

(۱)

## بررسی عوامل سرطان زای محیطی

ترکیبات نیتروزامینی و اثرات سرطان زائی آنها

دکتر جها نکیر گازرونی

### ۱- مقدمه

امروزه کاملاً "مشخص شده است که عوامل سرطان زای محیطی مسئول تقریباً ۸۰٪ کلیه سرطانهای انسانی میباشند. بررسی هائی که در طی ۱۵ سال اخیر بعمل آمده است نشان میدهد، که یکی از عوامل بسیار مهم در ایجاد این سرطانها ترکیبات شیمیائی مخصوصی هستند که بطور کلی بنام ترکیبات N- Nitroso ( نیتروزو ) خوانده میشوند. در بین این گروه مواد شیمیائی مهمترین آنها کسه میتوانند سرطانهای گستردهای در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد کنند، در درجه اول نیتروزامین ها ( Nitrosamines ) میباشند.

۱- زیر این عنوان در طی یک سلسله مقاله، مهمترین عوامل محیطی ایجاد کننده سرطان مورد بحث قرار میگیرند اولین مقاله از این سری مقالات زیر عنوان "ترکیبات نیتروزامینی و اثرات سرطان زائی آنها در این شماره درج میگردد.

۱- مقدمه

۲- مشخصات شیمیائی نیتروزامین ها و سایر ترکیبات وابسته

۳- اثر سرطان زائی نیتروزامین ها و مواد وابسته روی حیوانات آزمایشگاهی و انسان

۴- منابع و منشاء نیتروزامین ها در محیط

۵- تغییرات حاصل از نیتروزامین ها در سلولها و بافتها

۶- اپیدمیولوژی سرطانهای ناشی از ترکیبات نیتروزامین

۷- روشهای تشخیص نیتروزامین ها

۸- نتیجه

۹- مراجع

اثر سمی این مواد برای اولین بار در ۱۹۳۷ بوسیله فروند ( Freund ) کشف شد. دو شیمی دان که در معرض دی متیل نیتروزامین قرار گرفته بودند در اثر مسمومیت مردند کالبد شکافی آنها نشان داد که مرگ در اثر آسیب های حاد و سیروز کبدی پیش آمده است. بررسی های بعدی در مورد کارگرانی بعمل آمد که با ترکیبات مختلف نیتروزامینی از جمله دی متیل نیتروزامین کار میکردند. ماگی ( Magee ) و بارنس ( Barnes ) در ۱۹۶۷ و بعد در ۱۹۷۱ نشان دادند که این مواد برای کبد بسیار سمی بوده و اغلب اوقات میتوانند سرطانهای مختلف در قسمت های مختلف بدن حیوانات آزمایشگاهی ایجاد کنند. فرضیهء مربوط به اثر سرطان زائی ترکیبات نیتروزامین برای اولین بار در ۱۹۵۶ مطرح شد و ماگی بر اساس این فرضیه بود که توانست آنها باثبات برساند.

بعد از کشف اثر سرطان زائی این ترکیبات آژانس بین المللی تحقیقات سرطان بعنوان یکی از وظائف خود مطالعات را در این زمینه شروع کرد. با توجه باینکه سرطانهای مختلف در بعضی از حوزه های جغرافیائی معین گسترده میباشند لذا یکی از اولین اقدامات در مورد بررسی سرطان کشف عوامل تولید کننده آن میباشد. برای مثال مشاهدات همه گیر شناسی ( Epidemiology ) حاکی است که در بریتانی و نورماندی فرانسه، همینطور سواحل شرقی دریای خزر و یادر شمال چین سرطان مری بسیار گسترش داشته و بوفور دیده میشود. یگ در منطقه مورانگ ( Murang ) کنیا سرطان کبد فراوان است. با کشف اثر سرطان زائی ترکیبات نیتروزامین و با توجه باینکه تعداد این ترکیبات بسیار زیاد بوده و بصورت پراکنده نیز در محیط وجود دارند، طبیعی بود که بررسی روی این مواد بعنوان عامل سرطان زا در این مناطق شروع شود.

در مورد سرطان کبد در مورانگ کنیا، تحقیقات بعدی نشان داد که عامل بیماریزا با احتمال قوی نیتروزامین ها نبوده بلکه افلاتوکسین ( aflatoxin ) میباشد که بوسیله آلوده شدن مواد غذایی با کپک اسپرژیلوی فلاوس ( Aspergillus flavus ) بوجود میآید. ولی در ایران، چین و فرانسه با احتمال قریب به یقین عامل سرطان را میتوان ترکیبات مختلف نیتروزامین بحساب آورد.

بهرحال نکته قابل ذکر در مورد کلیه عوامل سرطان زای محیطی اینست که بررسی و تشخیص عامل اصلی در ایجاد سرطان همیشه ساده نمیشود. شیوع سرطانهای مخصوص در یک محیط محدود را میتوان با سانی مورد تجزیه و تحلیل قراردادده و عامل بیماریزا را پیدا کرد، برای مثال شیوع سرطان پوست نزد کارگرانی که با قطران زغال سنگ سروکار دارند و یا گسترش سرطان مثانه در بین کارگران صنایع رنگ سازی و لاستیک سازی را میتوان مورد مطالعه قرار داده و عامل سرطانزا را مشخص کرد، همانطور که این عمل در دو مورد اخیر انجام شده و امروزه میدانیم که برای مثال ۲- نفتیلامین است که در کارخانجات رنگ سازی و لاستیک سازی باعث سرطان مثانه میشود. برعکس در محیط های جغرافیائی گسترده بررسی و شناخت عامل سرطان بسیار مشکل است، زیرا طبیعی است که همه ساکنین این نواحی بیکسان زیر اثر عامل بیماریزا نبوده و با توجه به عوامل متعدد و ناشناخته، شناخت و تعیین هر یک از این عوامل کار بسیار دشواری است. در این مورد لازم است که بموازات بررسی های کمی درباره عوامل سرطان زای محیطی به مطالعات اپیدمیولوژیکی هم پرداخت. همینطور علاوه بر تعیین گسترش و شدت بیماری باید به عامل زمان و سایر عوامل موثر هم توجه کرد.



