

HAVA KİRLİLİĞİNDEKİ KARSİNOJENİK KİMYASALLARA MARUZİYETTE GENOTOKSİSİTE TESTLERİNİN ÖNEMİ

Gonca ÇAKMAK DEMİRCİGİL^(*), Sema BURGAZ

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji AD, 06330, Ankara

ÖZET

Hava kirliliği önemli bir sağlık tehlikesi olarak kabul edilmektedir. Kent dışında yaşayanlara göre, kent içinde yaşayanların akciğer kanser riskinin fazla olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle trafik kaynaklı kirliliğe yoğun maruziyetin olduğu mesleklerde, anlamlı düzeyde genotoksik hasar indüklenebilmektedir. Toksik kimyasallara maruz kaldığı düşünülen gruplarda biyoizleme, maruziyetin nicel olarak belirlenmesi ve sağlık riskinin değerlendirilmesinde önemlidir. Toksik bir etkenle ilgili maruziyet, etki ya da duyarlılıktaki değişiklikleri saptamada biyogöstergelerden yararlanır. Maruziyet göstergeleri ile etkenin spesifik metabolitleri ve/veya makromoleküllerle oluşturdukları katım ürünleri ölçülebilir. Etki göstergeleri; toksisite, karsinogenesite ya da hastalık gelişiminde erken olayları belirlemeyi sağlar. Duyarlılık biyogöstergeleri ile genel popülasyona göre genetik yatkınlıklar nedeniyle daha fazla risk altında olan bireyler belirlenebilir. Genotoksisite yöntemleri de etki göstergeleri arasındadır. Genotoksisitenin kansere giden yolda ara bir basamak olarak kabul edilmesi, kansere karşı korunma stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Kent hava kirliliği kaynaklı genotoksisitenin araştırıldığı, trafik polisleri ve taksi sürücülerine yönelik çalışmalar irdelenecek, gelecekte yapılacak araştırmalara öneriler getirilecektir.

ABSTRACT

Air pollution has been assumed to be an important health hazard. Epidemiologic studies put forward that human populations living in urban have higher lung cancer risk than the ones living in suburban. Induction of significant level of genotoxicity is possible for the occupations exposed to city heavy air pollution. Biomonitoring in the groups exposed to toxic chemicals is crucial for the quantification of the exposure and health risk assessment. Biomarkers are functional in determining the changes in exposure, effect or susceptibility of a toxic agent. Specific metabolites of the agent and/or macromolecule adducts of itself can be measured by the exposure biomarkers. Effect biomarkers elicit the identification of early events in toxicity, carcinogenicity, or disease. Individuals who are under risk because of genetical predisposition can be determined vs general population by the susceptibility biomarkers. Genotoxicity assays are among the effect biomarkers. Since genotoxicity has been accepted as a step in the cancer pathway, it provides to develop prevention strategies against cancer. Studies carried out with genotoxicity biomarkers to investigate traffic policemen and taxi drivers are going to be considered and suggestions will be put forward for the future studies.

*goncacad@gmail.com

ANAHTAR SÖZCÜKLER

Trafik Polisi, Taksi Sürücüsü, Genotoksisite, Kent Hava Kirliliği

GİRİŞ

Solunan havanın kirliliği 3 ana kaynağın bileşiminden oluşmuştur. Bunlar; ulaşım araçlarının egzozları, evsel ısınma ve endüstriyel emisyonlardır. Bütün bu kaynaklar, fosil yakıtlarının tam yanmaması sonucu çok sayıda kimyasal bileşiğin karışım halinde çevreye yayılmasına neden olur. Ayrıca sigara dumanı, pişirme işlemleri gibi iç ortam kirlilik kaynaklarından da söz edilebilir (Lewtas, 2007).

Hava kirliliği ölüm, solunum hastalıkları, kardiyopulmoner hastalıklar ve kanser gibi birçok sağlık sorunu ile ilişkilendirilmekte ve risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Ayi Fanou vd, 2006; Lewtas, 2007; Vineis ve Husgafvel-Pursiainen, 2005). Ayrıca Doğu Avrupa ve Kuzey Amerika'da, düşük doğum ağırlığı gibi üreme sistemi etkilerinden de söz edilmektedir (Lewtas, 2007). Üzerinde yüzlerce, binlerce kimyasalın adsorblandığı partiküller, CO₂, CO, NO_x, hidrokarbonlar, nitro-aromatikler, benzen, 1-3bütadien, SO₂, duman ve kurşun araç emisyonlarından kaynaklanan ana kirliliklerdir. Bunlardan; benzen, 1,3-butadien, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), olası genotoksik ve karsinojenik etkileri nedeniyle kent hava kirliliği söz konusu olduğunda araştırmaların yönlendirildiği başlıca bileşiklerdir. Uluslararası Kanser Araştırma Kuruluşu (IARC) kimyasal ya da fiziksel etkenleri, deney hayvan çalışmaları ve insanlardan elde edilen epidemiyolojik veriler ışığında karsinojenik etkilerine göre sınıflandırmaktadır. IARC sınıflandırmasına göre dizel emisyonları 2A grubu (İnsanda karsinojenik etki olasılığı bulunan) karsinojenler sınıfına ve benzinle çalışan araç egzozları 2B grubu karsinojenlere (İnsanda muhtemelen karsinojenik etkili olan), içerdikleri genotoksik ve mutajenik bileşiklere dayanarak konulmuşlardır. PAH'ın üyelerinden Benzo[a]piren (BaP), 1,3-butadien ve benzen ise grup 1'dedir yani insan karsinojeni olarak sınıflandırılmaktadır (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthall.php>).

