit Fosfataz, Total Protein, Albümin parametrelerinin istatistiki olarak korelasyon hesaplamaları sonucunda ALP-ACP ($P<0.025$) ve ACP-AFP ($P<0.050$) negatif bir korelasyon, PRT-ALP ($P<0.025$), ALB-AFP ($P<0.025$) ise pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.

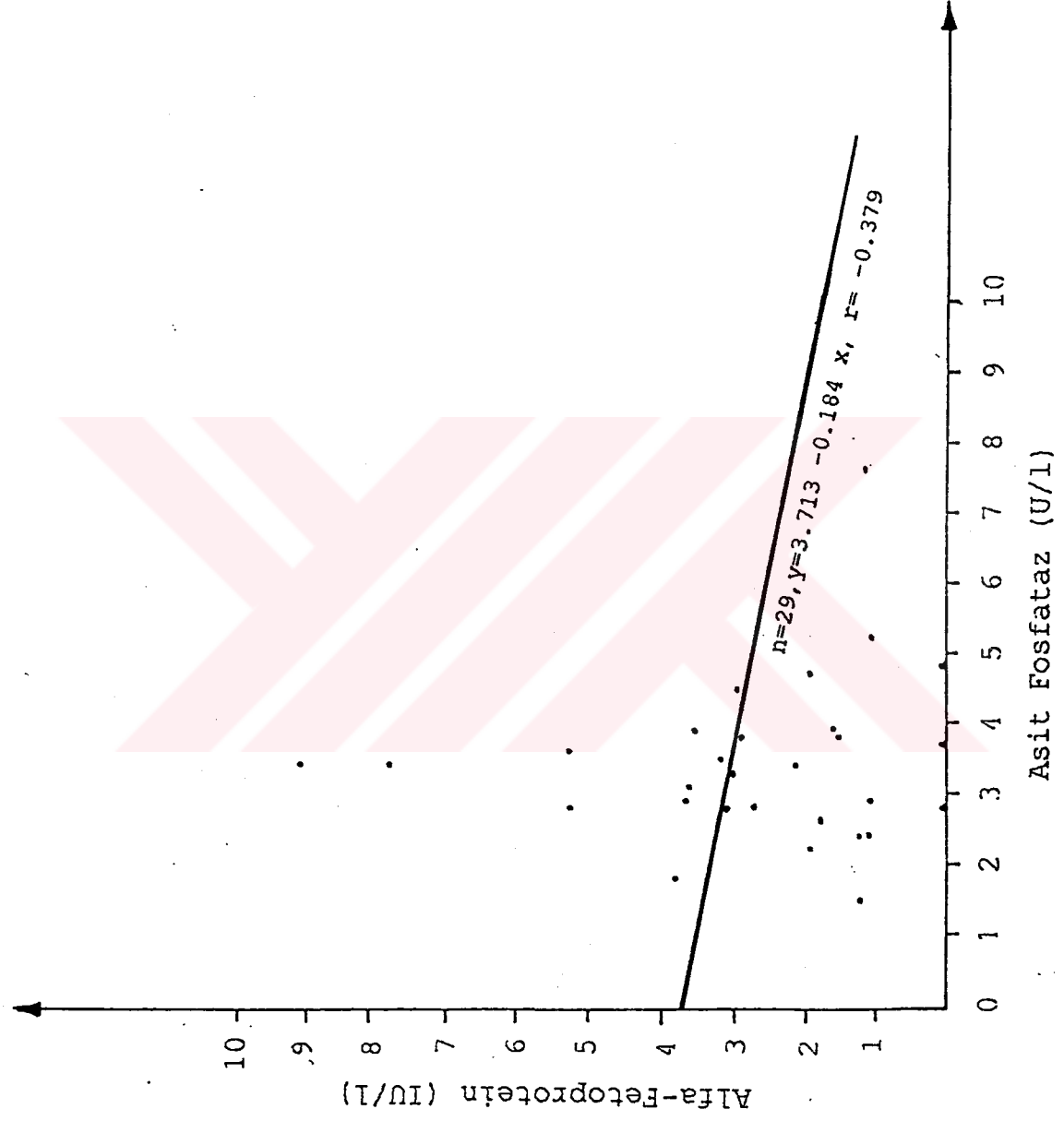
Bahsedilen bu korelasyonlarla ilgili bazı regresyon eğrileri ve serpiştirme diyagramları Şekil 3.7, 3.8, 3.9 ve 3.10'da verilmiştir.

Çizelge 3.3. İşçi grubuna ait parametreler arasındaki korelasyon ve P önemlilik dereceleri

