



KÖMÜR OCAĞINDA ÇALIŞAN İŞÇİLERDE BAZI TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa YÖNTEM
Fatma GÜNDOĞAN*

ÖZET

Bu çalışma, Kütahya, Tunçbilek-Ömerler yeraltı kömür ocağında çalışan 36-45 yaşları arasında ($\bar{x} = 36,27$) 29 erkek işçi ile sigara ve alkol kullanmayan 23-53 yaşları arasında ($\bar{x} = 36,52$) 36 sağlıklı erkek büro memurları üzerinde gerçekleştirildi. İkinci grup kontrol grubu olarak değerlendirildi.

CEA ve AFP düzeylerinin tayini RIA metoduyla, diğer tayımlar ise (ALP, ACP, Total protein ve albümin) spektrofotometrik metotlarla yapıldı. Bütün analizler hem işçi hem de memurların serum numunelerinde gerçekleştirildi.

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

Anahtar kelimeler: Tümör markerleri, işçiler, kömür madeni

* Dumlupınar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kütahya

1. GİRİŞ

Yapılan çalışmalar, kanserin % 90 kadarının hayat tarzı ve çevresel faktörlerle ilişkisi olduğunu göstermiştir (Demirkazık ve Karaoğuz, 1992; Greenwald, 1992). Bu nedenle kanser büyük oranda önlenebilen bir hastalıktır. Moleküler biyologlar ve sitologlar araştırma laboratuvarlarında kanser çalışmaları için yeni yaklaşımları belirlemekte 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, vd., 1986; Hulka et al., 1988; Hurst et al., 1990; Alican, 1993; Gündoğan, 1996.).

Karsinojenleri belirlemek için çeşitli metodlar geliştirilmiştir. "Moleküler epidemiyoloji" epidemiyoloji ve laboratuvar çalışmalarının bir bileşimidir. Bilindiği gibi kanserde latent evrenin 20 yıldan fazla olabilmesi nedeniyle, mesleki nedenli kanserlerin erken belirlenmesi oldukça zordur. Bu konuda yapılan bir çok çalışmada çeşitli karsinojenlerle teması olan işçi gruplarında ve çeşitli kanser vakalarında riskin belirlenmesi için moleküler düzeyde tümör belirleyici çalışmaların yapılmasının uygun olacağı belirtilmiştir. Yine çeşitli maden ocaklarında yapılan çalışmalarda kanser riskinin arttığı bildirilmiştir (Buccheri et al., 1987; Bi et al., 1993; Gündoğan, 1996).

1963'de Abelev'in AFP'yi, 1965'de Gold ve Freedman'ın CEA'yi, 1979 ise Koprowski'nin CA19.9'u bildirmesi ile başlayan Tümör belirleyici çalışmaları bu ve benzeri belirleyicilerin klinikte kullanılmasını sağlamıştır (Abelev et al., 1963; Gold and Freedman, 1965; Koprowski et al., 1979; Abelev et al., 1982; Lindholm et al., 1983; Metzgar et al., 1984; Ho et al., 1984; Prat et al., 1985; Chung et al., 1987; Özkan ve Sümer, 1992; Uzman, 1994). Özellikle tümör belirleyicilerinden kanser taramasında ve erken evre tanıda çok şeyler beklenilmesine karşın istenilen özelliklerle duyarlılığa sahip hiçbir tümör belirleyici henüz bulunamamıştır (Özkan ve Sümer, 1992; Uzman, 1994; Gündoğan, 1996).

