



نیکوتین

پیش ساز مواد سرطان زا در بدن

دکتر رضا یوسفی ، دکتر علی اکبر موسوی موحدی

مرکز تحقیقات بیوشیمی - بیوفیزیک دانشگاه تهران

مغزی دارای گیرنده اختصاصی است، گزارش شده است که می تواند غلظت طبیعی برخی هورمون ها و پیام آورهای عصبی را تغییر دهد و در نتیجه اثرات خاصی بر بخش های متفاوتی از بدن داشته باشد. نیکوتین سرعت ضربان قلب و فشار خون را زیاد می کند و موجب پیدایش لخته های غیرعادی در خون می شود. همچنین با فلج کردن مژک هایی که در پاکسازی مجاری تنفسی نقش دارند سهم عمده ای در بیماری های دستگاه تنفسی دارد. گزارش شده است که نیکوتین همچنین پیش ساز مواد فوق العاده

ترکیب آکالوئیدی نیکوتین با فرمول $C_{10}H_{14}N_2$ ماده اعتیادآور فوق العاده قوی است که منبع اصلی و تجاری آن برگ گیاه تنباکو است. هر نخ سیگار حاوی ۱۵-۳۰ میلی گرم از این ماده است و به ازای هر سیگار نیم میلی گرم نیکوتین جذب بدن فرد سیگاری می شود. تحقیقات نشان می دهد که غلظت ۶۰ میلی گرم این ترکیب در صورتی که جذب بدن شود کشنده است. این ترکیب به آسانی از غشای سلول ها عبور می کند و به سرعت در مغز تجمع می یابد. از آنجایی که نیکوتین در سطح سلول های

سرطان زایی نظیر نیتروزآمین ها و متیل آمین است و نقش مهمی در ایجاد سرطان های لوله گوارش نیز دارد.

از راه های عمده کاهش سطح نیکوتین موجود در سیگار استفاده محدودتر از کودهای نیتراتی در مزارع تنباکو و همچنین استفاده از فیلترهای مناسب و مرغوب برای سیگار است.

حدود پنج قرن پیش سیاح اروپایی کریستف کلمب^۱ ضمن سفر و کشف قاره آمریکا، با تعجب دریافت که بومیان این منطقه (سرخ پوست ها) ضمن کار در مزارع برگ گیاهی را می جووند که تنباکو^۲ نامیده می شد. او ضمن بازگشت، این گیاه را با خود به اروپا آورد که بعدها منبع اصلی تولید سیگار در اقصی نقاط دنیا شد.

اینک که چندین قرن از آشنایی جهانیان با گیاه تنباکو می گذرد مصرف سیگار در تمام پهنه گیتی شایع شده است. پژوهش های علمی طی سالیان اخیر روشن ساخته است که دود سیگار حاوی حدود ۴۷۰۰ ترکیب شیمیایی مختلف است که ۶۰ تا از آن ها به وضوح ماده سرطان زا شناخته شده اند.

نتایج پژوهش های علمی نشان می دهد که سیگار عامل حدود ۸۵ درصد سرطان های ریوی است و با سرطان هایی همچون سرطان حلق، مری، معده، پانکراس، مثانه، کولون و خون نیز ارتباط دارد. پژوهشگران همچنین نشان داده اند که سیگار احتمالاً ابتلا به عوارض قلبی - عروقی را به میزان قابل توجهی زیاد می کند.

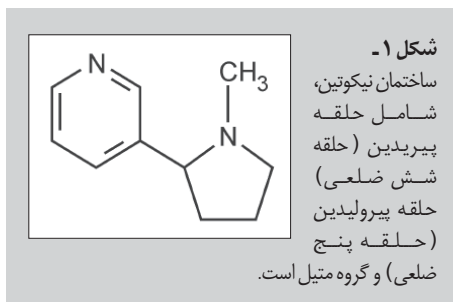
دود سیگار حاوی دو بخش ذره ای و گازی است که رسوب بخش ذره ای در دهان و مجاری

تنفسی پیامدهای ناگواری برای فرد سیگاری خواهد داشت. پژوهش ها نشان می دهد که بخشی از مواد تشکیل دهنده دود سیگار نیز در نهایت به خون راه می یابد که عامل مشکلات جدی تر خواهند بود.

نتایج پژوهش های علمی در سال های اخیر این واقعیت تلخ را نیز آشکار ساخته است که نیمی از افرادی که مصرف سیگار را در تمام طول عمر ادامه می دهند، در نهایت به واسطه یکی از عوارض مرتبط با سیگار جان می سپارند.

