

BURSA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YAYINLARI
Supplementum No.: 10

Kaynatılmış Zeytin Yağının Karsinojenik Etkisi



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ

DR. A. RIZA KARACA

1979

Kaynatılmış Zeytin Yağının Karsinojenik Etkisi

Dr. A. Rıza KARACA (*)

ÖZET

Bu çalışma 2-4 saat, 275 C° ısıtılmış zeytin yağı ile yapıldı. Kaynamış yağ, kömür karışımı sıçanların femoral kasları arasına 2 cc. injekte edildi. Bir sene sonra yapılan inceleme sonucu yanık yağ injekte edilen sıçanlarda tümörler meydana geldiği görüldü. Meydana gelen tümörlerin benign karakterde olduğu; uzun süre ısınmış yağ injekte edilen sıçanlarda tümör sayısının, diğer gruba göre artmış olduğu görüldü. Yağların uzun süre ısıtılması ile düşük potensiyelli karsinojenik etkinin, ısıtılma süresi ile artacağı kanısına varıldı.

RESUME

Ce travail est fait avec 1'oil d'olive bouillie 2-4 heures et 275 C°. La melange de graisse et de charbon actif est injecte 2 cc. d'I.M. femorale des rats. Apres 12 mois, on voit que les tumeurs benignes produisent dans les regions femorales des rats qui injectent la graisse bouillie.

Les nombres des tumeurs dans les rats qui injectent la graisse bouillie long temps est plus que son nombre dans l'autre groupe. On admet que les graisses bouillies sont carcinogeniques a potentielles bat et cet effect est augmente par la temperature et la duree de chauffage.

GİRİŞ

Kanser ölümleri bugün, başta gelen ölüm sebepleri arasındadır. Yapılan araştırmalar birçok kanser etkenini ortaya çıkarmakla beraber, daha pek çok etkenin kanser meydana getirebileceği düşünülmektedir.

Kanser yapan etkenler arasında ilk sırayı kimyasal karsinojenler almaktadır. Gün geçtikçe kimyasal karsinojenlere, bir yenisi daha eklenmektedir. Kanser yapan etkenlerin araştırılması sırasında yanmış yağların, özellikle kızartmalarda tutum nedeniyle birçok defalar ısıtılmış yağların ve bu yağlarla yapılmış yiyeceklerin yenilmesinin, insan vücudunda ne gibi etkilerinin olabileceği araştırmacıların dikkatini çekmiştir.

Bu konuda ilk çalışmayı SINGER²⁸ başlatmıştır. Araştırmacı yanmış yağlı bir diyetle beslediği farelerin midelerinde papillomlar meydana geldiğini işaret etmiştir. Fakat kullandığı yağın türünü, kaç derecede ısıtıldığını, ısıtma zamanını ve kullandığı hayvan sayısını belirtmemiştir. Bundan iki sene sonra ROFFO^{24,27}, aynı

(*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Öğretim Üyesi

konuda deneylerini başlatmış ve aralıklı sürdürdüğü çalışmalarını 1939 senesinde son vermiştir. Araştırmacı çalışmalarında değişik yağlar ve değişik yöntemler kullanılmıştır. Yağları 300-350 C°, 30 dakika kaynatmıştır. Bulduğu sonuçlarda, yüksek oranda tümör meydana geldiğini görmüştür. Daha sonra aynı yönde çalışmalarını sürdüren WATERMAN³, ROFFO'nun sonuçlarını doğrulamıştır. Araştırmalar devam etmiş, değişik yöntem, değişik yağ, değişik ısı ve zaman kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar değişik olmuş; bazen birbirini doğrulamış, bazen ise beklemediği şekilde sonuçlanmamıştır.

Dünyada artan nüfus, artan iş hacmi nedeniyle gelişmiş ülkelerde halk, ekonomik ve zaman kazanmak yönünden yanık yağların çok kullanıldığı kafeteryalardan karnını doyurmakta; kırsal bölgelerde ise kullanılmış yemeklik yağ, ekonomik nedenlerle tekrar kullanılmaktadır.

Yağların uzun zaman, yüksek ısılarda ısıtılması ve ısıtılmış yağların tekrar kullanılması Amerikalı araştırmacı O'GARA ve arkadaşlarının^{2,3} dikkatini çekmiş; çalışmalarında kullandığı yağı bir kafeteryadan almıştır. Bu yağı farelerin yemlerine karıştırarak yedirmiş, fakat tümör gelişmesi görmemişlerdir. Ayrıca mısır özü yağı ile yaptığı çalışmada değişik yöntem kullanmıştır. Kaynatılmış mısır özü yağının değişik fraksiyonlarını injeksiyon yolu ile yeni doğmuş farelere vererek, kaynatılmış mısır özü yağının düşük potansiyelli bir karsinogen olabileceğini işaret etmişlerdir.

Yukarıda da sözü edildiği gibi; bugüne kadar yanık yağlarla yapılan çalışmaların sonuçları bazen birbirini desteklemiş, bazen ise farklı olmuştur. Birbirinden farklı sonuçların çıkmasında; kullanılan yağın türü, deney süresi, kullanılan yöntem ve değişik hayvan türü, değişik koşulların etken olduğu sanılmaktadır.

Bütün bu sakıncaları ortadan kaldırmak amacıyla, 1970 senesinden beri yapılan çalışmalar, aşağı yukarı aynı yöntem ve aynı koşullar içerisinde yapılmıştır. Değişik yağlar mutfak koşullarında 2-4 saat ve 275-300 C° de ısıtılarak; yanık yağ, aktif kömür ve nişasta ile yapılan pelletler farelerin gluteal bölgelerine implante edilmiş veya geniş kalibreli bir iğne ile yanık yağ-aktif kömür karışımı sıçanların femoral kasları arasına injekte edilmiştir. Deney süresince bir defa uygulama yapılmış ve sonuçlar genellikle bir yıl sonra incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, yanık yağların karsinogenik etkisinin olabileceğini destekler görünmektedir^{1,2-16}.

Bu çalışma, ülkemizde bol miktarda üretilen ve kullanılan zeytin yağı ile yapılmıştır. 275 C° de 2 ile 4 saat kaynatılmış zeytin yağının, başta karsinogen etkisi olmak üzere bir takım zararlı etkilerinin olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Bu çalışmada 28 dişi, 34 erkek olmak üzere toplam 62 tane SWISS ALBINO tipi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar, Bursa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Laboratuvarından sağlanmıştır. Sıçanların ağırlıklarının yaklaşık aynı ve birer aylık olmasına dikkat edilmiştir. Deneye alınan sıçanlar üç gruba ayrılmıştır. Bunlardan birincisi 5 dişi, 5 erkek sıçandan oluşmuş kontrol grubudur. İkinci grup 13 dişi, 13 erkek sıçandan, üçüncü grup yine 13 dişi, 13 erkek sıçandan oluşmuştur. Erkek ve dişi sıçanlar her üç grupta da ayrı ayrı kafeslere konmuştur.