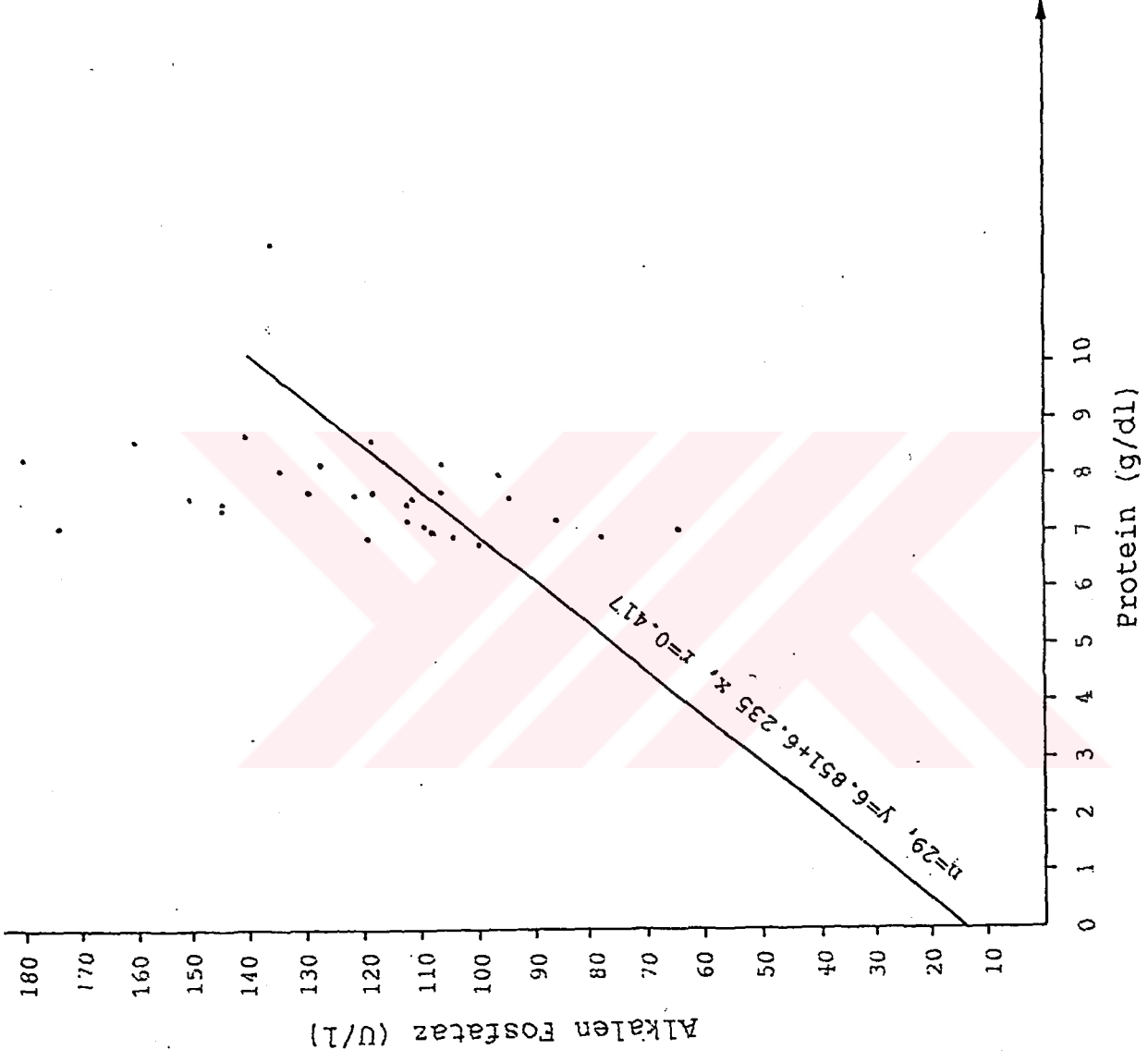
ANALİZİN ADI	r	t	p
CEA-AFP	0.030	0.182	$P>0.500$
CEA-ALP	0.284	1.539	$P>0.100$
CEA-ACP	0.234	1.251	$P>0.200$
CEA-PRT	0.225	1.200	$P>0.200$
CEA-ALB	0.157	0.826	$P>0.400$
AFP-ALP	-0.066	0.334	$P>0.200$
AFP-PRT	0.001	0.033	$P>0.500$
ALP-ACP	-0.405	2.301	$P<0.025$
ALP-ALB	-0.043	0.224	$P>0.500$
ACP-AFP	-0.379	2.128	$P<0.050$
ACP-PRT	-0.209	1.111	$P>0.200$
ACP-ALB	-0.176	0.929	$P>0.400$
PRT-ALP	0.417	2.384	$P<0.025$
PRT-ALB	0.266	1.434	$P>0.100$
ALB-AFP	0.392	2.214	$P<0,025$



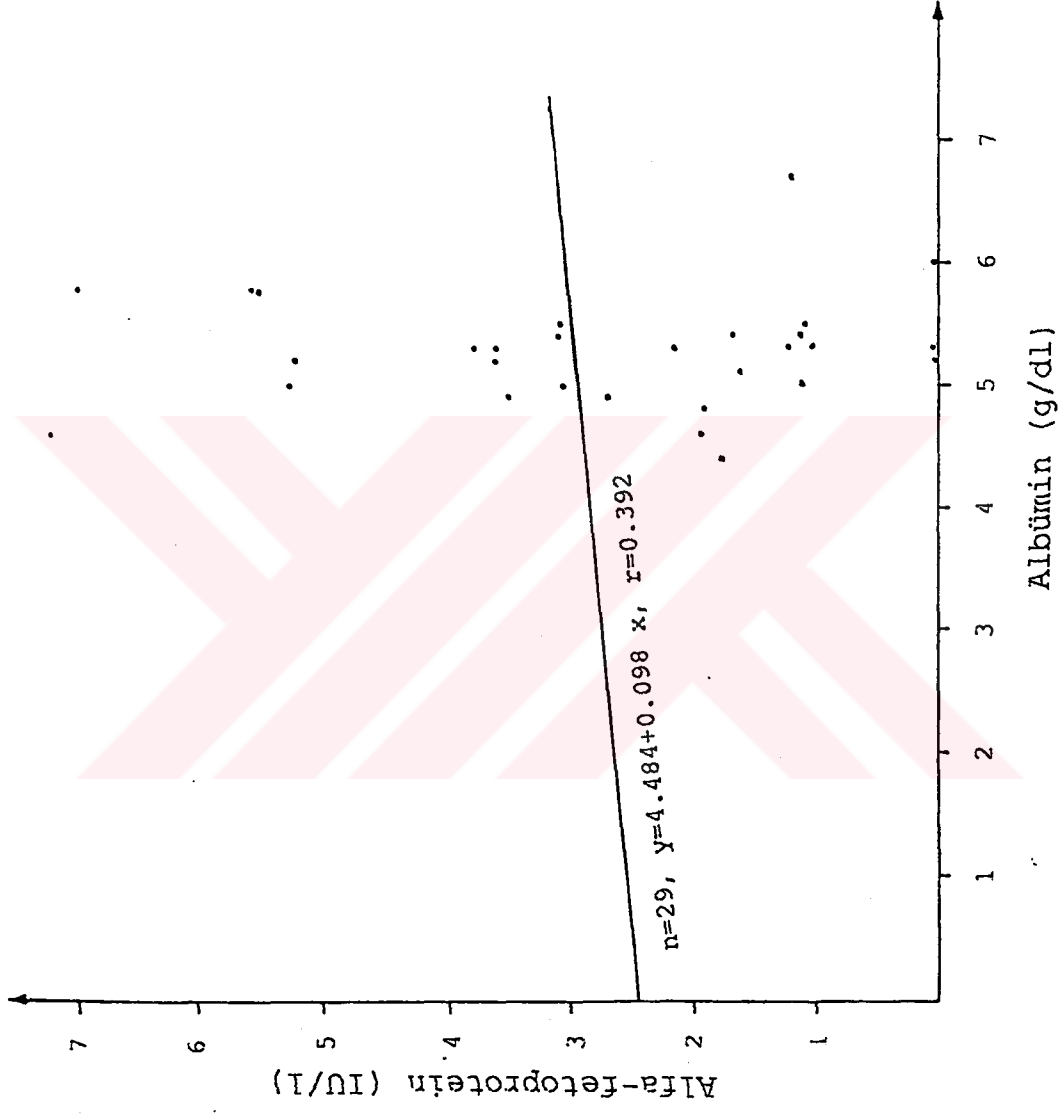
Şekil 3.7. işçi grubunda Alkalen Fosfatazla Asit Fosfataz arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı



Şekil 3.8. İşçi grubunda Asit Fosfatazla Alfa-fetoprotein arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı



Şekil 3.9. İşçi grubunda Total proteinle Alkalen Fosfataz arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı



Şekil 3.10. İşçi grubunda Albüminle Alfa-fetoprotein arasındaki regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı

4. TARTIŞMA

4.1. Metodların Tartışılması

Bu çalışmada kömür ocaklarında bulunan serbest radikaller, radyoaktif elementler, ortamda oluşan tozlar ve çeşitli gazların kanserojen etkilerinin sonucu, tümör belirleyicisi olarak bilinen Karsino Embriyonik Antijen (CEA) Alfa-fetoprotein (AFP), Alkalen Fosfataz (ALP), Asit Fosfataz (ACP) seviyeleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Ayrıca serum Total protein ve Albümin seviyeleri tesbit edilmiştir.

Vakaların seçiminde en az beş yıldan beridir kömür ocağında çalışan ($\bar{x}=12.27\pm 3.66$), sigara ve alkol gibi kötü alışkanlıkları bulunmayan ve herhangi bir şikayeti olmayan kişilerin seçilmesine özen gösterilmiştir. Böylece kömür ocağında çalıştığı halde sağlıklı görünen kişilerde kanserojen maddelerin etkilerini ortaya çıkarmayı planlanmıştır.

Çalışmamızda kullanılan analiz metodlarının prensipleri ve uygulanış teknikleri materyal ve metod bölümünde verilmiştir. Metod seçiminde güvenilir, pratik ve ekonomik olmaları önemli tercih sebepleri olmuştur.

CEA ve AFP düzeyini belirleyen araştırmacıların hemen hepsi bizim tercih ettiğimiz RIA metodunu kullanmışlardır (Buccheri, et.al., 1987; Lombardi, et.al., 1990; Gennart, et.al., 1993; Järsivola, et.al., 1993; Uzman, 1994).

AFP ve CEA ölçümünde RIA metodunun dışında çift yönlü yayılım (ouchterlony), Counter-immunoelektroferoz (CIE), hemaglutinsyon gibi yöntemler kullanılmaktadır. Fakat ouchterlony 3-5 µg/ml, CIE 0.5 µg/ml, hemaglutinasyon 0.003

$\mu\text{g/ml}$ duyarlılıkta, RIA ise bunlardan daha fazla duyarlılık ($0.0001 \mu\text{g/ml}$) gösterdiğinden metod seçiminde RIA tercih edilmiştir (İmir, 1979; Uzman, 1994).

ALP, ACP değerleri enzimatik olarak, Albümin ve Total Protein analizleri ise kolorimetrik metodla belirlenmiştir. Çünkü; bu metodların güvenilir olması, tekrarlanabilmesi, fazla zaman alıcı olmaması rutin çalışmalarda bu metodların kullanılması sayılabilir.

4.2. Bulguların Tartışılması

Çalışmamızda kömür ocağında çalışan grupta kontrol grubuna göre ALP ve CEA sonuçları önemli oranda artarken (ALP= $P<0.0001$, CEA= $P<0.005$) protein düzeylerinde ise istatistiki yönden ($P<0.025$) bir düşme gözlenmiştir. AFP, ACP, ALB değerlerinde ise kontrol grubuna göre bir yükseklik olduğu halde istatistiki yönden bir önemlilik tespit edilememiştir ($P>0.1$).

