

Organoklorlu Pestisitler, Poliklorlu Bifeniller ve Kahve Tüketimi ile Pankreas Kanseri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Received : 02.10.2015

Revised : 17.12.2015

Accepted : 30.12.2015

Büşra Özyurt*, Pınar Erkekoğlu*^o

Abstract

Evaluation of the Relationship between Organochloride Insecticides, Polychlorinated Biphenyls and Coffee Consumption with Pancreatic Cancer

Pancreatic cancer is a cancer type with very high mortality risk and the risk factors, which lead to pancreatic cancer are not definitely enlightened. In its development, genetic factors, particularly K-Ras gene mutations are suggested to play an important role. Some pesticides were identified as causes of pancreatic cancer in both laboratory animals and epidemiological studies have shown that pesticide exposure could increase the risk of pancreatic cancer in farm workers. Limited number of studies indicated that acute or chronic exposure to organochloride pesticides (OC) could cause oxidative stress, which might then lead to diabetes, other metabolic diseases and pancreatic cancer. On the other hand, few studies in literature have found a

*Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F.Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara
^o Yazışma Yapılacak Yazar E-mail: erkekp@yahoo.com

relationship between exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs), high coffee consumption and pancreatic cancer. The aim of this review is to elucidate the relationship between pancreatic cancer, OC and PCB exposure and high coffee consumption.

Keywords: pancreatic cancer, pesticides, occupational exposure, organochlorine compounds

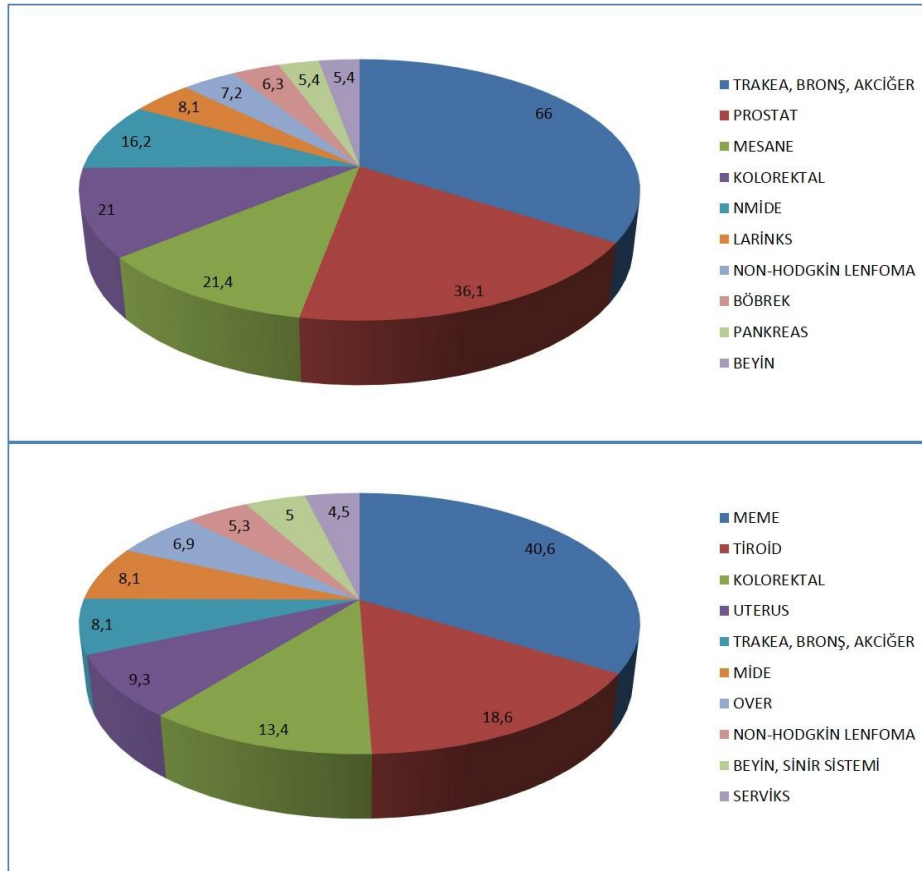
Özet

Pankreas kanseri mortalite riski en yüksek kanserlerden biridir ve bu kansere yol açan risk faktörleri kesin olarak aydınlatılamamıştır. Gelişiminde genetik faktörlerin, özellikle de K-Ras geni mutasyonlarının önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Yapılan araştırmaların bir kısmı sigara bağımlılarında ve diyabet hastalarında pankreas kanseri riskinin arttığını rapor etmektedir. Bazı pestisitlerin ise, laboratuvar hayvanlarında pankreas kanserine yol açtığı bildirilmiş ve tarım işçilerinde pankreas kanseri riskini arttığı yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada, organoklorlu pestisitlere (OC) akut ve kronik maruziyetin oksidatif strese neden olabileceği; diyabet ve çeşitli metabolik hastalıkların gelişmesine ve pankreas kanserine yol açabileceği belirtilmiştir. Diğer taraftan, literatürde poliklorlu bifenillere maruziyetin (PCB) ve yüksek kahve tüketiminin de pankreas kanseri ile ilişkilendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı OC ve PCB maruziyetinin ve yüksek miktarda kahve tüketiminin pankreas kanseriyle olan ilişkisini incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, pestisitler, mesleki maruziyet, organoklorlü bileşikler