2. Deneyde kullanılan AKTİF KÖMÜR, Bursa Tıp Fakültesi Hastahanesi Eczanesinden sağlanmıştır. Aktif kömürden iritan ve absorban olarak faydalanılmıştır.

3. Deneylerde kullanılan zeytin yağı-
nın saf ve katkısız olmasına özen gösteri-
lerek zeytin yetişen bölgelerden, halkın
kendini gereksinimi için basit yöntemlerle
elde ettikleri yağdan sağlanmıştır.

Çalışmada kullandığımız yağdan 0.5
kg. alınarak, bir alüminyum kapta, tüp ga-
zı ısıtı ile önce 2 saat, 275 C° de kaynatıl-
dı. Kaynatılmış yağın yarısı ayrılarak, i-
kinci grup sıçanlar için kullanıldı. Kalan
yarısı tekrar 2 saat, 275 C° de ısıtıldı ve
toplam 4 saat ısıtılmış bu yağ da üçüncü
grup sıçanlar için kullanıldı. Birinci grup
sıçanlara da ısıtılmamış yağdan kullanıldı.

Bu çalışmada kullanılan yöntem, da-
ha önceleri kullanılan değişik yöntemle-
ri standardize eden bir yol olması nede-
niyle uygulanmıştır. Ağız yolu ile yapı-
lan çalışmalarda yanık yağlar, hayvanla-
rın günlük gıdalarına karıştırılarak veril-
miştir. Bu yöntem sonunda deney hay-
vanlarında vitamin eksiklikleri ve mide
bozuklukları nedeniyle gelişme gerilikleri
sık görülmüş ve hayvanlar yaşam süreleri-
ni doldurmadan ölmüşlerdir. Yağların
yanmasıyla meydana gelen polimerler bar-
saktan emilmediği için, vitamin ve diğer
besin maddelerinin barsaklardan yararlan-
ılmadan atılmasına neden olmaktadır.

Etkili materyelin yutma peletleri şek-
linde verilmesi, verilen yağın dozunun bi-
linmesi yönünden iyi bir yöntemdir. Fa-
kat yukarıda sözü edilen sakıncalar gene
görüleceğinden, ayrıca yutma sondasının
yaptığı mekanik etki ve uygulama zorlu-
ğu nedeniyle sakıncalı bir yöntem olarak
karşımıza çıkmaktadır.

Etkili materyelin deriye sürülmesi en
kolay yöntemdir. Fakat, sürülen materye-
lin beraber bulunduğu hayvanlara, yiye-
cek artıklarına ve kafese bulaşması den-
emenin gereksiz yere uzamasına neden ola-
caktır.

İnjesiyon yolu ile yapılan çalışmalar
sözü edilen yöntemlerdeki sakıncaların or-
tadan kaldırılması ve dozajın bilinmesi yö-

nünden iyi bir yöntemdir. Fakat uygula-
ma yerinden etkili materyelin çabuk eli-
minasyonu, genellikle eriticilerle beraber
kullanıldığı için, eritici maddelerin toksik
ve olumsuz etkileri de bu yöntemin sakın-
calı yönünü teşkil etmektedir. Uygulama-
nın haftada 1-3 kez tekrarlanması da, ça-
lışmayı zorlaştırmaktadır.

Bundan önceki bazı çalışmalarda
implantasyon peletleri kullanıldı. Uygula-
manın, çalışma süresince bir defaya inme-
si ve dozajın bilinmesi yönünden iyi bir
yöntemdir. Fakat deney hayvanlarına pe-
letlerin uygulanması için, ufak çapta da
olsa bir ameliyat uygulanmaktadır. Bu ise
çok defa, gerek narkoz da ve gerekse ame-
liyat sonrası bakımdan hayvanların ölme-
sine ve denemenin uzamasına yol açmak-
tadır.

Bu çalışmada, bütün sakıncaları orta-
dan kaldırmak için enjesiyon yöntemi
seçildi. Taze ve yanık yağ, aynı oranda
aktif kömürle karıştırılarak, 12 saat 56 C°
lik etüde bekletildi ve bu karışımdan ge-
niş kalibreli bir iğne ile uygulama yapıldı.

1. Grup : Aynı aynı iki kafeste bulu-
nan 5 erkek, 5 dişi sıçana, yanmamış zey-
tin yağı ve aktif kömürün aynı orandaki
karışımından 2 cc. alınarak, sağ bacak, fe-
moral kasları içine injekte edildi.

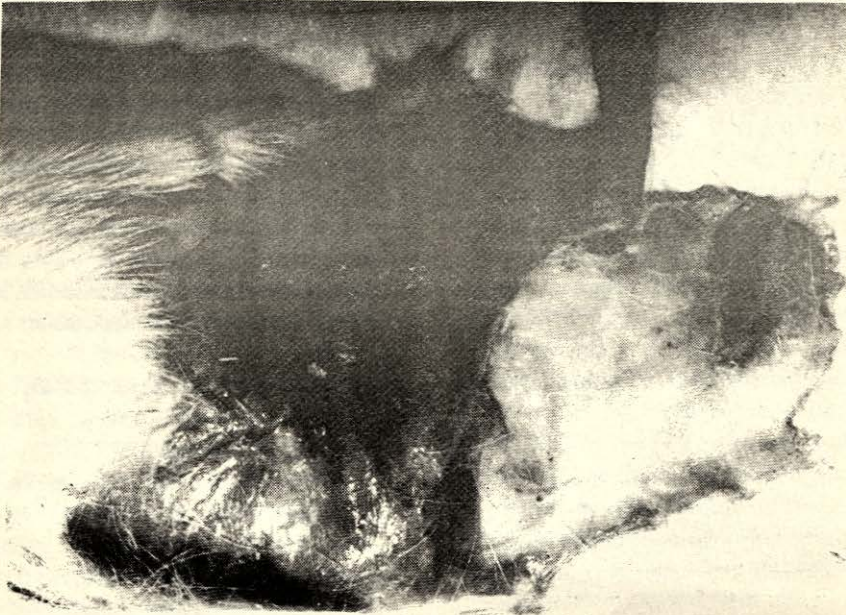
2. Grup : 13 erkek, 13 dişi sıçana
aynı oranda 2 saat, 275 C° de kaynatılmış
yağ ile aktif kömür karışımından, 2 cc. alı-
narak, sağ bacak, femoral kasları içine in-
jekte edildi.