Yapmış olduğumuz literatür çalışmalarından kömür ocaklarında çalışan işçilerde kanserojen maddelerin etkileri ve tümör belirleyicileri ile ilgili bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Ancak kok fırınlarında çalışan işçilerde CEA, AFP ve insan Karyonik Gonadotropin (hCG) konsantrasyonları ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmıştır(Snit, 1993). Bu çalışmada materyal olarak yüksek konsantrasyonda katrana maruz kalan 30 kok fırını işçisi ile sanayi bölgesinde yaşayan 64 denek ve kirli olmayan bölgede yaşayan 35 kişiden oluşan kontrol grupları meydana getirilmiştir. Araştırmacılar, sonuçta 1. grubun CEA düzeylerinin 2. ve 3. gruptan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu bizim bulgularımız ile uyum

içindedir. Mesleki kanserlerin belirlenmesinde tümör belirleyicilerinin önemli bir yeri olduğu yapılan birçok araştırmada ortaya konmuştur (Buccheri, et.al., 1987,; Lombardi, et.al.,1990; Gennart, et.al., 1993; Järsivola, et.al.,1993; Snit, 1993).

Her ne kadar bizim çalışma grubumuzla bir ilgisi olmasa da 1993'de Belçika'da yapılan bir çalışmada krom, kobalt, nikel ocaklarında, bunların tozlarına maruz kalan işçilerde serum tümör belirleyicilerinden CEA, TPA ile krom, kobalt ve nikelin idrardaki miktarlarının belirlenmesi çalışmasında CEA düzeyleri ile temas süresi arasında bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (Gennart, et.al., 1993).

Kömürdeki serbest radikallerin kömür işçileri üzerine etkileri araştırılmış, kömür tozlarının akciğere yerleşmesinden sonra uzun yıllar biyolojik reaksiyonlar için elverişli olabileceği sonucuna varılmıştır. Serbest radikallerin etkisi ile DNA ve kromozomlarda kırılma ile onkojenlerde aktivasyon meydana geldiği bildirilmektedir (Dalal and Surgen, 1989; Akkuş, 1995).

Bugün, kanser tanısı konmasında ve yapılanan tedavinin olumlu olup olmadığının izlenmesinde, CEA ve AFP düzeylerindeki değişikliklerin önemli olduğu bildirilmektedir(Buccheri, et.al., 1987).

Tümör belirleyicisi olarak bizim çalıştığımız CEA, AFP, ALP, ACP analizlerinin yanında Doku Polipeptip Antijeni (TPA), Karbonhidrat Antijen determinantı 19-9 (CA 19-9), Nöron Spesifik Enolas (NSE), Ferritin, Karbonhidrat, Antijen determinantı 50 (CA 50), Karbonhidrat Antijen determinantı 15-3 (CA 15-3), Kanser Antijen 125 (CA 125),

Tümörle Bağlantılı (TATİ), hCG tetkikleri de önemli yer tutmaktadır (Pinkus, et.al., 1986; Buccheri, et.al., 1987; Panza, et.al., 1988; Berberoğlu, et.al., 1989; Lombardi, et.al., 1990; Gennart, et.al.,1993; Järsivola, et.al.,1993).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada da serum protein ve Albümin değerlerindeki düşmenin kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden ölüm oranını artırdığı bildirilmiştir (Philips, et.al.,1992). Bizim bulgularımız ise bu çalışmadan bir yönüyle farklılık göstermektedir. Çünkü bizim çalışmamızda Total Protein düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki yönden bir düşme gösterirken ($P<0.025$), Albümin değerlerinde ise istatistiki yönden bir önemlilik görülmemiştir. Bunun nedeni olarak bizim çalışmamızdaki deneklerin sigara ve alkol kullanmaması ve iyi beslenmiş olmaları söylenebilir.

5. ÖNERİLER

1. Bu çalışmada kömür ocaklarında bulunan serbest radikaller, radyoaktif maddeler ve zehirli gazların insan sağlığı yönünden zararlı oldukları tespit edilmiştir. Bu sebeple maden ocaklarında çalışanların belirli periyodlarla sağlık taramalarının yapılması tavsiye edilebilir.

2. Kömür ocaklarında çalışan kişiler sağlıklı görünseler bile tümör belirleyici düzeylerinin istatistiki yönden önemli olduğu görülmüştür (ALP $P < 0.0001$, CEA $p < 0.005$). Yine tümör belirleyicilerinden olan AFP ve ALP analiz sonuçlarının da kontrol grubumuza göre biraz yüksek olması dikkatle izlenmelidir.

3. Kanserde latent evrenin uzun sürmesi sonucu, mesleki kanserlerin erken belirlenmesi hayati yönden önem arz etmektedir. Bunun için bizim çalıştığımız belirleyicilere ilaveten daha spesifik olan belirleyicilerin örneğin, ras onkojenin, P 21 proteini, TPA, TATİ, CA 50, CA 15-3, CA 19-9, hCG, NSE, Ferritin analizlerinin yapılmasının yararlı olacağı düşünülebilir.

4. Kömür ocaklarında çalışan grubumuzda, Total protein miktarının kontrol grubuna göre düşük çıkarken, bunun yanında Albümin değerleri ise yüksek çıkmıştır. Bu durumun elektroforetik olarak daha ileri tekniklerle araştırılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

5. Vaka sayısı daha da artırılarak ve kendi içinde (kömür ocağında çalışanlarda) çalışma süresi yönünden kontrol grubu oluşturularak bir çalışma yapılmasının da burada çalışanların sağlığı açısından faydalı olacağı düşünülebilir.

6.AFP, ALP ve ACP aynı zamanda kemik ve karaciğer aktivitesi için de birer belirleyicidirler. Her üç analizimizin de kontrol grubuna göre yüksek çıkması nedeniyle, kömür ocaklarında çalışanların daha ileri tekniklerle kemik ve karaciğerleri yönünden araştırılması uygun olacaktır.



