

## KANSER YAPAN KİMYASAL MADDELER

Fahrünnisa Pamuk\*

Son yıllarda kanser olaylarının artışı, kanserle çevresel sorunlar arasındaki ilişkinin araştırılmasına yol açmıştır. Kanser çeşitlerinin bölgelere ve ülkelere göre farklı bir dağılım göstermesi ve çevre kirliliğinin fazla olduğu bölgelerde artış hızının fazla olması, kanserin çevre koşullarına çok yakından bağlı olduğunu göstermiştir. Yapılan araştırmalara göre kanser % 80 - 90 oranında çevresel sebeplerle meydana gelmektedir. Çevredeki en büyük potansiyel ise kimyasal kanserojenlerdir.

Çevre koşullarının kanserde ne derece etkili olduğunu gösteren birçok çalışmalar vardır. Haenszel ve Kurihara (1) yaptıkları bir araştırmada Amerika'ya göç eden Japonların durumlarını incelemişler ve çok ilginç sonuçlara varmışlardır. Bilindiği gibi Japonya'da mide kanseri, Amerika'da ise barsak kanseri daha yaygındır. Amerika'ya göç eden Japonlarda her iki kanser tipine aynı oranda rastlanmakta, fakat aradan bir iki kuşak geçtikten sonra göçmen Japonların çocuklarında tıpkı Amerikalılar gibi barsak kanserlerine daha sık rastlanmaktadır.

İçinde yaşadığımız havada, aldığımız bazı besin maddelerinde, sigarada, toprakta ve günlük yaşantımızda çok sık karşılaştığımız çeşitli maddelerde kansere sebep olabilen bir çok kimyasal bileşikler bulunmaktadır. Bazen yapılan araştırmalar yıllarca zararsız olarak bilinen ve kullanılan bir maddenin kanserojen olabileceğini göstermektedir. Bunun en son örneği sakkarindir. Yıllardan beri şeker yerine kullanılagelen sakkarinin kanserojen olduğu gerekçesi ile bazı ülkelerde piyasadan kaldırılması en azından bir çok insanı tedirgin etmiştir.

Bilinen yüzlerce kanserojen maddeden pek azı insanlara olan etkileri ile bulunmuştur. Büyük bir çoğunluğu deneme hayvanları üzerindeki tesirlerinden tanınmışlardır. Kuvvetli kanserojenleri tanımak oldukça kolaydır. Ancak zayıf kanserojenler çok uzun bir sürede etki ettiklerinden bunların anlaşılması çok güç olmaktadır. Öte yandan bunlar çevrede bulunuyorlarsa etkileri ihmal edilemez.

Uygun testlerle hayvanlar için kanserojen olduğu anlaşılan bir madde büyük bir olasılıkla insanlar için de kanserojendir. Fakat bazı maddelerin biyolojik davranışları farklı olabilir. Örneğin önemli bir kanserojen olan 2 - naftil amin insan-

\* A.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Kimya Kürsüsü Öğretim Görevlisi

larda ve köpekte mesane tümörü, farelerde karaciğer tümörü, bir çeşit sıçanda göğüs tümörü meydana getirmekte; tavşanlarda ise etkisiz kalmaktadır (2).

Biyolojik olarak kanser oluşması genellikle çok yavaş bir olaydır. Bir kanserojene maruz kalma ile tümör meydana gelmesi arasında 5 ile 40 sene gibi uzun bir zaman geçebilir. Küçük bir hayvanda bile en kuvvetli bir kanserojenin etkisi ancak bir kaç ay sonra gözlenebilmektedir. Bu nedenle özellikle genç insanlar için kimyasal kanserojen maddelerden korunmak çok önemlidir.

Kimyasal kanserojenleri çeşitli gruplar altında toplamak mümkündür.

**Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar :** Bilinen 500 kadar kanserojen madde-den yaklaşık 200 tanesini aromatik hidrokarbonlar ve homologları oluşturmaktadır. Bu gruptaki bileşikler organik maddelerin tam yanmaması sonucu pirolitik koşullarda meydana gelirler. Başlıca kaynakları katran ve istir. Havada, sigara dumanında ve islenmiş gıdalarda buldukları bilinmektedir (3,5). Fluoresan özellik gösteren maddelerdir ve bu özellikleri, bulunmalarında yardımcı olmuştur. Biyolojik etkileri ilk defa baca temizleyicilerinde kurumun kansere sebep olması ile anlaşılmıştır. Ayrıca kömür katranı, petrol yağı ve mineral yağlarla çalışanlarda ve pamuk endüstrisinde çalışan işçilerde görülen kanserlere bu gruptaki maddeler sebep olmaktadır.

Kimyasal kanserojen olarak ilk tanınan madde bu gruptan 3,4 - Benzo piren dir ve kömür katranından izole edilmiştir. Dibenzatrasen ise sentez yoluyla yapılmıştır. Bu sınıftan kanserojen maddeler 4 - 6 halkalı aromatik düzlemsel bir yapıya sahiptirler (şekil 1). Biyolojik aktiflikleri yapıdaki küçük değişmelere çok hassastır. Hidroksil grupları genellikle biyolojik aktifliği bozmakta, metoksil grupları ise arttırmaktadır. Metil gruplarının etkisi bağlı olduğu yere göre değişmektedir.

Havada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonların fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri ve tayin yöntemleri U.S. National Academy of Science tarafından bir kitapta toplanmıştır (6).

Bazı süstitüe benzakridin ve benzkarbazol bileşikleri heteroksilik kanserojen maddelerin örnekleridir.

**Aromatik Aminler :** Birden fazla halkalı birçok aromatik amino bileşiklerinin kuvvetli kanserojen maddeler oldukları anlaşılmıştır (7). Kimyasal kanserojenler arasında bu grubun özel bir önemi vardır, çünkü büyük çoğunluğu laboratuarlarda ve endüstride çok sık kullanılan maddelerdir. Örneğin benzidin kan tayininde, sülfat ve metallerin tayininde, süt ve su analizlerinde, diğer aminler spot testlerde çok kullanılırlar. Ayrıca aromatik aminler lastik ve kablo imalatında antioksidan olarak kullanılmaktadırlar.

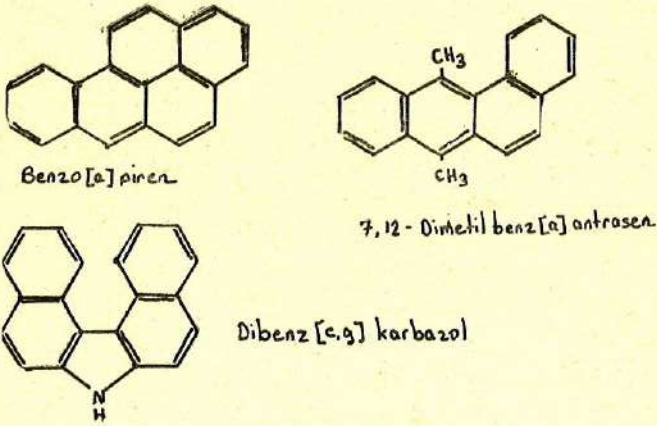
Kimya endüstrisinde magenta, naftilamin ve benzidinle çalışanların mesane kanserine yakalandıkları uzun zamandan beri söylenmekle beraber deneysel olarak

ilk defa 1938 yılında 2 - naftilaminin mesane tümörüne sebep olduğu bulunmuştur.

