

آیا درمان با «قطران ذغال سنگ» سرطان را است؟

ترجمه: دکتر مهرداد شکیب‌آذر

کارشناس امور دارویی

چکیده

مطالعات همه‌گیری شناختی نشان می‌دهد که تماس شغلی با قطران زغال سنگ ممکن است سبب افزایش خطر سرطان ریه، اسکروتوم و پوست گردد. علاوه بر این، مطالعه روی جوندگان، سرطان‌زایی قطران زغال سنگ را بعد از مصرف پوستی نشان می‌دهد. این اثر را شاید بتوان به هیدروکربن‌های معطر چند حلقه‌ای (PAH's) نسبت داد که از اجزای لاینفک قطران زغال سنگ هستند. PAH's جذب شده به مشتقات واکنش‌پذیری متابولیزه می‌شود که قادرند به DNA متصل گردند. به نظر می‌رسد این محصولات PAH - DNA در سرطان‌زایی ناشی از PAH's دخالت داشته باشند. با این حال افزایش مشخصی در میزان بروز سرطان پوست در بیماران مبتلا به پسوریازیس که در معرض مقادیر بالایی از قطران زغال سنگ جهت درمان قرار دارند، گزارش نشده است. جهت تعیین امکان وجود بدخیمی‌های پوستی در بیماران تحت درمان با قطران زغال سنگ مطالعات و تجربیات کنترل شده بیشتری لازم است. تحقیقات آتی همچنین باید به امکان افزایش خطر ایجاد بدخیمی‌های اعضای داخلی بدن هم توجه داشته باشند.

قطران زغال سنگ به صورت محصول جانبی تقطیر تخریبی ذغال سنگ تشکیل می‌شود

و ترکیب پیچیده‌ای است حاوی بیش از ۴۰۰ ماده شناخته شده از جمله مقادیر زیاد هیدروکربن‌های معطر چند حلقه‌ای (PAH's). طی سالهای ۱۹۳۰ هیدروکربن‌های معطر چند حلقه‌ای دی‌بنزو [h , a] آنتراسن و بنزو [a] پیرن (B[a]p) از قطران زغال سنگ از قبیل کرزوت و انواع قیر سرطانزا هستند. این PAH's هم چنین در محصولات مشتق از قطران زغال سنگ از قبیل کرزوت انواع قیر نیز یافت می‌شوند. مطالعه روی حیوانات آزمایشگاهی که قطران زغال سنگ به صورت موضعی روی پوست آنها مالیده شده، دلیل آشکاری بر سرطان‌زایی این ترکیبات است. در میان افرادی که به دلایل شغلی در معرض قطران زغال سنگ قرار دارند موارد زیادی از سرطان پوست و اسکروتوم، نوعاً در کارگرانی که با قیر، قطران و روغن سروکار دارند و نیز میزان بالایی از سرطان ریه در کارگران صنایع گاز و معادن و آلومینیم، مشاهده شده است. با این حال مطالعه روی بیماران که برای درمان اگزما، پسوریازیس، شوره و عفونت‌های پوستی از پمادهای حاوی قطران زغال سنگ استفاده کرده‌اند، افزایش مشخصی در خطر ایجاد سرطان پوستی از پمادهای حاوی قطران زغال سنگ استفاده کرده‌اند، افزایش مشخصی در خطر ایجاد سرطان پوست نشان نداده است، این موضوع

خود تناقضی را در سرطانزایی قطران زغال سنگ پدید آورده است.

۱- تماس و جذب قطران زغال سنگ

تماس با قطران زغال سنگ و محصولات مشتق از آن سبب جذب ترکیبات PAH's خواهد شد. این ترکیبات چربی دوست بوده و تمایل به تجمع در بافت چربی دارند مگر این که توسط آنزیم «اریل هیدروکربین هیدروکسیلاز» (AHH) به متابولیت‌های آب دوست‌تر متابولیزه شوند که در این صورت از طریق ادرار یا مدفوع قابل دفع هستند. غلظت این قبیل متابولیت‌های PAH's در نمونه‌های ادراری، را می‌توان برای تعیین غلظت داخلی بکار گرفت. در افرادی که به دلایل شغلی در معرض قطران زغال سنگ قرار دارند و نیز بیماران مبتلا به پسوریازیس تحت درمان با قطران زغال سنگ، غلظت متابولیت‌های PAH's به مراتب بیشتر از غلظت پایه است. در مطالعه‌ای در دانمارک، آنالیز ادرار بیماران مبتلا به پسوریازیس تحت درمان با قطران زغال سنگ نشان داد که با برطرف شدن پسوریازیس غلظت ادراری ۱-HO-پیرین به مقادیر پیش از درمان بازگشت که شاید گواه بر این باشد که تراوایی پوستی و جذب از راه پوست در پوست مبتلا تغییر می‌کند. در مطالعه‌ای در هلند مشاهده شد که مقادیر نسبتاً زیادی از PAH's از طریق پوست داوطلبانی که موهای خود را با شامپوی قطرات زغال سنگ شسته‌اند، جذب شده‌است. به علاوه در داوطلبان سالمی که در دوروز متوالی به مدت ۸ ساعت از قطران زغال سنگ ۲٪ استفاده کردند، PAH's غیر متابولیزه از جمله پیرن، در نمونه‌های خونی یافت شد.

