

N-NİTROSO BİLEŞİKLERİNİN KANSEROJEN ÖZELLİKLERİ VE BUNLARIN İNSANLARDA KANSER OLUŞTIRMALARININ MUHTEMEL ROLLERİ

Mustafa Akpoyraz*

Günümüzde deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, N-nitroso bileşiklerinden nitrosaminlerin ve nitrosamidlerin etkin kanserojen bileşikler olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık 20 yıl önce, Magee ve Barnes (9), basit bir nitrosamin olan N-nitrosodimetilaminin sıçanlar için hepatokanserojen olduğunu ilk kez açıklamışlardır. Bu nedenle, N-nitroso bileşikleri kısa bir süre içinde uluslararası araştırmalarda dikkatleri üzerine çekmiş ve bu tür bileşiklerin insan sağlığı üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

N-nitroso bileşiklerinin kanserojen özelliklerini içeren bir çok yayınlar vardır (2,10). Bunlardan özellikle «International Agency for Research on Cancer» (IARC) tarafından yayınlanmış olan «Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man» isimli monograf oldukça yararlı bir kaynaktır. Adı geçen monografda insanların çevrelerinde maruz kaldığı N-nitroso bileşikler hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

N-nitroso bileşikleri, bu gün bilinen kimyasal kanserojenler arasında en etkili ve riski en fazla olan bileşiklerdir. N-nitroso bileşikleri grubundan 120 den fazla türevi ile hayvanlar üzerinde yapılan deneylerden bu bileşiklerin % 80 ninin kanserojen olduğu gözlenmiştir. Bu grup bileşiklerinden herhangi yeni bir türevinin kanserojen olmadığı deneylerle ispat edilmedikçe, ona şüphe ile bakılmalıdır.

N-nitroso bileşiklerinin en önemli türevleri olan N-nitrosodimetilamin (NDMA) ve N-nitrosodietilamin (NDEA) birçok hayvan türleri üzerinde denenmişlerdir. NDEA nin, 20 den fazla hayvan türünde kansere neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda hiç bir hayvan türünün bu bileşiğin kanserojenik etkisine direnç gösterdiği gözlenememiştir.

Tümörler, bütün önemli organlarda oluşturulabilir. Kanser oluşumunda organın spesifliği, kanserojen bileşiğin kimyasal yapısına, hayvanın türüne, soyuna, doza ve kimyasal bileşiğe maruz kalma süresine bağlıdır. Bu bileşiklerden etki-

* A.Ü. Tıp Fak. Kimya Kürsüsü Doçenti.

lenen başlıca organlar, karaciğer, akciğerler, böbrekler, özofagus, mide, idrar kesesi, beyin, sinir sistemi ve kan yapan organlardır. Hayvanların bu sayılan organlarında oluşan tümörlerin çoğu, insanlarda oluşana benzerler.

Kanserojenik risk, alınan doza kesin bağlıdır. Uzun süreli beslenmelerde, etkili en düşük günlük doz (diyet) NDMA için 2 ppm (mg/kg) (15), NDEA için 0.75 ppm (1) ve N-nitrosopyrolidin için 10 ppm olduğu tayin edilmiştir (14). Ayrıca N-nitrosoaminlerini hayvanlar için düşük dozlarda, hatta tek dozun bile, etkili olduğu bir çok değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, Mohr ve Hilfrich tarafından sıçanlara N-nitrosodietilamin tek doz halinde 1.25 mg/kg (0.3 mg/hayvan) verilmiş ve sonuçta tipik böbrek tümörleri gözlenmiştir (11).

Belirli N-nitroso bileşiklerinin, transplacental kanser oluşumun da aktif oldukları gösterilmiştir. Benzer şekilde, Tomatis ve arkadaşları (16) uzun süreli multigenaration deneylerinde uterodaki F₁ generationunun N-nitrosometilüreye kısa bir süre maruz kalması sonunda F₂ ve F₃ generationlarında tümör insidensinde bir artma olduğunu göstermişlerdir. F₂ ve F₃ generationlarının kanserojen bileşiklerle direkt teması yoktur. Fetusta N-nitrosoüre türevleriyle bir takım lesionların başlatılması, yetişkin organizmadakinden 50-100 kat daha fazla olması beklenebilir.

Genel olarak, bir çok N-nitroso bileşikleri mutagenic niteliğe sahiptirler (13). Fakat bu bileşiklerin mutagenic aktiflikleri, her zaman kanserojenik aktiflikleriyle paralel değildir.

Bu bileşiklerin kanserojen özelliklerini yansıtan diğer indirekt etkilerini şu şekilde sıralayabiliriz.

1. Endüstride NDMA ile çalışan işçilerde ve bu bileşiklerin verildiği hayvanlarda benzer akut değişimler gözlenmiştir (Örneğin, Centriglobular liver necrosis) (8).
2. İnsan ve sıçanların karaciğerinde NDMA'nın in vitro olarak metabolizmasında, oluşan CO₂ ölçülerek gözlenmiş ve her ikisinde de metabolizmanın aynı olduğu görülmüştür (12).
3. N-nitroso üre türevlerinin verilmesi sonunda, bir ön kanser değişimi olduğu düşünülen proliferativ değişimler, insan embriyosunun akciğer doku kültürlerinde gözlenmiştir (7).

Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar bu tür bileşiklerin zararları hakkında her ne kadar bize bir bilgi veriyorsa da, günümüzde N-nitroso bileşiklerin insanlar için kesin kanserojen olduğunu kanıtlayan epidemiyolojik ispatlar yoktur. Fakat, gelecekte N-nitrosoaminlerle çalışanlarda ve bunlara maruz kalanlarda hücrel değişimler ortaya çıkabilecektir. Bu bakımdan konu anlamlı olarak düşünülmelidir.