1. Giriş

Kanser, hücrelerin metabolik ve davranışsal değişiklikler geçirerek aşırı ve zamansız çoğalmaları, immün sistemin gözetiminden kaçarak uzaktaki dokuları da istila ederek metastaz oluşturmalarıyla sonuçlanan çok basamaklı bir hastalıktır [1]. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2009 yılında ülkemizde erkeklerde en çok görülen kanser tipleri sırasıyla trake, bronş, akciğer, prostat, mesane, kolorektal, mide, larinks, böbrek, pankreas ve beyin-sinir sistemi kanserleridir [2,3]. 2009 verilerine göre Türkiye'deki erkek ve kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarının dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Türkiye'deki erkek ve kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarının dağılımları [2]

2013 TÜİK verilerine göre pankreasın kötü huylu tümörünün cinsiyete bağlı dağılımı kadınlarda %7.1 iken, erkeklerde %5.2'dir. Toplamda ise, %5.9'dur [2,3]. Tablo 1'de, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre 2004-2011 yılları arasında Türkiye'de pankreas kanserinin erkek ve kadınlardaki insidansları gösterilmektedir. Türkiye'de erkek ve kadınlarda pankreas kanseri oranı 2.1/1 olarak bildirilmiştir [2,3]. Tablo 2'de ise, yıllara ve cinsiyete göre toplam kanser insidansı verilmiştir [4].

Tablo 1.Türkiye'de Yıllara Göre (2004-2011) Erkeklerde Pankreas Kanserinin İnsidansı (100.000 kişide görülme sıklığı) [2,3]

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Erkek	4	4.4	5.2	6.3	6.1	5.4	7.3	8.0
Kadın	2.3	2.8	3	3.2	3.3	3	veri yoktur	veri yoktur

Tablo 2.Türkiye'de Yıllara (2002-2009) ve Cinsiyete Göre Toplam Kanser İnsidansı 100.000 kişide görülme sıklığı [4]

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Kadın	113.0	127.9	142.9	149.7	158.7	165.1	172.0	173.3
Erkek	154.2	168.7	236.3	246.5	256.4	279.0	280.5	269.7
Toplam	133.5	148.3	189.6	198.1	207.3	222.0	226.3	221.5

Pankreas karnın en arka bölümünde yerleşmiş, yaklaşık 15 cm uzunluğunda, mide, duodenum ve kolonun ön yüzü ile tümüyle kapatılmış bir organdır. Birçok önemli görevi vardır. Bu görevlerden en önemlisi kan şekerinin dengede tutulmasıdır [5].

Pankreas kanseri mortalite riski oldukça yüksek bir kanser türüdür. Pankreas kanserleri organın her bölgesinden gelişebilmekle birlikte, en sık pankreasın baş bölgesinde görülür. Hastalığın

nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı risk faktörleri belirlenmiştir: yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, beslenme, kimyasal karsinojenler, diyabet, mesleki maruziyetler ve genetik yatkınlık risk faktörlerinden bazılarıdır [6].

Pankreas kanserine neden olduğu düşünülen toksik kimyasal maddelerden bazıları “organoklorlu bileşikler (OCler)” ve “poliklorlu bifeniller (PCBler)”dir. Ayrıca fazla kahve tüketiminin de pankreas kanseri riskini artırdığına dair veriler mevcuttur. Bu derleme kapsamında OCler, PCBler ve kahve ile pankreas kanseri arasındaki ilişki değerlendirilecektir.

Organoklorlu Bileşikler

Organoklorlu bileşikler son derece lipofilik ve doğada mikroorganizmalar tarafından bozunmaya uğratılması çok zor olan sentetik kimyasal maddelerdir. 1940-1960 yılları arasında dünyanın birçok bölgesinde pestisit olarak kullanılmışlardır. Bu bileşiklerden tarımda en yaygın olarak kullanılanı diklorodifeniltrikloroetan (DDT)’tir. Oral alımını takiben, DDT mide barsak kanalından yavaş ve kısmen emilir. Ana metaboliti diklorodifenildikloroetilen (DDE)’dir ve toksisitesi DDT’ye yakındır. Süt ve yağdan zengin diğer besinler, bu maddelerin emilim derecesini artırır. DDT, aldrin, dieldrin ve metoksiklor gibi OC insektisitlerin deney hayvanlarında entero-hepatik dolaşıma girdiği gösterilmiştir. Bu mekanizma sonucu toksik maddenin metaboliti (örneğin; DDT'nin metaboliti DDE) ana ıtrah yolu olan feçesle atılır. OCler, nöronlarda iyon kanallarına etki ederek nörotoksositeye neden olur [7].

Pek çok çalışma bu bileşiklerin akut ve kronik maruziyet sonucu oksidatif strese yol açarak diyabet ve çeşitli metabolik hastalıkların gelişmesinde rol alabileceğini belirtmiştir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), olası insan karsinojeni olarak 20’den fazla insektisit sıralamıştır. IARC’a göre, DDT ve klordan “Grup 2B”; dieldrin ve aldrin ise “Grup 3” karsinojenlerdir. Çeşitli OC bileşiklerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri bilinmesine

rağmen, toksik ve karsinojenik etki mekanizmaları kesin olarak açıklığa kavuşturulamamıştır [7].

Organoklorlu bileşiklere maruziyet mesleki maruziyet dışında en çok diyet yoluyla gerçekleşir [7]. Birçok çalışma, OClarin pek çok farklı besinde (balık, süt ve süt ürünleri, meyve, sebze, et ve kümes hayvanlarının eti) kontaminant olarak bulunduğunu ve insanlar tarafından diyet yoluyla alındığını göstermektedir [8].

