

## Sigarada bulunan bazı kimyasal maddeler ve bunların değişik organlardaki kanserojen etkileri

Dr. Haydar ÖZTAŞ\*

*Bu çalışma, sigaranın kanserojen etkileri ile ilgili bilimsel yayınların incelenmesi ve bunun ışığında sigara yapımında kullanılan tütün kalitesi ile ilgili uygulanabilir bazı önerilerin ortaya konması amacı ile yapılmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara içiminin ağız, gırtlak, akciğer, ösofagus ve idrar kesesi kanserlerine sebep olabileceğini göstermektedir. Sigarada bulunan polisiklik hidrokarbonlar, N-nitrosaminler ve heterosiklik aminler muhtemel kanser yapıcı maddeler olup, deney hayvanları ve insan doku kültürü çalışmaları bunu doğrular niteliktedir. Özellikle nitrosaminler bakımından zengin olan siyah tütünün bu riski daha da artırabileceği ifade edilmiş olup polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve N-nitroso gibi tütün orijini olan maddelerin fare derisinde kanserine sebep olabileceği gösterilmiştir. Bu maddelerin ayrıca K-ras onkojenlerini aktifleştirerek kodon 12'de nokta mutasyonlarına sebep olduğu bulunmuştur. Sigaranın kanser yapıcı etkisinin azaltılabilmesi için, tütün tiplerini nitrat içeriklerine göre sınıflandırarak tütünlerde bulunan nitrat bileşiklerini düşürücü tedbirler alınması toplum sağlığı yönünden önemli görülmektedir. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(4):342-345,1994]*

**Anahtar Kelimeler:** Sigara, kanser

### *The cancerogen effects of some chemicals substances of tobacco in various organs*

*This review summarises evidence relevant to the involvement of N-nitroso compounds in the induction of tobacco-related cancers in man. Cancers of the oral cavity, lung, oesophagus and pancreas will be discussed. Human exposure to nitrosamine compounds in tobacco products is more intense and widespread than from any other known source. Many substances, such as N-nitroso compounds, 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and N'-nitrosornicotine and polynuclear aromatic hydrocarbons available in tobacco may involve in causing cancers of the oral cavity, lung, oesophagus and pancreas in tobacco users. NNK and its metabolites have been shown to induce tumours in experimental animals. Both NNK and benzo[a]pyrene active the K-ras oncogenes with mutations in codon 12 were detected in 13 of 45 adenocarcinomas obtained from the lungs of smokers. The reduction or elimination of these substances from tobacco products would probably lead to a decrease in the incidence of these cancers. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1(4):342-345,1994]*

**Key Words:** Tobacco, cancer

Bu çalışmanın amacı, sigaranın bilinen kanserojen etkilerini detaylı olarak incelemek ve bu konudaki literatür bilgilerini kısaca özetlemektir. Tütünün yanması sonucu uçucu ve uçucu olmayan en azından 3,500 değişik kimyasal madde meydana gelir ve bunların arasında poliklik hidrokarbonlar (PHC)<sup>1</sup>, N-nitrosaminler<sup>2</sup> ve heterosiklik aminler<sup>3</sup> oldukça geniş bir yer tutar.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara içiminin ağız, gırtlak, akciğer, ösofagus ve idrar kesesi kanserlerine sebep olabileceğini göstermektedir. Tütünde bulunan 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1 butanone (NNK) ve N'-nitrosornicotine (NNN) başlıca kanser sebebi olarak bilinir<sup>4</sup>. Deney hayvanları ve insan doku kültürlerinde yapılan deneyler bunu doğrular niteliktedir. Bu kanserojen