Genellikle, insanların maruz kaldığı N-nitroso bileşiklerini oluşturdıkları kaynağa göre iki gruba ayırmak mümkündür.

1. Çeşitli ortamlarda önceden oluşmuş N-nitroso bileşikleri. Bu ortamların başında, yiyecekler, su, atmosfer, sigara dumanı, bazı sentetik kozmetikler ve ilaçlar gelir (6).

2. Bu grup N-nitroso bileşikleri, gastrointestinal yolda veya vücudun diğer bazı bölgelerinde primer ve sekonder aminlerin nitril, azot oksitleri ve bazanda nitrat yardımıyla nitrosolanmasından meydana gelen bileşiklerdir.

İnsanların etkilendiği N-nitroso bileşiklerinin kalitatif ve kantitatif olarak tayin edilmesinde, yukarıda belirtilen her iki kaynaktan da gelen miktarlar dikkate alınmalıdır. Bu gün, çevremizde önceden oluşmuş uçucu exogenous N-nitroso bileşiklerin tayin edilmesinde oldukça ilerleme kaydedilmiştir. Bu tayin yöntemleri, eskiye göre çok daha güvenilir yöntemlerdir (3,4).

Gastrointestinal yolda veya insan vücudunun diğer bölgelerinde oluşan endogenous N-nitroso bileşiklerinin miktarını tam olarak bilemiyoruz. Bu konudaki kimyasal analitik tayinlerde bir hayli ilerleme kaydedilmesine rağmen, henüz birçok problemler vardır. Bununla beraber, son zamanlarda kantitatif tayinlerde ortaya çıkan zorlukların çözülmesinde gelişmeler olmuş ve 1977 de Fine ve arkadaşları tarafından biyolojik materyalde, örneğin kanda, N-nitrosoaminlerin tayini yapılmıştır (5). En sık karşılaşılan ve teşhis edilebilen exogenous nitroso bileşiklerini NDMA, NDEA, N-nitrosopyrolidin (NPYR) ve N-nitrosopiperidin (NPTP) olmuştur. Bu bileşikler, en çok et, sucuk, salam, balık konservesi, sigara dumanı, bazı alkolik içkiler, hava ve sularda bulunurlar. Bu bileşiklerin tesbit edilebilen miktarları 0-1000 $\mu\text{g/kg}$ arasında değişir. Fakat çoğu hallerde 1-10 $\mu\text{g/kg}$ (ppb) mertebesinde dir.

Bu gün, N-nitroso bileşiklerinin kalitatif ve kantitatif tayinlerinde en güvenilir sonuçlar, gaz kromatografisi-kütle spektrofotometresi ikili sistemiyle bulunanlardır. Ayrıca, gelecekte nitrosaminlerin «Thermal Energy Analyzer» ile tayin ve teşhisi önemli bir yöntem olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 - Druckrey H ve ark : Quantitative analyse der carcinogen Wirkun von diathylnitrosamin, *Arzneium Forsch* 13 : 841, 1963.
- 2 - Druckrey H ve ark : Organotrope carcinogene wirkungen bei 65 verschiedenen N-nitroso verbindungen an BD-Ratten, *Z Krebsforsch* 69 . 103 ,1967.
- 3 - Eisenbrand G : Recent developments in trace analysis of volatile nitrosamines, International Agency for Research on Cancer (IARC scientific Publications No. 9, 6, 1974)

- 4 - Fine DH and Rounbehler DP : Analysis of volatile N-nitroso compounds by combined gas chromatography and thermal energy analysis, IARC Scientific Publications No 14 : 117, 1976.
- 5 - Fine DH ve ark : Formation in vivo of volatile N-nitrosamines in man after ingestion of cooked baco and spinach, Nature 265 : 753, 1977.
- 6 - Hoffmann D ve ark : Chemical studies on tobacco smoke, IARC scientific Publications No 9 : 159, 1974.
- 7 - Kolesnichenko J : Effect of N-nitrosomethylurea on organ cultures of human embryonal pulmonary tissue, Voprosy Onkologii VXXI, 2 : 79, 1975.
- 8 - Magee PN : Nitrosamines : ubiquitous carcinogenes , New Scientist 59 : 432, 1973.
- 9 - Magee PN and Barnes JM : The production of malignant primary hepatic tumors in the rat by feeding dimethyl nitrosamine, Br J Cancer 10 : 114, 1956.
- 10 - Magee PN ve ark : N-nitroso compounds and related carcinogens, Am Chem Soc monograph No 173 : 491, 1976.
- 11 - Mohr U and Hilfrich J : Effect of a single dose of N-diethylnitrosamine on the rat kidney, J Natl Cancer Ins 49 : 1729, 1972.
- 12 - Montesano R and Magee PN : Comparative metabolism in vitro of nitrosamines in various animal species including man, IARC scientific Publications No 10 : 39, 1974.
- 13 - Montesano R and Bartsch H : Mutegenic and carcinogenic N-nitroso compounds : Possible enviromental hazards, Mutat Res 32 : 179, 1976.
- 14 - Preussmann R ve ark : Carcinogenicity of N-nitrosopyrrolidine Dose-response study in rats, Z Krebsforsch 90-2 : 161, 1977.
- 15 - Terracini B ve ark : Hepatic pathology in rats on low dietary levels of dimethylnitrosamine, Br J Cancer 21 : 559, 1967.
- 16 - Tomatis L ve ark : The occurrence of tumors in F₁, F₂ and F₃ descendants of BD rats exposed to N-nitrosomethylurea during pregnancy, Int J Cancer 15 : 385, 1975.