

دریافت غذایی بنزوآلفا پیرن و احتمال خطر سرطان مری در ایران

دکتر رویا حکمی^۱، دکتر جواد مهتدی نیا^۲، دکتر آرش اعتمادی^۳، دکتر محبوب نعمتی^۴، دکتر اکرم پورشمس^۵، دکتر فرهاد اسلامی^۱، دکتر داریوش نصراله زاده^۱، دکتر مهدی صابری فیروزی^۶، دکتر نیکلاس بیرکت^۷، دکتر فرین کمانگر^۸، دکتر پائولو بوفتا^۹، دکتر رضا ملک زاده^{۱۰}

^۱ پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۲ استادیار، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
^۳ استادیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۴ استادیار، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
^۵ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۶ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
^۷ دانشیار، واحد اپیدمیولوژی و پزشکی اجتماعی، دانشگاه اوتاوا، اوتاوا، کانادا
^۸ پژوهشگر، گروه اپیدمیولوژی تغذیه، بخش ژنتیک و اپیدمیولوژی سرطان، انستیتوی ملی سرطان، مرلیند، آمریکا
^۹ پژوهشگر، مرکز بین المللی تحقیقات سرطان، لیون، فرانسه
^{۱۰} استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

میزان مرگ و میر ناشی از سرطان مری از نوع سلولهای سنگفرشی (ESCC) در ساکنان منطقه شمال شرق ایران بالاست و شاید این افراد در معرض مقادیر زیاد هیدروکربن های پلی سیکلیک آروماتیک (PAHs) از جمله بنزوآلفا پیرن باشند. به همین علت در این مطالعه، غذاهای غالب و آب را به عنوان منابع دریافت بنزوآلفا پیرن غذایی مورد آزمایش قرار دادیم.

روش بررسی

میزان بنزوآلفا پیرن در ۹۰ نمونه غذای غالب و آب جمع آوری شده از مناطق پرخطر و کم خطر سرطان مری با روش کروماتوگرافی مایع (HPLC-FL) تعیین شد و مقدار بنزوآلفا پیرن دریافتی روزانه از راه غذای غالب و آب در ۴۰ بیمار مبتلا به ESCC، ۴۰ شاهد بالینی از منطقه پرخطر و ۴۰ شاهد از منطقه کم خطر بر اساس پرسشنامه تغذیه ای محاسبه گردید.

یافته ها

میانگین بنزوآلفا پیرن غذای غالب و آب در هر دو منطقه، مشابه و در محدوده استاندارد بود. با این حال، مقدار بنزوآلفا پیرن دریافتی روزانه از غذای غالب و آب در گروه شاهد ساکن منطقه پرخطر به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد ساکن منطقه کم خطر بود (۹۱/۴±۵/۵ در مقابل ۷۰/۶±۵/۵؛ $p < 0/01$) که این تفاوت پس از تطبیق دادن گروهها از نظر محل زندگی (شهر یا روستا) و منبع PAHs داخل منزل شامل مصرف سیگار، تریاک، سوخت مورد استفاده برای پخت و پز و گرما نیز معنی دار بود ($p = 0/02$).

نتیجه گیری

اگرچه مقدار بنزوآلفا پیرن دریافتی روزانه از راه غذای غالب و آب خیلی زیاد نبود، ساکنان منطقه پرخطر سرطان مری بیشتر در معرض دریافت هیدروکربن های پلی سیکلیک آروماتیک از راه غذا قرار داشتند.

کلید واژه: بنزوآلفا پیرن، غذای غالب، سرطان مری

گوارش / دوره ۱۲، شماره ۱، بهار ۱۳۸۶، ۳۵-۳۰

تاریخ پذیرش: ۸۵/۱۲/۱

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۵/۱۱/۳۰

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۱

زمینه و هدف

سرطان مری هشتمین سرطان شایع دنیا و ششمین علت معمول مرگ و میر ناشی از سرطان است. بیش از بیست تفاوت جغرافیایی در مناطق پرخطر و کم خطر بروز سرطان مری وجود دارند که این تفاوتها از

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعی، مرکز

تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، کدپستی ۱۴۱۱۴

تلفن: ۸۸۰۱۲۹۹۲ نمابر: ۲۲۲۵۳۶۳۵

E-mail: malek@ams.ac.ir

بیماران

معیارهای ورود بیماران در این مطالعه شامل تأیید هیستولوژیک ESCC، تشخیص بیماری در شش ماه گذشته، سکونت در محل فعلی حداقل به مدت پنج سال و سلامت کافی برای پاسخدهی به سواالها بودند.

گروه شاهد

معیارهای ورود گروههای شاهد در این مطالعه عبارت بودند از: تأیید هیستولوژیک فقدان ESCC در شش ماه گذشته در منطقه پرخطر، عدم ابتلا به بیماریهای دستگاه گوارش فوقانی در منطقه کم خطر، سکونت در محل فعلی حداقل به مدت پنج سال و سلامت کافی برای پاسخدهی به سواالها و عدم تغییر اخیر رژیم غذایی.