\* : Atatürk Üniversitesi K.K. Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü - Erzurum

maddelerin (NNK ve NNN) bir sigarada ortalama 1-100 mg arasında bir değişim gösterebileceği ifade edilmiş olup, farelerle yapılan deneyler NNK ve NNN'nin bu hayvanlarda ağız kanserine neden olabileceğini doğrular niteliktedir<sup>5,6</sup>. Ayrıca tütün tozu koklama alışkanlığı (snuff dipping) yanakların iç kısımlarında ve diş etlerinde %50 oranında kanser riskini artırıcı olarak bulunmuştur<sup>7,8,9</sup>. Sigarada bulunan bir diğer kanserojen madde benzo (a) pyrene (BP) olup bu madde NNN ve NNK'e göre 1000 kat daha az bir miktarda bile kanser meydana getirebilmektedir. Benzer şekilde tütünde bulunan formaldehit, asetaldehit ve crotonaldehit ve <sup>210</sup>Po gibi maddeler de kanserojen maddeler olarak bulunmuştur<sup>5</sup>. Bir sigarada tahmini olarak 488 ng NNN ve 180 ng NNK nin varlığı bilinmektedir<sup>10</sup>. Günlük ortalama 40 sigara içen bir insanın 40 yılda toplam 10 gram civarında bu maddelerden alabileceği hesaplanmıştır. Buna ilave olarak alkol tüketimi sigara içimi ile birlikte olursa risk faktörünü artırıcı görünmektedir.

#### Sigara içimi ve akciğer kanseri

Bir çok çalışmada sigaranın akciğer kanseri riskini artırabileceği gösterilmiştir<sup>11</sup>. Özellikle nitrosaminler bakımından zengin olan siyah tütünün bu riski daha da artırabileceği ifade edilmiştir<sup>12,6</sup>. Akciğerde kanser riskini artırıcı ana maddeler polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve NNK olup, tütün orijinli olan bu maddelerin küllerinin fare derisine topikal olarak uygulanmasının deri kanserine sebep olabileceği gösterilmiştir<sup>4</sup>. PHC akciğere implante edilmesi sonucu bu bölgelerde kanseri yapıların meydana geldiği görülmüştür<sup>13</sup>. Polisiklik hidrokarbonlardan benzo (a) pyrene, dibenzo (c,g) carbozole gibi maddeler solunum yollarında kuvvetli kanser yapıcılar olarak bilinir<sup>14,15</sup>. Sadece bir tek sigaranın dumanında yaklaşık 47-178 ng arasında değişen bir miktarda PHC tesbit edilmiş olup, hamsterin trakelerinde deneysel olarak akciğer tümörü meydana getirmek için gerekli minimum benzo (a) pyrene miktarı 0.2 mg/kg olarak tesbit edilmiştir. Bu miktar bir sigara tiryakisinin almış olduğu PHC miktarının yaklaşık 40 katına eşittir<sup>16</sup>. İnsan akciğer dokusu PHC ve NNK'yi metabolik olarak aktive edebilir<sup>17</sup>; <sup>32</sup>P etiketlemesi ile bu maddelerin DNA'ya başlanabileceği ve bu yapıların sigara içimine bağlı olarak artabileceği ifade edilmiştir<sup>18,19</sup>.

NNK ve benzo (a) pyrene, K-ras onkojenlerini aktifleştirebilmekte ve bu aktivasyon kodon 12'de nokta mutasyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır<sup>20,21</sup>.

Akciğerlerinde adenokarsinoma bulunan hastaların büyük çoğunluğunun (45 hastanın 13'ünde) sigara tiryakisi oldukları veya yaşamlarının en az bir devresinde yoğun olarak sigara içtikleri tesbit edilmiştir<sup>18</sup>. <sup>210</sup>Po tütünde bulunan bir diğer kanserojen madde olup Suriye hamsterlerinde kanserojen etkiye sahiptirler<sup>22</sup>.