از بین هزاران ترکیب مختلف دود سیگار به نظر می رسد ماده آکالوئیدی نیکوتین^۳ به واسطه تاثیر ویژه ای که بر بخش های مختلف بدن دارد، اهمیت و جایگاه ویژه ای داشته باشد. موضوع بحث اخیر نیز تشریح خواص و پیامدهای ناشی از ورود نیکوتین به بدن می باشد. نیکوتین با فرمول $C_{10}H_{14}N_2$ و وزن مولکولی ۱۶۲/۲۳ دالتون در برگ گیاهان مختلف دیده شده است ولی منبع اصلی و تجاری آن گیاه تنباکو است.

اسم علمی نیکوتین [۳ - (۱) - متیل - ۲ - پیرولیدینیل] - پیریدین^۴ است که در حلقه



خون است. گزارش شده است که نیکوتین احتمال ابتلا به عوارض قلبی را به طور چشمگیری زیاد می‌کند.

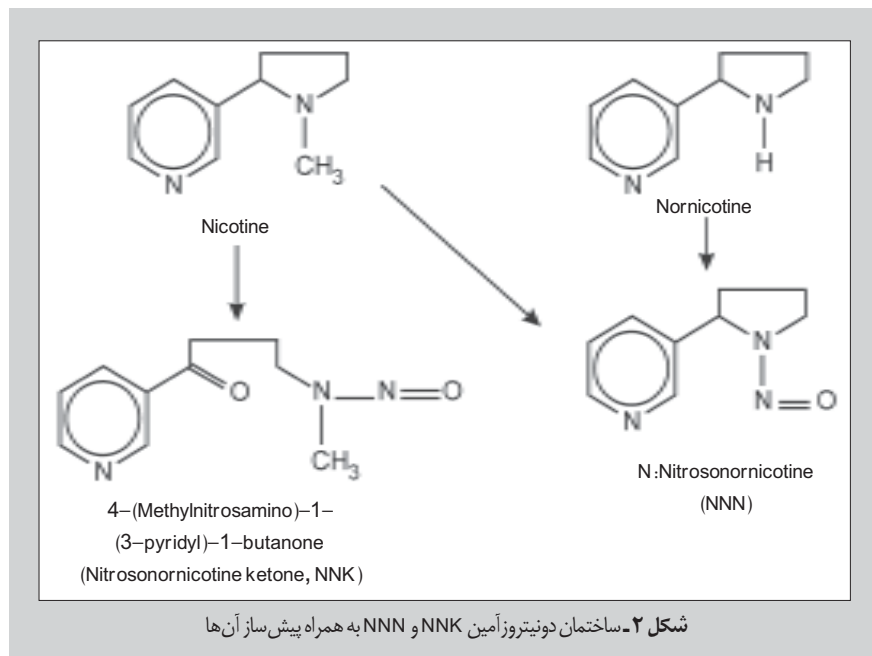
پژوهش‌ها نشان می‌دهد که نیکوتین به آسانی و از طریق جفت^۹ از مادر به جنین راه می‌یابد و باعث افزایش سرعت ضربان قلب جنین نیز می‌شود. محققان همچنین نیکوتین را عامل آئزین صدری^{۱۰} می‌دانند. در این عارضه قلبی، به دلیل ایجاد محدودیت در رسیدن خون به قلب درد شدیدی در ناحیه قفسه سینه احساس می‌شود. نیکوتین همچنین آثار مخربی روی سیستم تنفسی دارد و می‌تواند آن مژک‌هایی را که به طور خودکار در تمیز کردن شش‌ها و مجاری تنفسی نقش دارند را فلج و ناتوان می‌کند.

پژوهش‌ها نشان می‌دهد که نیکوتین فعالیت آلفا - آنتی‌تریپسین سرمی را کاهش و سطح الاستاز را بالا می‌برد. محققان عارضه ششی آمفیزم^{۱۱} را نتیجه تغییر تعادل بین تولید و مهار الاستاز ششی می‌دانند. بنابراین، سیگار و به‌ویژه نیکوتین نقش مهمی در عارضه مذکور دارد. پژوهش‌های علمی نشان می‌دهد که نیکوتین در مغز موجب تحریک سیستمی موسوم به Dopamine-reward می‌شود. پیامد تحریک سیستم مذکور ترشح هورمون‌ها و نوروترانسمیترهایی نظیر آدرنالین، نورآدنالین، اندورفین^{۱۲}، کورتیزول و هورمون محرک بخش قشری غده فوق کلیوی (ACTH) است. علاوه بر نیکوتین، دیگر مواد مخدر مانند آمفتامین‌ها^{۱۳} و کوکائین نیز سیستم مذکور را تحریک می‌کنند.