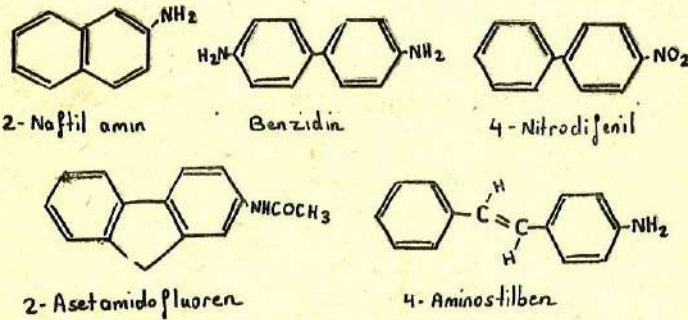
Kanser yapan çeşitli aromatik aminlerin formülleri şekil 2'de gösterilmiştir. Bunların metabolizmaları ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmakta ve aktif metabolitin oluşmasında n - hidroksillenmenin önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Meydana gelen süstitüe hidroksil amin canlı bünyesinde nitro bileşiklerinin indirgenmesi sonucu meydana gelebileceğinden aromatik aminlere tekabül eden nitro bileşiklerinin de kanserojen olduğu söylenebilir. Örneğin nitro bi fenil gibi. Şekil 2. Ancak nitro bileşikleri amino bileşiklerine oranla daha az ilgi çekmiştir.

Aromatik aminler laboratuarlarda endüstriye oranla daha küçük miktarlarda kullanılmakla birlikte bu küçük miktarların bile tehlikeli olabileceğini unutmamak gerekir (8).

**Azo boyaları :** Bu sınıftan maddelerin de kanserojen olabilecekleri 1932 yılında uzun süre O - Amino azotoluen verilen sıçanlarda karaciğer kanserine rast-



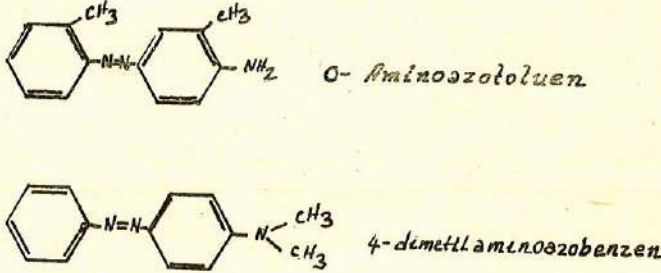
Şekil 1. Bazı polisiklik aromatik hidrokarbonlar



Şekil 2. Kanserojen aromatik aminler ve türevleri

lanması sonucu anlaşılmıştır. Bundan sonra diğer azo boyalarının kanserojen etkileri olup olmadığını araştırmak için yoğun çalışmalar yapılmıştır. Özellikle gıda maddelerini boyamakta kullanılan ve tereyağı sarısı olarak bilinen 4 - Dimetil amino azobenzen (DMAB) üzerinde durulmuştur. Bu tip boyar maddelerin insanlar için de kanserojen olduğunu kanıtlayan kesin sonuçlar olmamakla beraber hayvanlar için kanserojen olmaları endişe yaratmıştır. Gıda maddelerini boyamak için DMAB yerine kanserojen olmayan dietil amino türevi kullanılmaktadır. Azo boyaları kozmetik sanayiinde de kullanılmaktadır.

Azo boyar maddelerinin özellikle serbest amino grupları içerenleri (amino azotoluen gibi) çok etkindir. Bu bileşiklere 3 - metoksi gruplarının süstitü edilmesi aktifliklerini arttırmaktadır. Kanserojen azo bileşiklerinden bazıları şekil 3'de gösterilmiştir.



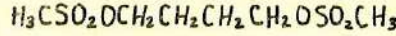
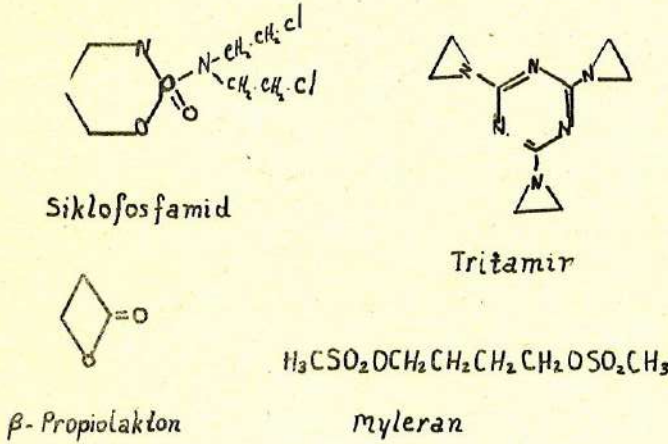
Şekil 3. Bazı azo boyalarının formülleri