Kansere neden olduğu bilinen ve korunulması gereken risk faktörleri sigara ve alkol alımı, radyasyon, mesleki olarak karsinojen etkisinde kalma ve bazı ilaçların kullanılması sayılabilir (Demirkazık ve Karaoğuz, 1992).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

Bu çalışma, kömür ocaklarında çalışan işçilerin sağlık durumları hakkında bir araştırma yapmak gayesiyle Kütahya/Tunçbilek-Ömerler yeraltı kömür ocaklarında çalışan işçilerden alınan kan örnekleriyle gerçekleştirildi. Aynı yaş grubuna uygun, sigara ve alkol kullanmayan kişiler ise kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışmaya katılan bütün deneklerden kan numuneleri 12 saatlik açlıktan sonra, disposable enjektörlerle staz meydana getirmeden, hemoliz oluşturmadan kübital venden bir girişte 10 cc olarak alındı. Alınan kan numuneleri deiyonize

tüplere tüp cidarından yavaş yavaş boşaltılarak tüplerin ağızları parafilm ile kapatıldı. Kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra hemoliz oluşmamasına özen gösterilerek 3000 rpm'de 5' santrifüj edildi. Santrifügasyondan sonra tüplerin üst kısmında kalan serum otomatik pipetlerle deiyonize tüplere aktarılıp ağızları yine parafilmle kapatıldı. Analizler hemen yapılamayacağından dolayı serumlar -20 °C'de deep freez'de saklandı.

2.2. Metod

CEA ve AFP analizleri RIA metoduyla S.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Nükleer Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Bazı maddelerin çok küçük konsantrasyonlarını ölçmek için Radyoimmunoassey denen özel bir metod kullanılır. Hem antijen-antikor birleşmesinden hem de radyoizotoplarla işaretlemiş maddelerden yararlanıldığı için bu isim verilmiştir. Oldukça hassas bir metod olup, son zamanlarda yapılan araştırmalarda çok sık kullanılmaktadır.

ALP, ACP, Total protein ve Albumin analizleri de yine S.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında rutin prensiplerle, hazır kitler kullanılarak, Technicon marka otoanalizörde gerçekleştirildi.

Çalıştığımız analizlerden metod seçerken güvenilir, pratik, ekonomik olmalarının yanısıra serumdaki çok küçük miktarlara duyarlı olması da bizim için tercih nedeni olmuştur (Akkuş, 1997). 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; Järvisalo et al., 1993; Uzman, 1994).

AFP ve CEA ölçümünde RIA metodunun dışında çift yönlü yayılım (ouchterlony), Counter- immunoelektroforez (CIE), hemaglutinsiyon gibi yöntemler de kullanılmaktadır. Ancak çift yönlü yayılım 3-5 µg/ml, CIE 0.5 µg/ml, hemaglutinsiyon 0.003 µg/ml duyarlılıkta, RIA ise bunlardan daha fazla duyarlılık (0.0001 µg/ml) gösterdiğinden ve de deneysel işleminin az olup maliyetinin de düşük oluşundan metod seçiminde RIA tercih edilmiştir (İmir, 1979; Uzman, 1994; Akkuş, 1997).

3. SONUÇLAR

Yeraltı kömür ocaklarında ortalama 12 yıl ($\bar{x} = 12.27 \pm 3.66$) çalışıp yaşları 36-45 arasında ($\bar{x} = 36.27 \pm 3.24$) alkol ve sigara kullanmayan 29 işçi ile aynı yaş grubuna uygun ($\bar{x} = 36.52 \pm 5.09$) hayatında hiç sigara ve alkol kullanmamış pasif büro memuru olarak çalışan 36 erkek deneye ait sonuçlar araştırmamızda istatistik olarak değerlendirildi. Her iki gruba ait bulgular Çizelge 3.1.'de verilmiştir. Çizelge 3.1.'den de görüldüğü gibi kömür ocağında çalışan işçilere ait CEA ($p < 0.005$), ALP ($p < 0.0001$) seviyeleri kontrol grubuna göre istatistikî yönden önemli oranda yüksek bulunmuşken Total protein değerleri ($p < 0.025$) düşük bulunarak istatistikî açıdan önemlilik arz etmiştir. AFP ($p > 0.1$), ACP ($p > 0.2$) ve Albumin ($p > 0.1$) parametrelerinde ise kontrol grubuna göre bir yükseklik olmasına rağmen istatistikî yönden bir önemlilik tespit edilememiştir.