پرسشنامه‌ها

شرکت‌کنندگان، پرسشنامه اولیه‌ای را شامل سن، جنس، محل سکونت، وضعیت مصرف سیگار، تریاک، سوخت مصرفی برای گرما و پخت‌وپز، سوخت پخت نان در ۵ سال گذشته و قرارگیری در معرض سوزاندن بقایای زراعت در فاصله کمتر از پانصد متر تکمیل نمودند. رژیم غذایی با استفاده از یک پرسشنامه بسامد خوراک معتبر (۱۱) مورد ارزیابی قرار گرفت و مصرف نان و برنج در وعده‌های صبحانه، ناهار، شام و میان‌وعده‌ها به طور جداگانه پرسیده شد. دریافت نان و برنج به صورت gr/day محاسبه شد. پرسشنامه‌ها به صورت چهره به چهره توسط یک پرسشگر تغذیه با تجربه بومی تکمیل شدند. بنزوآلفاپیرن دریافتی از غذای غالب و آب از حاصل ضرب مقدار متوسط غلظت بنزوآلفا پیرن غذا یا آب در مقدار متوسط دریافت روزانه آن در هر منطقه محاسبه شد.

نمونه‌گیری مواد غذایی و آب

در هر گروه ۱۰ شرکت‌کننده به طور تصادفی برای جمع‌آوری نمونه‌های نان، برنج و آب انتخاب شدند. روز قبل از مراجعه به منازل طی تماس تلفنی از آنها خواسته شد که مقداری از نان خریداری شده (یک تکه از هر نان) و برنج پخته شده آن روز (یک کفگیر از رو و یک کفگیر از ته برنج) را برای گروه نمونه‌گیر کنار بگذارند. نمونه‌های غذایی در کیسه‌های پلاستیکی جمع‌آوری و توسط یخدان واجد یخ به فریزر $20^{\circ}C$ منتقل شدند و نمونه‌های آب آشامیدنی در بطریهای پلاستیکی جمع‌آوری گردیدند. سپس تمامی نمونه‌ها برای انجام آزمایشها توسط یخ خشک به آزمایشگاه علوم و مواد غذایی مرکز تحقیقات کاربردی-دارویی تبریز انتقال پیدا کردند.

اندازه‌گیری بنزوآلفاپیرن در مواد غذایی

کلیه حلالهای آلی از شرکت مرک* آلمان خریداری شدند. استاندارد

* Merck

کشوری به کشور دیگر و حتی در داخل یک کشور دیده می‌شوند. (۱)، اگرچه در شمال شرق ایران میزان بروز (استاندارد شده از نظر سن) برای سرطان مری در دهه‌های اخیر کاهش یافته است، هنوز اولین سرطان شایع در این منطقه در هر دو جنس (در مردان $43/3$ در صد هزار و در زنان $36/3$ در صد هزار) به شمار می‌رود (۲)، در حالی که این رقم در مناطق جنوبی کشور در حدود ۳ در صد هزار است. (۳)، هیدروکربن‌های پلی‌سیکلیک آروماتیک (PAHs) در برخی مناطق جهان به عنوان یک عامل احتمالی در بروز سرطان مری از نوع سلولهای سنگفرشی (ESCC) به شمار می‌روند. در مناطق پرخطر ESCC در چین، غلات خام و پخته حاوی مقادیر زیاد PAH سرطان‌زا بوده (۴) و در نمونه‌های بیوپسی گرفته شده از یک منطقه پرخطر چین، اتصال PAH به DNA مشاهده شده است. (۵)، در مدل حیوانی، بنزوآلفاپیرن غذایی سبب بروز کارسینوم مری در موشهای مورد بررسی شد. (۶)، PAHها گروهی از ترکیبات سرطان‌زا هستند که به طور عمده از سوخت ناقص ترکیبات آلی حاصل می‌شوند. (۷)، در اغلب جوامع، به خوبی مشخص شده است که رژیم غذایی راه اصلی در معرض PAH قرار گرفتن افراد غیرسیگاری است (۸) و سهم سیگار و غذا در افراد سیگاری، یکسان است. سهم قرارگیری در معرض دود سیگار و استنشام هوای آلوده در داخل یا خارج منزل، نسبت به غذا و مصرف سیگار ناچیز است. (۹)، در مطالعه اخیر در شمال شرق ایران، تقریباً تمام افراد (سیگاری و غیرسیگاری) متابولیت‌های ادراری بنزوآلفا پیرن بالایی داشتند که منشأ آن مشخص نبود (۱۰)؛ به همین علت گمان می‌رود رژیم غذایی سهم بارزی در دریافت PAH داشته باشد. غذا و آب، منابع احتمالی دریافت PAH هستند و از آنجا که متابولیت PAH در تمام گروههای فرعی مطالعه قبلی بالا بوده است، در اولین گام برای شناسایی منابع احتمالی دریافت PAH در این منطقه، غذای غالب و آب به عنوان راه اصلی دریافت غذایی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. به منظور شناسایی نقش PAH غذایی، یک مطالعه شبه‌اکولوژیک با در نظر گرفتن مقادیر غذایی و دریافت‌های فردی طراحی شد که در آن مقادیر بنزوآلفا پیرن در نمونه‌های غذای غالب و آب جمع‌آوری شده از مناطق پرخطر و کم خطر سرطان مری تعیین شدند و برای برآورد دریافت روزانه PAH در بیماران مبتلا به ESCC و گروه شاهد بالینی آنها در منطقه پرخطر و کم خطر سرطان مری استفاده گردیدند.