Günlük yaşamımızda soluduğumuz havanın bileşenleri ile ortaya çıkan ya da çıkabilecek sağlık risklerinin araştırılmasında; deney hayvanı toksikolojisi, epidemiyoloji, kontrollü insan maruziyeti çalışmalarının ve son zamanlarda moleküler ve hücre biyolojisinin kullanıldığı multidisipliner bir yol izlenmektedir.

Egzoz emisyonundaki binlerce kimyasal göz önünde tutulup bunlar arasında genotoksik etkinliği olanlar da dikkate alınınca, etkiden sorumlu olan kimyasalları belirlemek çok kolay değilse de, moleküler epidemiyoloji teknikleri ile ortaya konulmaları mümkün olabilmektedir. Bu çalışmaların epidemiyolojik ve kanser riskinin değerlendirmesi açısından önemi büyüktür (Farmer vd., 2003). Moleküler epidemiyolojik çalışmaların, kent havasını yoğun ve sürekli soluyan meslekler arasında ilk sırada yer alan trafik polisleri ve sürücülere yönlendiriliği göze çarpmaktadır. Bu tür çalışmalar kalabalık ve trafikten ileri gelen kirliliğe diğer kaynakların da eşlik ettiği büyük kentlerde yapılmaktadır. Çalışmalar arasında; Kahire (Anwar, 1994), Cenova (Bolognesi vd., 1997; Merlo vd., 1998), Kopenhak (Nielsen vd., 1996), Madras (Chandrasekaran vd.,1996), Lanzhou (Zhao vd., 1998), Stokholm (Hemminki vd., 1994), Ankara (Burgaz vd, 2002, Karahalil vd, 1999) kentlerinde yapılmış olanları vardır. Özellikle PAH ele alındığında, maruziyetin sağlık riskleri, 1990'larla beraber oldukça fazla dikkati çekmekte ve bilimsel araştırmalara konu olmaktadır.

Kent Hava Kirliliğinde Yer Alan Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlara Yönelik Moleküler Epidemiyoloji Çalışmaları

Tasarlanan çalışmalarda, sağlık riski ile etkin hava kirliliği bileşeni arasında ilişki kurabilmek için, etkene yönelik gerçek maruziyeti verecek biyogöstergelere gerek vardır.

Kent hava kirliliğinden kaynaklanan sağlık risklerini ortaya koymak için gerçekleştirilen moleküler epidemiyolojik çalışmalara göz atarken içinde pek çok karsinojenik bileşeni (benz[a]antrasen, krizen, benzo[b]fluoranten, benzo[k]fluoranten, B[a]P, dibenzo[a,h]antrasen, benzo[g,h,i]perilen ve indeno[1,2,3-cd]piren) bulunduran PAH ele alınacaktır. Elektrofilik yapılı bu kimyasal grubun, çevresel kanser ve son verilere göre de kardiyovasküler hastalıklar, üreme sistemi ile ilgili istenmeyen durumlarda anahtar role sahip olduğu iyi bilinmektedir (Lewtas, 2007).

Kimyasal anlamda PAH inerttir. Ancak bileşikler metabolik olarak DNA'ya kovalan olarak bağlanabilen aktif türevlerine dönüşerek mutasyonlara ve tümör başlamasına neden olabilirler (Schoket, 1999). Faz I biyotransformasyon enzimlerinden olan sitokrom P450 sistemi birçok ksenobiyotığın toksik metabolitlerine dönüşümünde rol oynadığı (Ambrosone vd., 1995) gibi PAH metabolizmasında da rol oynar. PAH'ın asıl karsinojenik formu olan diol-epoksitler elektrofilik yapıları nedeniyle DNA gibi makromoleküllere bağlanabilirler ve DNA'ya bağlandıklarında DNA-katım ürünü adını alırlar. Spesifik katım ürünlerinin hedef hücre DNA'sında oluşumu, karsinojenik proseste önemli bir başlangıç olayı olarak kabul edilmiştir (Haugen vd., 1986).

Moleküler Epidemiyolojide Kullanılan Biyogöstergeler

İnsanlarda biyoizleme; vücut sıvılarında, hücrelerde ve dokulardaki biyogöstergelerin belirlenmesini kapsar (Scherer, 2005) ve risk değerlendirmesinde, biyolojik izlemenin önemi büyüktür. Biyolojik göstergeler absorbe olmuş kirleticiyi saptarken, çevresel izlemede ancak dış maruziyet düzeyleri elde edilebilmektedir (Siwinska vd, 1999). Ayrıca, biyogöstergeler, maruziyet hastalık dizgesindeki basamakları temsil ettiği için, epidemiyolojik çalışmalarda (moleküler epidemiyoloji) uygulanmaları oldukça yerindedir. Ancak, bir hastalığın biyogöstergesi olarak kullanımları geçerlenme (validasyon) aşamasından geçmiş olmalarını gerektirir. Mekanizmaları anlamada, yüksek riskli bireyleri karakterize etmede yararlı olabilmektedirler (Vineis ve Husgafvel-Pursiainen, 2005). Biyogöstergeler; maruziyetin biyogöstergeleri, etkinin biyogöstergeleri ve duyarlılık biyogöstergeleri olarak sınıflandırılmaktadır.

Maruziyet biyogöstergeleri: Toksik etkenin, içsel ya da biyolojik etkin dozunu veren biyogöstergelerdir. Vücut sıvıları ya da solunum yolu ile ilgili biyolojik ölçümler, toksinin metabolitini ya da kendisini saptamaya yönelik olduğu ve bütün alım yollarını dikkate aldığı için, bireyin gerçek absorbe edilen dozunu verir. Böylece, etkenin çevrede ölçümüne göre, maruziyetin daha üstün belirteci olarak kabul edilmektedir.