Pankreas Kanseri ve Organoklorlu Bileşikler Arasındaki İlişkinin Değerlendirildiği Çalışmalar

Pankreas kanseri son yıllarda pestisit kullanımıyla ilişkilendirilmektedir. OClar lipofiliktir ve biyotransformasyonla yeterince detoksifiye edilemez. OClere maruziyet ve kanser riski çalışmaları temel olarak hayvan araştırmalarına ve daha az olarak insanlar arasında epidemiyolojik çalışmalara dayanır [11]. Farklı epidemiyolojik çalışmalar pankreas kanseri riskinin tarımda kullanılan kimyasal maddeler, özellikle de pestisit maruziyeti ile arttığını bildirmiştir [12,13]. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada DDT'ye maruz kalan tarım işçilerinde pankreas kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir [9]. Bazı çalışmalar OC bileşiklere maruziyet ile pankreas kanseri riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu savunmaktadır [10].

Hayvan Çalışmaları

Literatürde insanlarda pestisit maruziyeti ve pankreas kanseri arasındaki ilişkinin tam olarak gösterilebildiği çalışmalar olmamasına rağmen, pek çok pestisit laboratuvar hayvanları üzerinde karsinojenik olduğu gösterilmiştir [14]. Bazı pestisitler gen mutasyonuna ya da DNA dizilim değişikliklerine yol açarak genotoksik etki gösterebilir. Kemiricilerle yapılan

çalışmalarda, DDT ve DDE'nin mutajenik olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, klordan ve lindanın tümör oluşumuna neden olduğu hayvanlarla yapılan deneyler ile gösterilmiştir [15].

İnsan Çalışmaları

Pekçok çalışmada pestisit işçileri, bahçıvanlar, bahçe temizleyen işçiler ve un değirmenlerinde çalışan işçilerde pankreas kanseri riskinin arttığı rapor edilmiştir [10]. Dich ve ark.[12] pankreas kanseri riskinin yalnızca insektisit maruziyeti ile değil, fungusit ve herbisit maruziyeti ile de artabileceğini belirtmiştir. DDT'nin kullanımıyla pankreas kanseri riskinde artış olduğu 2 kontrollü vaka çalışmasında gösterilmiştir. Ayrıca, pankreas kanseri vaka grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serumda önemli derecede yüksek OC bileşik seviyesine saptanmıştır [13,16].

Tarım Sağlık Çalışmasında (Agricultural Health Study) yapılan bir araştırmaya bireysel veya ticari olarak pestisit kullanan 89000 kişi katılmıştır ve gönüllülere evde cevaplamaları için çeşitli soruların bulunduğu bir anket verilmiştir [17].

Araştırmaya katılan bireylerden bu anketteki yaşam biçimi, geçirilen hastalık öyküsü, ne kadar sıklıkla pestisit kullanıldığı, kişisel koruyucu kıyafetlerin giyilip giyilmediği ile ilgili soruları cevaplamaları istenmiştir. Pestisit kullanıcıları için yaşamı boyunca maruz kalınan miktar şu şekilde hesaplanmıştır: *Her pestisit kullanıldığı yıl sayısı x Yılda ortalama kaç kez kullanıldığı*. Bu formülden yola çıkarak “yoğunluk puanı (intensity score)” hesaplanmıştır. Çalışmanın sonunda pestisit uygulayanlar ve eşlerinin pankreas kanseri risklerinin eşit olduğu belirlenmiştir. Yaş, sigara, diyabet gibi risk faktörleri ile ayarlama yapılmasını takiben araştırmaya katılanların kullandıklarını belirttikleri 24 pestisitten beş tanesinin (pendimetalin, trifluralin, S-etildipropilkarbamat [EPTC], klorimuron-etil ve heptaklor), her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artmış pankreas kanseri riski ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir [17].

Garabrant ve ark. tarafından yapılan vaka kontrollü çalışmanın sonuçları OC üretiminde çalışan ve saf DDT, DDE ve etilene maruz kalan işçilerde bu kimyasal maddelerin etkisi, bu kimyasal maddeleri kullanan tarım işçilerine göre daha yüksek olduğunu [Olasılık oranı (Odds Ratio, OR):4.8, 95% Güvenlik Aralığı (Confidence Interval, CI):1.3-17.6] göstermiştir [18]. Bir diğer çalışmada ise, pankreas kanseri vakalarında OC pestisitlerin serum konsantrasyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur [19]. Benzer diğer bir çalışmada mesleki maruziyet ve pankreas kanseri riskini daha kapsamlı inceleyebilmek amacıyla 66 hasta incelenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlara göre de etilen, DDT ve OC bütün pestisitlerin pankreas kanserinin artışıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir [20].

Ekzokrin pankreas kanseri olan 185 hastanın serum OC düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, hastaların mesleklerine göre serum OC düzeyleri de değerlendirilmiştir. En yüksek p,p'-DDT konsantrasyonu günlük basit işlerde çalışan bireylerde, en yüksek p,p'-DDE düzeyleri ise tarım ve balıkçılıkla uğraşan bireylerde bulunmuştur. Ancak, bu işçilerdeki serum DDT ve DDE konsantrasyonları diğer iş gruplarına göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak ise, OC maruziyetinin daha ağırlıklı olarak diyetle olduğu ve işyeri maruziyetinin toplam serum OC düzeyleri üzerinde çok fazla etkisinin olmaması olarak açıklanmıştır [21].