اگر چه کارگرانی که با گاز، کک و آلومینیم سروکار دارند، از طریق تنفس در معرض غلظت زیاد PAH's محیطی قرار می‌گیرند اما دیده شده که راه پوستی طریق اصلی برداشت PAH's در محیط کار است. مطالعه‌ای کنترل شده نشان داد که برداشت پوستی PAH's به محل تماس بستگی دارد میزان برداشت پوستی به ترتیب زیر کاهش می‌یابد: شانه، پیشانی، ساعد و بازو (و از همه کمتر) مچ‌پا و دستها.

۲- محصولات* افزایشی DNA - PAH در اعضای داخلی و لکوسیت‌ها

دز داخلی اندازه‌گیری شده با استفاده از غلظت متابولیت‌های ادراری اطلاعاتی در مورد PAH's جذب شده در اختیار می‌گذارد اما آن مقدار از PAH's را که عاقبت به جایگاههای هدف می‌رسد نشان نمی‌دهد. حاصل متابولیسم PAH's عمدتاً مشتقات محلول در آب هستند اما گاهی اوقات ترکیبات واکنش‌پذیری نیز تشکیل می‌شوند که ممکن است با ملکول‌های داخل سلولی از جمله DNA واکنش کنند. محققین بر این باورند که تشکیل محصولات حاصل از اتصال PAH - DNA (محصولات افزایشی DNA - PAH) در شروع جهش‌ها و سرطان دخالت دارند.

محصولات تلفیقی DNA - PAH را می‌توان در سلول‌های اپیدرمی بیوپسی‌های پوست بیماران تحت درمان با قطران زغال سنگ ردیابی کرد. نشانه‌ای دال بر تماس سیستمیک را می‌توان در افزایش غلظت محصولات افزایشی DNA - PAH در لکوسیت‌های افرادی یافت که در معرض تماس شغلی با قطران زغال سنگ بوده‌اند و نیز غلظت‌های زیاد محصولات

DNA - PAH در اعضای داخلی مثل ریه و قلب جوندگان آزمایشگاهی بعد از مصرف پوستی قطران زغال سنگ یافت شده است. در بیماران تحت درمان با قطران زغال سنگ میزان این محصولات (DNA - PAH) در لکوسیت‌ها افزایش می‌یابد اما این غلظتها تفاوت چشمگیری با بیماران درمان نشده (Untreated) ندارد. Merck و همکارانش نشان دادند که فعالیت آنزیم AHH در پوست افرادی که به مدت ۴ روز با قطران زغال سنگ تحت درمان بوده‌اند افزایش یافته است و افزایشی هم در تشکیل آنزیمی محصول افزایشی بنزو [a] پیرین - DNA مشاهده شد. این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف کوتاه مدت قطران زغال سنگ سیستم‌های آنزیمی دخیل در فعالسازی PAH's را به مشتقات متصل شونده به DNA تحت تاثیر قرار می‌دهد. برعکس، Chapman و همکارانش نشان دادند که در پوست بیماران مبتلا به پسروریازیس سطوح پایه کمتری از AHH و کاهش پاسخ به القای آنزیمی مشاهده می‌شود.

سطوح و الگوهای مشابهی از محصولات افزایشی در DNA پوست انسان و پوست موش که هر دو به صورت موضعی با قطران زغال سنگ تماس داشته‌اند (و میزان مصرفی برای موش در حد سرطانزا بود) یافت شده است. با این حال غلظت محصولات افزایشی همیشه نشانگر پیامدی سرطانزا نیست. ارتباط ساده‌ای بین تشکیل DNA - PAH و القای تومور وجود ندارد. تشکیل محصولات افزایشی مشابه می‌تواند در گونه‌ها، سویه‌ها یا بافت‌های حساس و مقاوم روی دهد. اختلاف در روکشت سلولی نیز ممکن است دخیل باشد چرا که در چرخه تقسیم

سلولی، در خلال هم‌تاسازی DNA ممکن است جهش‌هایی در جایگاه‌های آسیب دیده روی دهد. با این حال سلول‌هایی که در مراحل تقسیم هستند الزاماً حساسیت بیشتری ندارند. از آن رو که تدابیر دفاعی معمول از قبیل ترمیم DNA و کندن شدن مداوم سلول‌های لایه‌های سطحی، اثرات محصولات افزایشی DNA را تعدیل می‌کنند.