## ۲- مشخصات شیمیائی نیتروزامین ها و سایر

### ترکیبات وابسته

بطور کلی تا بحال توانسته اند در حدود ۱۰۰ ترکیب مختلف را که از نظر شیمیائی به گروه N - نیتروزو تعلق دارند شناسائی کنند. این ترکیبات اولین بار در سال ۱۹۶۷ بوسیله دروکری ( Druckrey ) و بعد در سال ۱۹۷۰ بوسیله اشمال ( Schmal ) مشخص شدند. این مواد بطور کلی شامل الکیل ها یا الکیل های نیتروزامین، امیدها و مشتقات اوره میباشند. ( جدول ۲۰۱ ). برخلاف سایر مواد سرطان زا که تنها تعداد محدودی از آنها با ساختمان شیمیائی معینی بیماریزا هستند در نیتروزامین ها تعداد زیادی ترکیب که دارای ساختمان الکیل نیتروزامین هستند سرطان زا میباشند. در این مورد بررسی هائی که روی جوندگان بعمل آمده است نشان میدهد که هر یک از ترکیبات قرینه دی الکیل نیتروزامین بیشتر بر روی یک عضو بخصوص اثر سرطان زائی دارد، برای مثال دی متیل نیتروزامین و دی اتیل نیتروزامین معمولا در موش سرطان کبد ایجاد میکند، در حالیکه مشتقات دی بوتیل نیتروزامین باعث سرطان مثانه شده و ترکیبات دی امیل نیتروزامین بیشتر سرطان ریه را باعث میشود.

بیشتر نیتروزامین های غیر قرینه مخصوصا آنهائی که حداقل یک ریشه متیل دارند، میتوانند سرطان مری ایجاد کنند. علاوه بر آنها نیتروزامین هائی که دارای امین های نوع دوم سیکلیک هم میباشند باعث سرطان مری میشوند.

دی فنیل نیتروزامین سرطان زا نیست. بطور کلی برای اینکه یک نیتروزامین سرطان زا باشد باید حداقل دارای

یک ریشه الکیلی باشد که به نیتروزامین پیوند شود. اگر ریشه الکیلی نیتروزامین بزرگ بوده و بسختی اکسیده شود احتمالا سرطان زا نخواهد بود.

نیتروزاسیون الکیل اوره - الکیل امیدواسترها سبب ساخته شدن یک گروه از ترکیبات بسیار قابل توجه سرطانی میشود ( جدول ۲ ). از آنجا که بیشتر این ترکیبات در شرایط ایندیریدی کاملا پایدار هستند لذا برای فعالیت به آنزیم ها احتیاجی نداشته و میتوانند در حضور آب، مخصوصا در شرایط قلیائی خود بخود به تولید ماده موثر سرطان زا اقدام کنند، در نتیجه در تمام سیستم های زنده ( *in vivo* ) و حتی در شرایط آزمایشگاهی ( *in vitro* ) هم اثر سرطان زائی دارند.

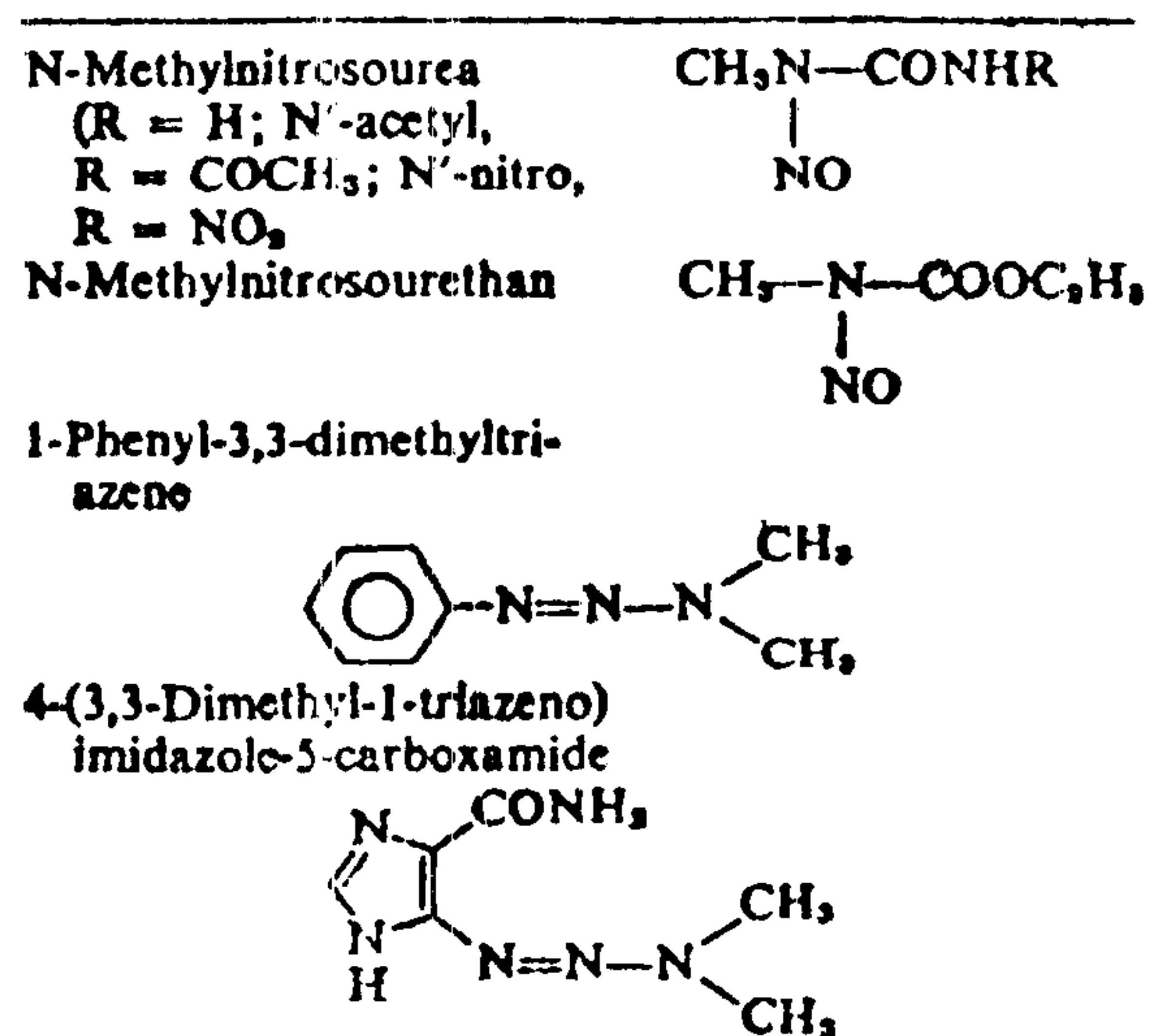
بعضی از این ترکیبات را بدلیل قدرتشان در هیدرولیز شدن بوسیله مواد قلیائی و تولید معرف های شیمیائی، در صنعت و در آزمایشگاههای شیمیائی بکار میبرند. برای مثال متیل نیتروز اوره بعنوان معرف کلاسیک در تهیه دی آزومتان که خود برای استریفیه کردن اسیدهای کربوکسیلیک، فنل و ترکیبات مشابه بکار میرود بحساب میآید. بدلیل سرطان زائی این ماده نباید از آن در صنعت استفاده کرد بلکه میتوان باین منظور متیل نیتروزوتولوئن - سولفونامید که سرطان زا نیست را بکار برد. از آنجائی که خود دی آزومتان هم میتواند در دستگاه تنفسی موش ایجاد غدد سرطانی کند، لذا باید توجه داشت که در صورت نیاز قطعی باین ماده در تهیه آن نهایت دقت مبذول شود ( Schoental 1960 ).