3. Grup : 13 erkek, 13 dişi sıçanın
sağ femoral kasları arasına, aynı oranda
aktif kömür ve 4 saat, 275 C° de kaynatıl-
mış yağ karışımından 2 cc. injekte edildi.

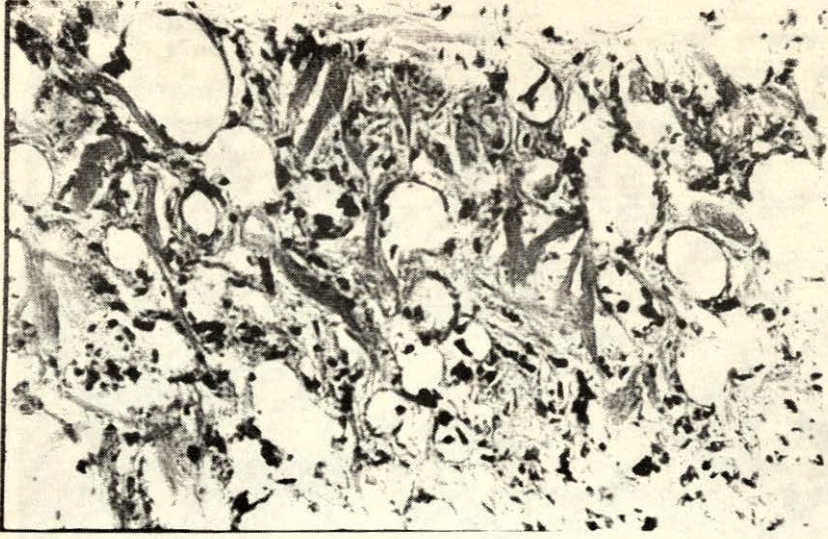
İnjesiyon, çalışma süresince bir defa
yapıldı. Deney hayvanlarının günlük nor-
mal bakımları, diğer taraftan haftalık, ay-
lık gözlemleri düzenli olarak yapıldı. De-
neye 12 ay sonra, son verildi. Deney hay-
vanlarında meydana gelen bulguların mak-
roskopik ve mikroskopik incelemeleri ya-
pıldı.



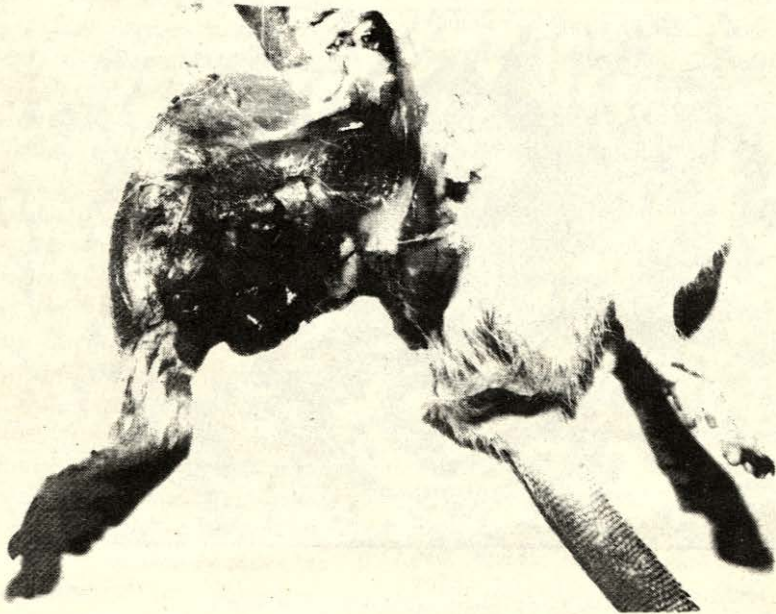
*Resim: 1—Kronik İltihabi Granülasyon Dokusu
(A—7. 16 x 0.40 x 10, Hem. EO.)*



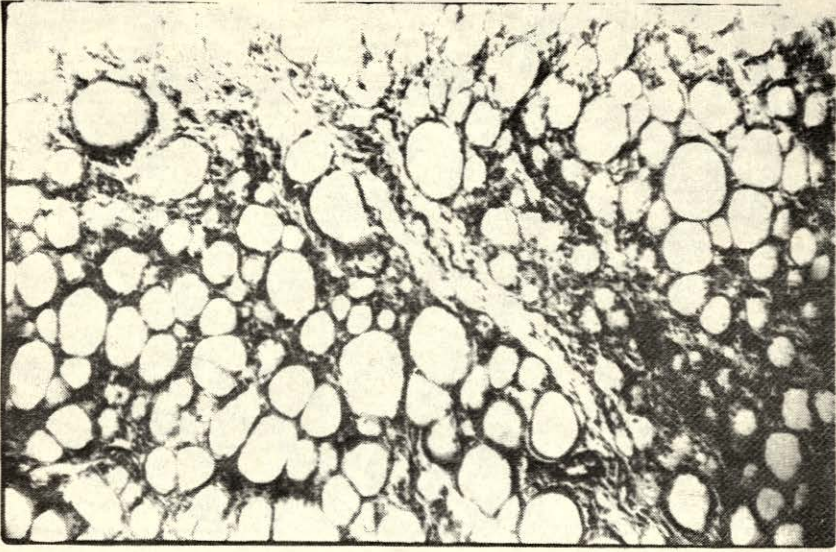
Resim: 2—Deriye Yapışık Nodülün Makroskopik Görünümü



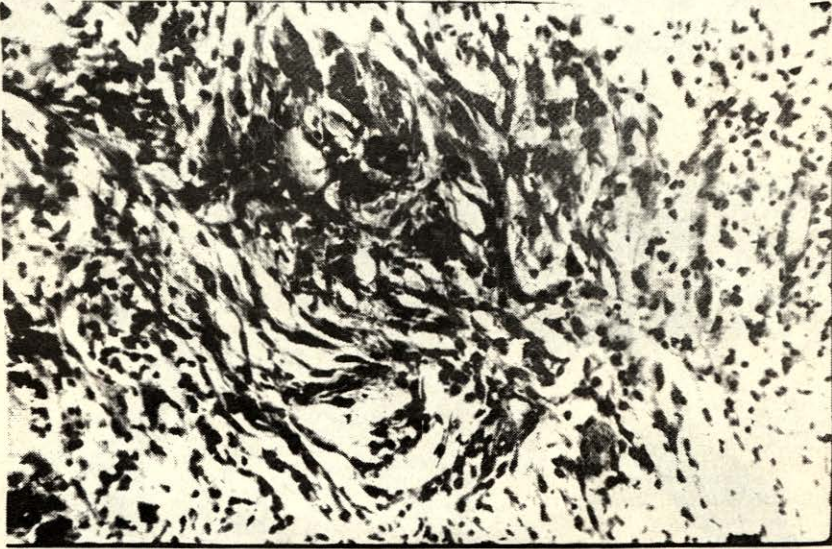
*Resim: 3— Aynı Olgunun Mikroskopik Görünümü. Rhabdomyoma.
(A-7. 16 x 0.40 x 10. Hem. EO.)*