Gıda maddeleriyle OC maruziyetinin ve takiben OC ve pankreas kanseri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada süt ve süt ürünleri tüketiminin K-Ras geni mutasyona uğramış ekzokrin pankreas kanserine sahip hastalarda, yabani tip tümöre sahip K-Ras mutasyonlu hastalardan fazla olduğu görülmüştür. Günlük süt ve süt ürünleri tüketimi daha fazla olan hasta grubunda OC konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. Süt ve süt ürünleri tüketimiyle kandaki DDT, DDE ve PCB konsantrasyonları arasında belirgin korelasyon bulunmuştur: [DDT (q = 0.243, p = 0.005); p,p'-DDE (q = 0.171, p = 0.048), PCB 138 (q = 0.226, p = 0.008) ve PCB 153 (q = 0.207, p = 0.016)]. Analiz edilen

ortalama DDE konsantrasyonu düzenli olarak hayvansal yağ tüketen hastalarda da yüksek bulunmuştur [22].

DDT'nin insanlar üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak ve mesleki maruziyeti incelemek için Cocco ve ark. bir kohort çalışma yapmıştır [23]. Bu çalışmada 1946-1950 yılları arasında Sardunya Adasında anti-malaryal ilaçlama yapan ve bu süre içinde DDT'ye maruz kalan 4552 erkek işçi incelenmiştir. Birleşmiş Milletler, İtalya Hükümeti ve Rockefeller Kuruluşu tarafından desteklenen Pest Kontrol Ajansı (Ente Regionale per la Lotta Anti-anofelica in Sardegna, ERLAAS) tarafından böcek ve sineklere karşı yürütülen çalışmada, Sardunya Adası'nın tamamına 267 ton DDT uygulanmıştır [24]. ERLAAS yöneticisinin 1953'te yaptığı açıklamaya göre 32000 çalışanın yaklaşık 5000 tanesini doğrudan DDT, klordan ve diğer OClere maruz kalmıştır. Sadece DDT'ye maruz kalan işçi sayısı 464 ve DDT'nin yanında diğer OClere maruz olan işçi sayısı 4041 ve diğer işçilerin sayısı ise 47'dir. Bu çalışmanın en önemli sonucu ise çalışmaya katılan 4552 işçiden 3037'sinin kardiyovasküler rahatsızlıklar, akciğer kanseri, lenf kanseri ve pankreas kanserinden dolayı hayatını kaybetmesi olarak belirtilmiştir (%89.8). 117 pestisit uygulayıcısından 78'inin ölüm sebebinin doğrudan DDT maruziyeti olabileceği düşünülmektedir. Bu kişilerin 18'inin ölüm sebebi ise kanser olup, dördünün pankreas kanserinden öldüğü belirtilmiştir [Rölatif Risk (Relative Risk, RR), 4.4; %95 CI, 0.3-7.3]. Pestisit uygulaması bittikten yıllar sonra ise işçilerin kansere yakalanma sıklığı oldukça artmıştır. İncelenen bireylerde, temasın üzerinden geçen zamanın (10, 15, 20, 25 ve 30 yıl) artmasıyla, mide kanseri, prostat kanseri ve pankreas kanseri risklerinin de arttığı belirtilmiştir [24].

Poliklorobifeniller (PCBlar)

Poliklorlu bifeniller (PCBlar) her biri altı karbon atomu içeren iki benzen halkasından oluşan bir molekül olan bifenile bağlı 1 ile 10 klor atomundan oluşan bileşiklerdir. PCB'ler kokusuz, tatsız, berrak ile açık sarı arası renkli, viskoz, yanıcı ve patlayıcı olmayan sıvılardır. Kimyasal

kararlılıkları yüksektir ve aleve dayanıklılıkları nedeniyle endüstride önemli bir yere sahip olmuşlardır. Bu maddelerin kullanımları, insan sağlığı ve çevre açısından zararlı etkilere sahip olmaları nedeniyle birçok ülkede yasaklanmıştır. Ancak, PCB'ler kimyasal ve biyolojik açıdan bozunmaya çok dirençli olduklarından, çevrede yaygın olarak bulunmaya devam etmektedir [25,26].

Bu bileşikler karaciğerde sitokrom P450 (CYP450) enzimleri ile biyotransformasyona uğrar. Başlıca metabolitleri hidroksil ürünleridir ve hidroksilasyon para veya meta pozisyonundan gerçekleşir. Çoğu hidroksile metabolitin, sıçan ve farelerin plazmalarında transtiretin'e (TTR) bağlandığı gösterilmiştir. Bu durum hem A vitaminin, hem de tiroksinin taşınmasını engeller. Hidroksile olmamış türdeşler TTR'ye bağlanmaz. PCB'lerin oksidasyonları sonucunda ara ürün olarak reaktif aren oksitler oluşur. Aren oksitler, hem spontan olarak hem de enzimatik reaksiyonlar sonucu detoksifiye ürünlere (fenoller, dihidrodioller, glutasyon konjugatları) dönüştürülerek atılır. PCB'ler kovalan bağlarla makromoleküllere bağlanarak potansiyel toksik etki (sitotoksik, mutajenik, karsinojenik) oluşturabilir. Hidroksile ve konjuge metabolitlerin yanı sıra sülfür içeren metabolitler (örneğin metil sulfonlar) ve kısmen deklorlanmış metabolitlerine de dönüştükleri belirlenmiştir. Metil sulfon metabolitleri seçici olarak sıçan akciğerindeki Clara hücrelerinde birikir. Farede metil sulfon metabolitlerinden bazıları birikmektedir. Bu metabolitler karaciğer, yağ, fetal dokular ve anne sütünde birikebilir. Ayrıca çevrede de birikme potansiyelleri vardır [25,26].

