

Çevre ve Kanselerler:

KANSEROJENLER İÇİN TESTLER

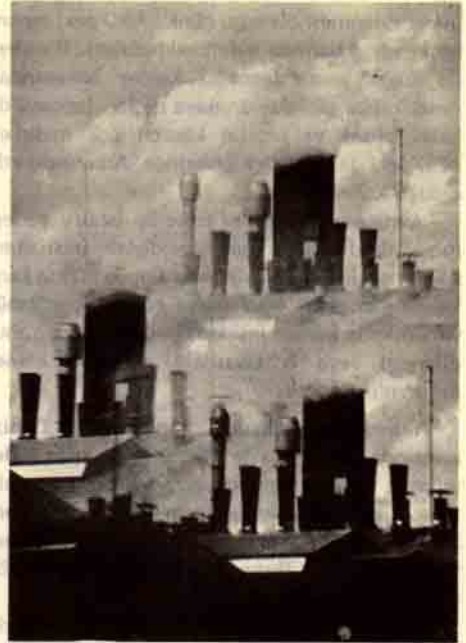
(Geçen Sayıdan Devam)

Kanserojen maddelerin aranması ve denemesi için başlıca iki yöntem kullanılmaktadır: 1) Şüpheli madde ile hayvanlar ve hücre kültürleri üzerinde deneyler. 2) Bir bölgede sık görülen bir kanser ile o bölgede çok bulunan bir madde arasında ilişki kurmak: epidemiyoloji.

TESTLER

Son zamanlarda bu konuda büyük adımlar atıldı. Uzun süredir şöyle bir teknik kullanılmakta idi: şüpheli maddeyi bir hayvana enjekte ederek kanser yapmasını beklemek. Bu metot yavaştı, bazen kanser senelerce sonra meydana çıkıyordu. Doz ne kadar küçükse ve maddenin kanserojenliği ne kadar azsa o kadar uzun süre beklemek gerekiyordu. Dünyadaki bütün laboratuvarlar işe koyulsa bu metotla yılda ancak 700 - 800 madde denenebilir, oysa her yıl 30.000 yeni madde piyasaya sürülmektedir.

Doku kültürü (hücreleri canlıdan ayırarak suni vasatlarda büyütme) hem daha ucuz, hem daha hızlı bir metottur. Bu yöntemle ilk sonuçlar 15 günde alınır. Özellikle kanserojen virüsleri aramakta etkilidir. Bu metodu ilk kullananlardan biri Leo Sachs idi (İsrail'de Weizmann Enstitüsü). Bu testler iki safhada yapılır. Önce hücre kültürü yapılır. Örneğin fare veya hamster fibroblast'ları embriyon hücreleri ve hatta karaciğer hücreleri üretilir. Normalde bu hücreler cam veya plastik yüzeylerde tek hücre tabakası yaparak ürerler (monolayer veya monocouche yayılma), böylece cam bir petri kutusunun dibini tek bir hücre tabakası örter. Hücreler birbirlerine değmez bölünerek çoğalmaları durur: buna değmenin çoğalmayı durdurması deniyor (kontak inhibisyon). Hücre kültürüne kanserojen bir madde ilâve edildikten bir hafta kadar sonra görünüşleri normal hücrelerden farklı hücreler belirir ve bunlar normalden farklı olarak tek tabaka değil üstüste birçok tabaka yaparlar. Bir hücrenin kanserleştiğinin belirtilerinden biri hücre kültüründe kontak inhibisyon'un kaybıdır. İkinci safhada emin olmak için hücre kültüründeki hücre yığınları bir fareye enjekte ediyor, eğer hücreler kanserleşmişse % 100 bir kesinlikle



Şehirlerdeki dumanlar akciğer hastalıklarına ve özellikle akciğer kanserine sebep oluyor.

farede 4 - 5 hafta sonra kanser oluşacağını söyleyebiliriz.

Son yapılan testlerde memeli hayvanlar yerine bakteriler ve mantarlar gibi mikroorganizmalar kullanılmaktadır. Kanserojen maddeler bakterilerde mütasyon'a sebep olur, çünkü kanserojen maddeler hücrelerin kalıtsal maddesi DNA'yı değiştirirler. Kanserojenler bu mütasyonları insan veya memeli hücrelerinde yaratamaz. Kanserojenlerin yol açtığı mütasyon sonucu bakteriler histidin'den yoksun bir ortamda da çoğalabilir.