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

Parametreler	Birim	KONTROL GRUBU (n=36)		İŞÇİ GRUBU(n=29)		t	p
		$\bar{X} \pm \text{SD}$	Sh	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Sh		
CEA	ng/ml	1.66±1.5	0.25	2.71±1.22	0.23	3	< 0.005
AFP	IU/l	2.026±1.12	0.19	2.68±2.08	0.39	1.63	> 0.1
ALP	U/l	94.5±19.7	3.2%	120.24±29.54	5.49	4.24	< 0.0001
ACP	U/l	2.96±1.48	0.25	3.275±0.84	0.16	1.02	> 0.2
PRT	g/dl	7.88±0.54	0.09	7.58±0.55	0.10	2.307	< 0.025
ALB	g/dl	5.05±0.54	0.09	5.28±0.44	0.08	1.643	> 0.1

4. TARTIŞMA

4.1. Sonuçların Tartışılması

Çalışmamızda kömür ocağında çalışan grupta kontrol grubuna göre ALP ve CEA değerleri istatistiki olarak önemli oranda artarken (ALP= $p<0.0001$, CEA= $p<0.005$) protein düzeyinde ise istatistiki yönden bir düşme ($p<0.025$) gözlenmiştir. Bu bulgu kömür ocaklarında çalışanlarda kanser riskini gösterme bakımından oldukça önemlidir. AFP, ACP, ve Albumin değerlerinde ise kontrol grubuna göre bir yükselme olduğu halde istatistiki olarak bir önemlilik tespit edilememiştir ($p>0.1$).

Yapmış olduğumuz literatür çalışmalarında kömür ocaklarında çalışan işçilerde kanserojen maddelerin etkileri ve tümör belirleyicileri ile ilgili bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Ancak kok fırınlarında çalışan işçilerde CEA, AFP, ve hCG (İnsan koriyonik gonadotropin) oranlarıyla 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 6 bölgede yaşayan 35 kişiden oluşan kontrol grupları meydana getirilmiştir. Araştırmacılar, sonuçta 1. grubun CEA düzeylerini 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 bir çok 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 olamasa 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 et al., 1989; Erden, 1992; Akkuş, 1995; Gündoğan, 1996).

Bugün, kanser tanısı konmasında ve yapılan tedavinin olumlu olup olmadığı izlenmesinde, CEA ve AFP düzeylerindeki değişikliklerin önemli olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (Gold et al., 1965; Koprowski et al., 1979; Lindholm et al., 1983; Metzgar et al., 1984; Ho et al., 1984; Prat et al., 1985; Buccheri et al., 1987; Chung et al., 1987; Özkan ve Sümer, 1992; Uzman, 1994; Gündoğan, 1996).

Tümör belirleyicisi olarak bizim çalıştığımız CEA AFP, ALP, ACP yanında doku polipeptit antijeni (TPA), kanser antijen determinantı 50 (CA 50),kanser antijen determinantı 19-9 (CA 19-9) Nöron spesifik Enolaz (NSE), Ferritin, kanser antijen determinantı, 15-3 (CA 15-3), Kanser antijen 125 (CA 125), Human koryonik gonadotropin (hCG) tetkikleri de önemli yer tutmaktadır (Pincus et al., 1986; Buccheri et al., 1987; Panza et al., 1988; Berberoğlu vd., 1989; Lombardi et al., 1990; Özkan ve Sümer, 1992; Gennard et al., 1993; Järsivola et al., 1993; Gündoğan, 1996). Biz araştırmalarımızda kaynak yetersizliği yüzünden bu analizleri yapamadık. Yeterli kaynak bulunması durumunda aynı işçi grubunda ve mümkünse daha geniş bir popülasyonda bu analizlerin de yapılmasının çok faydalı olacağı kanatindeyiz.

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 periyotlarla sağlık taramalarının yapılması tavsiye edilir.

2. Kömür ocaklarında çalışan kişiler sağlıklı görünseler bile tümör belirleyici düzeylerinin istatistikî yönden önemli olduğu görülmüştür (ALP $p<0.0001$, CEA $p<0.005$). Yine tümör belirleyicilerinden olan AFP ve ALP analiz sonuçlarının da kontrol grubuna 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.