ترکیبات شیمیائی الکیل نیتروز و اوره ها، الکیل نیتروزو اورتان و ترکیبات نزدیک دیگر، N - متیل N - نیترو N - نیتروزوگوانیدین، نیتروزوبیوره و N - متیل N -

"جدول ۱- نیتروزامین‌های سرطان‌زا و عضو حساس در برابر این ترکیبات در جوندگان"

Dimethylnitrosamine	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{NO} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	کبد- کلیه-ریه
Diethylnitrosamine	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{NO} \\ \diagup \\ \text{CH}_3\text{CH}_2 \end{array}$	کبد-ریه- مری
Dibutylnitrosamine	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{NO} \\ \diagup \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	مثانه-کبد- ریه
Diamylnitrosamine	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{NO} \\ \diagup \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	ریه- کبد
Methylamylnitrosamine (Methylnitrosoaniline)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{NO} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	مری- کبد
Methylphenylnitrosamine	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{NO} \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	مری
Nitrosopiperidine	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{NO} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	مری- کبد- سینوسها
Heptamethylenenitrosamine	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{NO} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	ریه- مری- نای-زبان
Dinitrosopiperazine	$\begin{array}{c} \text{ON}-\text{N} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{NO} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	مری- کبد- سینوسها
Diethylethylenenitrosamine	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NC}_2\text{H}_5 \\   \quad \quad   \\ \text{NO} \quad \quad \text{NO} \end{array}$	مری- کبد

جدول ۲- نیتروزامیدها، ترکیبات اوره و آریل تری آزنیسوی سرطانزا



"مرجع جداول"

Weisburger J.H. Chemical Carcinogenesis.  
pp.343-6. toxicology edited by Casarett  
and Doull - MC millan 1975



نیتروزو- $N$  - استیل اوره هم میتوانند در دستگاه گوارش ایجاد غدد سرطانی کنند.

### ۳- اثر سرطان زائی نیتروزامین ها و مواد وابسته روی حیوانات آزمایشگاهی و انسان

همانطور که قبلاً دیدیم بسیاری از انواع نیتروزامین های قرینه و یا غیر قرینه، دی الکیل و الکیل آریل نیتروزامین ها و مشتقات مربوط نیتروزوره ها، نیتروزو و استرها و تریازن ها ( triazen ) بشدت سرطان زا هستند. این مواد اگر مستقیماً هم سرطان زا نباشند، میتوانند بآسانی تبدیل به ترکیباتی شوند که در بسیاری از گونه های حیوانی سرطان زا است. لذا باید آنها را بعنوان مواد بسیار خطرناک مورد توجه قرار داد. بعد از کشف اینکه ترکیباتی مثل دی متیل نیتروزامین ( DMNA ) برای انسان سرطان زا هستند بررسی روی سایر نیتروزامین هائی که بطور سنتتیک ساخته شده اند انجام شده و اثر سرطان زائی آنها روی حیوانات آزمایشگاه که بعنوان الگو انتخاب شده بودند مورد تأیید قرار گرفت.

نیتروزامین ها و مواد وابسته آنها میتوان در آزمایشگاه با واکنش اسید نیترو با امین های نوع دوم مربوطه سنتز کرد. سئوالی که در این مورد پیش می آید اینست که آیا چنین واکنشی میتواند در سیستم های بیولوژیکی از جمله در بدن انسان اتفاق بیفتد. اولین بررسیهایی که در این زمینه انجام شد باین ترتیب بود که دی اتیل امین و نیتريت را با یکدیگر ترکیب کرده و به موش تزریق کرده و یا خوراندند، در بررسی های انجام شده بعدی هیچگونه نشانه ای که حاکی از تشکیل

نیتروزامین ها باشد در موش پدیدار نشد ولی بعد اساندر ( Samder ) در ۱۹۷۱ و ۱۹۷۲ کشف کرد که امین هائی که کمتر بازیک هستند، اگر در شرائط فیزیولوژیکی موجود در معده حیوانات آزمایشگاهی و انسان قرار بگیرند، میتوانند تبدیل به نیتروزامین شوند. مطالعات بعدی ساندر و دیگران نشان داد که نیتروزامین ها، نیتروزوره ها و سایر مواد مربوطه نه تنها بوسیله سنتزهای شیمیائی ساخته میشوند بلکه همینطور میتوانند با مصرف نیتريت و امین های مناسب هم ساخته شده و دارای همان اثرات سمی باشند. مطالعات بعدی که با روشهای شیمیائی و بیولوژیکی ( Bioassay ) انجام شد ثابت کرد که امین هائی که کمتر بازیک هستند، همینطور اوره و یا استرها میتوانند در اثر نیتروزاسیون تبدیل بمواد سرطان زا شوند.