Resim: 4— Femoral Kaslar Arasındaki Tümöral Kitle



*Resim: 5— Aynı Olgunun Mikroskopik Görünümü.
Kapiller Lenfajiom (A-7. 16 x 0.40 x 10. Hem. EO.)*



*Resim: 6— Dermatofibrom (Histiositom)
(A-7. 16 x 0.40 x 10. Hem. EO.)*

BULGULAR

Sıçanların aylık kontrollerinde; ilk 2-3 ay sonunda injeksiyon yerinde, verilen materyele ait şişlik meydana gelmiştir. Daha ileri aylarda bu şişlikler bazı sıçanlarda kaybolmuş, bazılarında küçülmüştür. Altı ay sonundaki kontrollerde her iki gruptan bir kısım sıçanların sağ bacaklarının bütünü ile şiştiği; fakat bu şişliğin oldukça yumuşak kıvamda olduğu görüldü. Bundan sonraki kontrollerde dıştan önemli bir bulgu saptanmadı. 12 ay sonra yapılan otopsilerinde;

1. Grup : 5 erkek, 5 dişi toplam 10 tane kontrol grubu sıçanlarda, injeksiyon yerlerinde herhangi bir tümöral oluşum gelişmemiştir. Bu sıçanların injeksiyon yerlerinden alınan materyelin mikroskopik incelenmesi sonucu kronik iltihabi granülasyon dokusu saptandı (Resim: 1).

2. Grup : 13 erkek, 13 dişi sıçandan oluşmuş ve 2 saat, 275 C° de ısıtılmış zeytinyağı ve karbon karışımından 2 cc. verilmiş sıçanların hemen hemen yarısında, injeksiyon yerlerinde tümöre benzer kistik oluşumlar görüldüğü ve bir kısım sıçanların injeksiyon yapılan bacaklarının, diğerine oranla hipertrofik, fakat yumuşak olduğu saptandı. Yapılan mikroskopik inceleme sonunda 3 dişi sıçanda intra-musküler lipom, 5 erkek sıçanda da kapiller lenfanjiom saptandı. Kistik oluşumların, abse odaklarının pseudo-kistik formasyonları olduğu görüldü.

3. Grup: 4 saat, 275 C° de ısıtılmış zeytin yağının, karbon karışımından 2 cc. verilen 13 erkek, 13 dişi sıçandan oluşmuş bu grup sıçanların, hemen hepsinin injeksiyon yerlerinde kistik oluşumlar ve bazılarında sert deri altı nodülleri (Resim: 2-3) ve diğer bir kısım sıçanlarda ise bacak kasları arasında, çapları 1-2 cm. yi bulan, oldukça sert oluşumlar görüldü (Resim: 4-5). Mikroskopik inceleme sonucu 3

erkek, 1 dişi sıçanda dermato-fibrom (Resim: 6), 2 erkek sıçanda rhabdomyom; 3 erkek, 5 dişi sıçanda intra-musküler lipom; 3 erkek, 2 dişi sıçanda kavernöz lefangiom saptandı.

TARTIŞMA

Yanık yağlarla yapılan çalışmalarda, değişik yöntemler kullanılması nedeniyle elde edilen sonuçlar da değişik olmuştur.

Kaynak bilgilerimize göre, ilk çalışma 1913 te SINGER²⁸ tarafından yapılmıştır. Araştırmacı yağlı diyetle beslediği farelerin midelerinde ülserler ve papillomlar meydana geldiğini ileri sürmüştür. Fakat kullandığı yağın türü ve kaç derecede ısıtıldığını belirtmemiştir.

Bu konuda en geniş ölçüde çalışan ROFFO²⁴⁻²⁷ olmuştur. Araştırmacı kaynatılmış, ultraviyole ile irradiye edilmiş yağları değişik yöntemlerle farelere vermiştir. Kaynatılmış yağların farelerin alışılmış yiyeceklerine karıştırılarak verilmesi ve yutturulması sonucu, deney hayvanlarının midelerinde tümörler meydana gelmiştir. Sonuçları 3-35 aylar arasında incelemiş 3 aydan, 7-9 aya kadar hayvanların midelerinde hemoraji, hemorajik ülser gibi lezyonların meydana geldiğini ileri sürmüştür. 7-9 aydan sonra, farelerin ön midelerinde papillomlar, yassı hücreli kanserlerin geliştiğini görmüştür. Bu deneylerde ısıtılmış kolesterol'ün karsinogenik etkiye sahip olabileceğini savunmuştur.

BERMAN⁵, COOK⁸ ve KENNAWAY¹⁷, ROFFO'nun fikrini şiddetle reddetmişlerdir. KIRBY^{18.19} deney koşullarını da tenkit etmiştir. Araştırmacıya göre, bazal diyet (ekmek-süt) birçok vitaminleri yağ, protein ve mineralleri yeteri kadar içinde bulunduramayacağını ileri sürmüştür. Bu yetmezliklerin sekonder olarak ülserlerin meydana gelişinde rolü olabilece-

ğini savunmuştur. MORRIS ve LIPPIN-COTT²², meydana gelen ülserlerin malignite kriterlerine uyup uymadığının tartışmalı olduğunu ileri sürmüştür. Ülserlerin bazal diyetteki yetmezliklere bağlı olabileceğini tekrar etmiştir.