روش بررسی

یک مطالعه شبه‌اکولوژیک مورد-شاهدی در مناطق پرخطر و کم خطر سرطان مری در ایران انجام شد. در نیمه اول سال ۱۳۸۴، ۴۰ بیمار ESCC و ۴۰ شاهد بالینی در درمانگاه اترک، یک درمانگاه مرجع بیماریهای فوقانی دستگاه گوارش، واقع در شهرستان گنبد استان گلستان (منطقه پرخطر سرطان مری) و ۴۰ شاهد در مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد بیمارستان نمازی واقع در شهرستان شیراز استان فارس (منطقه کم خطر سرطان مری) انتخاب شدند.

اعتبار آنالیز HPLC

۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکرولیتر محلول استاندارد بنزو آلفا پیرن به ۵۰ گرم از یک نمونه نان، در آزمایشگاه افزوده و هر مرحله افزودن سه بار تکرار شد. میزان متوسط بازیابی ۸۹٪ بود.

آزمونهای آماری

مواد غذایی مصرفی و بنزو آلفا پیرن دریافتی با استفاده از آنالیز واریانس و آزمون Post-Hoc LSD بین گروهها مقایسه شدند. مقایسه مصرف سیگار، تریاک، سوخت مصرفی و مواجهه با دود بین گروهها با استفاده از آزمون دقیق فیشر صورت گرفت. با استفاده از آنالیز واریانس یک متغیره تأثیر متغیرهای مداخله‌گر احتمالی مانند محل زندگی (شهر یا روستا)، منبع PAH داخل منزل شامل مصرف سیگار، تریاک و سوخت مورد استفاده برای پخت‌وپز و گرما در نظر گرفته شدند. کلیه آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (version 14) صورت گرفتند.

یافته‌ها

در جدول ۱، توزیع بیماران مبتلا به ESCC و گروههای شاهد منطقه

* Ahmed

** Solid Phase Extraction

بنزوآلفاپیرن از Acros Organic (آمریکا) خریداری شد. تعیین بنزوآلفاپیرن با تکنیک HPLC-FL صورت گرفت.

۵۰ گرم از هر نمونه غذایی برای استخراج بنزوآلفاپیرن توزین شد. استخراج و جداسازی بر اساس روش گزارش شده توسط احمد* و همکارانش (۱۲) انجام شد. به طور خلاصه، هر نمونه غذایی به مدت ۱۰ ساعت با n-هگزان استخراج شد، به وسیله تبخیرگر چرخان تا ۲ میلی لیتر تغلیظ و سپس در KOH متانولی صابونی مجدداً به مدت ۲ ساعت استخراج گردید. مواد صابونی به دو لایه آبی و آلی، مجزا و لایه آبی مجدداً با n-هگزان استخراج شد. لایه آبی به وسیله تبخیرگر چرخان تا ۲ میلی لیتر تغلیظ شد و جهت جداسازی بنزوآلفاپیرن با روش استخراج فاز جامد (SPE)** بر روی کارتریج Sep-Pak Silica Classic انتقال پیدا کرد و با ۱۰ میلی لیتر هگزان با سرعت ۱ میلی لیتر در دقیقه شست‌وشو داده شد. هگزان را تبخیر نمودند و باقیمانده در استونیتریل حل و سپس فیلتر شد. نمونه‌های تغلیظ شده تا زمان آنالیز در پوشش آلومینیومی نگهداری شدند. برای آنالیز نمونه‌های آب، ۱۰۰ میلی لیتر از نمونه‌های آن با ۱۰۰ میلی لیتر n-هگزان، سه بار استخراج شد و بقیه مراحل مشابه نمونه‌های نان و برنج بودند.

۲۰ میلی لیتر از محلول استونیتریل با سرعت ثابت ۱ میلی لیتر در دقیقه به دستگاه HPLC تزریق شد و شناساگر در طول موج تحریکی معادل ۲۹۴ nm و طول موج نشری معادل ۴۰۴ nm تنظیم گردید.