بررسی در روی ترکیبات نیتروزامین و مواد وابسته بیشتر مربوط به تحقیقاتی است که روی دی متیل نیتروزامین ( DMNA ) صورت گرفته است. این ماده یکی از قوی ترین مواد سرطان زا در بین نیتروزامین ها بوده و بعد از مرگ دو شیمی دان در اثر انتقال این ماده از راه هوا بآنها، آزمایشهای مشابهی در این زمینه روی گاو، گوسفند و سگ هم بعمل آمد که این اثر دی متیل نیتروزامین را تأیید کرد.

این آزمایشهای تجربی ثابت کرد که اثر سمی و سرطان زائی دی متیل نیتروزامین، بر حسب گونه های مختلف حیوانات، همینطور مقدار مصرفی این مواد برای هر کیلو گرم وزن بدن و مدت در معرض بودن حیوانات تفاوت میکند.

مقدار ماده سمی\* ( LD50 ) نه تنها در حیوانات \* LD50 - عبارتست از مقدار سمی که اگر به ۱۰۰ حیوان داده شود ۵۰٪ آنها را بکشد ( حداقل مقدار سم برای ۵۰٪ )

مختلف، بلکه در افراد یک‌گونه نیز بر حسب سن، جنس و شرایط تغذیه فرق میکند. گاو، گوسفند و مینک در برابر دی متیل نیتروزامین حساسیت مخصوص دارند. LD50 برای این حیوانات در حدود ۷ میلی‌گرم دی متیل نیتروزامین برای هر کیلوگرم وزن حیوان است. این مقدار برای روباه‌آبی رنگ ۱۴ میلی‌گرم و برای سگ ۱۵ میلی‌گرم میباشد.

در گونه‌های مختلف اگر کلیه مقدار ماده سمی (LD50) تنها یک بار به حیوان داده شود بعضی از حیوانات مرده و بعضی بعد از ۲ تا ۴ هفته خوب میشوند، ولی ممکن است بعداً در اثر سیروز کبدی یا همانژیوسارکوم (hemangiosarcoma) از بین بروند.

اگر به گوسفند، گاو، مینک، روباه‌آبی رنگ و سگ هر روز مقدار ۰/۱۵ میلی‌گرم دی متیل نیتروزامین بازای هر کیلوگرم وزن داده شود، بعد از آنکه مقدار کلی تجویزی این ماده به ۱۶ تا ۷۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن رسید عوارض کبدی و مرگ پیش خواهد آمد.

در آزمایش‌های بعدی بگاوها روزانه ۰/۱ میلی‌گرم دی متیل نیتروزامین بازای هر کیلوگرم وزن بدن داده شد. پس از ۴۹۰ روز حیوان کاملاً سالم مانده و در کالبد شکافی هم هیچگونه تغییر کبدی مشاهده نشد. همین آزمایش با همین مقدار در مورد روباه‌های آبی رنگ انجام شد روباه‌ها زاد و ولد کرده و تا ۳/۵ سال در هیچکدام از آنها عارضه‌ای ایجاد نشد، در این زمان که مجموعاً ۱۲۵ میلی‌گرم دی متیل نیتروزامین بر روباه‌ها تزریق شده بود یکی از آنها به همانژیوسارکوم مبتلا شده و از بین رفت. بقیه روباه‌ها تا ۴ سال سالم ماندند. در مورد مینک‌ها تجویز روزانه ۰/۱ میلی‌گرم به همراه شیر باعث شد که پس از ۷/۵ تا ۲۲ ماه در کلیه مینک‌ها غدد همانژیوماتوز

(hemangiomas) پدیدار شده و در بعضی از حیوانات نیز متاستازهای مغزی و ریوی هم بوجود آمده باین ترتیب کلیه مینک‌ها که بازای هر کیلوگرم و نشان بین ۴۰ تا ۶۵ میلی‌گرم دی متیل نیتروزامین مصرف کرده بودند، از بین رفتند. اگر مقدار مصرف روزانه را نصف کنیم یعنی ۰/۰۵ میلی‌گرم، تنها زمان طولانی‌تر خواهد شد. بهر حال در مورد مینک‌ها وقتی کل ماده مصرفی به ۴۰ تا ۶۵ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم وزن برسد آسیب‌های همانژیوماتوز ظاهر خواهد شد. در مینک‌ها مقدار مصرفی دی متیل نیتروزامین را به ۰/۲ میلی‌گرم بر حسب هر کیلوگرم وزن رساندند. در بیشتر حیوانات بجای سرطان کبدی دیررس، با زمان کوتاهی آسیب‌های کبدی ناشی از مسمومیت حاد پدیدار شد. بنابراین روشن شد که مقادیر زیاد دی متیل نیتروزامین (قبل از آنکه غدد سرطانی بتوانند پدیدار شوند) باعث مسمومیت حاد شده و حیوان را زودتر از بین میبرد.

آزمایش در مورد خوک و سایر دام‌های خانگی هم بعمل آمد، در مدت ۲ سال مجموعاً بین ۵۷ تا ۲۱۰ میلی‌گرم دی متیل نیتروزامین بازای هر کیلو وزن حیوان تجویز شد و هیچگونه غده سرطانی و یا آسیبی مشاهده نشد.

بانتایج حاصل از کلیه این آزمایش‌ها مخصوصاً آزمایش روی روباه‌های آبی رنگ مشخص شد که بطور کلی در مورد حیواناتی که بمدت طولانی زیر اثر دی متیل نیتروزامین قرار میگیرند مقدار کل ماده برای اینکه سرطان ایجاد کند احتمالاً بیشتر از مقداری است که اثر سمی روی کبد میگذارد (N. kopp, 1975, ang).

آزمایش‌هایی هم در روی موش‌ها بعمل آمد، این آزمایش‌ها بیشتر برای بررسی مقدار نیتروزامین مصرفی بود،



نتیجه حاصل از این بررسی ها نشان داد که اگر در مورد موشها مقدار دی متیل نیتروزامین کم ولی در مدت طولانی باشد، حیوان دچار سرطان کبدی خواهد شد در حالیکه تنها چند تزریق و حتی یک تزریق زیاد ماده باعث کار سینومای دستگاه ادراری خواهد شد. البته در گونه های مختلف عضوی که اولین بار دچار سرطان خواهد شد فرق میکند، برای مثال دی اتیل نیتروزامین در موش ها سرطان کبد ایجاد میکند، در حالیکه در هامستر در درجه اول سرطان ریه تولید شده و بعدا ممکن است غدد کبدی هم مشاهده شود.