BURROW ve arkadaşları⁷ domuz ve zeytin yağı ile çalışmışlardır. Karışık tür sıçanların derileri altına 0.2-0.5 cc. domuz yağı ve zeytin yağını injekte etmişler; bu enjeksiyonları haftada bir tekrarlamışlardır. Aynı grup sıçana da 1-2, 5-6 dibenzantracene karıştırılmış domuz yağı veya zeytin yağından aynı miktar injekte etmişlerdir. Saf yağ injekte edilen 193 sıçandan, 8 tanesinde, enjeksiyon yerinde Spindel-cell tümörlerin meydana geldiğini görmüşlerdir. Karsinojen karıştırılarak enjeksiyon yapılan sıçanlarda da, 4-5 aylarda, % 46.3 lük bir oranda tümörler meydana getirildiğini ileri sürmüşlerdir. Saf zeytin yağı injekte edilen hayvanlarda ise tümör meydana gelme oranı % 5.7 dir. Zeytin yağının enjeksiyon yerinde tümör meydana gelmesi, hayvanın ölümüne kadar olan, aşağı yukarı 93 haftalık hayat süresinde olmuştur. Burada tümörün meydana gelişinin kronik irritasyona bağlı olduğunu savunmuşlardır. Böylece tümörleri meydana getiren faktörlerden kronik irritasyonların bulunduğu düşüncesini doğruladıklarını işaret etmişlerdir.

BECK ve PEACOCK^{3,4} farelerin bazal diyetine saf domuz yağı, pamuk yağı veya karışık yağı ayrı ayrı kullanarak fareleri beslemişler; kullandıkları bu yağları da 30 hafta, günde 20-30 dk., 200 C° de ısıtmışlardır. Kullandıkları 77 farenin, 17 sinde ön midede soliter veya multipl papillomların meydana geldiğini görmüşlerdir. Araştırmacılar ısıtılmış domuz yağı ile besledikleri farelerin karaciğerlerinde A vit. nin azaldığını bulmuşlardır. Isıtılmış yağlarda düz halkalı hidrokarbonların meydana geldiğini, bunların da vitamin için iyi bir çözücü olduğu veya A vit.

taşıyıcısı olduğunu söylemişlerdir. Bu araştırmacıların fikirlerine göre; mide tümörleri, ön midenin skuamöz epitelinden veya mide bezlerinin skuamöz epitel metaplasialarından meydana gelmektedir.

LAVIK ve BAUMAN²¹, lipitlerin söz konusu karsinogenik etkilerinin, belki de kalorinin yükselmesi sonucu veya karsinogenlerin etkilerini artırması nedeniyle meydana geldiğini ileri sürmektedirler.

WATTERMAN³¹, bazı kolesterol ürünlerinin ağız yolu ile alınmasında karsinogenik etkinin pek inandırıcı olmadığını savunmuştur. Karsinogenik etkisi cholest-3,5-diene olabileceğini ileri sürmüştür.

KLEIN ve PALMAR²¹, WATTERMAN'ın bu düşüncesini desteklemiştir. BARRET², ön midede birçok koşullara da keratoz, papillamatoz meydana gelebileceğini ileri sürmüştür; yanık yağların ve kolesterolün karsinogenik etkisinin şüpheli olabileceğini savunmuştur. KIRBY^{18,19}, ısıtılmış kolesterolü farelere yedirilmiş, farelerin ön midelelerinde papillomlar elde etmiştir. 300 C° de ısıtılmış kolesterolün karsinogenik etkisi olmadığını; ancak BECK ve PEACOCK'un düşündüğü gibi A vit. yetmezliğine bağlı lezyonların olduğunu ileri sürmüştür.

O'GARA ve arkadaşlarının²³ yaptığı çalışma oldukça ilginçtir. Araştırmacılar çalışmalarında 55 saat, 200-300 C° de ısıtılmış mısır özü yağı kullanmışlardır. Yalnız ısıtma işlemi daimi olmayıp, aralıklarla yapılmıştır. Isıtma sonunda, değişik işlemlerle yağdan NAU (Nonurea NUA (urea adduct) ve uçucular elde etmişlerdir. NUA fraksiyonunu eriticilerle karıştırarak, yeni doğmuş sıçanlara, haftada iki kere, sıçan başına 0.01-0.05 ml. olacak şekilde bacak kasları içine injekte etmişlerdir. İnjeksiyon yerinde lenfosarkom meydana geldiğini görmüşlerdir. Tümör

sayısının az oluşu NUA'nın düşük potansiyelli bir karsinogen olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Uçucu fraksiyonların fare yemlerine karıştırılarak verilmesi halinde, farelerde gelişme bozuklukları, kemik deformiteleri meydana gelmiştir. Bu lezyonların uçucu fraksiyonların toksik etkisi ile olabileceğini düşünmüşlerdir.

Araştırmacılar ısıtılmış yağların injeksiyon yerinde karsinojenik etki göstermelerini, kimyaca bozulmuş yağ asitlerinin, polimerize derivelere injeksiyon yerinde yerleşmelerine bağlı olduğunu ileri sürmüşler ve tümörlerin kimyasal etkiden çok, fiziksel etki ile meydana gelebileceğini savunmuşlardır. Taze yağlarla tümör meydana gelmeşişinin, bu düşüncenin karşıtı olduğunu da belirterek; ısıtılmış yağlarla tümör meydana gelişinin, gene kimyasal nedenlere bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yalnız bu araştırmacılar, deneylerin insanlardaki duruma uymasının güç olduğunu ileri sürerek; insan midesi ile, kemirici midesi arasındaki anatomik farkın, çalışma için elverişli olmadığı kanısında olduklarını söylemişlerdir. Çalışmaların inandırıcı olabilmesi için kedi, köpek ve yüksek memeli hayvanlarda yapılmasının daha doğru olabileceğini de eklemişlerdir. Bununla beraber, bu tip çalışmaların pahalı olacağı, sağlıklı hayvan stokunun elde edilmesinin güçlüğü ve denemelerin çok uzun süreceği sakıncalarının olabileceğini de unutmamışlardır. Bununla beraber aynı yağın birkaç kere, ısıtılarak kullanılmasında zararlı etkilerinin olabileceğini kabul etmişlerdir.

SWERN ve arkadaşları²⁹, okside edilmiş yağ asitlerinin karsinojenik etkisinin olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Okside edilmiş yağ asitleri, İsviçre tipi beyaz farelere, fare başına 0.008 ml. olmak üzere, altı ay süre ile, haftada iki kez deri altına injekte etmişlerdir. Altı ay sonunda lenfo-

sarkom, fibrosarkom ve papillomlar elde etmişlerdir. Küçük deney grupları üzerinde yaptıkları bu çalışmadan, oldukça yüksek oranda malign ve benign tümör meydana gelişinin, yağ asitleri ve laktonların yüksek potansiyelli karsinojenik etkiye sahip olmalarından ileri geldiği şeklinde açıklamışlardır.