بکارگیری محصولات افزایشی DNA برای پیش‌بینی خطر، با توجه به این حقیقت که تمامی محصولات افزایشی و همه جایگاه‌های ژنوم اهمیت یکسانی در سرطان زایی ندارند پیچیده‌تر می‌شود. با این وجود محصولات افزایشی DNA، وقتی که تعدادی از آنها که اهمیت بیشتری دارند شناسایی شده و مقدار آنها نیز قابل اندازه‌گیری باشد، اطلاعات با ارزشی را در مورد خطر احتمالی در اختیار قرار می‌دهند.

۳- قطران زغال سنگ و سرطان زایی: اطلاعات همه‌گیری شناختی

شواهد سرطان‌زایی پوستی قطران زغال سنگ در انسان بیشتر حاصل مطالعه در مورد فراوانی سرطان در میان کارگران در معرض قطران زغال سنگ است. مطالعات همه‌گیری شناختی نشان داده است در کارگرانی که با گاز، کک و آلومینیم سروکار دارند افزایشی در سرطان دستگاه تنفس مشاهده می‌شود. اخیراً افزایش خطر سرطان ریه در افرادی که در معرض تماس شغلی با قطران زغال سنگ بوده‌اند به وسیله چند مطالعه پیگیرانه طولانی مدت در کارگران شاغل در کوره‌های کک و ذوب آلومینیم تایید شده است. جالب این که بیشتر موارد سرطان ریه فقط در کارگرانی مشاهده شد

که برای مدتی کمتر از ۳ سال با آلومینیم سروکار داشتند. خطر سرطان پوست در کارگران آسفالتکار و راهدارهای اتوبان‌ها به طور قابل توجهی زیاد بود.

با این حال گزارشهای موجود در مورد بیماران تحت درمان با قطران زغال سنگ متعارضند، یعنی هم افزایش و هم کاهش در خطر بروز سرطان پوست مشاهده شده است. در یک پیگیری ۲۵ ساله، Mauhan و همکارانش افزایش زیادی را در میزان بروز سرطان پوست در بیمارانی که برای درمان پسوریازیس و درماتیت اتوپیک از قطران زغال سنگ استفاده می‌کردند، مشاهده نمودند. در همان سال Stern و همکارانش اثر احتمالی سرطانزایی مصرف پوستی قطران زغال سنگ را در بیماران مبتلا به پسوریازیس مطرح کردند، اما در این مطالعه تعداد موارد درمان با پرتو UV_B کنترل نشده بود، نتیجه این که سرطانزایی قطران زغال سنگ را نمی‌شد جدا از سرطانزایی پرتو UV_B مطالعه کرد.

در مطالعه سوم Pittelkow و همکارانش دیدند که میزان بروز سرطان پوست در بیماران مبتلا به درماتیت اتوپیک و پسوریازیس تحت درمان با قطران زغال سنگ به نظر کمتر از نصف میزان مورد انتظار بود اما این امر فقط هنگامی روی می‌داد که بیماران با شاهدهایی که در منطقه Dalas - Fort worth آمریکا زندگی می‌کردند، مقایسه می‌شدند. با این حال اگر گورهایی کنترل از سایر نواحی جغرافیایی انتخاب می‌شدند میزان بروز سرطانهای پوستی غیرملانومایی با مقادیر آماری مورد انتظار مطابقت داشت. از این رو اثر فوق به منشاء

جغرافیایی گروه کنترل بستگی دارد و معلوم نیست کدام منطقه جغرافیایی ارزش بیشتری دارد.

گزارشهای موردی و مطالعات همه‌گیر شناختی راجع به سرطانزایی در افراد تحت درمان با قطران زغال سنگ به ندرت قابل ارزیابی هستند. چرا که درمان پوستی با قطران زغال سنگ تنها تماس پوستی با مواد سرطانزایی شناخته شده یا مشکوک به سرطانزایی از قبیل ارسنیک، پرتو UV_B و پرتوهای X نمی‌باشد.