KAYNAKLAR DİZİNİ

- Akbulut, H. ve Yıldırım, İ.S., 1992, Kanser metastazı ve antimetastatik tedavi yaklaşımları, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 12,6,437-443
- Akkuş, İ.,1995, Serbet radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yayınları, 38,1-5, 106-111
- Alican, F., 1993, Kanser, Alfa Matbaacılık, 258 s.
- Aras, K. ve Erşen, G., 1988, Tıbbi biyokimya teorik ve klinik enzimoloji, Ankara Üniversitesi Basımevi, 251 s.
- Bayraktar, M., Bayraktar, Y. and Uygur, M., 1987, Carcino embriyonic antigen in pleural effusions and sera in malignant and benign diseases, Kanser, The Turkish Journ. of Cancer, 17,2,67-71
- Beder, S., 1982, Kömür madeni işçilerinde pnömokonyos oluşumunda anti-proteolitik enzim (AAT) ve immunoglobulinlerin etkisi, Doçentlik Tezi,, Ankara Ün. Tıp Fak.
- Berberoğlu, U., Ceyhan, B., Erçakmak, N. and Sezerdoğdu, V., 1989, The value of new tumor marker CA 15-3 in diagnosis and monitoring of patients with breast cancer, Journal of Islamic Academy of Sciences, 2, 113-117
- Bi, W., Rao, J.Y., Hemstreet, G.P., Fang, P., Asal, N. R., Zang, M., Min, K.W., Ma, Z., Lee, E., Li, G., Hurst, R.E., Bonner, R.B., Wang, Y., Fradet, Y. and Yin, S., Field molecular epidemiology, J.Occup. Med., 35,1, 20-27
- Bingöl, G., 1983, Biyokimya, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., 417 s.
- Buccheri, G.F., Ferrigno, D.Sartoris, A.M., Violante, B., Vola, F. and Curcio, A.,1987, Tumor markers in bronchogenic carcinoma, Cancer, 60, 42-50

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Carson, G.A., San, J.M.R. and Stein, R., 1993, Institute for research on Aging, (Çev. Z.Aydın), The Lancet, 8855, 1251-1254
- Cotran, R.S., Kumar, V. and Robbins, S.L., 1994, Pathologic basis of disease, F.J. Schoen (Ed.), 300-301
- Çobanlı, B. ve Altay, T., 1982, Son 5 yıl içinde kliniğimize yatan pnömokonyoz vak'aları, Tüp. Toraks, 30, 17 s.
- Dalal, N.S., Surgen, M.M., Vollyathan, V., Gree, F.H.Y., Jatam, B. and Wheeler, R., 1989, Detection of reactive free radicals in fresh coal mine dusts and their implication for pulmonary injury, Annals of occupational hygiene, West Virginia Univ., Morgantown, WV, USA.
- Demirkazık, A. ve Karaoğuz, H., 1992, Kanserden korunma, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 12,6,420-428
- Dünya Sağlık Örgütü, 1975, İnsan sağlığı için çevresindeki tehlikeler, (Çev.T.Alan), Sağlık Dergisi, 337, 333-347
- Düzgün, N., 1992, Tümör immünoloji, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 12.6,432-436
- Düzgüneş, O., Kesici, Y. ve Gürbüz, F., 1983, İstatistik Metodları I, Ankara Üniversitesi Ziraat Fak. Yayınları, 361 s.
- Egeland, G.M., Burkhart, G.A., Schnorr, T.M., Hornung, R.W., Fajen, J. and Lee, S.S., 1992, Effects of exposure to carbon disulphide on low density lipoprotein cholesterol concentration and diastolic blood pressure, British Journal of Industrial Medicine, 49, 287-293
- Ekmekçi, A. ve Erbaş, D., 1991, Kanserin moleküler mekanizması, Onkogenler ve büyüme faktörleri, 72 Teksir-Dizgi-Fotokopi-Ofset tesisleri, Ankara, 246 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Erden, M., 1992, Serbest Radikaller, Türk Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 12,3, 201-207
- Fraser, R.G. and Pare, J.A.P., 1978, Diagnosis of diseases of the chest (sec. ed.), Philadelphia, London, Toronto, W.B Saunders Co., 1477p.
- Ganong, W.F., 1995, Tıbbi Fizyoloji, (Çev. A. Doğan), Barış Kitabevi, 717-724
- Gazioğlu, K., 1978, Akciğer hastalıkları, Tek Ofset Matbaası, 904 s.
- Gennart, J.P., Baleux, C., Dumoulin, C.V., Buchet, J.P., Nayer, R.D. and Lauwerys, R., 1993, Increased sister chromatid exchanges and tumor markers in workers exposed to elemental chromium-, cobalt- and nickel-containing dusts, Mutation Research, 299,1, 55-61
- Gökbel, H. ve Uzun, K., 1995, Hava Kirliliğinin Solunum fonksiyonlarına etkileri, Ekoloji Çevre Dergisi, 15,4-5
- Guyton, A.C., 1978, Fizyoloji, (Çev. A. Kazancıgil) Güven Kitabevi, Ankara, 564 s.
- Gülbaba, G. ve Gülbaba, T., 1989, Nükleer laboratuvar tekniği "Radyoimmunoassay", Sendrom, 1,1,43
- Günalp, A., Ayter, Ş., Lüleci, G., Kart, A. ve Sakızlı, M., 1986, Tıbbi Biyoloji, Meteksan Matbaacılık ve Teknik San. Ltd. Şti., 300 s.
- Harris C., Weston, A., Willey, J.C., Trivers, G.E. and Mann, D.L., 1987, Biochemical and molecular epidemiology of human cancer: Indicators of carcinogen exposure, DNA damage and genetic predisposition, Environmental Health Perspectives, 75, 109-119
- Holopainen, E., 1967, Nasal mucous membrane in atrophic rhinitis with reference to symptom free nasal mucosa histology histochemistry and exfoliative cytology, Acta Otolaryngol stock suppl., 224-230