(Saffotti, 1969, Dontenwill, 1968)

از آنجائی که ترکیباتی نیتروزامین میتوانند روی کلیه حیوانات آزمایشگاهی اثرات بیوشیمیائی کم و بیش مشابهی ایجاد کنند از این رواج آنها بعنوان خطرناکترین عوامل سرطان زا نام میبرند. در این مورد نکته قابل ذکر این است که حتی هیدروکربن های پلی سیکلیک مثل ۳-متیل کلانترن (3-Methylcholanthren) که از نظر سرطان زائی فوق العاده قوی است نمیتواند در میمونها سرطان تولید کند، در حالیکه تعدادی از مشتقات نیتروزامین ها میتوانند بسرعت در میمون رزوس (rhesus) سرطان ایجاد کنند (Hull, 1969). برای مثال دی اتیل نیتروزامین میتواند در این حیوان بعد از یک تا دو سال سرطان کبد ایجاد کند (Gara-Adamson, 1972).

در مورد سایر ترکیبات نیتروزامین و مواد وابسته بآنها هم بررسی هائی انجام شده است. برای مثال اثر سرطان زائی بعضی از مشتقات اوره، مثل نیتروزوبیوره و سایر ترکیباتی که در فصل گذشته نام برده شدند مورد بررسی قرار گرفته اند. این ترکیبات میتوانند در حیوانات آزمایشگاهی سرطانهای معده،

درست شبیه سرطان معده انسان که در بعضی کشورها فوق العاده گسترده است (ژاپن ایسلند - اسکاندیناوی . . .) تولید کنند (Berg, 1973). تا قبل از کشف این مواد بسیار دشوار بود که بتوان در حیوانات آزمایشگاهی سرطانی که مشابه سرطان معده انسان باشد ایجاد کرد. با تزریق بعضی از الکیل نیتروزورها (مخصوصا اگر تزریق وریدی باشد) مخصوصا مشتقات اتیلی آنها میتوان در حیوان آزمایشی غدد مغزی ایجاد کرد. (1972 Swenberg). ترکیبات وابسته و نزدیک الکیل نیتروزوره ها تنها موادی هستند که میتوانند تولید غدد نوروزنیک و آسیب های مربوطه را بکنند. تا قبل از کشف این مواد هم وسیله ای برای تولید آزمایشگاهی این نوع سرطان وجود نداشت. تمایل اعضاء مختلف باین دسته از مواد سرطان زا هنوز بدرستی شناخته نشده است. در این مورد بررسی اوداشیما (Odashima) در ۱۹۷۲ نشان میدهد که N-بوتیل نیتروزوره میتواند در حیوانات مختلف سرطان خون (leukemia) مخصوصا نوع گرانولوسیت (granulocytic) که در انسان هم مشاهده میشود تولید کند.

انتی بیوتیک استرپتوزوتوزین Streptssotozin که مخصوصا در درمان سرطانها بکار میرود، از نظر ساختمان شیمیائی شبیه N-متیل نیتروزامین است که یک ماده سرطان زا بشمار میرود (Prejean 1972).

ترکیبات دیگری هم وجود دارند که چه از نظر ساختمان شیمیائی و چه از نظر مکانیسم اثر شبیه هستند. این مواد جزو الکیل و مشتقات دی الکیل آریل تری آزنو (dialkylaryltriazeno) میباشند. این ترکیبات که بعضی از آنها را میتوان بطور سنتتیک هم تهیه کرد جزو



مواد سرطان زا بشمار میروند ( Preussmann, 1969 ) . در مورد اثر سرطان زائی نیتروزامین ، نیتروزامیدها و مواد وابسته در انسان مسئله بطور غیر مستقیم روشن است و بدیهی است همانطور که قبلا بحث شد این مواد در کلیه حیوانات مخصوصا حیواناتی که از نظر فیزیولوژی و بیوشیمی به انسان نزدیک هستند مثل میمون رزوس ، سرطان ایجاد میکنند . از طرف دیگر میدانیم که کلیه مواد سرطان زای انسان از جمله آرسنیک میتواند در حیوانات هم غدد سرطانی تولید کند و بالاخره از آنجائی که سرطان یک پدیده سلولی است و شباهت بین سلولهای حیوانات و انسان هم بسیار زیاد بوده و ماده ژنتیکی کلیه سلولها اسید دزوکسی ریبونوکلیک ( DNA ) میباشد ، لذا طبیعی است که از این نظر تفاوتی بین سلول انسان و حیوان وجود نداشته باشد . از حدود ۱۰۰ ترکیب شیمیائی مربوط باین مواد که در مورد حیوانات از جمله میمونها بکار رفته است ۷۵٪ آنها میتوانند روی کلیه حیوانات سرطان ایجاد کنند ، بنابراین نمیتوان انسان را در این مورد یک استثناء دانست . علاوه بر آن بررسی در مورد متابولیسم مقایسه ای بین انسان و موش نشان داده است که شباهت فوق العاده ای در این مورد وجود داشته و هر دو میتوانند دی متیل نیتروزامین را بیک شکل متابولیزه کنند .

#### ۴- منابع نیتروزامینها در محیط

اولین بار در سال ۱۹۶۲ در نروژ مادهای از گوشت ماهی هائی که بوسیله نیتريت نگهداری شده بودند بدست آمد که اثر سمی برای کبد داشت . بررسی های بعدی نشان داد که این ماده دی متیل نیتروزامین است . بعد از این گزارش

تحقیقات مشابهی در این زمینه بعمل آمد که حاکی از رابطه بین سرطان و نیتروزامین موجود در غذاها و یا محیط میباشد . امروزه روشن شده است که بعضی از نیتروزامین ها در مواد غذائی مردم ، در همه جای دنیا وجود دارد . البته این مقدار ترکیبات در مواد غذائی بسیار کم بوده و از چند قسمت در میلیون ( ppm ) و یا چند قسمت در میلیارد تجاوز نمیکند ، بنابراین بدیهی است که برای جستجوی آنها باید روشهای بسیار دقیقی ابداع شود .