WAN DUUREN ve arkadaşları³⁰, özellikle laktonlar üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Fare başına, 0.05 ml. deri altı injeksiyonları, haftada iki kez tekrarlanmıştır. Altı ay sonra 59 beyaz farenin 12 tanesinden fibro-sarkom, 5 lenfo-sarkom, 1 rhabdomyo-sarkom, 7 adenokarsinom, 1 papillom meydana geldiğini görmüşlerdir. Laktonların karsinojenik etkisinin olduğunu işaret etmişlerdir.

KARACA ve arkadaşları¹²⁻¹⁶, yanık yağların karsinojenik etkilerini araştıran bir seri deneyler yapmıştır. Deneylerde değişik yağları 275-300 C° de 2-4 saat ısıtarak, aktif kömür ile karıştırıp, implantasyon ve injeksiyon yöntemi ile deney hayvanlarına vermiştir. Deney hayvanı olarak beyaz fare ve bir grup çalışmalarında da beyaz sıçan kullanmıştır. Denemelerin sonuçları 12-16 ay sonra incelenmiş, dikkati çekecek şekilde malign ve benign tümörler meydana gelmiştir. Yapılan bu çalışmalarda karsinojenik etkinin, yağların yüksek ısı derecelerinde ve uzun zaman ısıtılmalarıyla oranlı olarak arttığını saptamışlardır. Çalıştıkları yağların IR spektrumlarında, yanma zamanı ve ısı ile artan AKROLEİN ve LAKTON'ların meydana geldiğini ve karsinojenik etkinin, bu yanma ürünlerine bağlı olduğunu savunmuşlardır.

Bu çalışmada zeytin yağı kullanılmıştır. Zeytin yağında genellikle % 12 satüre asit (Palmitik asit), % 80 oleik asit ve yaklaşık olarak % 8 linoleik asit vardır. Bu önemli bitkisel yağda % 2 oranında gliseridler bulunur. Bu miktar, bazen düşük satü-

re asit içeren bir tohum yağından daha fazla olabilir. Hidrojenizasyon çalışmaları Toskana ve Filistin zeytin yağlarını da, tri-C18 gliserid ile yağ asitlerinin birbirine yakın olduğunu göstermiştir.

Zeytin yağlarının en yaygın olan tipinde oleik asit % 75, palmitik asit % 10 dur, palmitik asit biraz daha fazla, linoleic asid biraz daha az olabilir. İkinci tipte ise, linoleic ve palmitik asitle her biri yaklaşık olarak % 15 palmitic asid, % 65 ya da daha az miktarda oleic asid bulunur. HILDITCH ve MADDISON -30 C° den daha düşük sıcaklıkta aseton kristalizasyonu ile yağı altı fraksiyona ayırmış ve incelemiştir. Normal tip Türk zeytin yağının yapısı aşağıdaki gibidir⁹⁻¹⁰.

BİLEŞİK ASİTLER

Myrisitic	% 0.5
Palmitic	% 0.10
Stearic	% 3.3
Arachidinic	% 0.1
Hexadecioic	% 0.1
Oleic	% 76.5
Linoleic	% 6

ESAS BİLEŞİK GLİSERİDLERİ

Monosature diolein % 45

Trisature triolein % 30, tam satüre gliseridlerin değeri yukarda sözü edilen değerlerden daha düşüktür.

Yağların yüksek derecelerde ısıtılmasıyla genellikle üç değişme gösterir: 1. OTO-OKSİDASYON, 2. TERMAL POLİMERİZASYON, 3. TERMAL OKSİDASYON.

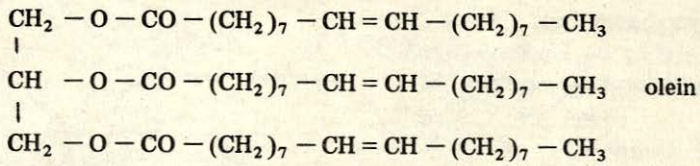
1. OTO-OKSİDASYON: Yağlar 100 C° ye kadar ısıtılınca oksitlenirler, buna oto-oksidasyon denir. Oto-oksidasyon sırasında yağ asitleri, biotin ve A.vit. zarara uğrar. Okside olmuş yağlarla beslenen farelerde beslenme bozuklukları

meydana gelir. Çünkü okside yağların barsaklardaki emilimi güçtür, hatta yok gibidir. Aynı zamanda gelişme bozuklukları ve zehirlenmelerine yol açar^{9-11,33}.

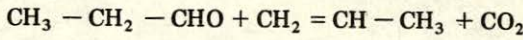
2. TERMAL POLİMERİZASYON: Yağların 300° de ısıtılması ile meydana gelir. Doymamış yağlar 250-300 C° de, 4 - 24 saat ısıtılsa polimerik maddeler meydana gelir. Bu polimerler siklik nimerik, dimerik, trimerik ve daha yüksek polimerlerdir. Polimerler zehirlenme etkisi gösterirler. Aynı zamanda bu derecelerdeki ısıtmalarda *akrolein* ve *lacton* meydana gelir^{9-11, 33}.

Çalışmada kullandığımız zeytin yağının normal, 275 C° de 2 saat, ve 4 saat kaynatılmış fraksiyonlarının IR spektrumları alındı, bunların incelenmesinde; Normal zeytin yağında 2700 ve 1900 de tepe noktalarının belirlendiği görülmüştür. Bunlardan 2700 de beliren tepe noktası polimerlerin bulunduğu, 1900 deki tepe noktası karboksil grubuna ait tepe noktasıdır (Resim 7). 2 saat, 275 C° de kaynatılmış zeytin yağında 2700 deki tepe noktasının derinleştiği ve kalınlığının arttığı, aynı şekilde 1900 deki tepe noktasının da kalınlaştığı ve derinleştiği görülmektedir (Resim 8). 4 saat, 275 C° de kaynatılan zeytin yağındaki bu tepe noktalarındaki derinleşme ve kalınlaşma daha belirgindir. 1900 de beliren tepe noktası *lacton* ve *akroleinin* meydana geldiği bölgedir (Resim: 9). Kaynatılmış yağlarda süre ne kadar uzarsa, içindeki zararlı maddelerin arttığı, aynı şekilde ısıtma derecelerinin yükselmesiyle de zararlılığın artışına neden olmaktadır.

Zeytin yağının büyük bir kısmı *olein* (% 76)'den meydana gelmiştir. *Olein*'nin 275-300 C° lerde yanması ile meydana gelen ürünler şu şekilde formüle edilir.