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Hulka, B.S. and Wilcosky, T., 1988, Biological markers in epidemiologic research, Arch. Environ. Health, 83-89
- Hurst, R.E., Jones, P.L., Rao, J.Y. and Hemstreet III, G.P., 1990, Molecular and cellular biological approaches and techniques in the detection of bladder cancer in high-risk groups, Journal of Occup Med., 32.9, 822-828
- İmir, T., 1979, AFP ayırımı ve çeşitli hastalıkların tanısında kullanılması, Doçentlik tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü, 7
- Jörvisalo, J., Hakama, M., Knekt, P., Stenman, U., Leino, A., Teppo, L., Maatela, J. and Aromaa, A., 1993, Serum tumor markers CEA, Ca 50, TATI and NSE in lung cancer screening, Cancer, 71,6, 1982-1988
- Kalfacıoğlu, A., Konyalı, Y., Memikoğlu, O., Dağlı, M. ve Nakoman, E., 1978, Türkiye Kömür Envanteri, M. T. A Yayınları, 171, 5-17
- Kamat, S.R. and Taskar, S.P., 1978, Immunoglobulins in Bysinosis, Chronic Bronchitis and Pulmonary Eosinophilia, Jr. Assa. Phys. Ind., 26,233
- Karagülle, s., İltter, Ö. ve Koniçe, M., 1976, Pnömonkozozlarda immün sistem değişiklikleri, immünoloji, Işık Matbaacılık, 268 s.
- Karaoğuz, H., 1992, Mide kanseri ve kemoterapisinde yenilikler, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 12, 6, 460-467
- Kayaalp, O., 1988, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 4. baskı, Feryal Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara, 250-217
- Kırdar, Ü., 1979, Kanser nedir?, Y. Güryay Matbaası, İstanbul, 222 s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Kızıroğlu, İ., 1994, Genel Biyoloji:, Desen Yayıncılık, 164-170
- Lane, E. and Anderson, W.H., 1977, Coal worker's pneumoconiosis, Southan Med. J., 70,53
- Lombardi, C., Tassi, G.F., Pizzocolo, G. and Donato, F., 1990, Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer, Chest, 97, 639-644
- Martin, O.W., Mayes, P.A. and Radwel, V.W., 1988, Harper'ın biyokimyaya bakışı, (Çev.N.K. Menteş, G. Menteş), Ege Üniversitesi Basımevi, 749-64
- Miller, E.J. and Dalzell, R.W., 1982, Mine gases, Mine ventilation and air conditioning, H.L. Hartman (Ed.), A Wiley-Interscience Publication, 40-51
- Mittman, C. and Lieberman, J., 1972, Protease inhibitor phnoty-pes in patients with chronic lung disease, Clin. Res., 22,242 p.
- Murray, R.K., Granner, B.K., Mayez, P.A. and Rotwell, V.W. 1993, Harper'ın biyokimyası, (Çev.G. Menteş ve B. Ersöz), Barış Kitabevi, 913 s.
- Mygind, N. and Bretlau, P., 1973, Scanning elektron microscopic studies of the human nasal mucosa in normal persons and patients with perennial rhinitis cilia and microcilli, Acto Allergol, 9, 2831 p.
- Nakoman, E., 1985, Kömür, Dokuz Eylül Ün. Müh.Mim. Fak., 1-5
- Noyan, A., 1988, Fizyoloji, Metaksan Ltd. Şti., Ankara, 529-545
- Ohlsson, K., 1971, Neutral leucocyt proteases and elastase inhibited by plasma alpha₁-antitripsin, Scand. J. Clin. Lab. Invest., 28, 251

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Ostrow, D.N., Manfreda, J. and Tse, K., 1977, Intermediate alpha₁-antitrypsin phenotypes in a moderately polluted northorn ontorio community, Am.Rev. Respir. Dis., 115, 146 p.
- Özalp, N., İnal, E.ve Tunca, M., 1980, Mesleki akciğer hastalıkları, SSK Genel Md. Yayınları, Yargıcıoğlu Matb., Ankara, 7s.
- Özer, N.K., Akar, C. and Criss, W.E., 1987, A. review of biological markers for cancer, Kanser, The Turkish Journal of cancer, 17,2,46-45
- Panza, N., Pacilio, G., Campanella, L., Peluso, G., Battista, C., Amoriello, A., Utech, W., Vacco, C. and Lombardi, G., 1988, Cancer Antigen 125, Tissue Polypeptide Antigen, Carcino embryonic Antigen and Beta-chain Human Chorionic Gonadotropin as serum markers of epithelial ovarian carcinoma, Cancer, 61, 76-83
- Palmer, T., 1994, Tıp ve Fen Bilimleri Öğrencileri için enzim bilgisi (Çev. S. Cengiz ve M.cengiz), Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, 371-373
- Phillips, A., Shaper, A.G. and Whincup, P.H., 1992, Serum Albümini ile kanser kardiyovasküler hastalık ve diğer nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişki, The Lancet, 8677, 1434-1436
- Pinkus, G.S., Etheridge, C.L. and O'connor, E.M., 1986, Are kreatin proteins a better tumor marker than epithelial membrane antigen?, A.J. Clin. Pathol., 85, 269-277
- Pişkin, S., 1988, Kömürün fiziksel ve kimyasal özellikleri, Kömürlerin sıvılaştırılması, Kömür kimyası ve teknolojisi, O. Kural (Der.), İstanbul, 30-43, 500-503
- Ruacan, Ş.A., 1978, Kanserin etyolojisi ve patolojisi, Klinik onkoloji, Ş.A. Ruacan ve M.N. Küçüksu (Derl.), Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, 1-15, 37-48