6. KAYNAKLAR

- Abelev, G.I. et al., **1963 production of embriyonal α -globulin by transplantable mouse hepatomas**, Transplantation, 1, 174-180
- Abelev, G.I. and Elfort, D.A., 1982, **Alpha fetoproteins in cancer medicine**, Lea and Deciger, 1089-1099.
- Akkuş, İ., 1997, **Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı**, Öz Eğitim Basım Yayın Dağıtım Ltd. Şti., Sh. 74-77 Konya.
- Alican, F., 1993, **Kanser**, Alfa Matbaacılık, 258 s.
- 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.
- 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.
- Chung, Y.S., et al., 1987, **The detection of human pancreatic cancer associated antigen in the serum of cancer patients**, Cancer, 60, 1636-1643.
- 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.
- Erden, M., 1992, **Serbest Radikaller**, **Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi**, 12,3, 201-207.
- Gennart, J. P., Baleux, C., Dumolin, 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**, Nutrition Research, 299, 1, 55-61.
- Greenwald, P., 1992, **Cancer Prevention In: Brain MC., Carbone, P.P., eds. Current Therapy in Hematology-Oncology**, 4th edition. Philadelphia: BC Decker, p. 203-208.
- Gold, P., and Fredman, S.O., 1965, **Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption technique**, J. Exp. Med., 121, 439-62.
- Günalp, A., Ayter, Ş., Lüleci, G., Kart, A. ve Sakızlı, M., 1986, **Tıbbi Biyoloji**, Meteksan Matbaacılık ve Teknik San. Ltd. Şti., 300 s.
- Gündoğan, F., 1996, **Kütahya Tunçbilek-Ömerler Kömür Ocağında çalışan işçilerde bazı tümör marker düzeylerinin değerlendirilmesi**, DP.Ü., Fen Bil. Enst., Yüksek Lisans Tezi, Kütahya, 95 s.,
- Ho, J.L., et al., 1984, **Characterization of the antigen from human pancreatic cancer cells recognized by monoclonal antibody**, ypan-1 Gastroenterology, 86,1113.

- Hulka, B.S. and Wilkolsky, 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 Ün., Tıp Fak., Mikrobiyoloji Enstitüsü, 7.
- Järsivola, 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.
- Koprowski, H., et al., 1979, **Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies**, Somat CellGenet, 5, 957-72.
- Lindholm, L. et al., 1983, **Monoclonal antibodies against gastrointestinal tumor associated antigens isolated as monosialoganliosides**, Int. Arch. Allergy, Appl. Immunol, 71, 178-81.
- 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.
- Metzgar, R. S. et al., 1984, **Detection of a pancreatic cancer associated antigens (Dupan-2 antigen) in serum and ascites of patients with adenocarcinoma**, Proc Natl Acad Sci., 81, 5242-46.
- 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 embriyonic Antigen and Beta-chain Human Chorionic Gonadotropin as serum markers of epithelial ovarian carcinoma**, Cancer, 61, 76-83.
- Pincus, G. S., Etheridge, C. L. and O'connor, E. M., 1986, **Are kreatin proteins better tumor marker than epithelial membrane antigene?**, A.J., Clin. Pathol., 85, 269-277.
- Prat, M., et al., 1985, **Monoclonal antibodies againsts the human epidermoid carcinoma A431**, Cancer Detect Prevent, 8, 169-179.
- Snit, M., 1993, **Concentration of carcinoembriyonik 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.
- Özkan, H., Sümer, N., 1992, **Pankreas kanseri tanısında tümör belirleyiciler ve önemi**, T. Kiln. Tıp Bilimleri, 1(4), 295- 301.
- Uzman, B., 1994, **Alfa-Feto Proteinin (AFP) normal ve yüksek riskli gebelerde Radyoimmunoassey metodu ile tayini**, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Ün. Sağ. Bil. Enst., Konya, 42 s.