پیریدین با ویتامین‌های B_۶ و B_{۱۲} و در داشتن حلقه پیرولیدین با اسیدآمینه پرولین شبیه است. هر عدد سیگار به طور متوسط حدود ۲۰ - ۱۵ میلی‌گرم نیکوتین دارد که حدود ۵/۰ میلی‌گرم آن به بدن راه می‌یابد. غلظت کشنده^۵ برای نیکوتین در صورت جذب به بدن ۶۰ میلی‌گرم گزارش شده است.

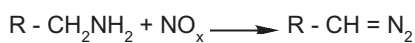
ماده اعتیادآور سیگار نیز نیکوتین می‌باشد که از منظر توان اعتیادآوری ده بار قوی‌تر از هرویین^۶ گزارش شده است. تحقیقات نشان می‌دهد که غشای پلاسمایی سلول به آسانی به این ترکیب اجازه عبور می‌دهد. نیکوتین بعد از ۱۵ ثانیه به مغز می‌رسد و برای مدت زمان ۲ ساعت غلظت آن در مغز بالا می‌ماند. به واسطه آثار خاص مغزی که نیکوتین دارد آن را ماده تغییر دهنده خلق^۷ نیز می‌دانند.

بیوشیمی نیکوتین اساساً پیچیده است و این ترکیب در بخشی از سیستم عصبی دارای گیرنده‌هایی است که به گیرنده‌های نیکوتینی^۸ معروف می‌باشند. گیرنده‌های نیکوتینی به طور طبیعی گیرنده‌های اختصاصی برای استیل کولین می‌باشند. نیکوتین و استیل کولین برای اتصال به گیرنده غشایی یکسان با همدیگر رقابت می‌کند. از پیامدهای ناشی از تحریک گیرنده‌های نیکوتینی با نیکوتین افزایش سرعت ضربان قلب، افزایش فشار خون و همچنین بالا رفتن میزان هشیاری است. علاوه بر بالا بردن سرعت ضربان قلب و ازدیاد فشار خون، نیکوتین باعث انقباض عروق و چسبندگی پلاکت‌ها نیز می‌شود که پیامد آن ایجاد لخته‌های غیرعادی



■ نیکوتین و سرطان

نیکوتین اگرچه خود فعالیت سرطان زایی آشکاری ندارد ولی مشخص شده که پیش ساز مواد سرطان زای مهلکی است. نیکوتین و دیگر آمین های اول و دوم دود سیگار ضمن مجاورت با اکسیدهای نیتروژن به ترکیبات فوق العاده سرطان زا موسوم به نیتروزامین^{۱۸} تبدیل می شود.



نیتروزامین اکسید نیتروژن آمین

نیتروزامین ها هم متأثر از دمای بالای احتراق سیگار و هم در بدن از نیکوتین ایجاد می شوند. تحقیقات نشان می دهد که طی احتراق نیکوتین و مشتق دمتیله آن نورو نیکوتین به ترتیب دو N- نیتروزامین سرطان زای قوی ایجاد می شود

علاوه بر آثاری که در بالا برای نیکوتین بدان اشاره شد، این ماده همچنین در برخی افراد عامل ایجاد تهوع^{۱۴}، استفراغ^{۱۵}، سیلان بزاق^{۱۶}، ضعف، دردهای شکمی، اسهال، گیجی، سردرد، کاهش تمرکز، اختلالات حسی - ادراکی و پریدگی رنگ پوست است. پژوهش ها نشان داده که پیامد اثر نیکوتین ایجاد حالت تهوع و کاهش اشتها می باشد.