میدانیم که برای نگهداری مواد غذائی از نیتريت و نیتريت استفاده میشود . علاوه بر آن نیتريت ها بصورت های مختلف و بشکل فوق العاده گسترده ( برای مثال کودهای شیمیائی ) در محیط وجود دارند .

افزودن این مواد در غذاها برای مهار کردن رشد باکتری کلسترییدیوم بوتولینوم ( Clostridium botulinum ) میباشد که باین ترتیب مانع از بروز مسمومیت بوتولیسم ( botulism ) میشود . نیتريت ها مستقیما و نیتريت ها بعد از تبدیل شدن به نیتريت هامتوانند با آمین های موجود در غذا و یا انساج ترکیب شده و در شرائط خاصی به نیتروزامین مبدل شوند . البته هنوز بدرستی مشخص نیست که میزان دخالت نیتريت برای تولید نیتروزامین ها چقدر است . نیتروزامین ها و ترکیبات وابسته آنها همینطور ممکن است در غذاهای طبیعی و دست کاری نشده مثل قارچهای خوراکی هم وجود داشته باشند . ماهی نمک سود و یا دودی شده و دود سیگار هم حاوی مقدار مواد نیتروزامینی هستند . بعضی از میکروارگانیزم ها هم میتوانند در شرائط مخصوص در تشکیل نیتروزامین ها شرکت کنند ، باین صورت که نیتريت را احیاء کرده و به نیتريت مبدل کنند و بعد نیتريت حاصل با

امین ها تبدیل به نیتروزامین شوند. همین عمل در مواد غذایی هم که بجای یخچال در حرارت معمولی نگهداری میشوند پیش میآید. در دستگاه گوارش انسان و حیوانات هم در اثر واکنش های شیمیائی مخصوص ممکن است چنین فرآیندی صورت بگیرد.

نیتريت و نیتراتها در بعضی از سبزیجات همینطور در آب آشامیدنی هم وجود دارند که منبع اصلی آنها مصرف بسیارگسترده کودهای شیمیائی است که دارای ترکیبات ازت دار فراوان هستند.

تانن بوم ( Tannenbaum ) گزارش داده است که در بزاق انسان مقدار معتنا بهی نیتريت و تیوسیانات وجود دارد که میتوانند همانطور که بوی لند ( Boyland ) و دیگران نشان داده اند از ترکیب نیتريت و امین های نوع دوم - نیتروزامین ها را بسازند. لیژنيسکی ( Lijinsky ) معتقد است که داروها و حشره کشی ها حاوی ریشه امین های نوع سوم هستند که میتوانند در معده پستانداران با نیتريت واکنش ایجاد کرده و مقادیری نیتروزامین سرطان زا تولید کنند.

امین های نوع دوم ، همینطور مواد ازت دار مشابه هم در محیط بفرآوانی وجود داشته و علاوه بر آن میتوانند در اثر فرآیندهای گوارشی تولید شوند. ساندرا نشان داده است که امین های نوع دوم در  $p^H$  بین ۳ تا ۵ میتوانند براحتی در معده نیتروزه شوند، ولی باید اشاره کرد که این موضوع نمیتواند بعنوان یک عامل مناسب در سرطانهای معده بحساب آید زیرا بیماران مبتلا به سرطان معده اغلب اوقات فاقد اسید کلریدریک در معده خود میباشند.

بهر حال در زمان حال با توجه به مطالعات فعلی

نمیتوان مطمئن بود که نیتروزاسیون مواد مختلف در بوجود آوردن سرطان در انسان موثر باشد و یا بعبارت دیگر حدود این تاثیر هنوز بدرستی مشخص نیست.

بررسی های اخیر نشان داده است که امین های نوع سوم و چهارم مخصوصا مشتقات دی متیل امین میتوانند با نیتريت ها در شرایط مساعد ترکیب شده و دی متیل نیتروزامین ایجاد کنند.

(Fidouer 1972- Lijinsky,1972)

همینطور بعضی داروها هم میتوانند در اثر تغییراتی که در بدن پیدامیکنند به نیتروزامین ها مبدل شوند. بطور کلی در این مورد کاری که باید انجام شود عبارتست از شناخت و بررسی واکنش هایی که منجر به تولید این ترکیبات میشود و سپس رابطه این مواد و سرطانهای انسانی و بالاخره تشخیص عضو موثر در برابر این مواد.

با توجه به مصرف روز افزون موادی که میتوانند بعدا به نیتروزامین ها مبدل شوند جادارد که در این مورد بررسی های گسترده و همه جانبه ای صورت گیرد و بهمین دلیل است که سازمان بهداشت جهانی فعلا در نقاطی که از نظر اپیدمیولوژی سرطان مناطق آلوده بحساب میآیند مطالعات کم و بیش گسترده ای را شروع کرده است.

امروزه در کشورهای مختلف قوانینی وضع شده است که براساس آنها مقدار نیتريت مجاز مواد غذایی کاسته شده است. این قوانین علیرغم اهمیت تنها این مواد را در محیط کاهش میدهد، در حالیکه کار اساسی عبارت از حذف این ترکیبات از محیط زیست میباشد.

میتوان یقین داشت که در کلیه و یا بیشتر منابع آب آشامیدنی مقدار فوق العاده ای نیترات وجود دارد که یا



مستقیماً در محیط و یا بطور غیر مستقیم در بدن انسان و حیوان به تشکیل نیتروزامین ها کمک میکند. در این مورد نیز جا دارد که مطالعاتی در سطح جهانی انجام شود.