Mesleki nedenlerle ve gıda yoluyla PCB'ler ve bunların yanma ürünleri olan dioksinlere maruz kalınması sonucu insanlarda çeşitli sağlık sorunları görülebileceği uzun süredir bilinmektedir. Bu sağlık sorunları arasında fetus ve bebeklerde gelişim bozukluğu, üreme sorunları, cilt hastalıkları (klorakne), hormonal bozukluklar, duygu-durum değişikliği, zihinsel performans azalması, diyabet ve hematolojik değişiklikler bulunmaktadır [25,26].

PCB karışımlarının kanserojenik etki oluşturmada klor içeriği önemli bir faktördür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, PCB molekülü içindeki klor atomunun pozisyonunun da kanserojenik etkilerinde belirleyici rol oynadığını göstermiştir. PCBlere yapısal benzerliği olan bazı dioksinler ve dioksin benzeri bileşikler oldukça toksiktir ve kansere sebebiyet verebilirler. Bu maddelerin kullanımları, insan sağlığı ve çevre açısından zararlı etkilere sahip olmaları nedeniyle birçok ülkede yasaklanmıştır [27]. PCBler, IARC'a göre "Grup I" karsinojenlerdir [25,26].

Poliklorbifeniller ve Pankreas Kanseri Arasındaki İlişkinin Değerlendirildiği Çalışmalar

Hayvan Çalışmaları

2,3',4,4',5-Pentaklorobifenil (PCB 118) çevrede oldukça yaygın bulunan bir PCB türüdür. Amerikan Ulusal Toksikoloji Programı (National Toxicology Program, NTP) tarafından bu bileşiğin hayvanlardaki toksisitesini değerlendirmek bir dizi çalışma yapılmıştır. PCB 118, dişi sıçanlara tek başına veya diğer PCBlerle karışımlar halinde uygulanmış ve diğer klorlu hidrokarbonlara göre potansi incelenmiştir. 80 adet dişi sıçana haftanın 5 günü 2 yıl ve 30 dişi sıçana ise sadece 1 yıl farklı dozlarda uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre sadece 4600 µg/kg PCB 118'e maruz kalan sıçanlarda pankreasta asinar sitoplazmik vakuolizasyon (küçük açık intrasitoplazmik vakuoller) ve 1000 µg/kg ve 4600 µg/kg uygulanan sıçanlarda pankreatik kronik aktif inflamasyon meydana gelmiştir. Ayrıca, 4600 µg/kg dozda 2 yıl içinde hayvanlarda görülen karsinoma insidansı belirgin bir şekilde artmıştır [27].

Amerikan Ulusal Toksikoloji Programının yayınlandığı bir diğer çalışmada ise bazı PCBlere yapısal benzerliği olan dioksinlerden 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)'nin dişi sıçanlar üzerindeki karsinojenik etkileri incelenmiştir. 53 dişi Harlan Sprague Dawley sıçana haftanın 5 günü ve 2 yıl süreyle gastrik lavajla mısır yağı içinde çözündürülmüş TCDD (3,10, 22, 46 veya 100 ng/kg) uygulanmıştır. 2 yılın sonunda, TCDD'nin karsinojenik aktivitesinin

olduğu belirtilmiştir. 100 ng/kg TCCD uygulamasını takiben, 31 hafta sonunda sıçanlarda pankreatik asinar sitoplazmik vakuolizasyon geliştiği bildirilmiştir ve karaciğerde kolanjiom meydana geldiği görülmüştür. 46 ng/kg TCDD uygulanan hayvanlarda ise, sitoplazmik vakuolizasyonun ortaya çıkma süresi 2 yıla yaklaşmıştır. 14 ve 53 hafta boyunca 100 ng/kg TCDD uygulanan sıçanlarda ise, pankreasta kronik aktif inflamasyon oluştuğu belirtilmiştir. Ancak, bu inflamasyonun göstergelerinin istatistiksel olarak anlamlı hale gelmesi için sıçanlara 2 yıl boyunca 100 ng/kg TCDD uygulanması gerektiği bildirilmiştir. Diğer taraftan, bu uygulamanın asinar atrofiye de yol açtığı belirtilmiştir. Bu durumda, TCDD'nin pankreas üzerindeki toksisitesinin doz ve süre bağımlı olduğu söylenebilir. TCDD uygulaması kesilirse, oluşan lezyonların insidansı ve ciddiliğinin azalabileceği de belirtilmiştir. Ayrıca, TCDD'ye maruziyet karaciğer, akciğer ve pankreas gibi organlarda non-neoplastik lezyonların oluşumunu da artırmıştır [28].

Gerek NTP'nin gerekse diğer araştırıcıların yaptığı pekçok çalışmada PCBlere yapısal benzerlik gösteren poliklorlu p-dioksinlerin (PCDDler) ve poliklorlu dibenzofuranların (PCDF) da hayvanlarda karsinojenik olduğu belirlenmiştir [27-30].