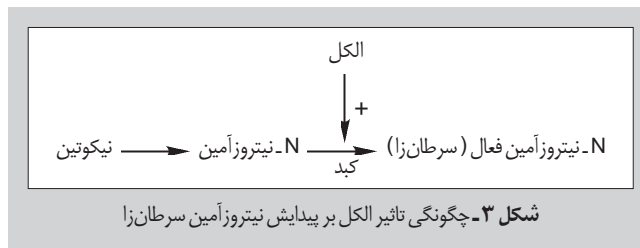
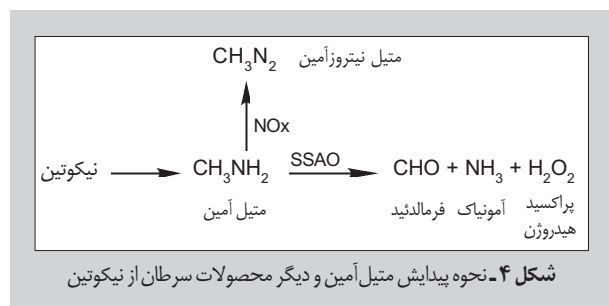
گزارش شده است که نیکوتین همچنین می تواند یک عامل محرک برای برخی فرآیندهای خاص محسوب شود. تحقیقات نشان می دهد که قدرت فراگیری^{۱۷} و توانایی حل مسایل را افزایش می دهد. نیکوتین همچنین از میزان تنش و احساس افسردگی می کاهد.

ضمن واکنش با اکسیدهای نیتروژن به متیل نیتروزآمین تبدیل می‌شود. ماده اخیر ترکیبی متیله‌کننده^{۲۱} است که با تغییر ماهیت شیمیایی DNA ترکیبی سرطان‌زا به شمار

می‌رود. همان‌طور که در شکل مذکور آمده متیل‌آمین به وسیله آنزیم آمین‌اکسیدازی که به اختصار SSAO^{۲۲} نامیده می‌شود به سه ماده سمی و خطرناک شامل فرمالدئید (CHO)، آمونیاک (NH₃) و پراکسید هیدروژن (H₂O₂) تبدیل می‌شود.

SSAO آنزیمی است که در غشای پلاسمایی سلول‌های ماهیچه صاف جدار عروق خونی دیده می‌شود و دآمیناسیون آمین‌های آلفاتیک نظیر متیل‌آمین را کاتالیز می‌کند.

فرمالدئید که محصول دآمیناسیون متیل‌آمین است، ماده‌ای فوق‌العاده واکنش‌پذیر^{۲۳} و خطرناک است که نقش مهمی در تغییر ساختار پروتئین‌ها دارد. فرمالدئید ضمن واکنش با گروه آمین لیزین پروتئین‌ها باعث ایجاد اتصال کوالانسی، توده شدن^{۲۴} و رسوب پروتئین‌های



که به اختصار NNK^{۲۵} و NNN^{۲۶} نامیده می‌شود (شکل ۲). تحقیقات نشان می‌دهد که N-نیتروزآمین‌ها در کبد و طی مسیر سم‌زایی کبدی به متابولیت‌های سرطان‌زای فعال و مخربی تبدیل می‌شود.

نتایج پژوهش‌ها آشکار ساخته است که حتی در افرادی که برگ‌گیاه توتون را می‌جویند نیز نیکوتین به نیتروزآمین سرطان‌زا تبدیل می‌شود. احتمال می‌رود که N-نیتروزآمین‌ها در شرایط طبیعی و در شش‌ها از پیش‌ساز نیکوتینی ایجاد شوند.

براساس شکل (۳)، الکل موجب تقویت تبدیل N-نیتروزآمین به نوع فعال و سرطان‌زای آن در کبد می‌شود از این رو غلظت N-نیتروزآمین فعال سرطان‌زا در افراد سیگاری که الکی هم هستند به میزان قابل توجهی زیاد می‌شود. در این افراد احتمال ابتلا به سرطان‌های لوله

گوارش خیلی بالا است.

نیکوتین علاوه بر N-نیتروزآمین‌ها مطابق طرح زیر پیش‌ساز ترکیبی موسوم به متیل‌آمین است که در دود سیگار به میزان زیادی وجود دارد. مطابق شکل (۴)، متیل‌آمین

مختلف می شود. توده شدن پروتئین‌ها عارضه‌ای فوق‌العاده خطرناک است. عامل حدود بیست بیماری مختلف نظیر آلزایمر و پارکینسون نیز فرآیند توده شدن پروتئینی است. تحقیقات نشان می‌دهد که فرمالدئید همچنین باعث اتصال کوالانسی بین پروتئین و DNA تک‌رشته‌ای می‌شود. شکل دفعی نیکوتین ماده‌ای است که اصطلاحاً کونتین^{۲۵} نام دارد. نیکوتین در کبد و طی فرآیند اکسایشی به ماده دفعی کونتین تبدیل می‌شود و کونتین نیز از طریق ادرار دفع می‌شود. میزان کونتین را به روش‌های آزمایشگاهی می‌توان در ادرار سنجش نمود.