## ۵- تغییرات حاصل از نیتروزامین ها در سلولها

### و بافتها

مصرف نیتروزامین ها بیشتر در بافت های کبدی است که تغییر ایجاد میکند. نکردهای کبدی در حیواناتی که در آنها یک دوز LD50 داده میشود کاملاً مشهود و مشخص است. در این حیوانات اگر تحت درمان قرار گیرند آسیب های سلولهای کبدی بسرعت بهبود خواهد یافت. آسیب عروق کبدی شدیدتر بوده و ممکن است به سیروز کبدی بیانجامد. تغییرات مجاری کبدی بطور تجربی با مصرف دی متیل نیتروزامین، حتی با کمتر از مقداری که برای کبد سمی است در گوسفند، گاو، روباه آبی و مینک مشاهده شده است بررسی در مینک نشان میدهد که غدد همانژیوماتوز از این مجاری تغییر یافته منشاء میگیرند. در خوکهایی که زیر اثر دی متیل نیتروزامین بودند تغییرات عمومی و گسترده و از کولر (Vascular) ایجاد شد ولی در گاو این تغییرات کمتر دیده شده (N.Koppang, 1975) اثر سمی نیتروزامین ها در سطح سلولی و ملکولی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. این مواد مانع از این میشوند که اسید آمینه لوسین بتواند وارد پروتئین کبدی شود. در نتیجه در پلی زوم (polysomes) اختلالاتی پیش خواهد آمد. بررسی هایی که بوسیله میکروسکپ الکترونی در این مورد انجام شده است نشان میدهد که هم در سیتوپلاسم و هم در هسته سلولهای کبدی تغییراتی حاصل شده است. در سیتوپلاسم

مخصوصاً اندوپلاسمیک رتیкулوم (Endoplasmic reticulum) است که دچار تغییر میشود یعنی از مقدار خشن (rough) این شبکه که روی آن ریبوزوم ها قرار گرفته اند کاسته شده و نوع نرم (smooth) افزایش یافته است.

هسته نیز تغییرات کم و بیش گسترده ای پیدا میکند ولی این تغییر با نوع نیتروزامین تفاوت میکند. (Stewart et al 1975)

## ۶- اپیدمیولوژی سرطان های ناشی از ترکیبات نیتروزامین

مطالعه عوامل سرطان زای حیوانات آزمایشگاهی علیرغم اهمیت ویژه خود بدلیل فقدان اطلاعات در مورد سرطان زائی مقایسه ای بین حیوان و انسان نمیتواند در مورد انسان هم کاملاً صادق باشد. ولی بررسی های اپیدمیولوژیکی مخصوصاً اگر با مطالعات دیگر همراه باشد میتواند در این مورد جوابگو باشد. برای رسیدن باین هدف میتوان یک سرطان مشخص را که در محیط معینی شیوع دارد مورد مطالعه قرار داده و به این ترتیب عوامل محیطی موثر در گسترش آن را تعیین کرد. همینطور با روش دیگر هم میتوان با توجه به تغییراتی که در محیط بوجود آمده است و در اثر آن سرطان مشخصی افزایش یافته است، عامل یا عوامل موثر را پیدا کرد. طبیعی است که در این مورد هرچه حوزه جغرافیائی مورد بررسی محدودتر باشد تعیین و شناخت عوامل بیماریزا ساده تر خواهد بود.

سازمان بین المللی مطالعات سرطان در این زمینه پیش قدم بوده و مطالعاتی را شروع کرده است. همانطور که قبلاً هم متذکر شدیم این تحقیقات ابتدا در ایران، فرانسه،



کنیا و چین متمرکز شد. نتایج حاصل از این بررسی ها در کنیا مشخص کرد که عامل شیوع سرطان کبد با احتمال قوی افلاتوکسین موجود در مواد غذایی مختلف است. در قسمت هائی از ایران، فرانسه و چین بیشتر سرطان مری است که شیوع دارد. بنابراین طبیعی است که باید عوامل دیگری بجز افلاتوکسین در این مورد موثر باشند.

در ایران در منطقه شمال شرقی یعنی در قسمت هائی از مازندران که شامل گرگان، گنبد و حدود آن میشود سرطان ریه بوفور دیده میشود. همین کیفیت در منطقه نورماندی و بریتانی فرانسه و همینطور در شمال چین هم مشاهده میشود. در ایران بتدریج از مشرق به طرف مغرب از میزان سرطان مری کاسته شده و در گیلان نسبت آن بحدود طبیعی بین المللی میرسد. مرگ و میر در اثر سرطان مخصوصا سرطان مری در ناحیه نورماندی و بریتانی فرانسه را بدلیل مصرف زیاد الکل بشکل سیدر تقطیر شده (Cider) که بنام کالوادوس (Calvados) خوانده میشود میدانند، در حالیکه مصرف الکل در مناطق شمالی ایران مرسوم نیست.

در منطقه شمالی چین علاوه بر انسان جوجه هانیز به نسبت فوق العاده زیادی به سرطان مبتلا میشوند. در کنیا نیز بین گاوها سرطان شیوع فراوان دارد بنابراین باید برای یافتن عامل سرطان را، محیط را مورد جستجو قرار داد. بعبارت دیگر عوامل سرطان را در این موارد عوامل محیطی هستند. این عوامل برای اولین بار در نشستی که بوسیله سازمان بین المللی تحقیقات سرطان (IARC) در ماه مه ۱۹۷۱ در تهران بعمل آمد مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصل از این نشست تاکید کرد که برای یافتن این عوامل در درجه اول باید بدنبال نیتروزامین ها و عوامل سازنده آنها یعنی نیتريت و نیتراتها،

امین های نوع دوم همینطور هیدروکربن های اروماتیک پلی نوکلئو و افلاتوکسین و حتی عناصر کمیاب موجود در آب و خاک گشت. در بین این مواد نیتروزامین ها و مواد وابسته آنها را اهمیت ویژه ای برخوردارند.

همانطور که قبلا هم متذکر شدیم نیتروزامین ها بیشتر از راه مواد غذایی وارد بدن میشوند لذا برای یافتن آنها باید مواد غذایی خام و یا آماده و مشروبات مختلف را مورد بررسی قرار داد. همینطور به روشهای جمع آوری حمل و نقل و انبار کردن و بطور کلی شرائطی که این محصولات در آن قرار میگیرند نیز باید توجه شود تا علت آلودگی این مواد روشن شود.