جدول ۱: توزیع بیماران مبتلا به ESCC و گروههای شاهد منطقه پرخطر و کم‌خطر سرطان مری برای متغیرهای منتخب

متغیر	بیماران ESCC n=۴۰	گروههای شاهد منطقه پرخطر n=۴۰	گروههای شاهد منطقه کم‌خطر n=۴۰
جنس (مؤنث)	۲۱ (۵۲/۵٪)	۲۱ (۵۲/۵٪)	۲۱ (۵۲/۵٪)
سن (سال)*	۶۲±۱۱/۲	۶۲±۱۱/۲	۶۲±۱۱/۲
مصرف نان (گرم/روز)*	۵۰۳/۳±۲۶۵/۱ ^a	۴۰۱±۱۶۹/۹	۳۲۶/۳±۱۷۱/۷
مصرف برنج (گرم/روز)*	۲۲۴/۵±۱۵۳/۱	۲۲۸/۱±۱۴۴	۲۴۰/۵±۱۳۱/۳
مصرف چای (لیوان/روز)*	۱۱/۹±۶/۶ ^b	۸/۱±۴/۹	۳/۳±۱/۵ ^d
مصرف آب (لیوان/روز)*	۱/۸±۱/۴	۲/۵±۱/۷	۳/۹±۲/۵ ^d
مصرف سیگار	۱۱ ^a (۲۷/۵٪)	۳ (۷/۵٪)	۱ (۲/۵٪)
مصرف تریاک	۱۳ (۳۲/۵٪)	۹ (۲۲/۵٪)	۰ ^d (۰٪)
سوخت گاز برای گرما	۱۰ ^b (۲۵٪)	۲۷ (۶۷/۵٪)	۴۰ ^d (۱۰۰٪)
سوخت گاز برای پخت‌وپز	۳۹ (۹۷/۵٪)	۳۷ (۹۲/۵٪)	۴۰ (۱۰۰٪)
چوب یا زغال به عنوان سوخت پخت نان	۱۸ ^c (۴۵٪)	۶ (۱۵٪)	۰ ^e (۰٪)
در معرض سوزاندن چوب یا بقایای زراعت بودن	۳۳ ^c (۸۲/۵٪)	۲۰ (۵۰٪)	۰ ^d (۰٪)

* میانگین ± انحراف معیار

بیماران در مقایسه با گروه شاهد منطقه پرخطر:

p<۰/۰۵: a p<۰/۰۰۱: b p<۰/۰۱: c

گروه شاهد منطقه پرخطر در مقایسه با گروه شاهد منطقه کم‌خطر:

p<۰/۰۰۱: d p<۰/۰۰۵: e

منطقه کم خطر بود (۵/۴±۹۱/۴ در مقابل ۵/۵±۷۰/۶؛ $p < 0.01$) که پس از تطبیق دادن گروهها از نظر محل سکونت (شهر یا روستا) و منبع PAH داخل منزل شامل مصرف سیگار، تریاک، سوخت مورد استفاده برای پخت و پز و گرما نیز این تفاوت معنی دار به دست آمد ($p = 0.02$).

جدول ۳: دریافت روزانه بنزوآلفاپیرن از نان، برنج و آب در استانهای گلستان و فارس

دریافت روزانه بنزوآلفاپیرن (ng/day)			نمونه‌ها
بیماران ESCC n=۴۰	گروه شاهد منطقه پرخطر n=۴۰	گروه شاهد منطقه کم‌خطر n=۴۰	
۹۹/۰±۳۹/۳ *	۹۱/۴±۳۱/۶	۷۰/۶±۲۷/۱ ^c	بنزوآلفا پیرن نان + برنج + آب
۶۰/۹±۳۱/۸ ^a	۴۸/۱±۲۰/۴	۲۸/۴±۱۴/۹ ^d	بنزوآلفا پیرن نان
۲۴/۷±۱۶/۸ ^a	۳۳/۵±۲۱/۲	۳۴/۶±۱۸/۹	بنزوآلفا پیرن برنج
۱۳/۴±۶/۷ ^b	۹/۷±۴/۳	۷/۵±۲/۹ ^c	بنزوآلفا پیرن آب (آب + چای)

* Mean±SD

بیماران در مقایسه با گروه شاهد منطقه پرخطر:

$p < 0.05$: a

$p \leq 0.001$: b

گروه شاهد منطقه پرخطر در مقایسه با گروه شاهد کم‌خطر:

$p < 0.001$: d

$p = 0.05$: e

بحث

شمال شرق ایران، یکی از مناطق پرخطر ESCC به شمار می‌رود. (۲)، مقادیر بنزو آلفا پیرن در غذاهای غالب و آب مناطق پرخطر (استان گلستان) و کم‌خطر (استان فارس)، پایین و مشابه یکدیگر، همین‌طور مشابه مقادیر بنزو آلفا پیرن در نمونه‌های نان و برنج آمریکا بودند. (۱۳)، این نتایج تأییدکننده مطالعه انجام شده در دهه ۱۹۷۰ بودند و مقادیر اندک بنزو آلفا پیرن در نمونه‌های غذایی منطقه شمال شرق ایران را مطرح می‌کردند. (۱۴)