PAH'a maruziyeti belirlemek için geliştirilen yöntemler arasında; PAH metabolitlerinin idrarda ölçümleri [1-hidroksipiren (1-OHP), β -naftilamin, 1-naftol, 3-hidroksi benzo(a)piren], PAH-DNA katım ürünlerinin insan dokularında ELISA deneyleri ve 32P-postlabeling, floresan ya da kütle spektrometrisi ile ölçümü ve organizma makromoleküllerindeki aromatik katım ürünlerinin ölçümleri vardır (Bowman vd., 1997).

PAH metabolitlerinin idrarda ölçümü, bütün maruziyet yollarını değerlendirmeye yardımcı olması nedeniyle kullanılmaktadır. Nicel olarak ksenobiyotik metabolitlerinin ölçülmesinin; grupların ya da bireylerinin yakın zaman maruziyetlerinin belirlenmesinde, maruziyet bilgilerinin arttırılmasında ve yöresel ya da yaşam tarz farklılıklarının sınanmasında, hastalığa duyarlılık ya da etiyolojinin anlaşılmasında kullanımı vardır. En fazla kullanılan PAH metaboliti, çevresel ölçümlerde total PAH içindeki miktarı sabit olan BaP'in metaboliti, 1-OHP'dir (Jongeneelen vd, 1994). Katım ürünü çalışmalarına ve diğer metabolitlerin ölçümüne göre; ölçümünde ve örnek toplanmasındaki kolaylık, geniş kullanımının nedenidir (Strickland ve Kang, 1999).

Etki biyogöstergeleri: Toksik etkene maruziyetin biyolojik yanıtını belirleyen teknikler ise etki biyogöstergeleridir. Erken biyolojik etki göstergeleri, populasyonların kimyasallara maruziyetinde risk belirlemede kullanılabilir. Genotoksik maddelere maruziyeti izlemede geleneksel olarak, sitogenetik/genotoksisite yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Karsinogenez yolağındaki ara basamaklar; toksik etkenlere maruziyetin ardından uygun biyogöstergelerle aydınlatılabilmektedir. Genotoksik olaylar da kansere giden yolda, erken etki biyogöstergesi olarak; DNA/kromozom hasarı ile kanser riski arasındaki bağlantıları araştıran, moleküler epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır.

Genetik maddedeki hasarın sonuçları; genlerde, kromozomlarda en son hücre DNA'sında ortaya çıkar. Hasar, somatik hücrelerde ölüme ya da kanser gibi somatik hastalıklara neden olurken, germ hücrelerinde sonraki nesillere uzanan zararlı etkilerle sonuçlanır. Genetik maddenin herhangi bir hasarın indüklenmesinde merkezde bulunması ve hasarın genotoksisite metodlarıyla belirlenebilir olması, maruziyet etkilerini kromozomal düzeyde çalışmaya itmiştir.

Kanser etiyolojisi ile ilgili çalışmalarda bu biyogöstergelerin kullanılması ile kohort çalışmalara göre daha az bireyle daha hızlı çalışılabilme olanağı yakalanmıştır. Lenfositlerde gerçekleştirilen; Kromozomal Aberasyon (KA) ve Sitokinezin Durdurulduğu Mikroçekirdek (SDMÇ) Yöntemi etki biyogöstergeleri arasındadır ve çeşitli prospektif kohort çalışmaları ile kanseri öngördükleri kanıtlanmış iki yöntemdir (Hagmar vd., 1998; Bonassi vd., 2007). Mikroçekirdek (MÇ) Yönteminin, lenfositler dışında, epitel hücrelerde de genotoksisite çalışmalarında hedef doku olarak kullanımı vardır. Solunum yolu genotoksinleri için nazal epiteller ve yanak epiteller MÇ yönteminde çeşitli çalışmalarda kullanılmış ve etkin oldukları saptanmıştır (Burgaz vd., 2002c, Burgaz vd., 1998). Klasik KA Yöntemi kalıcı olmayan kromozom hasarlarını saptamayı sağlar. Bugün, kullanımı yaygın bir diğer yöntem de Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) Tekniğidir. Kromozomları, ya da genleri işaretleme olanağı sağlar, böylece hızlı, duyarlı ve güvenilir bir teknik olarak translokasyon gibi kalıcı hasarları da gösterir (Sram vd, 2007). Kent hava kirliliğinin olası karsinogenik etkenlerine maruz kalma olasılığı yüksek gruplarda genotoksisite araştırmaları 1990'lı yıllarda artış göstermiştir. Kullanılan yöntemler arasında; *MÇ yöntemi* (Bolognesi vd.,1997, Parry et al., 1997, Zhao vd., 1998), *KA Yöntemi* (Burgaz vd., 2002; Anwar vd., 1994), *Kardeş Kromatid Değişimi Yöntemi(SCE)* (Chandrasekaran vd., 1994; Bolognesi vd., 1997; Zhao vd., 1998; Carere vd., 2002) ve *Comet Yöntemi* (Carere vd., 2002; Avogbe vd., 2006; Ayi Fanou vd, 2006) vardır.

Duyarlılık biyogöstergeleri: Duyarlılık biyogöstergeleri ise toksik etkene bireysel duyarlılığı saptamak için kullanılır. Karsinogenlerin aktivasyon ve detoksifikasyonunda yer alan genlerdeki polimorfizmlerin araştırılması bireysel duyarlılıkları ortaya koymayı sağlar (Hrelia

vd., 2004). Aynı düzeyde, aynı sürede belli kimyasala maruziyette, farklı sağlık etkilerinin ortaya çıkmasını açıklayıcı yönü olabilir.