در ارزیابی‌های سرطانزایی قطران زغال سنگ که در سال ۱۹۸۵ توسط آژانس بین‌المللی تحقیق در مورد سرطان در لیون فرانسه انجام شد بیشتر نتایج مربوط به کارگران در تماس با قطران زغال سنگ بود. تعداد گزارشهای موارد سرطان پوست در بیماران تحت درمان با قطران زغال سنگ به طور چشمگیری اندک بود. در حقیقت تومورهای پوستی ناشی از مصرف درمانی قطران زغال سنگ به ندرت در شرایط بالینی مشاهده می‌شود.

به علاوه نتایج مطالعاتی که امکان افزایش خطر سرطان اعضای داخلی را در بیماران تحت درمان موضعی با قطران زغال سنگ بررسی کرده‌اند، قطعی نیست چرا که اغلب، گروههای کنترل مناسبی در دسترس نبوده‌اند.

۵- بحث و نتیجه‌گیری

سرطانزایی فرآیندی چند مرحله‌ای است که در آن مجموع آسیب DNA و جهش‌های متعاقب آن در ژن‌هایی که رشد سلولی در هر مرحله از تشکیل تومور، وجود دارد. هم‌تاسازی DNA

آسیب دیده ممکن است سبب خطاهای ژنتیک از جمله جهش گردد. با این حال تکثیر بیش از حد سبب از دست رفتن می‌شود و از پدید آمدن سلول‌هایی با ضایعات چند گانه DNA جلوگیری می‌کند. در حقیقت گزارش‌هایی از تجربه روی حیوانات وجود دارد که طی آنها افزایش تکثیر سلولی، تشکیل تومور را مهار کرده یا هیچ اثری بر آن نداشته است.

اخیراً Albert و همکارانش افزایشی در میزان تکثیر (تقریباً هم زمان با افزایش غلظت محصولات افزایشی DNA - B a P) در موش‌ها پس از استعمال مکرر B[a]P روی پوست ناحیه خلفی جاندار مشاهده کردند. عنوان شده است که تکثیر سلولی می‌تواند سودمند باشد چرا که سبب مرگ سلول‌های ترمیم نشده می‌گردد. به این ترتیب اپیدرم را از سلول‌های آسیب دیده پاک می‌کند. در پسروریاژیس تکثیر پوست پنج برابر سریعتر از حد طبیعی است و منجر به پوسته پوسته شدن غیرعادی می‌گردد. ضمن تکثیر زیاد، اثرات کشنده یا مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، ممکن است سلول‌های اولیه را تخریب کرده و متعاقباً کاهش می‌دهد. اگر چه پدیده فوق تنها در حد یک حدس است اما تا حدی مقاومت نسبی بیماران درمان شده را در برابر مقادیر زیاد PAH's توضیح می‌دهد، با این حال تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است.

به علاوه چنین به نظر می‌رسد که طول دوره تماس نیز حائز اهمیت باشد. در مطالعه‌ای جدید تماس شغلی با قطران زغال سنگ سبب افزایش خطر سرطان در کارگران شاغل در صنایع آلومینیم که سابقه کار آنها کمتر از ۳ سال بود (و

نه کارگران با حداقل سه سال سابقه کار) شده است. به طور مشابهی، مصرف درمانی کوتاه مدت قطران زغال سنگ دفع متابولیت‌های PAH's را افزایش داد اما با ادامه درمان غلظت‌های ادراری به حد پایه بازگشت. مسلماً انواعی از سازگاری در ضمن تماس طولانی مدت به وقوع می‌پیوندد. با این حال با توجه به این مطالعات معلوم نیست که آیا این یافته‌ها با تغییراتی در عملکرد ممانعتی و جذب یا متابولیسم و دفع تغییر یافته مربوط باشد. تاثیر درمان با قطران زغال سنگ تاکنون به طور مفصل شرح داده نشده است، به ویژه از آن رو که تماس با قطران زغال سنگ به منظور درمان دوره‌ای است و نه مزمن.

با این وجود نشان داده شده که در بیماران تحت درمان با قطران زغال سنگ، PAH's به راحتی جذب بدن شده و لذا محصولات افزایشی DNA - PAH قادرند در اعضای داخلی بدن مجتمع شوند. با این حال گزارش‌هایی که ارتباط بین تماس درمانی با قطران زغال سنگ و افزایش میزان سرطان را در اعضای داخلی بدن بررسی کرده‌اند، قطعی نیستند، نتیجه این که در تحقیقات آتی در مورد سرطان‌زایی قطران زغال سنگ در بیماران تحت درمان با این ماده باید توجهی به بدخیمی‌های اعضای داخلی نیز داشت.

زیرنویس:

* Adduct

منبع:

Schooten FJ. Godschalk R. Coal tar therapy: Is it carcinogenic? Drug safety. 1996; 15(6): 374 - 377.