با این حال، نتایج نشان دادند که بنزو آلفا پیرن دریافتی روزانه از غذای غالب و آب در گروه شاهد منطقه پرخطر (و نیز در بیماران مبتلا به ESCC) به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد منطقه کم‌خطر بود که پس از تطبیق دادن از نظر محل سکونت (شهر یا روستا) و منبع PAH داخل منزل شامل مصرف سیگار، تریاک، سوخت مورد استفاده برای پخت و پز و گرما نیز این تفاوت معنی دار به دست آمد ($p = 0.02$) و نتایج حاصل از مطالعه اخیر در استان گلستان مبنی بر مقادیر زیاد متابولیت ادراری PAH در ساکنان

پرخطر و کم‌خطر برای متغیرهای مورد بررسی آورده شده است. مصرف سیگار و تریاک در بیماران، بیشتر از گروههای شاهد منطقه پرخطر و کم‌خطر سرطان مری بود. اگرچه سوخت مورد استفاده برای پخت و پز در سه گروه مشابه بود، بیماران بیشتر از گازوئیل یا چوب برای گرما استفاده می‌کردند و مصرف چوب یا زغال برای پخت نان در ۵ سال گذشته بیشتر بود و آنها بیشتر در معرض سوزاندن چوب یا بقایای زراعت بودند. بیماران بیشتر از گروههای شاهد منطقه پرخطر و کم‌خطر نان و چای مصرف می‌کردند؛ ولی مصرف برنج در گروهها مشابه بود. کمترین مصرف آب در گروه بیماران، مقادیر متوسط در گروه شاهد منطقه پرخطر و بیشترین مقدار در گروه شاهد منطقه کم‌خطر مشاهده شد. میزان بنزو آلفا پیرن نمونه‌های غذا و آب در جدول ۲ نشان داده شده است. مقدار بنزو آلفا پیرن نمونه‌های نان در کلیه گروهها مشابه بود. تنها یک مقدار پرت * (۰/۳۸۰ ppb) در نمونه نانهای شیراز وجود داشت که پس از حذف آن، میانگین بنزو آلفا پیرن در نانهای منطقه کم‌خطر به ۰/۰۹ کاهش یافت. میانگین بنزو آلفا پیرن در نمونه‌های برنج گروه شاهد منطقه پرخطر بیشتر از بیماران بود که به طور عمده ناشی از یک مقدار پرت (۰/۹۲۰ ppb) بود. با حذف این نمونه، میانگین بنزو آلفا پیرن در نمونه‌های برنج گروههای منطقه پرخطر مشابه دو گروه دیگر شد (ppb ۰/۱۵). بر اساس آنالیز واریانس، حذف مقادیر پرت تفاوت معنی داری در نتایج ایجاد نکرد؛ بنابراین در آنالیزهای بعدی مقادیر پرت در نظر گرفته نشدند. مقادیر دریافت روزانه بنزوآلفاپیرن از غذای غالب و آب در جدول ۳ نشان داده شده است. بنزو آلفا پیرن دریافتی روزانه از غذای غالب و آب در گروه شاهد منطقه پرخطر به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد

جدول ۲: غلظت بنزو آلفا پیرن در نمونه‌های غذایی و آب جمع‌آوری شده از استانهای گلستان و فارس

غلظت BaP	نمونه‌ها	Mean±SD	Min-Max	p-value
BaP نان (ppb)	بیماران ESCC (n=۱۰)	۰/۱۲±۰/۰۷	۰/۰۶-۰/۲۶	-
	گروه شاهد منطقه پرخطر (n=۱۰)	۰/۱۲±۰/۰۶	۰/۰۵-۰/۲۱	
	گروه شاهد منطقه کم‌خطر (n=۱۰)	۰/۱۲±۰/۱۰	۰/۰۳-۰/۳۸ ^a	
BaP برنج (ppb)	بیماران ESCC (n=۱۰)	۰/۰۵±۰/۱۱	۰/۰۱-۰/۲۰	-
	گروه شاهد منطقه پرخطر (n=۱۰)	۰/۰۸±۰/۲۲	۰/۰۳-۰/۹۲ ^b	
	گروه شاهد منطقه کم‌خطر (n=۱۰)	۰/۰۴±۰/۱۴	۰/۰۶-۰/۲۲	
BaP آب (ppt)	بیماران ESCC (n=۱۰)	۰/۶۷±۳/۹۰	۳/۲-۵/۱	-
	گروه شاهد منطقه پرخطر (n=۹) ^c	۰/۵۸±۳/۸۰	۳/۰-۴/۹	
	گروه شاهد منطقه کم‌خطر (n=۱۰)	۰/۶۷±۴/۱۸	۳/۴-۵/۸	

Mean±SD و Min-Max پس از حذف نمونه‌های outlier:

a: (۰/۰۹±۰/۰۳) و (۰/۰۳-۰/۱۳) بدون تأثیر بر تفاوت آماری

b: (۰/۱۵±۰/۰۵) و (۰/۰۳-۰/۲۲)

c: نمونه outlier (2536 ppt) در میانگین غلظت بنزو آلفا پیرن وارد نشده است.