İnsanlarda kansere bireysel duyarlılıkta anlamlı farklılıklar bulunduğu gösterilmiştir. Altında yatan neden, pek çok enzimin genetik polimorfizm göstermesi ile ilişkili kalıtsal genetik yatkınlık olarak gösterilmektedir. Akciğer kanseri ele alındığında, kanser ile sitokrom P450, N-asetiltransferaz, glutatyon S transferazlar, mikrozomal epoksit hidrolaz, NAD(P)Hkinon oksireduktaz, miyeloperoksidaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerindeki genetik polimorfizm arasındaki ilişkiye dayanan pek çok çalışma göze çarpmaktadır. Henüz kanserin ortaya çıkışı ile ilgili, aday duyarlılık genleri sınırlı açıklayıcılığa sahiptir (Gresner vd., 2007).

Metabolik enzimlerdeki genetik polimorfizmin, PAH'ın da metabolizmasını bireyden bireye farklılaştırması mümkündür. Cyp1A1, Cyp1A2 ve/ya da glukuronil transferaz enzimlerindeki polimorfizmin 1-OHP metabolitinin atılım kinetiğini değiştirebildiği gösterilmiştir (Schoket, 1999; Strickland ve Kang, 1999). CYP1A1, GSTM1, GSTT1 ve NAT2 gibi çevresel karsinojenlere bireysel duyarlılıkta araştırılan genler (Farmer vd., 2003), PAH maruziyetinin araştırıldığı çalışmalarda da ele alınan metabolik genotipler arasındadır (Nielsen vd., 1996; Avogbe vd., 2005, Topinka vd., 2007, Ada vd., 2007). Ayrıca, DNA onarım genotipleri de araştırılabilmektedir (XRCC1, hOGG1 ve XPD ekzon 6 ve 23)(Topinka vd., 2007).

MATERYAL METOD

Amacımız kent hava kirliliğindeki karsinojenik özellikteki PAH'a yönelik, trafik polisleri ve taksi sürücülerinde yapılan moleküler epidemiyoloji araştırmaları odaklı, genel bakıştır. Tablo 1'de, çalışma grubumuza ait Ankara'da gerçekleştirilmiş biyoizlemenin de içinde yer aldığı çalışmalar kronolojik olarak yer almaktadır. Kendi çalışmamızda kullanılan yöntemler ve çalışma grupları, benzer yöntemler ve çalışma grupları içeren çalışmalarla karşılaştırmalı olarak tartışılacaktır. Ankara ilinde trafiğin yoğun olduğu bilinen bölgelerinde çalışan trafik polisleri ve taksi sürücülerinde gerçekleştirdiğimiz pilot çalışmamızda ölçümleri etkileyebilecek faktörleri elimine etmek için beslenme ve sigara alışkanlıkları, yaşam stilleri, yaşları benzer, ofis çalışanı kontrol grubu seçilmiştir. Çalışmamızda; SDMÇ, KA ve bukka hücrelerde MÇ yöntemleri genotoksisiteyi belirlemek için kullanılmıştır. Kullanılan yöntemlerin ayrıntılı anlatımı; grubumuzun diğer yayınlarında yer almaktadır (Burgaz vd, 2002b), (Burgaz vd., 2002c). PAH maruziyet göstergesi olarak; 1-OHP ölçümü, bireylerin idrarlarında yapılmıştır (Burgaz vd, 2002). KA yöntemi ve 1-OHP tayinine yönelik sonuçlarımız yayınlanmıştır (Burgaz vd, 2002). SDMÇ sıklığına ait sonuçlar, burada tartışılacaktır.

SONUÇLAR

Tablo 1. Kent hava kirliliğine trafik polisi ve sürücülerin maruziyetinin oluşturduğu sağlık risklerine yönelik moleküler epidemiyoloji çalışmaları.

Çalışma grubu	Yer	Uygulanan yöntemler	Sayı	Sonuç*
TS Hemminki'94	Stokholm	³² P PT 1 OHP Hb-A K P-PAH K	21	+ - - +
Trafik Polisi Chandrasekaran '96	Madras	SCE	23	+
TP Bolognesi'97	Cenova	SDMÇ Sol H-PAH	82	- +
TP Bolognesi'97	Cenova	SCE Sol H-PAH	54	- +
TP Merlo'98	Cenova	1 OHP Met-Gen Sol H-PAH	94	- - +
TP Zhao'98	Lanzhou	MÇ SCE	78	+ +
TP/TS Burgaz'02	Ankara	KA 1OHP	15/17	-/+ -
TP/TS (yayınlanmamış veri)	Ankara	SDMÇ 1OHP	15/17	+/+ -
TP/TS Karahalil'99	Ankara	yanak MÇ	15/17	+/+
TP Carere'02	Roma	SCE /Comet Benzen/A HK Met-Gen	133	-/- +/- -
TMS Avogbe'05	Kotonya	UFP Comet FPG Met-Gen	9	+ + +
TMS Ayı Fanou'06	Kotonya	1 OHP/S-PMA/ iB /hB/hPAH PAH-DNA K Comet	35	-/+/+/+ + -
TP Topinka'07	Prag	Met-Gen / DNA O-GEN PAH-DNA K	109	-/- +
TP Sram'07	Prag	KA KA FISH Met-Gen DNA O-Gen b-cPAH, h-cPAH	53	- + + - +

*(-) kontrolle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık yok; (+)kontrolle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık var