İnsan alışmaları

Başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere dünya genelinde insanların PCB maruziyetinin başlıca kaynağı kirli sularda yaşayan balıkların tüketilmesidir. Ayrıca süt ve süt ürünlerinin tüketimi de PCB maruziyetinin önemli kaynaklarıdır. Günlük süt ve süt ürünleri tüketimi fazla olan ekzokrin pankreas kanseri hastalarının serum PCB 138 ve PCB 153 ile DDT düzeyleri yüksek bulunmuştur. Süt ve süt ürünleri tüketimiyle serum p,p0-DDT, PCB 138 ve PCB 153 konsantrasyonları arasında pozitif ilişki saptanmıştır (p, p0-DDE için $p = 0.122$; PCB 138 ve PCB 153 için $p < 0.035$). Orta ve yüksek miktarda hayvansal yağ, süt ve süt ürünleri tüketen

kişilerde serum p,p₀-DDT, PCB 138 ve PCB 153 konsantrasyonlarının diğer bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan, yüksek tereyağı tüketimi ile serum PCB 138 ve 153 konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişki belirlenmiştir [31].

İnsanların PCB'ye maruziyeti çevresel yolla ya da mesleki maruziyet şeklinde de gerçekleşebilir. Bosch de Basea ve ark. tarafından yapılan ve yukarıda da sözü edilen çalışmada serum PCB 138, 153 ve 180 düzeylerinin meslek gruplarına göre değiştiği ve tüm en yüksek serum PCB düzeylerinin el sanatları ile uğraşan bireylerde görüldüğü belirlenmiştir [21].

PCB maruziyetinin K-Ras mutasyonlarını tetiklediği, bunun da başta ekzokrin pankreas kanseri olmak üzere cilt, kolon safra kesesi ve karaciğerde kanser oluşumuna yol açabildiği belirtilmektedir [29]. Pankreatik duktal adenokarsinoması olan hastalarda (n=103) yapılan bir çalışmada, K-Ras mutasyonu olan hastaların p,p'-DDT, p,p'- DDE, PCB 118, 153 ve 180 düzeyleri yabani tip K-Ras taşıyanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak, iki farklı gen taşıyan bireyler arasında sadece DDT, PCB 118 ve 153 düzeyleri arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur (p<0.015). p,p'-DDT, p,p'-DDE ve PCB 138 düzeylerinin K-Ras onkogeninde en sık görülen 2 mutasyonla (valin ve aspartik asit) korele olduğu da belirlenmiştir. Diğer taraftan, p,p'-DDT maruziyeti, kahve ve alkol tüketimi dikkate alındığında, tüm bu maddelere yüksek oranda maruziyetin K-Ras mutasyonları ile anlamlı derecede korele olduğu bulunmuştur (sırasıyla p = 0.042, 0.007, 0.016 ve 0.025) [32].

Pankreas Kanseri ve Kahve Tüketimiyle Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Kahve

Kahve *Rubiaceae* (Kökboyasıgiller) familyasındandır. Kışın yapraklarını dökmez, çiçekleri beyaz, meyveleri 1-2 tohumlu olup kırmızıdır [33]. En çok kahve tüketen ülkelerin başında Hollanda gelmektedir. Hollanda'yı Finlandiya ve İsveç izlemektedir. Türkiye'de ise kahve

tüketimi kişi başı yıllık 0.4 kg'dır ve kahve tüketiminde dünyada 41. sırada yer almaktadır [33-35]

Hayvan Çalışmaları

Sıçan ve hamsterların kullanıldığı iki farklı çalışmada, doymamış mısır yağı (%25 mısır yağı veya %5 mısır yağı) içinde kahve kombinasyonu olan veya olmayan yarı saf diyet ile beslenmiş hayvanlara içme suyu yerine kahve verilmiştir. Sıçanlarda yüksek yağlı diyetle beslenen ve kahve tüketen grupta adenokarsinoma ve karsinoma görülme sıklığı, yüksek yağ tüketiminin yanında kahve verilmeyen gruba göre belirgin bir şekilde daha az görülmüştür. Bu da belirli miktar kahve tüketiminin sıçanları pankreatik karsinogeneze karşı koruduğu şeklinde yorumlanmıştır. Ancak, kahvenin karsinogenezi önleme mekanizmasının anlaşılması için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir [36, 37].

İnsan Çalışmaları

Kahvenin düşük miktarlarda tüketiminin pankreas kanserine karşı koruyucu olduğu; ancak yüksek miktarlarda tüketiminin ise toksik etki yaratarak kansere sebep olduğu belirtilmektedir. Japonya'da Nishi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre en düşük pankreas kanseri riski nadiren kahve içenlerde görülmekte; günlük tüketilen kahve miktarı arttıkça pankreas kanseri riski de artmıştır [38] Ancak kahve tüketimi ve pankreas kanseri arasındaki ilişkinin farklı ırklarda farklı şekillerde gözlenebileceğini de belirtmek gerekir.

2. Sonuç ve Tartışma

Pankreas kanseri, mortalite riski yüksek bir kanser türüdür. Pankreas tümörlerinin %95'inden fazlası ekzokrin tümörlerdir. Hastalığın sebebi bilinmemekle birlikte, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, beslenme, kimyasal karsinojenler, diyabet ve mesleki maruziyet gibi risk faktörleri