**Biyolojik Alkilyici Maddeler :** Bazı organik bileşikler fizyolojik şartlarda protein ve nükleik asitlerdeki aktif noktaları alkillendirebilir. Bunların bir kısmı bu yolla tümörlerin büyümesini engellediği için kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Ancak araştırmalar bu ilaçların bazılarının kanserojen etki de gösterebileceğini ortaya koymuştur (9 - 10). Bu tip kanserojenlerin biyolojik etkilerini metabolik değişmelere uğramaksızın direkt olarak gösterdikleri sanılmaktadır.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların bir kısmı harpte kullanılan ve -N((CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>) gruplarını içeren zehirli gazlardan elde edilmektedir. Diğerlerinde ise kararsız etilenimin ve etilen oksid halkaları vardır. Myleran ise metan sülfonik asid esteridir. Bütün bu maddelerde molekülde iki veya daha fazla aktif merkez vardır ve bunlar makromoleküllerle çapraz bağlar yaparlar. Bir tek fonksiyonel grup içeren alkillendirici bileşikler de kanserojen olabilir. Örneğin  $\beta$ -propiolakton ve diazo metan gibi. Şekil 4.

Alkillendirici maddelerin aynı zamanda toksik etkileri de olduğundan bunlarla çalışırken dikkatli olmalıdır.

**N-Nitrozo Bileşikleri :** Bu gruptaki kanserojenler R-N (NO) R' genel yapı-



myleran

Şekil 4. Biyolojik Alkillelendirici Maddeler.

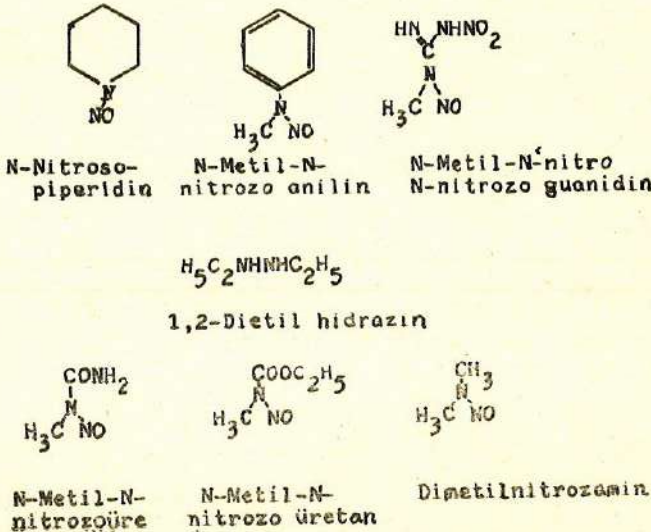
sına sahip nitrozaminlerle, daha az sayıda fakat çok etkin olan nitroz amidleri RN (NO) COR' içerirler. Bunlar da biyolojik alkillelendirici maddelerdir, ancak bir önkükilerden farklı olarak önce metabolik değışmelere uğrarlar. (Yan zincir oksitlenerek uzaklaşır.) R ve R' grupları n - alkil, izopropil, s - bütül, vinyl veya siklohegzil olduğu zaman kuvvetli kanserojenler oluşur. Fakat tersiyer bütül grupları için bu etki gözlenmemektedir. Şekil 5'de bu gruptan çeşitli kanserojen maddeler gösterilmiştir.

Nitrozo bileşiklerinin özellikleri, uygulandıkları bölgenin çok uzağında ve çeşitli tiplerde kanser tümörleri oluşturmalarıdır. Bileşiğın yapısına ve canlıya verilışine bağılı olarak karaciğer, böbrek, mesane, mide, beyin ve sinir sistemi gibi değışik organ ve dokularda kanser görülmektedir.