* outlier

است. آژانس حمایت محیطی کالیفرنیا نیز اظهار نموده است که ۴ ppt بنزو آلفا پیرن در آب آشامیدنی، افزایش خطر بروز سرطانها را به میزان یک در یک میلیون به دنبال دارد. (۱۷)، مطالعه ما میانگین بنزو آلفا پیرن آب آشامیدنی را در منطقه پرخطر و کم خطر در حدود ۴ ppt نشان داد که این مقدار بالاتر از مقدار گزارش شده در چند مطالعه آمریکایی (میانگین ۱ ppt) است. (۱۸)، متوسط دریافت روزانه بنزو آلفا پیرن آب آشامیدنی در مطالعه‌ای در آمریکا حدود ۱۱۱ ng بود (۱۷) و مطالعه ما این مقدار را (در آب آشامیدنی و چای) ۹/۷ ng در منطقه پرخطر و ۷/۵ ng در منطقه کم خطر سرطان مری نشان داد. PAH آب آشامیدنی می‌تواند با خطر ابتلا به سرطان مرتبط باشد. در یک منطقه پرخطر سرطان معده در چین مقادیر بالای بنزو آلفا پیرن در آب آشامیدنی گزارش شدند. (۱۹)

به علت محدودیت این بررسی، بنزوآلفاپیرن موجود در برگهای چای یا چای دم‌کرده که در برخی مطالعات، مقادیر بالای PAH را نشان دادند (۲۰ و ۲۱)، تعیین نشد و معادل آب آشامیدنی محاسبه گردید.

غیر از دریافت غذایی PAH، مواجهه با PAH ناشی از هوای داخل و خارج منزل نیز در بیماران مبتلا به ESCC بیشتر از افراد شاهد همان منطقه و منطقه کم خطر بود. در مطالعات قبلی سهم این موارد نسبت به PAH دریافتی از غذا و سیگار ناچیز بود (۹)، با این حال مواجهه طولانی مدت در گذشته ممکن است در میزان بروز کنونی سرطان مری در این منطقه بی‌تأثیر نباشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع، اگرچه در مطالعه فعلی میزان بنزو آلفا پیرن در نمونه‌های غذایی غالب و آب، به مقداری نبود که بتواند توضیح‌دهنده PAH بسیار بالای اداری ساکنان این منطقه باشد؛ ساکنان منطقه پرخطر سرطان مری در ایران و به خصوص بیماران مبتلا به ESCC نسبت به ساکنان منطقه کم خطر، بنزو آلفا پیرن بیشتری از غذای غالب و آب دریافت می‌نمودند که نشان‌دهنده لزوم ارزیابی سایر منابع غذایی بنزو آلفا پیرن جهت برآورد کل دریافت روزانه بنزو آلفا پیرن از راه رژیم غذایی در این منطقه است.

سیاسگزاری

بدین وسیله از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران از این پروژه؛ همین‌طور از همکاری خانم دکتر یوسفی در مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شیراز و خانمها محمدی و گوگلانی در گنبد صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

شمال شرق ایران از منابعی غیر از سیگار، تریاک و محل سکونت را تأیید نمود.

نتایج آزمایشگاهی مطالعه فعلی، فقدان تفاوت اکولوژیک را در آلودگی بنزوآلفاپیرن موجود در نمونه‌های نان و برنج و آب نشان دادند؛ با این حال ساکنان منطقه پرخطر سرطان مری، روزانه مقادیر بیشتری بنزو آلفا پیرن از راه غذای غالب و آب نسبت به ساکنان منطقه کم خطر دریافت می‌کردند که این تفاوت ناشی از عاداتهای متفاوت غذایی آنها بود. در این مطالعه مصرف نان و چای در منطقه پرخطر بیشتر از منطقه کم خطر و در بیماران مبتلا به ESCC نیز بیشتر از گروههای شاهد همان منطقه بود. تحقیقات گذشته نیز مصرف بالای نان و چای را در این منطقه نشان دادند. (۱۴ و ۱۵)، در مطالعه ما، نان، برنج و آب مقادیر بسیار بالای PAH را که بتواند استدلالی بر بروز زیاد ESCC در این منطقه باشد نشان ندادند. با این حال، بنزو آلفا پیرن دریافتی روزانه فقط از نان در بیماران مبتلا به ESCC حدود ۶ ng/day بود که معادل کل دریافت روزانه بنزو آلفا پیرن از راه رژیم غذایی در آمریکا (۴۰-۶۰ ng/day) بود. (۱۳)، از آنجا که مادر این مرحله، مقدار بنزو آلفا پیرن را در سایر منابع غذایی اندازه‌گیری نمودیم، قادر به برآورد کل دریافت روزانه بنزو آلفا پیرن از راه رژیم غذایی نبودیم.