hastalığın görülme sıklığını artırabileceği belirtilmiştir. Sağlıklı bireylere göre diyabetli hastalarda pankreas kanserine yakalanma riski iki kat fazladır. Pankreas kanseri hastalarının %60-80'inde diyabet gözlemlendiği belirtilmiştir. Ayrıca, genetik yatkınlığın önemli olduğu ve K-Ras mutasyonlarının pankreas kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. K-Ras onkogenindeki nokta mutasyonları insanlarda tümörlerin %75-90'ında görülmektedir. Pankreas kanseri hastalarında K-Ras mutasyonları pankreas dokusu, pankreas sıvısı, safra, plazma ve feçesten elde edilen hücrelerde belirlenmiştir. Farklı biyolojik örneklerdeki K-Ras mutasyonlarının farklı tanısal özellikleri olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan, benign pankreas hastalığı olan veya normal pankreas fonksiyonları olan bireylerde de K-Ras mutasyonlarının varlığı gösterilmiştir. Bu da K-Ras mutasyonlarının tanısal değerini düşürmektedir. Ekzokrin pankreas kanserinde K-Ras mutasyonlarının değerlendirilmesi ve biyogösterge olarak kullanılmasına ilişkin bilim çevrelerinde farklı düşünceler bulunmaktadır. Ancak, çalışma büyüklüğünün ve biyolojik örnek türünün de önemli olduğu bildirilmektedir [39].

Pankreas kanseri riskinin pestisit maruziyeti ile arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, uzun yıllar insektisit olarak kullanılmış olan OClarin pankreas kanseri riskini önemli ölçüde artırabileceği bildirilmiştir. Pek çok epidemiyolojik çalışmada da ise, pestisit işçileri, bahçıvanlar, bahçe temizleyen işçiler ve un değirmenlerinde çalışan işçilerde pankreas kanseri riskinin arttığı rapor edilmiştir. İnsan sağlığı ve çevre açısından zararlı etkilere sahip PCBler birçok ülkede yasaklanmıştır. PCB'ler tüm ekosistemde yaygındır. Başlıca maruziyet oral yolla gerçekleşmektedir. NTP'nin raporlarına göre PCB türevlerine kronik maruziyet sıçanlarda pankreatik kronik aktif inflamasyon, pankreatik asinar sitoplazmik vakuolizasyon ve pankreas kanserine yol açmaktadır.

Dünya genelinde özellikle son on yılda kahve tüketimi belirgin ölçüde artmıştır. Kahvenin düşük miktarlarda pankreas kanserine karşı koruyucu olduğu ancak yüksek miktarlarda tüketiminin pankreas kanserine neden olabileceğini belirten az sayıda çalışma mevcuttur.

Özellikle sarı ırkta bu etkinin daha belirgin olarak görüldüğü belirtilmiştir. Yapılan az sayıda çalışmanın sonuçlarına göre en düşük pankreas kanseri riski nadiren kahve içenlerde görülmekle beraber, günlük tüketilen kahve miktarı arttıkça risk de artmıştır.

Sonuç olarak, pankreas kanserinin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, OCl'er, PCB türdeşleri ve yüksek kahve tüketiminin pankreas kanseri riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Pankreas kanseri risk faktörlerinin aydınlatılması ve karsinogenez mekanizmasının daha iyi anlaşılması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. National Cancer Institute. What is cancer? Web sayfası: <http://www.cancer.gov/about-cancer/what-is-cancer>.
2. Gültekin M, Boztaş G (Editors): Türkiye Kanser İstatistikleri 2009. Ankara: T.C.Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, 2014. Web sayfası: http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf
3. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Türkiye. (TurkStat, Turkey in Statistics). Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası, 2013.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistiği Yıllığı. Web sayfası: http://www.sagem.gov.tr/dosyalar/saglik_istatistikleri_2012.pdf
5. Drake RL, Vogl W, Tibbitts AWM Richardson P: "Gray's anatomy for students." Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005: 288–290, 297, 303.
6. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N: Pancreatic Adenocarcinoma. The New England Journal of Medicine 2014 371: 1039–1049.
7. Ecobichon, D.J. "Toxic effects of pesticides." Amdur, M.O., Doull, J., Klaassen, C.D.(Eds.), Casarett and Doull's Toxicology: the Basic Science of Poisons 4th, New York: Pergamon. Ed 1991, 565–580.

8. Kannan, K., Tanabe, S., Giesy, J.P., Tatsukawa, R. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in foodstuffs from Asian and oceanic countries. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 1997, 152: 1-55.
9. Porta, M., Malats, N., Jarrod, M., Grimalt, J.O., Rifa, J., Carrato, A., Guarner, L., Salas, A., Santiago-Silva, M., Corominas, J.M., Andreu, M., Real, F.X. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Lancet*, 1999, 354: 2125-2129.
10. Dich, J., Zahm, S.H., Hanberg, A., Adami, H.O. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control*, 1997, 8: 420-423.
11. Ji, B.T., Silverman, D.T., Stewart, P.A., Blair, A., Swanson, G.M., Baris, D., Greenberg, R.S., Hayes, R.B., Brown, L.M., Lillemoe, K.D., Schoenberg, J.B., Pottern, L.M. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *American Journal of Industrial Medicine* 2001 39: 92-99.
12. Slebos, R.J.C., Hoppin, J.A., Tolbert, P.E. History, Histopathology, and Environmental Exposures in a K-ras and p53 in Pancreatic Cancer: Association with Medical Population-based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2000 9:1223-1232.
13. Blair, A., Dosemeci, M., Heineman, E.F. :Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states *American Journal of Industrial Medicine* 1993 23:729-732.
14. Blair, A., Zahm, S.H. Herbicides and cancer: a review and discussion of methodologic issues. *Recent Results Cancer Results* 1990 120: 132-145.
15. U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) on DDE, 1993.
16. Kauppinen, T., Partanen, T., Degerth, R., Ojajarvi, A. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology* 1995, 6: 498-502.
17. Andreotti, G., Laura, E., Freeman, B., Hou, L., Coble, J., Rusiecki, J., Hoppin, J.A., Silverman, D.T., Michael C.R. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *International Journal of Cancer* 2009, 124: 2495-2500
18. Garabrant, D.H., Held, J., Langholz, B., Peters, J.M., Mack, T.M. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1992, 84: 764-771.