Isı (275° - 300°C)

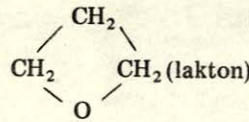


akrolein

olefinler

Isı (275° - 300°C)

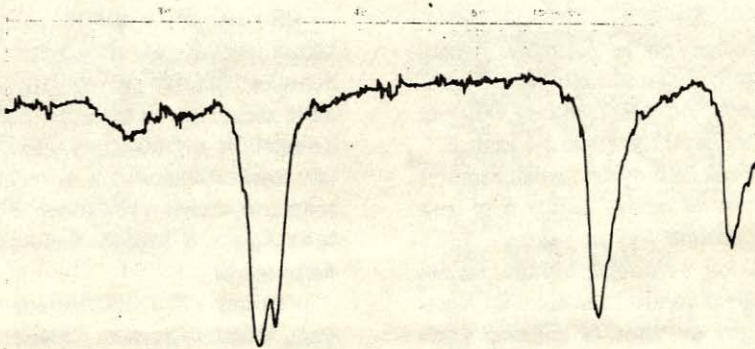
polimerler +



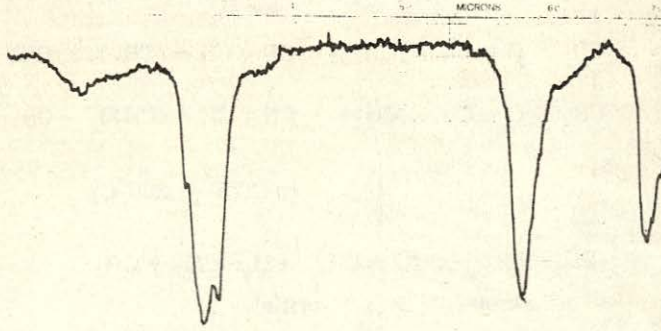
TERMAL OKSİDASYON: Yüksek derecelerde oksitlenen yağların kimyası, termal ve oksidatif polimerize olmuş yağlardan daha karışıktır. Çünkü burada hem ısı, hem de oksijen rol oynamaktadır. Yağların termal oksidasyonu sonucu meydana gelen polimerler arttıkça yağların molekül ağırlığı yükselir. İyod değeri düşer^{9.22.33}.

Yanık yağların yedirilmesi ve çeşitli yollarla kullanılması sonucu meydana gelen değişiklikler oldukça ilginçtir. Birbirini doğrulayan sonuçlar olduğu gibi, birbirine ters düşen sonuçlar da elde edil-

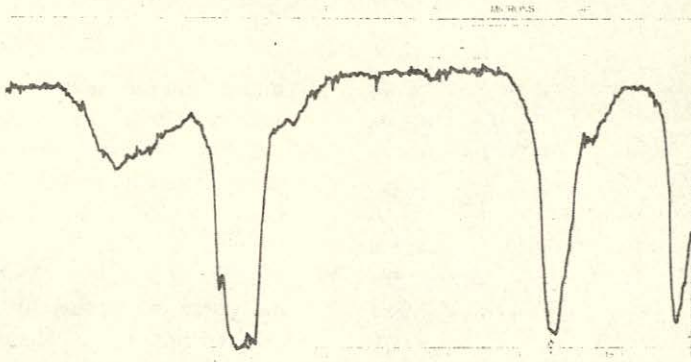
miştir. Bunun nedeni her araştırmacının kendine özgü bir uygulama seçmesi, yağların değişik derecelerde ısıtılması ve deney zamanıdır. Hiç bir araştırmacı da bunun nedenini açıklamamıştır. Bu çalışmada mutfak koşullarına uyan bir yöntem seçilmiştir. Çünkü mutfaklarda kullanılan yakıtlardan 300 C° den fazla ısı elde edilememiştir. Kızartmalar için ev ekonomistleri hiç bir zaman 250 C° yi geçilmemesini önerirler; hatta bunun son yıllarda 175-200 C° lerin üstüne çıkılmasını önemle belirtirler⁹⁻¹¹.



Resim: 7—Normal Zeytin Yağının IR Spektrumu



Resim: 8— 2 Saat, 275 C° de Kaynatılmış Zeytin Yağının IR Spektrumu



Resim: 9— 4 Saat, 275 C° de Kaynatılmış Zeytin Yağının IR Spektrumu

Yağların birden fazla ısıtılıp soğutulması sağlığa zararlıdır. Isıtılmakla ortaya çıkan zararlı maddeler, yağların tekrarlanan ısıtılmaları ile artmaktadır. Araştırmacıların yanık yağlarda belirttikleri *akrolein* ve *lakton*, bu çalışmada da varlığını göstermiştir. Zeytin yağının 2-4 saat, 275 C° de ısıtılması ile meydana gelen tümöral oluşum oranı ve malign tümör meydana gelmeyişi, ısıtılmış zeytin yağının düşük potensiyelli bir karsinogen olduğu; ısı derecesi ve ısıtma süresinin artması ile karsinogen etkinin de artacağı kanısına varılmış oldu.

SONUÇ

Bu çalışma mutfak koşullarında ısıtılmış zeytin yağı ile yapıldı. Zeytinyağı 2-4 saat, 275 C° de ısıtılarak aynı oranda aktif tümör ile karıştırıldı. 2 saat 275 C° de ısıtılmış zeytin yağı, karbon karışımından injekte edilmiş 26 sıçandan, bir sene sonra, injeksiyon yerlerinde 3 intra muskular lipom, 6 kapiller lenfanjion meydana gelmiştir.

4 saat, 275 C° de kaynatılmış zeytin yağı, karbon karışımı injekte edilmiş 26 sıçanda, bir sene sonra injeksiyon yerinde

4 dermato-fibrom, 2 rhabdomyom, 5 kavernöz lenfengiom, 8 sıçanda intra-muskular lipom oluşmuştur.

Yanmamış yağ, karbon karışımı verilen sıçanlarda, injeksiyon yerlerinde herhangi bir tümöral gelişme olmamıştır.

Meydana gelen tümör sayısı, deneye alınan hayvan sayısına oranla oldukça yüksek bulunmuştur. Yanmamış yağın kullanıldığı grupta tümöral gelişmenin olmayışı, yanmış yağın kullanıldığı grupta tümör gelişmesinin olması ilgi çekicidir. Ayrıca yanmanın uzatılması ile de tümör sayısı artmaktadır. Tartışmada açıklandığı gibi, karsinojenik etkinin, yanmış yağlarda meydana gelen Akrolein ve lakton'a ait olduğu; malign tümör meydana gelmeişi de, bu çalışmada kullanılan, mutfak koşullarında ısıtılması ile düşük potensiyelli bir karsinojenik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, özellikle kızartmalarda aynı yağın birden fazla kullanılması halinde karsinojenik etkinin artabileceği kanısına varılmış oldu.