Sekonder alifatik aminlerin asidik ortamda sodyum nitritle reaksiyona girmeleri sonucunda nitrozaminlerin meydana geldiği anlaşılmıştır (11). Lijinsky ise bazı ilaçlarda bulunan tersiyer amin gruplarından da dimetilnitrozaminleri oluşabileceğini bulmuştur (12). Nitrozaminler fizyolojik şartlarda (pH ve sıcaklıkta) meydana gelmektedirler (13). Nitrozo bileşiklerinin oluşma hızı düşük pH larda yüksek olmakla birlikte formaldehitin katalizörülüğünde nötral ve bazik ortamlarda da oluşmaktadır. Bu durum nitrozaminlerin insanlar için kanserojen olarak büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Çünkü tabiatta çok bulunan nitratlar enzimatik olarak nitritlere dönüşebilir. Ayrıca nitritler yeşil sebzelerde de bir miktar bulunmaktadır. Öte yandan sekonder aminler balıkta, şarapta, tütünde, diş macununda v.s. buldukları gibi, gıda maddelerindeki diaminlerden

pişme sırasında pirolitik koşullarda da meydana gelebilirler. Bu nedenle besin maddelerinde nitrozaminler dikkatle araştırılmaktadır (14).

Japonya'da mide kanserlerine sık rastlanması ve çok fazla balık ve et yenmesi nedeniyle nitrozaminler üzerinde durulmuş ve gerçekten yapılan araştırmalar sonucunda Japonya'daki besin maddelerinde çok yüksek miktarlarda sekonder aminler, nitritler ve nitrozaminler bulunmuştur (11). Laboratuvarlarda diazometan elde etmekte kullanılan metil nitrozo üre ve metil nitrozo üreanın kanserojen etkileri göz önünde tutularak bunların yerine daha kararlı olan N - metil - Nitrozo - p - toluen sülfonamidin kullanılması önerilmektedir.



Şekil 5. N - Nitrozo Bileşikleri

### Doğal Kanserojen Maddeler, İnorganikler ve Bazı İlaçlar :

Son yıllarda birçok doğal kanserojen maddeler izole edilmiştir. Şekil 6. Bunlardan bir tanesi cycasin dir. Bir glikozid olan bu madde hidroliz sonucu aktif aglikona (metil azoksimetanol) dönüşmektedir. Metilazoksimetanol ise dimetil nitrozamin gibi davranarak metillendirici bir metabolit oluşturmakta ve deney hayvanlarında karaciğer ve böbrek tümörleri meydana getirmektedir.

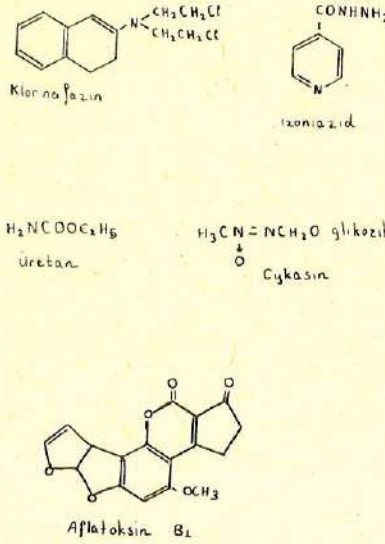
Diğer önemli bir doğal kanserojen grup aflatoksinlerdir. Bunlar kompleks lakton yapısında maddelerdir. Bu gün için bilinen en etkin kanserojenlerin aflatoksinler olduğu kabul edilmektedir (15).

Birçok pirolidin alkaloidlerin de kanserojen özellik gösterdikleri bilinmektedir (16). Öte yandan ilaç olarak kullanılan bazı maddelerin de kanserojen oldukları anlaşılmıştır. Örneğin tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazid fareler üze-

rinde yapılan bazı deneylerde akciğerde tümör meydana getirmiştir (2). Fakat insanlar için de aktif olduğu kanıtlanamadığı için ve tüberküloz tedavisinde çok etkili olduğundan kullanılmaya devam edilmektedir. Yalnız koruyucu olarak verilmesi tartışılmaktadır.