Epidemiyolojik Anketler

Bu gibi anketler bazı kanserlerin belli bir bölgede diğer bölgelerden 10 - 100 kere daha sık görülebileceğini göstermiştir. Daha sonra bu tehlike bölgesinde hangi kanserojen'lerin bulunduğu araştırılır. Bu her zaman kolay bir iş değildir.

Kanserlerin coğrafi dağılışı tanınmaya başlandı. Örneğin meme kanseri İngiltere, Kanada ve İsrail'de sık, Japonya'da çok daha az görülmektedir. Mide kanserinde durum bunun aksidir: Japonya'da, batı ülkelerinde olduğundan daha siktir. Tabii bu farklar yalnız çevreden değil kalıttan da ileri gelmiş olabilir. Çevrenin asıl rolü göçmenleri incelemekle anlaşılır. ABD'e göçeden Japonlarda mide kanseri sıklığı giderek azalır (bu azalmanın nedeni Japonların Amerika-

İllarla evlenmesi olamaz, çünkü ABD'deki Japonlar kendi aralarında evlenmektedirler). Bir veya iki kuşak sonra Japonlar kanser bakımından Amerikalılar gibi davranmaya başlar. Japonya'da kalın barsak ve prostat kanseri çok nadirken ABD'deki Japon göçmenlerinde Amerikalılarda olduğu kadar siktir.

Avrupa veya ABD'ni terkedip İsrail'e yerleşmiş Yahudilerde kanser insidens'i (rastlanma sıklığı) geldikleri ülkeninkinin aynıdır. Buna karşı İsrail'de doğmuş veya oraya çok genç göçmüş yahudilerde kanser insidens'i küçük Asya Yahudilerinin veya o civardaki arapların kanser insidens'ine eşittir.

Yemek borusu kanseri İran'da Hazar Denizi civarında ve Fransa'da Bretanya'da siktir. Her ikisinde de müşterek bir çevre faktörü aranmaktadır. Bretanya'da bunun kesin sebeplerinden biri alkolizm ve özellikle evde yapılan elma rakısının fazla içilmesi. Buna karşı İran'da alkolizm söz konusu değildir.

Beslenme alışkanlıkları da bazı kanserlerin oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Kalın barsak kanseri zengin ülkelerde sık, fakir ülkelerde azdır, bunun sebebi muhtemelen şudur: zengin ülkelerde daha çok et, daha az tahıl yenir. Normalde barsakta bulunan bakteriler safrada bulunan çeşitli maddeleri kanserojen'lere çevirirler. Bu olay kalınbarsağa ulaşan sindirilmemiş besin miktarına (rezidü) ve bu rezidü'nün kalınbarsaktan geçiş hızına bağlıdır. Et yenildiğinde rezidü azalır ve rezidü transit zamanı uzar, bunun sonucu kalınbarsakta karsinojen'lerin artışıdır.

Bu konuda en çarpıcı bulgu sigaranın akciğer kanserinde oynadığı roldür. 1920'den itibaren bu kanserin insidens'i sigara tüketimine paralel olarak artmaktadır. Sigara içmek akciğer kanseri ihtimalini 40 - 50 kere çoğaltmaktadır. Buna rağmen sigara içmeye devam edilmesinin nedeni şudur: sigara içenlerin çok büyük bir kısmında akciğer kanseri görülmemektedir. Fakat sigara kalp - damar hastalıklarından ölümü de arttırmaktadır. Tabii kanserin oluşmasında kalıtsal bir istidat ta rol oynar. Fakat eğer akciğer kanseri olanların % 90'ında çok aşırı sigara tiryakiliği bulunuyorsa bunun anlamı zaten kansere istidatı olan birinde sigaranın bunu kolaylaştıracağıdır.

Çevre ve kalıtımın birlikte etkisi diğer hastalıklarda da görülür. Nadir bir deri hastalığı olan xeroderma pigmentosum'da (kalıtsal çil hastalığı, bu çiller UV etkisiyle deri kanserlerine dönüşür) deri ultraviyole'den korunmazsa deri kanserleri oluşur, çünkü DNA tamir eden enzimlerde kalıtsal bir noksanlık vardır.

Gerçekte içiçe geçmiş bu faktörlerin etkilerini birbirinden ayırmak çok zordu. İkizlerdeki kanserleri incelemek buna güzel bir örnektir: gerçek ikizlerle (aynı yumurtadan gelme) yalancı ikizlerdeki (iki ayrı yumurtadan gelme) kanser sıklığı karşılaştırılır. Danimarka'da 1870'den beri doğan ikizler izlenmiş, fakat kalıtım ile belli bir kanserin insidensi arasında bir ilişki gösterilememiştir.