Sağlığa zararlı olan yanmış yağların içinde meydana gelebilecek zararlı maddelerin ortaya çıkartılması için daha çok sayıda deneylerin yapılması gerektiğini de eklemek, bu konunun önemini belirtmektedir.

KAYNAKLAR

1. ADAMSON, R.H.: Activity of congeners of hydrourea against advened leukemia. L 1210. Proc. Sos. Exp. Biol. Med. 119 : 456, 1965.
2. BARRET, M.K.: Avenues of approach to cancer in the publication of the General Register Office. Brit. J. Cancer, 4 : 158, 1950.
3. BECK, S.: Sarcoma produced by subcutaneous injection of overheated cotton-seed oil into mice. Brit. J. Exp. Path. 22 : 229, 1941.
4. BECK, S., and PEACOCK, P.R.: Gastropapillomatosis to Vit. A. deficiency induced by heated fats. Brit. Med. J., 2 : 81, 1941.
5. BERMANN, C.: Malignant disease in the Bantu of Johannesburg and Witwatersrand Gold Mines. South African J.M.Sc. 1 : 12, 1935.
6. BERMANN, C.: Primary carcinoma of the Bantu Races of South Africa. South African J.M.Sc., 5, 1940.
7. BURROWS, H., HIEGER, I., and KENNAWAY, E.L.: Experiments in carcinogenesis of the subcutaneous and intraperitoneal injection of lard, olive oil and other materials Rats and mice. J. Path. Bact. 43 : 419, 1936.
8. COOK, J.W., and BARRY, C.: A comparison of the action some polycyclic aromatic hydrocarbons in the producing tumors of connective tissue. Am. J. Cancer, 20 : 58, 1934.
9. GURR, M.J., and JAMES, A.T.: Lipid biochemistry, Second edition. Chapman and Hal. London, 1935.
10. HILDITCH, T.P., and WILLIAMS, P.N.: The chemical constitution of natural fats. Fourth edition. Chapman and Hal. London, 1964.
11. KAMOUN, P.: Appareilles et methodes en Biochimie. Flammarion, Paris, 1977.
12. KARACA, A.R.: Yanmış bir hidrojenize yağın karsinogenik etkisi, Doçentlik tezi, Diyarbakır, 1974.
13. KARACA, A.R.: Eritilmiş kuyruk yağının karsinogenik etkisi. Diy. Tıp Fak. Der. 4, 2-3, 237, 1977.
14. KARACA, A.R., ve ARKADAŞLARI: 275 C° de kaynatılmış ayçiçeği yağının karsinojenik etkisi. Act. Onc. Tur. XI, 1-2, 5, 1978.
15. KARACA, A.R., ve ARKADAŞLARI: Kaynatılmış haşhaş yağının karsinojenik etkisi. Act. Onc. Tur. XI. 3-4, 146, 1978.

16. KARACA, A.R.: Kaynatılmış bir kahvaltılık margarinin karsinojenik etkisi. *Act. Onc. Tur.* XI, 3-4, 158, 1978.
17. KENEWAY, E.L.: Experiments on cancer producing substances. *Brit. M.J.*, 2 : 1, 1925.
18. KIRBY, A.H.M.: Attempts to induced stomach tumors 1, the effect of cholesterol heated to 300 C. *Cancer Res.* 3 : 519, 1943.
19. KIRBY, A.H.M., and PEACOCK, P.R.: Tumors induced with heated cholesterol. *Cancer Res.*, 5 : 135, 1945.
20. KLEIN, A.J., and PALMER, V.L.: Experimental gastric carcinoma. A review with comments on the criteria of induced malignency. *Arch., Path.* 29 : 814, 1940.
21. LAVIK, P.S., and BAUMAN, C.A.: Dietary fat and tumor formation. *Cancer Res.*, 1, 181, 1941.
22. MORRIS: H.P., and LIPPINCOTT, S.W.: Production of gastric lesion in rats by fasting, partikal inanition and deficiency of certain dietary constituents. *J. Nat. Cancer Inst.*, 2, 459, 1942.
23. O'GARA, R.W., STEWART, A.L., BROWN, J. and HUEPER, V.C.: Carcinogenicity heated fats and fast fraction. *Laboratory Path., and Biology branche.*, *Cancer Inst.*, 42, 275, 1968.
24. ROFFO, A.E., et COLAGANO, O.: Sur la nature de la photoactivite de la cholesterine irradie et Chauffe et quelqu'uns derives. *Bul. de Med. Exp de Buenos Aires*, 31, 12, 1932.
25. ROFFO, A.E.: Luminicence de la cholesterine irradie d'U.V., ou chauffe. *Bul. de l'inst. de M2d. Exp. de Buenos Aires*, 42, 369, 1936.
26. ROFFO, A.E.: Etude de la spectrographie d'apsorption L'U.V. chauffe et ses derives obtenus par distillation. *Bul. Med. Exp. de Buenos Aires*, 43, 429, 1938.
27. ROFFO, A.E. : Tumeurs malignes developpees dan l'appereilles digestif par l'ingestion de graisse oxydee par cauffage. *Bul. France. l'Etude du cancer.* 28. 556. 1939.
28. SINGER, C.: The production of ulcer of stomach in the rat. *Lancet*, 2. 279, 1913.
29. SWERN, D., WIEDER, M., Mc. DOOUGH, M., MERANZA, D.R., and SIMKIN, M.B.: Investigation of fatty acid and derivatives for carcinogenic activity. *Cancer Res.*, 30, 10037, 1970.
30. VAN DUUREN, B.L., MECHIOWE, R., BLAIR, R. GOLDSHIMID, B.M., and KATZ. C.: Carcinogenecity of isoster of epoxides and lactons: Azidrine ethanol. propan sulton, and related compaund. *J. Nat. Cancer, Inst.*, 46, 143, 1971.
31. WATTERMAN, N.: Experimental production of carcinoma in the stomach of mice. *Act. Can.*, 2, 375, 1936.
32. WIDMARK, E.M.P.: Precence of cancer producing substances in roaster food. *Natur*, 143, 984, 1958.
33. WITTING, L.A., NISHIDA, T., JHONSON, O.C., and KUMMAROW, F.M.: The relationship of pridoxin to the nutritional value of polimerized fats. *J. Amer.*, *Oil, Chem.*, 34, 421, 1952.