Taksi Sürücüsü(TS); Trafik Polisi(TP); Taksi-Motor Sürücüsü(TMS); ³²P postlabeling testi(³²P PT); İdrarda 1-OH piren tayini(1OHP); Hemogloblin-alkenkatım ürünü (Hb-A K); Protein-PAH katım ürünü(P-PAH K); Metabolik genotip (Met-Gen)); Bireysel solunum havasında PAH ölçümü (Sol H-PAH);DNA onarım genotipleri(DNA O-GEN); PAH-DNA katım ürünleri(PAH-DNA K); Bireysel solunum havasında karsinojenik PAH ölçümü(b-cPAH); hava kirliliği örnekleyicisi ile cPAH ölçümü (h-cPAH); Ultra İnce Partikül(UFP);aromatik hidrokarbonlar (AH); idrar benzen atılımı(iB), havada benzen(hB); havada PAH(hPAH); S-fenilmerkapturik asit (S-PMA)

SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ ve TARTIŞMA

PAH'a hem çevresel hem de mesleksi maruziyetten sözedebiliriz. Sigara içimi, alınan diyet, ısınma kaynakları, mevsimsel, yöresel farklılıklar IOHP'in idrarda ölçümünü etkileyebilecek faktörlerdendir. Sigara içenler, içmeyenlerle (Van Rooij vd., 1994), Kömür sobası kullanılan evlerdeki çocuklar, merkezi sistem ile ısıtılan evlerde yaşayan çocuklarla (Siwinska vd., 1999), şehir içinde yaşayanlar, şehir dışında yaşayanlarla (Vyskocil vd., 1997) IOHP atılımı açısından incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Ülkemizde, mesleksi PAH maruziyetinin yüksek olduğu asfalt işçileri (Burgaz vd, 1998) motor onarım atölyelerinde çalışan çocuk işçiler (Karahalil vd, 1998), demir çelik fabrikası işçileri (Yılmaz vd., 2006) de IOHP atılımı açısından incelenmiştir. Ankara'nın da arasında olduğu (TP ve TS) (Burgaz vd, 2002), büyük kentlerde IOHP ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar arasında Cenova'da TP'nin (Merlo vd, 1998), Stokholm'deki TS'nin (Hemminki vd, 1994) ve Kotonya'daki taksi-motor sürücülerinin (Ayi Fanou vd, 2006) yer aldığı çalışmalar vardır.

Merlo ve arkadaşlarının çalışmasında (1998), her bireyin soluduğu PAH miktarları ile idrar IOHP atımları arasındaki ilişki ve bu atılımı etkileyebileceği düşünülen etkenler incelenmiştir. Hava ölçümleri TP'de, kontrol grubuna göre 70 kat fazla bulunmasına rağmen, IOHP değerleri arasındaki fark anlamlı değildir. Sigara içimi her iki grubun kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı IOHP atılımında artışa neden olmuştur.

Ankara'da yapılan çalışmada, örnek toplanma döneminde, hava kirlilik sınır değerlerinin Çevre İstatistiklerine göre aşılmadığı belirlenmiştir. Merlo'nun çalışmasına benzer olarak TP'nin IOHP değerlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı olmayan artış saptanmıştır. Sigara içme durumu; gerek kontrol gerekse deney grubu IOHP değerlerini etkilememiştir. Deney grubu sigara içmeyenlerin, kontrol sigara içmeyenleriyle karşılaştırıldığında IOHP değerlerinin anlamlı artış göstermesi, TP'nde gözlenen IOHP değerlerindeki artıştan, mesleki maruziyetin sorumlu olabileceği sonucunu doğurmaktadır (Burgaz vd, 2002).

Hemminki ve arkadaşları (1994) tarafından Stokholm'de, taksi sürücülerinde yapılan çalışma sigara içmeyen gruplarda yürütülmüştür. TS ve şehir dışından seçilen kontrol grubunda şehir havasına maruziyette idrar IOHP değerlerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanamamıştır. Katım ürünlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur.

Çalışmamızda; TS IOHP değerleri, kontrol grubuna göre düşüktür ($p < 0.05$). TS'nde mesleki PAH maruziyeti, IOHP atılım değerlerine bakıldığında yoktur (Burgaz vd., 2002).

Ayi Fanou ve arkadaşlarının çalışmasında (2006) ise havadaki PAH ölçümleri anlamlı farklılık gösterse de, taksi-motor sürücülerinde IOHP değerlerinde, istatistiksel anlamlı bir farklılık ortaya koymadığı bulunmuştur. DNA katım ürünleri açısından ise fark anlamlıdır. Bu çalışmada; havada benzen ve benzen maruziyet biyogöstergesi olarak idrarda S-PMA atılımı da incelenmiştir. Her ikisi de istatistiksel anlamlı artış göstermiştir.

Lanzhou kentindeki çalışmada, kentin trafiği yoğun bölgelerinde azotoksitlerin, total hidrokarbon bileşiklerinin, PM'in, karbon monoksitin, sülfür dioksitin ve kurşunun günlük sınır değerleri aştığı belirtilmiş, aynı zamanda TP'nde MÇ sıklıkları istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (Zhao vd, 1998). Sigara içiminin de MÇ sıklıklarını TP ve kontrol grubunun kendi içlerinde indüklediği gözlenmiştir. SCE yönteminde, istatistiksel olarak anlamlı hasar ortaya koymuştur.