■ برخی راه‌های پیشنهادی برای کاهش سطح نیکوتین سیگار

تحقیقات نشان می‌دهد که ارتباط مستقیمی بین میزان نیکوتین سیگار و سطح مواد سرطان‌زای NNN و NNK وجود دارد. اعتقاد بر این است که سطح نیکوتین تنباکو و به تبع آن نیتروزآمین‌های سرطان‌زای دود سیگار با کنترل مقادیر کودهای نیتراتی قابل تنظیم است. کاهش میزان استفاده از کودهای نیتراتی در نهایت به کاهش میزان نیکوتین توتون و N - نیتروزآمین‌های سرطان‌زای سیگار منجر می‌شود. پژوهشگران نشان داده‌اند که N - نیتروزآمین‌های فرار ترکیبات سرطان‌زای اختصاصی کبدی و کلیوی هستند. میزان این ترکیبات مخرب را هم با کاهش استفاده از میزان کودهای نیتراتی و هم با استفاده از فیلترهای مناسب و مرغوب برای سیگار می‌توان کاست.

پژوهش‌ها همچنین روشن ساخته است که استفاده از کاغذهای خاص که در بخش دهانی دارای منافذ بیشتری باشد، تهویه فاز گازی سیگار را تسهیل می‌کند و باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در سطح مواد مخربی می‌شود که از طریق سیگار به بدن راه می‌یابد. اخیراً نیز مشخص شده است که استفاده از فیلترهای واجد ذغال فعال به میزان قابل توجهی از ورود مواد مخرب و سرطان‌زای سیگار به بدن می‌کاهد.

یکی از روش‌های نوین برای کاهش سطح نیکوتین موجود در برگ گیاه توتون، تغییر روش کاشت آن می‌باشد. تحقیقات علمی روشن ساخته است که اگر گیاه توتون به طور فشرده کشت داده شود، میزان نیکوتین برگ به میزان قابل توجهی کم خواهد بود.

از دیگر راه‌های کاهش نیکوتین یا دیگر مواد مخرب موجود در برگ توتون دستکاری ژنتیکی و ایجاد گونه‌ای از گیاه تنباکو است که از لحاظ نیکوتین مقادیر کمتری داشته باشد. از آنجایی که گیاه تنباکو دارای ۶۳ گونه و هزار وارپته است این پدیده امکان دستکاری ژنتیکی آن را به آسانی فراهم می‌سازد.

■ تشکر و قدردانی

از حمایت مالی سازمان دخانیات ایران و سازمان برنامه بودجه و وزارت علوم، تحقیقات و فن‌آوری و دانشگاه تهران جهت تصویب طرح تحقیقاتی نقش تغذیه، داروها و عوامل محیطی در تعدیل آسیب‌های ناشی از دود سیگار بر سلامتی انسان تقدیر و تشکر می‌شود.

زیرنویس‌ها

1. Christopher Columbus
2. Tobacco
3. Nicotine
4. 3-(1-Methyl-2-Pyrolidinyl)-Pyridine
5. Lethal
6. Heroin
7. Mood altering
8. Nicotinic Receptor
9. Placenta
10. Angina Pectoris
11. Emphysema
12. Endorphin
13. Amphetamines
14. Nausea
15. Vomiting
16. Salivation
17. Learning
18. Nitrosamine
19. N-Nitrosornicotine
20. 4-(N-Methyl - N-Nitrosamine) 1-(3-Pyridyl) -1-Butanone
21. Methylating agent
22. Semicarbazide - Sensitive Amino Oxidase
23. Reactive
24. Aggregation
25. Contine

منابع

1. Bi X. Sheng G. Feng Y. Fu J. Xie J. Gas - and partivulate - phase specific tracer and toxic organic compounds in environmental tobacco smoke. *Chemosphere*. 2005; 61(10): 1512-1522.
2. Corringer PJ, Sallette J, Changeux JP. Nicotine enhances intracellular nicotinic receptor maturation: A novel mechanism of neural plasticity? *J Physiol (Paris)*. 2006; 99: 162 - 171.
3. Yugar - Toledo JC. Ferreira - Melo SE. Sabha M. Blood pressure circadian rhythm and endothelial function in heavy smokers: acute effects of transdermal nicotine. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005; 7(12): 721-728.

تذکر: همکارانی که مایل به مطالعه تمام منابع این مقاله هستند، می‌توانند به دفتر مجله رازی مراجعه فرمایند.