#### Sigara içimi ve ösofagus kanseri

Sigara içimi bu kanserin ana nedeni olarak bilinmektedir<sup>11</sup>. Nitrosaminler özellikle farelerde iyi incelenmiş olup NNN, N'-nitrosoanobasine, N-nitrosodiethylamine ve N-nitrosoethylmethyamine bu bölgede tümör meydana getirir. Son iki maddenin sigara dumanındaki oranı 25 ng/sigara iken bu miktar N-nitrosoanobasine'de 150 ng/sigara'a kadar ulaşabilir<sup>11</sup>. Aynı miktar NNN için 200-3000 ng/sigara olarak tesbit edilmiş olup bu madde içme suyu ile verildiği zaman ösofagus kanserine neden olmaktadır<sup>23</sup>. Deneysel çalışmalar NNN'nin düşük dozlarda bile (sigara içenlerin almış olduğu doza yakın) farelerde ösofagus kanseri riskini artırabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde NNN'nin insan ösofagusundan alınan hücre kültürlerinde benzeri etkiye sahip olabileceği tesbit edilmiştir<sup>24</sup>.

#### Sigara içimi ve pankreas kanseri

Sigara içimi ve tütün çiğneme alışkanlığının bu kansere yakalanma riskini artırabileceği tesbit edilmiştir<sup>11,24</sup>. NNK'nin ana metaboliti olan 4-(N-nitroso methylamino) - 1 - (3 - pyridyl) - 1 - butanol (NNA1) deney hayvanlarının pankreaslarında kanser yapıcı olarak bulunmuş olup<sup>25</sup>, 0.5 veya 1.0 ppm NNK veya 5 ppm NNA1 içme suyu ile beraber verildiği zaman pankreas kanseri üretebilir.

#### Tütün üretimindeki N-nitroso bileşiklerini azaltmaya yönelik öneriler

Tütün kullanımı ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde tüm kanser çeşitlerinin %30'una sebep olur. Halen ABD'de 50, Çin'de 250 milyon civarında sigara tiryakisi bulunmaktadır. Çalışmalar N-nitroso bileşiklerinin akciğer, ösofagus, pankreas ve idrar kesesinde kansere neden olabileceğini göstermektedir. Sigaranın kanser yapıcı etkisinin azaltılabilmesi için tütünde bulunan nitroso bileşiklerinin izole edilmesi veya minimum seviyeye indirilmesi gerekmektedir. Tütün işleme fabrikaları ürettikleri sigaralarda bulunan nitrosamine miktarını azaltıcı tedbirler almalı ve tütün tiplerini nitrat

içeriklerine göre sınıflandırarak tütünlerde bulunan nitrat bileşiklerini düşürücü tedbirler almaya teşvik edilmelidir<sup>6</sup>.