EŞİK DEĞERİ

Kanserojen'lerin artışı karşısında paniğe kapılıyorsak da şunu hatırlamalıyız: kanserojenler yalnız endüstriyel toplumlara özgü şeyler değildir. Neandertal insanı da ateş yakarken benzopiren solumak zorunda kalıyordu. Sonra hatırlayalım ki nükleer pil'ler atom ışınları saçmakta yalnız değildirler, örneğin granitli toprakların da doğal ve oldukça yüksek bir radyoaktivitesi vardır. Brezilya yaylalarında doğal radyoaktivitenin bir hayli yüksek olduğu bölgeler vardır, fakat bu bölgelerde tümörlere daha sık rastlanmıyor.

Bir kanserojen'e maruz kalmak kendi başına kansere sebep olamaz. Kanserojen'in etkili olabilmesi için onu belli bir süreden az olmamak üzere, belli bir miktarda veya tekrar tekrar vermek gerekir (eşik değerin üzerinde).

Bazı araştırmacılar göre doz ne kadar küçük olursa olsun kanserojen etki mevcuttur.

Vinil klorür'le sıçan deneylerinde kanserojen dozu ve ona maruz kalma zamanı ile tümör sıklığı arasında çok belirgin bir ilişki bulunmuştur. Doz ne kadar yüksekse kanser riski o kadar artmakta (% 100'e kadar), kanserin belirmesi o kadar çabuk olmaktadır. Doz küçükse kanser ancak birkaç sıçanda görülür, doz yeterince küçük tutulursa hiç bir sıçanda kanser görülmez.

İnsanda kanserin bir yaşlılık hastalığı olduğu kesindir, kansere yaş ilerledikçe daha sık rastlanmaktadır. Burada bir birikimin söz konusu olabileceğini düşünenler vardır: tekrar tekrar kanserojen'e maruz kalma sonucu vücudun tamir kapasitesi aşılış olur. Böylece hayat uzadıkça kanser insidens'i artar.

Organizmanın kanserojen'lere gösterdiği bu rölatif toleransın sebebi nedir? Bu hücreşel hayatın ana mekanizmalarından birine bağlıdır: DNA'nın onarılması.

DNA molekülleri kalıtımı ve protein sentezini sağlayan büyük moleküllerdir. DNA devamlı hücumlara maruzdur. Fakat enzimler DNA'nın hasar gördüğünü hemen "anlarlar" ve bozuk kısmı yeniden yaparlar. DNA'nın yapısı çifte helezon olduğundan helezonlardan biri diğerinin yapılması için model teşkil eder. Ekseri bu onarma ile DNA normale döner, bazen hasar

ağırsa onarmadan sonra az çok bozukluk kalır. DNA'nın onarılmasından sonra kalan bozukluk mütasyonlara sebep olur.

Kanserojen'lerin fazlalığı yanında kanserlerin nisbeten az oluşu eşik değerin yüksekliği ile açıklanabilir. Kanserojenler'in doku üzerindeki etkileri dolaylı mı, dolaysız mıdır? Hayvanlarda kanser yapıcı bazı virüslerin X ışınları ile aktive olabileceği gösterilmiştir. Kimyasal karsinojen'lerin bir virüs'ü aktive etmeleri mümkünse de henüz kanıtlanmamıştır. Fakat bir kimyasal karsinojen vücudu diğer kanserojen'lere daha duyarlı hale getirebilir. Örneğin amyant'ın akciğer üzerindeki etkisi böyledir. Amyant (veya asbest) lifleri çok küçük olduklarından (100µ'a kadar) akciğer hava keseciklerine ulaşırlar. Burada amyant lifleri çöpcü hücreler (makrofaj) tarafından fagosite edilirler ve bu hücrelerin içinde protein ve ferritin ile birleşerek "asbestos cisimleri"ni yaparlar, bu cisimler balgama da geçer. Vücut amyant lifleri ve cisimlerini yavaş yavaş temizler, fakat ekserisi o insanın ömrü boyunca akciğerlerinde kalır. Bu durumdaki bir akciğer kanserojen'lere daha duyarlıdır. Sigara içen amyant işçilerinde akciğer kanseri içmeyenlere göre 92 kere daha fazladır.