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Roitt, I., 1978, Temel Immunoloji, Güven Kitabevi, Sanem Matbaası, 211 s.
- Saltoğlu, S., 1970, Maden işletmelerinde toz ve silikozla mücadele, İ.T.Ü. Yayınları, 7-23,443-483
- Sezer, O., 1980, Kömür işçi pnömokonyozunda immunfloresan yöntemle antimitokondrial ve antinükleer antikör izlenmesi, Tüb. Toraks., 28,223
- Shaham, J. and Ribak, J., 1992, Occupational Cancer in Israel: An Overview, Israel Journal of Medical Sciencis, 28,8, 520-525
- Sivrioğlu, M., Ercan, Y., Durmaz, A., Türkbaş, S. ve Durmuş, M.S., 1993, Kömürlü kalorifer kazanlarının partikül emisyon davranışı, Yanma ve hava kirliliği kontrolü II. Ulusal sempozyumu ve hava kalitesinin kontrolünde ulusal hedef ve stratejiler, yöresel uygulamalar paneli, Eskişehir, 135-149.
- Snit, M., 1993, Concentration of carcinoembryonic antigen; alpha-fetoprotein and beta-subunit of human chorionic gonadotropin in serum of workers employed directly in the production of coke, Med-Pr., 44,1, 21-28
- Soytürk, T., 1992, Tunçbilek kömürlerinin kendiliğinden yanmaya yatkınlıklarının araştırılması, Anadolu Ü. Fen Bil. Ens. Yük. Lis. Tezi, Eskişehir.
- Sraper, R.G., Pare, J. A.P., Pare, T.D., Fracher, R.S. and Genereu, G.P., 1989, Diagnosis of diseases of the chest, third edition, L.Bralow (Ed.), W.B.Saunders Company, 2, 695-10656
- Şekeroğlu, M.R., 1993, Orta derecede alkol alımının lipoproteinler ve karaciğer fonksiyon testleri üzerine olan etkilerinin araştırılması, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bil. Ens. Doktora tezi, 14-19
- Talamo, R.C. and Langley, C.E., 1972, Genetic vs. Quantitative analysis of serum alpha₁ -antitypsin, N. Engle.J. Med., 287, 1067

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

- Tatar, Ç. ve Tatar, D., 1990, O.A.L.'de mekanize kömür madenciliğinde oluşan toz ve gürültünün ölçümleri ve bunların fizyolojik etkileri, Türkiye 7. Kömür Kongresi Bildiriler Kitabı, T.M.M.O.B yayınları, 390-398
- Tietz, W. N., 1986, Textbook of clinical chemistry, W.B. Saunders
- Torunoğlu, M., 1990, Fizyopatoloji, Palme Yayınları, Ankara, 442 s.
- Türk Tabipler Birliği, İşçi sağlığı sürekli eğitimi, Doğruluk Matb. san. Tic. Ltd. İzmir.
- Uluslararası Kanserele Savaş Birliği, 1990, Klinik onkoloji, Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Ortak Yayını, 294 s.
- Uyar, Y., Yılmaz, O. Cenik, Z. ve Soley, L., 1989, Krom Magnezit işçilerinde nazal mukozaya değişiklikleri, Akd. Ü. Tıp. Fak. Dergisi, 6,3, 55-63
- Uzman, B., 1994, Alfa-Feto Proteinin (AFP) normal ve yüksek riskli gebelerde Redyoimmunassey metodu ile tayini, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Ün. Sağlık Bilimleri Ens., Konya, 42 s.
- Vidinel, İ., 1981, Akciğer hastalıkları, Ege Ün. Tıp Fak. Yayınları, 434-464
- Wallı, R.A., 1982, Mine dusts, Mine ventilation and air conditioning, H.L. Hartman (Ed.), A wiley Interscience Publication, 40-51
- Wutukuri, V.S. and Lama, R.D., 1986, Enviromental engineering in mines, Cambridge Universty Press, Cambridge, 198-208
- Yeğin, M.M., 1985, Genel Nükleer Tıp, Atatürk Üniversitesi Basımevi, Erzurum, 431 s.
- Yenson, M., 1988, İnsan biyokimyası, Sermet Matbaası, Vize-Kırklareli, 241-280, 622-623

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

Yöntem, M., 1989, Hipertiroidili ve hipotiroidili hastalardan elde edilen Hb A₁-C ve Fruktozamin değerleri ile bazı biyokimyasal parametrelerin normallerle karşılaştırılması, 69 s.

Yöntem, M., 1993, Orta derecede alkol alımının eritrosit metabolizması üzerine olan etkilerinin araştırılması, Doktora Tezi, Konya, 75 s.

Yücel, G., 1989, Tümör markerleri, Akd.Ü. Tıp. Fak. Dergisi 6,3,106-109

Yürüten, A., 1985, Maden çavuşları için iş güvenliği dersleri I.II., Türkiye Taş Kömür Kurumu Zonguldak Taşocakları İşletmesi İnsangücü Eğitim Müdürlüğü Yayını, 61-93

EK.1 ANKET FORMU

Adı ve Soyadı :
 Medeni hali :
 Yaşı :
 Öz geçmişi :
 Soy geçmişi :
 İştahsızlık-İstenmeyen kilo kaybı :
 Uzun süren ses kısıklığı :
 İçinde kan olan balgam çıkarma :
 Dışkıda kan :
 Solunum yolları enfeksiyonları :
 Göğüs ağrısı :
 Burun akıntısı :
 Boğazda yanma-Tıkanma hissi :
 Burun tıkanması :
 Koku alma bozukluğu :
 Baş ağrısı :
 Boğaz ağrısı :
 Sık olarak nezle grip olma :
 Cilt belirtileri :
 Sigara kullanıp kullanmadığı :
 Alkol kullanıp kullanmadığı :
 Bu işyerinde-Bu işte kaç yıl çalıştığı :
 Daha önce nerede ve ne kadar çalıştığı :
 Toza maruz kalma süresi (Gün/saat) :
 Kilosu: .Adres:
 Tel:

Yapılan biyokimyasal analizler

Karsino Embriyonik Antijen (CEA)	Asit Fosfataz (ACP)
Alfa-fetoprotein (AFP)	Total Protein (PRT)
Alkalen Fosfataz (ALP)	Albümin (ALB)

EK.2.KONTROL GRUBUNA AİT TOPLU SONUÇLAR

No	Adı Soyadı	Yaşı	CEA	AFP	ALP	ACP	PRT	ALB
1.	İ.K	44	1.98	2.14	140	4.5	8.4	5.4
2.	M.D	25	2.98	2.31	89	4.2	7.6	5.2
3.	H.E	32	3.47	2.20	80	3.3	7.9	5.1
4.	M.K	53	1.38	0.20	81	2.3	7.9	5.1
5.	A.H.B	34	2.54	3.12	120	2.4	7.7	5.1
6.	M.E	23	1.98	1.22	90	3.3	9.1	6.9
7.	S.E	23	1.41	1.73	84	3.2	8.0	5.3
8.	F.Y	26	3.36	2.87	152	2.8	8.5	5.4
9.	A.Ç	42	2.40	2.53	69	2.4	7.8	5.1
10.	C.Ç	25	0.66	0.02	102	2.1	8.5	5.3
11.	Y.E	34	0.03	1.2	98	1.6	7.8	4.2
12.	M.K	32	0.8	0.6	87	2.1	6.9	4.1
13.	E.U	31	1.0	0.9	75	2.4	8.2	5.2
14.	H.A.D	32	3.1	1.9	98	3.1	8.5	5.5
15.	M.D	35	2.0	2.6	101	2.0	8.2	5.4
16.	M.E	41	1.0	4.2	87	1.1	8.3	4.9
17.	M.D	40	1.9	3.8	87	1.1	7.8	4.8
18.	M.I	33	8.9	4.9	78	3.2	7.8	5
19.	A.T	32	3.1	2.0	123	5.1	7.9	5.2
20.	M.İ	30	1.0	3.1	123	6.1	8.4	5.3
21.	A.S	29	0.9	2.1	132	3.1	7.5	5.1
22.	A.O	37	0.9	2.1	93	1.0	8.1	5.4
23.	A.S	42	0.3	0.6	96	2.8	8.3	5.4
24.	H.S	39	0.6	0.6	54	1.0	7.2	3.9
25.	C.Y	38	0.9	1.8	87	2.8	7.9	5.1
26.	K.D	43	1.6	2.0	87	4.1	6.9	4.6
27.	H.K	34	1.6	2.0	87	1.0	8.5	5.4
28.	A.T	37	2.0	3.8	87	6.1	8.1	5.4
29.	S.S	37	0.9	1.3	89	3.9	7.6	5.2
30.	A.D	34	0.4	1.0	104	6.1	6.8	4.1
31.	N.K	39	0.9	2.1	87	1.0	8.3	5.4
32.	V.K	36	0.09	1.0	89	2.1	7.8	4.3
33.	E.S	35	0.09	1.0	98	4.3	7.7	4.9
34.	S.B	36	0.9	1.9	76	4.8	8.1	5.4
35.	E.G	37	1.3	3.1	96	3.1	6.9	4.5
36.	A.A	36	1.30	3.0	76	1.0	6.9	4.3

EK.3.İŞÇİ GRUBUNA AİT TOPLU SONUÇLAR

No	Adı Soyadı	Yaşı	CEA	AFP	ALP	ACP	PRT.	ALB.
1.	M.E.Y	40	1.51	1.52	144	3.8	7.4	5.1
2.	M.Y	34	4.47	2.98	144	4.5	7.5	4.8
3.	K.Ü	38	4.90	1.79	119	2.6	6.9	4.4
4.	Y.K	35	3.22	3.05	86	3.3	7.2	5
5.	B.Ü	36	2.17	3.53	104	3.9	6.9	4.9
6.	A.B	39	4.77	2.92	109	3.8	7.1	5.1
7.	T.A	36	3.21	0.00	112	4.8	7.2	5.2
8.	Ş.A	34	2.87	1.01	106	5.2	7.7	5.3
9.	İ.K	33	1.91	1.92	112	4.7	7.5	4.8
10.	A.A	43	1.35	2.71	64	2.8	7	4.9
11.	İ.E	40	1.61	5.25	174	2.8	7.1	5
12.	M.B	35	0.00	1.20	96	2.4	8	5.3
13.	İ.D	38	3.69	2.16	129	3.4	7.7	5.3
14.	H.D	36	2.13	5.28	134	3.6	8.1	5.2
15.	İ.K	35	2.55	1.17	109	3.1	7.6	5
16.	K.T	35	2.66	1.92	78	2.2	6.9	4.6
17.	K.E	35	1.27	3.19	108	3.5	7	5.5
18.	İ.E	42	2.24	3.63	94	3.1	7.6	5.2
19.	R.Ç	33	3.23	1.13	111	2.4	7.6	5.4
20.	M.G	35	2.97	3.83	106	1.8	8.2	5.3
21.	Y.U	32	4.09	1.09	215	2.9	8.3	5.5
22.	M.G	40	4.24	0.00	118	3.7	8.6	6
23.	İ.A	36	2.28	0.02	118	2.8	7.2	5.3
24.	A.G	40	2.43	3.66	121	2.9	7.6	5.3
25.	Ş.D	31	0.55	7.81	160	3.4	8.6	5.8
26.	C.Ö	30	3.83	1.20	140	1.5	8.7	6.7
27.	A.U	32	1.67	3.10	127	2.8	8.2	5.4
28.	R.K	36	2.64	1.68	150	3.9	7.6	5.4
29.	S.B	34	4.24	9.11	99	3.4	6.8	4.6