#### KAYNAKLAR

1. Duuren BL. Identification of some polynuclear aromatic hydrocarbons in cigarette-smoke condensate. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21: 1-16.
2. Brunnemann KD, Yu L, Hoffmann D. Assessment of carcinogenic volatile N-nitrosamines in tobacco and in mainstream and sidestream smoke from cigarettes. *Cancer Res* 1977;37: 3218-22.
3. Sugimura T, Sato S, Wakabayashi T. Mutagens: Carcinogens in pyrroles of amino acids, proteins and cooked food; heterocyclic aromatic amines. In: Woo YT, Lai DY, Arcos JT, Ardu MF. *Chemical induction of cancer*. Academic Press, New York 1988:681-710.
4. Hoffman D, Schmeltz I, Hecht SS, Wynder EL. Tobacco carcinogenesis. In: Gelboin HV, Tso POP, eds. *Hydrocarbons and Cancer*. Vol 1, New York, Academic Press 1978; 85-117.
5. Hoffman D, Adams JD, Lisk D, Fisenne I, Brunnemann KD. Toxic and carcinogenic agents in dry and moist snuff. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79:1281-6.
6. Hecht SS, Hoffman D. The relevance of tobacco-specific nitrosamines to human cancer. *Cancer Surv* 1989; 8: 273-94.
7. Winn, DM, Blot, WJ, Fraumeni, JF, Jr Snuff dipping and oral cancer. *New Engl J Med* 1981; 305: 230-1.
8. IARC Monographs on the evaluation of the Carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 37, Tobacco habits other than smoking; Betel-quid and Areca-nut chewing; and some related nitrosamines, Lyon IARC 1985.
9. Bethesda, MD. US Department of Health and Human Services The health consequences of using smokeless tobacco. NIH 1986 ; 86-2874.
10. Adams JD, O Mara-Adams KJ, Hoffman D. Toxic and carcinogenic agents in undiluted mainstream smoke and sidestream smoke of different types of cigarettes. *Carcinogenesis* 1987; 8: 729-31.
11. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to Humans, Tobacco smoking, Lyon. IARC 1986;38.
12. Joly OG, Lubin JH, Caraballoso M. Dark tobacco and lung cancer in Cuba. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 1033-9.
13. Deutsch-Wenzel RP, Brune H, Grimmer G, Dettbarn G, Misfeld J. Experimental studies in rat lungs on the carcinogenicity and dose-response relationships of eight frequently occurring environmental polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:539-44.
14. Sellakumar, A, & Shubik, P. Carcinogenicity of different polycyclic hydrocarbons in the respiratory tract of hamsters. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 1713-6.
15. Stinson, S.F., & Saffiotti, V. Experimental respiratory carcinogenesis with polycyclic aromatic hydrocarbons. In: Renzik-Svchuller HM, ed. *Comparative respiratory Tract carcinogenesis*. Boca Raton,FL, CRC Press, 1983:75-93.
16. Saffiotti V, Montesano R, Sellakumar AR, Cefis F, Kaufman DG. Respiratory tract carcinogenesis in hamsters induced by different numbers of administrations of benzo [a] pyrene and ferric oxide. *Cancer Res* 1972;32:1073-81.
17. Harris CC, Autrup H, Connor R, Barrett LA, McDowell EM, Trump BF. Interindividual variations in binding of benzo [a] pyrene to DNA in cultured human bronchi. *Science* 1972;194: 1067-9.
18. Philips DH, Hewer A, Martin CN, Garner RC, King MM. Correlation of DNA adduct levels in human lung with cigarette smoking. *Nature* 1988;336: 790-2.
19. Randerath E, Miller RH, Mittal D, Avitts TA, Dunsford HA, Randerath K. Covalent DNA damage in tissues of cigarette smokers as determined by 32P-postlabelling assay. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 341-7.
20. You M, Candrian U, Maronpot RR, Stoner GD, Anderson MW. Activation of the K-ras protooncogene in spontaneously occurring and chemically induced lung tumours of the strain A mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3070-4.
21. Belinsky SA, Devereux TR, Stoner GD, Anderson MW. Activation of K-ras protooncogene in lung tumours from mice treated with 4-(N--methyl-N-nitroso)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) or nitrosodimethylamine (NDMA). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1988;29: 139.
22. Little JB, Kennedy AR, McGardy RB. Lung cancer induced by hamsters by low doses of alpha radiation from polonium-210. *Science* 1975;188: 737-738.
23. Hoffmann A, Hecht SS. Nicotine-derived N'-

**Öztaş H.**

*Sigarada bulunan bazı kimyasal maddeler ve bunların değişik organlardaki kanserojen etkileri*

- nitrosamines and tobacco related cancer: current status and future directions. *Cancer Res* 1985; 45:935-44.
24. Hecht SS, Reiss B, Lin D, Williams GM. Metabolism of N'-nitrosornicotine by cultured rat esophagus. *Carcinogenesis* 1982;3:453-6.
25. Riverson A, Hoffmann D, Prokopczyk B, Amin S, Hecht SS. Induction of lung and exocrine ancreas tumors in F344 rats by tobacco-specific and areca-derived N-nitrosamines. *Cancer Res.* 1988;48: 6912-7.

**Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr.Haydar ÖZTAŞ**  
Atatürk Üniversitesi K.K. Eğitim Fakültesi  
Biyoloji Bölümü  
25240 - ERZURUM  
Tlf: 0-442-2184120-2239