( Bogousky et al , 1972 )

#### ۷- روشهای تشخیص نیتروزامین ها

بدیهی است که برای تشخیص و تعیین مقدار نیتروزامین ها با توجه بانیکه مقدار این ترکیبات در مواد مختلف فوق العاده کم میباشد لذا باید روشهای بسیار دقیقی ابداع شود تا بوسیله آنها بتوان نه تنها نیتروزامین ها بلکه مواد سازنده (Precursor) آنها را هم در محیط تشخیص داده و اندازه گیری کرد ( مثل نیترات - نیتريت - امین های نوع دوم - امیدها و غیره ). روشهایی که باین منظور تا سال ۱۹۷۳ و ۱۹۷۳ بکار میرفت از دقت اندکی برخوردار بود و اختصاصی نبود ولی اخیرا توانسته اند روشهای ابداع کنند که کاملا دقیق و اختصاصی میباشد. در این روشها ابتدا نیتروزامین موجود در مواد غذایی را بطرق مختلف جدا کرده و تغلیظ میکنند و بعد بوسیله گاز کروماتوگرافی آنها را جدا کرده و با دستگاه مس - اسپکترومتر مورد تائید قرار داده و تعیین مقدار میکنند. (Fine et al, 1975)

## منابع مورد استفاده :

- 1- Berg et al. Epidemiology of Gastrointestinal Cancer. Lippincott co. 1973 pp. 464-459
- 2- Bogovski et al. N-NitrosoCompounds Analysis and Formation. IARC Scientific Publication no3. Lyon 1972
- 3- Casarett, Doull(editors): Toxicology. Mcmillan 1973 PP343-6(J. H. Weisburger: Chemical Carcinogenesis)
- 4- Druckerey et al- Potential Carcinogenic Hazards from Drugs. Springer Verlag 1967.
- 5- Druckerey et al . The Experimental Biology of Brain Tumors. Charles C. Thomas Publisher. Springfield 1972.
- 6- Fine , Rounbehler and Oettinger . A Rapid Method. . . . . America. Chemica. Acta. 78(1975)PP 383-389.
- 7- Fong and Walsh. Carcinogenic Nitrosamines. . . Lancet, 2:1032. 1971
- 8- Hull et al.  $\alpha$ -Fetoprotein. . . . J. Natl. Cancer Inst. 42:1035-44. 1969.
- 9- Ivankovic. Prenatal Carcinogenesis. Topics in chemical Carcinogenesis. Tokyo Univ. Press 1972PP.463-76
- 10-Koppang N. Oncology. Mc Graw Hill Yearbook of Science and technology. 1975. PP300-303.
- 11- Lijinski et al. Nitrosamines as

## نتیجه

نیتروزامین ها و مواد وابسته آنها بعنوان عوامل سرطان زای محیطی مورد توجه کامل بوده و امروزه در تمام نقاط دنیا مورد بررسی قرار میگیرند. این ترکیبات نه تنها میتوانند در انسان سرطان مری ایجاد کنند بلکه با آزمایشاتی که روی حیوانات بعمل آمده مشخص شده است که بعضی از این مواد روی سایر اعضا نیز اثر کرده و تولید سرطان ریه، معده و سایر اعضا را نیز میکنند. با توجه باین مطلب و بر اساس بررسیهای دیگر روشن شده است که سهم این مواد را در کلیه سرطانهای انسانی نباید نادیده گرفت.

در بررسی های آینده در مورد این مواد باید نکات دیگری هم مورد پژوهش قرار گیرند، از جمله تشکیل نیتروزامین ها در محیط و یا در بدن، همینطور بررسی مواد و یا شرایطی که میتوانند تشکیل آنها را کاتالیز کرده و یا مانع تولید آنها شوند.

طبیعی است که در تشکیل سرطان ها هیچگاه یک عامل موثر نبوده بلکه ترکیب عوامل مختلف و اثرات متقابل آنهاست که در آخر به سرطانی شدن سلول میانجامد، لذا در بررسی های سرطان شناسی باید به تمام این عوامل توجه کرده و سهم هر یک از آنها را در بوجود آمدن سرطان مشخص کرد.



Environmental Carcinogens. Nature .  
225 21-23. 1970

12- Lijinski et al . Nitrosation of  
tertiary amines. . . . . J. Natl. Cancer Inst,  
49:1239-49-1972.

13- Magee . Toxicity of Nitrosamines.  
Food Cosmet. Toxicol. 9: 207-18. 1972.

14- Mogee and Barnes. Carcinogenic  
Nitrosocompounds. Adv. Cancer Res.  
10: 163-246. 1967.

15- O. Gara and Adamson. Spontaneous  
and induced Neoplasms. . . Pathology  
Simian Primates. Karger, Basel  
1972. PP. 190-238.

16- Prejean et al . Carcinogenicity -  
Studies of. . . . . Proc. Am. Assoc. Cancer  
Res, 13:112. 1972.

17- Perussman et al . Chemical Structure  
and . . . . . Biological Effects of  
alkylating agents. Ann . N. Y. Acad. Sci  
163: 697-716. 1969.

18- Rakieten et al . Pancreatic islet  
cell tumors. . . . . Proc. Soc. Exp. Biol -  
Med. 137:280-83. 1971

19- Saffotti . Experimental Respiratory  
Tract Carcinogenesis. Progress in  
Experimental Tumor Research . Vol . 11  
s. Karger. Basel. 1969. P. 302

20- Sander et al . Induction of tumors  
by Nitrite. . . . . topics in Chemical  
carcinogenesis . University of Tokyo Press.  
Tokyo 1972. PF. 297-310.

21- Sen et al . Formation of N-nitrosamines  
from. . . . . Food Cosmet. Toxicol  
7:301-307, 1969

22- Sugimura et al . Induction of -  
Stomach Cancer. . . . . Topics in Chemical  
Carcinogenesis. University of Tokyo-  
Press Tokyo. 1972.

23- Swenberg et al . The Induction of  
Tumors of the Nervous System. . . . .  
Labe. Invest. 26:74-85-1972.

24- Weisburger. Chemical Carcinogenesis  
of Gastrointestinal cancer. Proceedings  
of 7th National Cancer Conference.  
Lippincott Co. 1973.

25- Wynderi. On the Epidemiology  
of Gastric Cancer-Racial and Geographical  
Factors in Tumor Incidence.  
Edinburgh U. P. 1967.