Kimyasal karsinojen'ler vücut içinde yapısal değişmelere uğrar, bunun sonucu ya tehlikeli bir madde etkisiz hale getirilir, ya da inaktif bir madde kanserojen hal olur. Direk alkilleyici ajanlar (lacton'lar, bazı epoksid'ler, azotlu mutard'lar, cadmium, beryllium ve nikel gibi kanserojen metaller) köklerinden birini DNA molekülü üzerine yapıştırarak mütasyon'a yönlendirir. Potansiyel alkilleyiciler ise ancak hücre içine girip değiştikten sonra tehlike yaratır (nitrosaminler, cycasine, üretan...). En iyi incelenen nitrosaminlerdir. Hücre içi borucuklar sisteminde (endoplazmik retikulum) bulunan enzimlerin etkisiyle nitrosamin'ler çekirdek içine alkilleyici (metil, etil vs. grupları verici) iyonlar gönderir, bunun sonucu meydana gelen büyük hücre değişimleri elektron mikroskopta görülür.

Alkilleyici olmayan kanserojen'lerin aktif şekilleri de bilinmektedir: aromatik aminler gibi. Karaciğer üzerinde kanserojen etki gösteren tereyağı sarısı (dimetilaminoazobenzen) bu gruba girmektedir. Bu madde sayesinde anlaşılmıştır ki kanserojen'ler ancak kendilerini aktive edecek enzimlere malik dokularda kanserojen etki göstermektedir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların etki tarzı ise henüz bulunamamıştır.

Kanserojenleri aktive eden enzimlerin ölçülmesi yeni ufuklar açacağına benziyor. Benzopiren'i mikrosom'larda bulunan bir enzim (hidroksilaz) aktive etmektedir. Houston'dan Gelboin ve Shaw

kanın lenfosit hücrelerinde bu enzimi ölçmeyi başarmıştır. Bu enzimin fazla oluşu sigara içenlerde akciğer kanseri ihtimalini 36 kere arttırmaktadır. Demek ki kimlerin kansere yakalanmasının daha muhtemel olduğu bazı enzimleri ölçerek söylenebilecek ve hatta belki bu enzimleri etkisiz kılacak maddelerin bulunması ile kanseri önlemek mümkün olacaktır. Böyle bir deney Philadelphia'da fareler üzerinde yapılmıştır.

KORUNMA

İdeal olarak çevremizdeki bütün karsinojen'ler yok edilmelidir. Fakat bunu gerçekleştirme olanakları yoktur. Polivinil cl'den söz etmiştik. Bu plastikden yapılan eşyaların ne kadar çok olduğunu halk pek az bilir: bazı giysiler, düğmeler, ayakkabılar, ucuz mücevherat, şişeler, ev aletleri, mobilyalar, arabalar, elektrik yalıtkanları, kanalizasyonlar. Endüstrideki birçok makinenin parçalarına bu plastik girmektedir. Bu istilânın nedeni: polivinil'ler bütün ham maddeler arasında en ucuz olanıdır. Polimerizasyon derecesi kontrol edilerek istenen kalite, sağlamlık ve parlaklıkta plastik elde edilebilir. Dr. Zadjela ile birlikte diyebiliriz ki bu maddelerin birden yasaklanması uygarlığımızı çökertebilir.

Zaten tehlikeli olan polimer olmayıp monomer yani vinyl klorür'dür. Tehlikeli olan sadece polimerizasyon atelyeleridir.

ABD'de kanserojen olduğu için DDT'nin yasaklanması tartışmalara yol açmıştır. DDT'nin kanserojen etkisi yalnız hayvanlarda gösterilebilmiştir. Parazitlere bu kadar etkili bir ilâcin yasaklanması gelişmekte olan ülkelerdeki milyonlarca insanı nasıl etkileyecektir? Böyle birşey Seylan'da denendi ve malarya ağır kayıplara yol açtı.

Karsinojen'lerin kanunlarla önlenmesi meselesi henüz çözülmüş olmaktan uzaktır. İşçiler hergün kanser bakımından hiçbir teste tabi tutulmayan birçok yeni madde ile karşılaşmaktadır. Çoğu kere işçiler kullandıkları yeni maddenin ismini bile bilmemektedir, çünkü ambalajlar üzerinde yalnız kod numarası yazılmıştır. İş doktorları bu maddeler hakkında gerekli bilgiyi çoğu kez elde edemez. Dr. Epstein işçilerin toplumun en az korunan kesimi olduğunu söylüyor.

Londra örneği bu konuda kararlı davranışların güzel bir örneğidir. Son yıllarda İngiltere'nin her yanında —kırsal kesim dahil— akciğer kanseri artarken Londra ve banliyölerinde azalmaktadır. Bu 1950'lerde Londra hava kirliliğine karşı alınan tedbirlerin bir sonucudur. Son 20 yılda Londra'da solunum yolları hastalıkları da giderek azalmaktadır.

SCIENCE ET AVENIR'den
Çeviren: Dr. Selçuk ALSAN