Cenova'da TP'ndeki çalışmada ise (Bolognesi vd., 1997); MÇ sıklığı kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Sigara içiminin ve yaşın MÇ sıklığı üzerine etkisi görülmemiştir. Çalışmada TP'ndeki bireysel BaP düzeylerinin Avrupa'daki şehirlerde yaşayan genel popülasyonda ölçülen değerler kadar olduğu belirtilmiştir. Çalışmada BaP ölçümleri ile MÇ sıklıkları arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışma grubumuzun yanak epitel hücrelerinde uygulanan MÇ Yönteminde, MÇ sıklıkları, hem TP hem de TS'nde istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Sigara içiminin ve yaş faktörünün MÇ sıklığını gruplarda etkilemediği de belirtilmiştir (Karahalil vd., 1999).

Çalışmamızda kullandığımız diğer genotoksisite biyogöstergesi olan SDMÇ Yönteminde; MÇ sıklıkları her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermiştir. (TP; 5.42 ± 3.00 , TS; 5.40 ± 2.47 , kontrol grubu; 2.96 ± 1.91). Sigara içme sıklığının MÇ sıklığını etkilemediği bulunmuştur. Çalışma grubumuzda yaş MÇ sıklığını etkilememiştir. Maruziyet süresi ile yalnızca taksi sürücülerinin MÇ sıklıkları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (yayınlanmamış veri). Çalışmamızdaki MÇ sıklıklarındaki artışın; yanak epitel hücrelerinde de saptanması (Karahalil vd., 1999) sonuçlarımızı desteklemektedir.

Mesleki ve çevresel genotoksik etken maruziyetinde, klasik KA tekniğinin kullanımı yaygındır. Çalışmalarda, kromozomal aberasyonlar mitozun metafaz safhasında; kromatid kırığı, kromatid gap, kromozom kırığı (asentrik fragment), disentrik kromozom, ring şeklinde sınıflandırılmaktadır (Hadnagy vd., 1986).

TS için yapılmış KA çalışmasına rastlanmamıştır. TP'nde yapılan çalışmaların PAH maruziyeti ile ilişkilendirildiği araştırmalara bakıldığında, Ankara'da gerçekleştirilen çalışmamız (Burgaz vd, 2002) dışında, Çek Cumhuriyeti'nde yapılan vardır (Sram vd, 2007).

Çalışmamızda, TS'nde kromozomal aberasyonlar kontrol grubuna göre anlamlı olarak artarken, TP'ndeki aberasyon sıklığındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. TS ve TP'nde, sigara içmeyenlerin aberasyon düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Maruziyet süresinin iki grupta da kromozomal aberasyonlar üzerine etkisi saptanmamıştır. Sram ve arkadaşlarının çalışması (2007) göz önünde bulundurulduğunda, Ankara'daki çalışmaya benzer yaklaşımla uygulanan KA Tekniği'nde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış varken, FISH Yöntemi ile uygulanan KA Yönteminde aradaki fark istatistiksel anlamlılıkta ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak; trafiğin yoğun olduğu bölgelerde çalışan gruplarda, hava kirliliğine bağlı genotoksik hasar riskinin artabileceği ortaya konmaktadır. Özellikle, kanseri öngörmede geçerlenmiş yöntemlerle gerçekleştirilen çalışmalar önem kazanmıştır. KA Yöntemi ve SDMÇ Yöntemi kanseri öngörmede etkinlikleri kanıtlandığı için, kullanıldıkları çalışmaların güvenilirliğini güçlendirmektedir.

Hava kirliliğinin genotoksik etkinliği olan pek çok kimyasalın kompleks karışım olması, çevredeki PAH'ın gözlenen bütün genotoksik etkilerden tek başına sorumlu olmadığını göstermektedir.

Günümüze kadarki kent hava kirliliğine mesleki maruziyet ile ilgili araştırmalar arasında yer alan çalışmamızda genotoksisite yöntemlerindeki hasar düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması, artışın yoğun trafikte uzun süre bulunmak ile ilgili olduğunu sonucunu

vermektedir. Bu sonuca kent havasında PAH dışındaki diğer genotoksik etkenlerin de katkıda bulunabileceğini söylemek mümkündür.

ÖNERİLER

Kanser ve diğer hastalıklar göz önünde bulundurulduğunda, hava kirliliğini kontrol etmek ve en az düzeyde tutmak önem kazanmaktadır. Hava kirliliğine maruziyetinin insanlarda genotoksisite ve karsinojeniteye katkısı sadece tek bir faktörle ilişkili olmamaktadır. Oksidatif DNA hasarı, PAH- DNA katım ürünleri, antioksidan durum ve genetik duyarlılık da göz önünde bulundurulması yerinde olacak diğer bileşenlerdir (Singh vd., 2007). Ayrıca, hava kirliliğine diğer katkısı olan bileşenleri ve katkı düzeylerini saptamak da moleküler epidemiyoloji çalışmalarının hedeflerinden olmalıdır. Günümüze kadar yapılmış her bir pilot çalışma, bugün gelinmiş noktaya katkıda bulunmuştur. Araştırmalar tek başlarına incelendiğinde, göz önünde tutulmuş göstergelere yenilerini eklemek olası olsa da, populasyonun oluşturulması, laboratuvar koşulları, proje destekleri yetersiz kalabilmektedir. Kent hava kirliliğinin kanser riski yadsınamayacağı için, hava kirliliğinin karmaşık yapısının neden olabileceği sağlık etkilerini mekanistik anlamda ortaya koyabilmek, çok disiplinli yaklaşım gerektirmektedir. Hava analizlerinin yapılması, toplanan her bir bileşenin in vitro toksisitelerinin incelenmesi, moleküler epidemiyoloji biyogöstergelerinin uygulanması ve verilerin değerlendirilmesi çok disiplinlik yaklaşımın önemini açıklamaktadır. Böylece, bu önemli grup kimyasallara maruziyetle, genotoksik risk arasında doğru ilişki kurabilmek, genotoksik hasarın yüksek bulunduğu grupların kansere yakalanma risklerini sorgulamak, gerekli koruyucu önlemleri almak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

Ada, A.O., Yılmaz, M., Süzen, S., Demiroglu, C., Demirbağ, A. E, Efe, S., Alemdar, Y., Burgaz, S. ve Işcan, M. Cytochrome P450 (CYP) and glutathione S-transferases (GST) polymorphisms (CYP1A1, CYP1B1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and urinary levels of 1-hydroxypyrene in Turkish coke oven workers, *Genetics and Molecular Biology*, 30(3) 511-519, 2007.