«حداکثر دریافت روزانه» مجاز برای بنزو آلفا پیرن غذایی حدود ۴۲۰ ng/day (۶ نانوگرم/کیلوگرم وزن بدن/روز) است. این مقدار تقریباً ۵-۶ برابر کمتر از دوز قابل تحمل روزانه در حیوانات آزمایشگاهی است. با این حال، بر اساس پیشنهاد کمیسیون اروپایی* در سال ۲۰۰۲ دوز واقعاً ایمن برای بنزوآلفاپیرن در غذا، ۵-۰/۵۷ نانوگرم/کیلوگرم وزن بدن/روز و معادل خطر یک در یک میلیون سرطان است. کمیته علمی پیشنهاد کرده است که بنزو آلفا پیرن می‌تواند به عنوان شاخصی برای کل PAH سرطان‌زا در نظر گرفته شود، زیرا همبستگی بسیار خوبی بین غلظت بنزو آلفا پیرن و مجموع PAH سرطان‌زا در غذا وجود دارد. بر این اساس قدرت سرطان‌زایی کل PAH غذایی باید ۱۰ مرتبه بیشتر از بنزوآلفاپیرن تنها باشد، بنابراین، «دوز واقعاً ایمن» بنزوآلفاپیرن نیز به عنوان شاخصی برای مجموع PAH سرطان‌زا در غذا باید بین ۰/۵-۰/۰۶ نانوگرم/کیلوگرم/روز قرار گیرد. به این ترتیب، حداقل دوز واقعاً ایمن برای یک فرد بزرگسال به وزن ۷۰ کیلوگرم، ۴/۲ ng/day و حداکثر آن ۳۵ ng/day است. (۱۶)، اگرچه ما کل دریافت روزانه بنزو آلفا پیرن را تعیین نمودیم، شرکت‌کنندگان در این بررسی تنها از راه غذای غالب و آب بیشتر از حداکثر دوز واقعاً ایمن غذایی، بنزوآلفاپیرن دریافت نمودند.

سازمان بهداشت جهانی الگویی را برای مقدار بنزو آلفا پیرن موجود در آب تدوین نمود** که بر اساس آن ۷ ppt بنزو آلفا پیرن در آب، با افزایش خطر ابتلا به سرطان معده به میزان یک در یک میلیون همراه

* European Commission

** WHO 1996

References

- 1- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- 2- Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, Nouraie M, Naeimi M, Kabir J, *et al.* Declining incidence of esophageal cancer in the Turkmen plain, eastern part of the Caspian littoral of Iran: a retrospective cancer surveillance. *Cancer Detect Prev* 2006; 30: 14-9.
- 3- Bagheri Lankarani K, Mowla A, Asadian F, Tabei SZ, Panjeshahin MR. Changing Epidemiology of esophageal cancer in Fars province, Iran. *IJMS* 2002; 27: 4-10.
- 4- Roth MJ, Strickland KL, Wang GQ, Rothman N, Greenberg A, Dawsey SM. High level of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons present within food from Linxian, China may contribute to that region's high incidence of esophageal cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 757-8.
- 5- Van Gijssel HE, Divi RL, Olivero OA, Roth MJ, Wang GQ, Dawsey SM, *et al.* Semiquantitation of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human esophagus by immunohistochemistry and the automated cellular imaging system. *Cancer Epidemiology, Biomarker & Prevention* 2002; 11: 1622-9.
- 6- Culp SJ, Gaylor DW, Sheldon WG, Goldstein LS, Beland FA. A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo(α)pyrene in a 2-year bioassay. *Carcinogenesis* 1998; 19: 117-24.
- 7- IARC Working Group, 1983. Polynuclear aromatic compounds, Part 1, chemical, environmental and experimental data. In: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Human, vol. 32. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- 8- Phillips DH. Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet. *Mutat Res* 1999; 443: 139-47.
- 9- Van Rooij JGM, Veeger MMS, Bodelier-Bade MM, Scheepers PTJ, Jongeneelen FJ. Smoking and dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons as sources of interindividual variability in the baseline excretion of 1-hydroxypyrene in urine. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 55-65.
- 10- Kamangar F, Strickland PT, Pourshams A, Malekzadeh R, Boffetta P, Roth MJ, *et al.* High exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons may contribute to high risk of esophageal cancer in northeastern Iran. *Anticancer Res* 2005; 25: 425-8.
- 11- Malekshah AF, Kimiagar M, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, Nouraie M, Gogiani G, *et al.* Validity and reliability of a new food frequency questionnaire compared to 24h recalls and biochemical measurements: pilot phase of Golestan cohort study of esophageal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 971-7.
- 12- Ahmed MT, Abdel Hadi EL-S, El Samahy S, Youssof K. The influence of baking fuel on residues of polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals in bread. *J Hazard Mater* 2000; 80: 1-8.
- 13- Kazerouni N, Sinha R, Hsu CH, Greenberg A, Rothman N. Analysis of 200 food items for benzo(α)pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 423-36.
- 14- Hormozdiari H, Day NE, Aramesh B, Mahboubi E. Dietary factors and esophageal cancer in the Caspian littoral of Iran. *Cancer Res* 1975; 35: 3493-8.
- 15- Ghadirian P. Food habit of the people of the Caspian littoral of Iran in relation to esophageal cancer. *Nutr Cancer* 1987; 9: 147-57.
- 16- European Commission 2002. Opinion of the scientific committee on food on the risks to human health of polycyclic aromatic hydrocarbons in food. December 4th 2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html
- 17- California Environmental Protection Agency (1997). Public Health Goal for benzo(α)pyrene in drinking water. http://www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/bap_c.pdf
- 18- HSDB (1997). Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, National Toxicology Program, Bethesda, Maryland.
- 19- Zhang X, Wang F and Xie T. Detection of carcinogen in source drinking water in stomach cancer prevalent areas of Zhanhuang county. *Zhonghua Yu Fang Yi Za Zhi* 1995; 29: 149-52.
- 20- Lin D, Tu Y, Zhu L. Concentrations and health risk of polycyclic aromatic hydrocarbons in tea. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 41-8.
- 21- Fontcuberta M, Arques JF, Martinez M, Suarez A, Villalbi JR, Centrich F, *et al.* Polycyclic aromatic hydrocarbons in food samples collected in Barcelona, Spain. *J Food Prot* 2006; 69: 2024-8.