19. Mack, T.M., Paganini-Hill, A. Epidemiology of pancreas cancer in Los Angeles. *Cancer* 1981, 47: 1474-1484
20. Silverman, D.T., Schiffman, M., Everhart, J., Goldstein, A., Lillemoe, K.D., Swanson, G.M., Schwartz, A.G., Brown, L.M., Greenberg, R.S., Schoenberg, J.B., Pottern, L.M., Hoover, R.N., Fraumeni, J.F. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 1999, 80: 1830-1837.
21. Bosch de Basea, M., Porta, M., Alguacil, J., Puigdomènech, E., Gasull, M., Garrido, J.A., López, T.; PANKRAS II Study Group. Relationships between occupational history and serum concentrations of organochlorine compounds in exocrine pancreatic cancer. *Occupational Environment Medicine* 2011, 68: 332-338.
22. Gasull, M., Porta, M., Pumarega, J., Vioque, J., Bosch de Basea, M., Puigdomènech, E., Morales, E., Grimalt, J.O., Malats, N. The relative influence of diet and serum concentrations of organochlorine compounds on K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Chemosphere* 2010, 79: 686-697.
23. Cocco, P., Fadda, D., Billai, B., D'Atri, M., Melis, M., Blair, A. Cancer Mortality among Men Occupationally Exposed to Dichlorodiphenylchloroethane, *Cancer Results* 2005, 65: 9588-9894.
24. Logan, J.A. The Sardinian project: an experiment in the eradication of an indigenous malarious vector. Baltimore (MD): The Johns Hopkins Press, 1953.
25. Position Paper of the American Council on Science and Health: Public Health Concerns about Environmental Polychlorinated Biphenyls (PCBs). *Ecotox Environ Safety* 1997, 38: 71-160.
26. Knerr, S., Schrenk, D. Carcinogenicity of "Non-Dioxinlike" Polychlorinated Biphenyls. *Critical Reviews in Toxicology*, 2006, 36: 663-694.
27. NTP (National Toxicology Program) Technical Report On The Toxicology and Carcinogenesis Studies of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 118) in Female Harlan Sprague-Dawley Rats , cas no. 31508-00-6.
28. NTP (National Toxicology Program) Technical Report on the Toxicology an Carcinogenesis Studies of 2,3,7,8 Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in Female Harlan Sprague- Dawley Rats. No.06-4468, 2006.

29. Kneer, S., Schrenk, D. Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in experimental models, *Molecular Nutrition and Food Research* 2006, 50: 897-907.
30. Katsuhiko, Y., Tiwanda, M., Julie, F., Bo, C., Shyama, I P., Walker, N.J., Vos, J.G., Moore, J.A, Zinkl, J.G. Effects of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune system of laboratory animals. *Environmental Health Perspectives*, 1973, 5: 149-162.
31. Kutz, F.W, Strassman, S.C. Residues of polychlorinated biphenyls in the general population of the United States. Paper presented at the Proceedings of the National Conference on Polychlorinated Biphenyls, Chicago: Conference Proceedings, EPA. 560/6-75-004, 1975, 139-148.
32. Porta, M., López, T., Pumarega, J., Jarrod, M., Crous-Bou, M., Marco, E., Rifà, J, Grimalt, J.O., Malats, N., Real, F.X.; PANKRAS II Study Group. In pancreatic ductal adenocarcinoma blood concentrations of some organochlorine compounds and coffee intake are independently associated with KRAS mutations. *Mutagenesis* 2009, 24: 513-521
33. Mussatto, S.I., Machado, E.M.S., Martins, S., Teixeira, J.A. Production, Composition, and Application of Coffee and Its Industrial Residues. *Food and Bioprocess Technology* 2011, 4: 661-672.
34. Here Are the Countries That Drink the Most Coffee—the U.S. Isn't in the Top 10. Web sayfası: Web sayfası: <http://www.theatlantic.com/business/archive/2014/01/here-are-the-countries-that-drink-the-most-coffee-the-us-isnt-in-the-top-10/283100/>.
35. Yıldız, M.C. Kahvehanelerin Sosyal Hayattaki Yeri. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 1996 8: 157-165.
36. Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer, A., Bax, J., Scherer, E. Modulation of dietary fat-promoted pancreatic carcinogenesis in rats and hamsters by chronic coffee ingestion. *Carcinogenesis* 1989, 10: 311-324
37. Woutersen, R.A., Van Garderen-Hoetmer, A., Bax, J., Scherer, E. Modulation of putative preneoplastic foci in exocrine pancreas of rats and hamsters. Interaction of dietary fat and coffee. *Digestive Diseases and Sciences* 1989, 34: 789-796.
38. Nishi, M., Ohba, S., Hirata, K. Hirotsugu Miyake Dose-response Relationship between Coffee and the Risk of Pancreas Cancer. *Japan Journal of Clinical Oncology* 1996, 26: 42-48.
39. Parker, L.A., Lumbreras, B., Lopez, T., Hernández-Aguado, I., Porta, M. How useful is it clinically to analyse the K-ras mutational status for the diagnosis of exocrine pancreatic

cancer? A systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical investigation* 2011, 41: 793-805.