Ambrosone, C.B., Freudenheim, J.L., Graham, S., Marshall, J.R., Vena, J.E., Brasure, J.R., Laughlin, R., Nemoto, T., Michalek, A.M., Harrington, A., Ford, T.D. ve Shields, P. Cytochrome P4501A1 and Glutathione S-Transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk, *Cancer Res*, 55 3483-3485, 1995.

Anwar, WA. Assessment of cytogenetic changes in human populations at risk in Egypt, *Mutat Res*, 313 183-191, 1994.

Avogbe, PH., Ayi-Fanou, L., Autrup, H., Loft, S., Fayomi, B., Sanni, A., Vinzents, P. ve Møller, P. Ultrafine particulate matter and high-level benzene urban air pollution in relation to oxidative DNA damage, *Carcinogenesis*, 26(3) 613-20, 2005.

Ayi Fanou, L., Mobio, TA., Creppy, EE., Fayomi, B., Fustoni, S., Møller, P., Kyrtopoulos, S., Georgiades, P., Loft, S., Sanni, A., Skov, H., Ovrebø, S. ve Autrup, H. Survey of air pollution in Cotonou, Benin--air monitoring and biomarkers, *Sci Total Environ*, 358(1-3) 85-96, 2006.

Bolognesi, C., Gallerani, E., Bonatti, S., De Ferrari, M., Fontana, V., Valerio, F., Merlo, F. ve Abbondandolo. Sister chromatid exchange induction in peripheral blood lymphocytes of traffic police workers, *Mutat Res*, 394 37-44, 1997.

Bolognesi, C., Merlo, F., Rabboni, R., Valerio, F. ve Abbondandolo, A. Cytogenetic biomonitoring in traffic police workers : micronucleus test in peripheral blood lymphocytes. *Environ Molecul Mutagen*, 30 396-402, 1997.

Bonassi, S., Znaor, A., Ceppi, M., Lando, C., Chang, WP., Holland, N., Kirsch-Volders, M., Zeiger, E., Ban, S., Barale, R., Bigatti, MP., Bolognesi, C., Cebulska-Wasilewska, A., Fabianova, E., Fucic, A., Hagmar, L., Joksic, G., Martelli, A., Migliore, L., Mirkova, E., Scarfi, MR., Zijno, A. ve Norppa, H, Fenech M. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans, *Carcinogenesis*, 28(3), 625-31, 2007.

Bowman, E.D., Rothman, N., Hackl, C., Santella, R.M. ve Weston, A. Interindividual variation in the levels of certain urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites following medicinal exposure to coal tar ointment, *Biomarkers*, 2 321-327, 1997.

Burgaz, S., Demircigil, GC., Karahalil, B. ve Karakaya, A.E. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of traffic policemen and taxi drivers exposed to urban air pollution, *Chemosphere*, Apr;47(1) 57-64, 2002.

Burgaz, S., Demircigil, GC., Yilmazer, M., Ertaş, N., Kemaloglu, Y. ve Burgaz, Y. Assessment of cytogenetic damage in lymphocytes and in exfoliated nasal cells of dental laboratory technicians exposed to chromium, cobalt, and nickel, *Mutat Res*, 521(1-2) 47-56, 2002(b).

Burgaz, S., Erdem, O., Cakmak, G., Erdem, N., Karakaya, A. ve Karakaya, AE. Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde, *Biomarkers*, 7(2) 151-61, 2002(c).

Burgaz, S., Erdem, O., Karahalil, B. ve Karakaya, AE. Cytogenetic biomonitoring of workers exposed to bitumen fumes, *Mutat Res*, 419(1-3) 123-30, 1998.

Carere, A., Andreoli, C., Galati, R., Leopardi, P., Marcona, F., Rosati, M.V, Rossi, S., Tomei, F., Verdina, A., Zijno, A. ve Crebelli, R. Biomonitoring of exposure to urban air pollutants: analysis of sister chromatid exchanges and DNA lesions in peripheral lymphocytes of traffic policemen, *Mutat Res*, 518 215–224, 2002.

Chandrasekaran, R., Samy, P. ve Murthy, P. Increased Sister Chromatid Exchange (SCE) Frequencies in Lymphocytes From Traffic Policemen Exposed to Automobile Exhaust Pollution, *Human & Experimental Toxicology*, 15 301-304, 1996.

Farmer, PB., Singh, R., Kaur, B., Sram, RJ., Binkova, B., Kalina, I., Popov, TA., Garte, S., Taioli, E., Gabelova, A. ve Cebulska-Wasilewska, A. Molecular epidemiology studies of carcinogenic environmental pollutants Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in

environmental pollution on exogenous and oxidative DNA damage, *Mutat Res*, 544:2003-397-402, 2003.

Folinsbee, L.J. Human health effects of air pollution, *Environ Health Perspect*, 100:45-56, 1992.