Hakami R

Digestive Diseases Research Center,
Tehran University of Medical Sciences
School of Health and Nutrition, Tabriz
University of Medical Sciences

Mohtadnia J

School of Health and Nutrition, Tabriz
University of Medical Sciences

Etemadi A

Digestive Diseases Research Center,
Tehran University of Medical Sciences
Department of Epidemiology and
Biostatistics, Tehran University of
Medical Sciences

Nemati M

Drug Applied Research Center, Tabriz
University of Medical Sciences

Pourshams A

Digestive Diseases Research Center,
Tehran University of Medical Sciences

Islami F

Digestive Diseases Research Center,
Tehran University of Medical Sciences

Nasrollahzadeh D

Digestive Diseases Research Center,
Tehran University of Medical Sciences

Saber Firoozi M

Department of Medicine, Shiraz
University of Medical Sciences

Birkett N

Department of Epidemiology and
Community Medicine, University of
Ottawa, Ottawa, Canada

Kamangar F

Nutritional Epidemiology Branch,
Division of Cancer Epidemiology and
Genetics, National Cancer Institute,
Bethesda, MD, USA

Boffetta P

International Agency for Research on
Cancer, Lyon, France

Malekzadeh R

Digestive Diseases Research Center,
Tehran University of Medical Sciences

Corresponding Author:

Reza Malekzadeh M.D.,
Digestive Diseases Research
Center, Shariati Hospital,
Kargar-e-Shomali Ave., Tehran,
14114, Iran.

Tel: +98 21 88012992

Fax: +98 21 22253635

E-mail: malek@ams.ac.ir

Dietary Intake of Benzo(α)pyrene and Risk of Esophageal Cancer in Iran

ABSTRACT

Background: Residents of the northeastern region of Iran experience high mortality rates from esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). One etiologic factor might be exposure to high levels of polycyclic aromatic hydrocarbons, including benzo(α)pyrene (B α P). We examined whether food or water are the major sources of B α P exposure in this population.

Materials and Methods: We used a dietary questionnaire to assess the daily intake of staple foods (rice and bread) and water in three groups: 40 ESCC cases living in the high-risk area of northeastern Iran, 40 controls from the same area, and 40 controls from low-risk area of southern Iran. We then measured, by high-performance liquid chromatography combined with fluorescence detection (HPLC-FL), the B α P concentration of bread, rice, water in 90 samples obtained from these three groups, and derived the daily intake of B α P by multiplying daily food or water intake by their B α P concentration.

Results: Mean B α P concentration of staple foods and water was similar and within standard levels in both areas, but the daily intake of B α P was higher in controls from the high-risk area than in controls from the low-risk one (91.4 vs. 70.6 ng/day, $p < 0.01$), and remained significant after adjusting for living place (urban, rural) and indoor PAH sources including smoking, opium, heating and cooking fuel.

Conclusion: Although B α P levels in staple food and water were not highly elevated, people who lived in the high-risk area may be more exposed to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons through their diet. *Govaresh/ Vol. 12, No. 1, Spring 2007; 30-35*

Keywords: Benzo(α)pyrene, Staple food, Esophageal cancer