Yeni yapılan her ilaç piyasaya çıkarılmadan, diğer etkileri yanında kanserojen özellik bakımından da denenmektedir.

Kanserojen etki yalnız organik bileşiklere özgü bir durum olmayıp, birçok inorganik maddenin de kanserojen olduğu bilinmektedir. Bunların arasında asbest, krom bileşikleri, arsenik bileşikleri ve nikel bileşikleri sayılabilir (17 - 18). Ayrıca belirli bir dozun üzerinde iyonlayıcı ışınların da kanser yaptıkları bilinmektedir.



Şekil 6. Bazı doğal kanserojenler ve ilaçlar.

## SONUÇ

Son yıllarda kimyasal kanserojen maddeler ve metabolizmaları ile ilgili olarak yoğun çalışmalar yapılması ve çok sayıda kitap ve diğer yayınlar konunun önemini yansıtmaktadır. Çeşitli ülkelerde kanserojen olduğu ileri sürülen maddelerin üretimi ve kullanılması yasaklanmaktadır. Ancak bunların sayısı çok sınırlıdır ve genellikle endüstriyel sahada kalmaktadır. Kimya, Biyoloji, Tıp ve diğer ilgili konularda araştırma ve eğitim yapanlar için yasaklayıcı veya koruyucu önlemlere pek rastlanmamaktadır. Bu nedenle kimyasal kanserojenleri kullananların bu maddeleri tanımak suretiyle gerekli önlemleri kendilerinin alması gerekmektedir.

## SUMMARY

## Chemical Carcinogens

It is well known that chemical carcinogens play an important role in cancer incidences. To decrease their hazards, several preventive and prohibitive legislations have been imposed relating to their manufacture and use. However such legislations generally cover Industrial aspects only. So for the scientists and other stuff who deal with chemical carcinogens it is very important to take necessary precautions.

## L İ T E R A T Ü R

1. Haenszel, W., Kurihara, M. J. Nat. Cancer Inst. 40 : 43 - 68, 1968.
2. Searle, C. E. : Chemical Carcinogens and Their Significance for Chemists. Chem. in Britain., 6 (1) 5 - 10, 1970.
3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of the Chemicals to Man, 3 : 271, 1973. Lyon.
4. Badger, M. et. al. : Mode of Formation of Aromatic Hydrocarbons in Human Environment. Nature, 187 : 663, 1958.
5. Vural, N. : Ankara Havasında ve Sigara Dumanında Benzo (a) piren ile Benz (a) antresen, Piren ve Antrasenin Spektroflorimetrik Metodla Tayini. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları 1973.
6. Biological Effects of Atmospheric Pollutants, Particulate Polycyclic Organic Matter. Nat. Acad. Sci. Washington DC. 1972.
7. Scott, T. S. : Carcinogenic and Toxic Hazards of Aromatic Amines. N. Y. : Elsevier, 1962.
8. Miller, E. C., Miller, J. A. Ann. Rev. Biochem. 28 : 291. 1959.
9. Ross, W. C. J. Biological Alkylating Agents. London. Butterworth, 1962.
10. Truhaut, R. (ed) : Potential Carcinogenic Hazards from Drugs, UICC Monograph. No. 7. Berlin. Springer. 1967.
11. Heidelberger, C. : Chemical Carcinogenesis. Ann. Rev. Biochem. 44 : 79, 1975.
12. Lijinsky, W. et. al. Nature. 239 : 165, 1972.
13. Lijinsky, W. et. al. J. Nat. Cancer Inst. 49 : 1239. 1972.
14. Preussmann, R., Eisenbrand, G. : Topics in Chemical Carcinogenesis. Tokyo Univ.-Tokyo Pres. 323. 1972.
15. Wogan, G. N., Newberne, P. M. Cancer Res. 27 : 2370. 1967.
16. Schoental, R. Nature 227 : 401. 1970.
17. Doll, R. et. al. Brit. J. Cancer 24 : 623, 1970.
18. IARC : Biological Effects of Asbestos, IARC Sci Publ. No. 8. Lyon 1973.