Gresner, P., Gromadzinska, J. ve Wasowicz, W. Polymorphism of selected enzymes involved in detoxification and biotransformation in relation to lung cancer, *Lung Cancer*, 57(1):1-25, 2007.

Hadnagy, W., Seemayer, N.H. ve Tomingas, R. Cytogenetic effects of airborne particulate matter in human lymphocytes in Vitro. *Mutat Res*, 175:97-101, 1986.

Hagmar, L., Bonassi, S., Stromberg, U., Brogger, A., Knudsen, L.E., Norppa, H. ve Reuterwall, C. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH), *Cancer Res*, 58:4117-4121, 1998.

Haugen, A., Becher, G., Vahakangas, K., Trivers, G.E., Newman, M.J. ve Harris, C.C. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in the urine, benzo(a)pyrene diol epoxide-DNA adducts in lymphocyte DNA, and antibodies to the adducts in sera from coke oven workers exposed to measured amounts of polycyclic aromatic hydrocarbons in the work atmosphere, *Cancer Res*, 46:4178-4183, 1986.

Hemminki, K., Zhang, L.F., Kruger, J., Autrup, H., Tornqvist, M. ve Norbeck, H.E. Exposure of bus and taxi drivers to urban air pollutants as measured by dna and protein adducts. *Toxicol Lett*, 72:171-174, 1994.

Hrelia, P., Maffei, F., Angelini, S. ve Forti, G.C. A molecular epidemiological approach to health risk assessment of urban air pollution, *Toxicol Lett*, 149(1-3):261-7, 2004.

Ingle, S.T., Pachpande, B.G., Wagh, N.D., Patel, V.S. ve Attarde, S.B. Exposure to vehicular pollution and respiratory impairment of traffic policemen in Jalgaon City, India, *Ind Health*, 43(4):656-62, 2005.

Jongeneelen, F.J. Biological monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons; 1-hydroxypyrene in urine of people, *Toxicol Lett*, 72:205-211, 1994.

Karahalil, B., Burgaz, S., Fişek, G. ve Karakaya, A.E. Biological monitoring of young workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons in engine repair workshops, *Mutat Res*, 412(3):261-9, 1998.

Lewtas, J. Air pollution combustion emissions: characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive, and cardiovascular effects, *Mutat Res*, 636(1-3):95-133, 2007.

Merlo, F., Andreassen, A., Weston, A., Pan, C.-F., Haugen, A., Valerio, F., Reggiardo, G., Fontana, V., Garte, S., Puntoni, R. ve Abbondandolo, A. Urinary Excretion of 1-

hydroxypyrene as a marker for exposure to urban air levels of polycyclic aromatic hydrocarbons, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*, 7 147-155, 1998.

Nielsen, P.S., Pater, N., Okkels, H. ve Autrup, H. Environmental air pollution and DNA adducts in Copenhagen bus drivers – Effect of GSTM1 and NAT2 genotypes on adduct levels. *Carcinogenesis*, 17, 1021-1027, 1996.

Scherer, G. Biomonitoring of inhaled complex mixtures--ambient air, diesel exhaust and cigarette smoke, *Exp Toxicol Pathol*, 57 Suppl 1 75-110, 2005.

Schoket, B. DNA damage in human exposed to environmental and dietary polycyclic aromatic hydrocarbons, *Mutat Res*, 424 143-153, 1999.

Siwinska, E., Mielzynska, D., Bubak, A. ve Smolik, E. The effect of coal stoves and environmental tobacco smoke on the level of urinary 1-hydroxypyrene, *Mutat Res*, 445 147-153, 1999.

Sram, R.J., Beskid, O., Rössnerova, A., Rössner, P., Lnenickova, Z., Milcova, A., Solansky, I. ve Binkova, B. Environmental exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons--the interpretation of cytogenetic analysis by FISH, *Toxicol Lett*, 172(1-2) 12-20, 2007.

Strickland, P., Kang, D. Urinary 1-hydroxypyrene and other PAH metabolites as biomarkers of exposure to environmental PAH in air particulate matter, *Toxicol Lett*, 108 191-199, 1999.

Topinka, J., Sevastyanova, O., Binkova, B., Chvatalova, I., Milcova, A., Lnenickova, Z., Novakova, Z., Solansky, I. ve Sram, R.J. Biomarkers of air pollution exposure--a study of policemen in Prague, *Mutat Res*, 624(1-2) 9-17, 2007.

Van Rooij, J.G.M., Veeger, M.M.S., Bodelier-Bade, M.M., Scheepers, P.T.J. ve Jongeneelen, F.J. Smoking and dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons as sources of interindividual variability in the baseline excretion of 1-hydroxypyrene in urine, *Inc Arch Occup Environ Health*, 66 55-65, 1994.

Vineis, P. ve Husgafvel-Pursiainen, K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations, *Carcinogenesis*, 26(11) 1846-55, 2005.

Vyskocil, A., Fiala, Z., Fialova, D., Krajak, V. ve Viau, C. Environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in czech republic, *Human & Experimental Toxicology*, 16 589-595, 1997.

Yilmazer, M., Ada, A.O., Suzen, S., Demiroglu, C., Demirbag, A.E., Efe, S., Alemdar, Y., Iscan, M. ve Burgaz, S. Biological monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: 1-hydroxypyrene in urine of Turkish coke oven workers, *Bull Environ Contam Toxicol*, 76(4) 559-65, 2006.

Zhao, X., Niu, J., Wang, Y., Yan, C., Wang, X. ve Wang, J. Genotoxicity and chronic health effects of automobile exhaust: a study on the traffic policemen in the city of Lanzhou. *Mutat Res*, 415 185-190, 1998.