

• مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره شانزدهم، شماره ۳، ص ۲۹۰-۲۸۱، ۱۳۸۸

مقاله پژوهشی

## نیترا و نیتريت منابع آب آشاميدنی مناطق شهری استان گلستان و بروز سرطان‌های مری و معده

دکتر شهریار سمناي<sup>۱</sup>، دکتر علی عربعلی<sup>۲</sup>، دکتر عباسعلی کشتکار<sup>۳</sup>، ناصر بهنام‌پور<sup>۴</sup>، دکتر سيما بشارت<sup>۲\*</sup>، دکتر غلامرضا روشندل<sup>۲</sup>

### خلاصه

مقدمه: سرطان‌های مری و معده از سرطان‌های شایع در دنیا و عامل مهم مرگ و میر می‌باشند. یکی از عوامل محیطی مؤثر بر بروز این سرطان‌ها، میزان نیترا و نیتريت منابع غذایی و آب آشاميدنی است. این مطالعه به منظور تعيين ارتباط این عوامل با سرطان‌های مری و معده طراحی شد.

روش: در این مطالعه اکولوژیک، میزان نیتريت و نیترا منابع آب شهری استان گلستان (۸۴-۱۳۸۳) برای هر شهر به صورت میانگین گزارش شد. تمامی بیماران مبتلا به سرطان‌های مری و معده ساکن مناطق شهری در طی این مدت وارد مطالعه شدند. تقسیم‌بندی شهرها به مناطق بروز پایین، متوسط و بالا بر اساس صدک‌های ۳۳٪ و ۶۶٪ برای هر کدام از سرطان‌ها انجام شد. برای یافتن ارتباط بین میزان نیتريت و نیترا آب آشاميدنی و بروز سرطان‌های مری و معده از ضریب همبستگی اسپیرمن و خط برگشت (Regression Line) استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میزان نیترا و نیتريت آب آشاميدنی در کلیه مناطق اندازه‌گیری شده در محدوده استاندارد می‌باشد. افزایش نیترا آب آشاميدنی با بالا رفتن میزان بروز سرطان مری همبستگی نزدیکی داشت (R=۰/۶۲۴ با P=۰/۰۱۳) اما با افزایش سرطان معده همبستگی دیده نشد. بین سطح نیتريت آب با میزان بروز سرطان‌های مری و معده همبستگی وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعه، نیترا آب آشاميدنی از عوامل احتمالی دخیل در بروز سرطان مری در این منطقه می‌باشد؛ اما در سطح اکولوژیک نیتريت بر بروز سرطان مری و معده تأثیری ندارند. پیشنهاد می‌شود مطالعاتی روی منابع غذایی و آب آشاميدنی شهری و روستایی طراحی شود.

واژه‌های کلیدی: نیترا، نیتريت، آب آشاميدنی، سرطان مری، سرطان معده، استان گلستان

۱- دانشیار و فوق تخصص بیماری‌های گوارشی و کبد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی گلستان ۲- دکتری حرفه‌ای، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان ۳- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی گرگان و مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان ۴- مربی آمار حیاتی، دانشکده پیراپزشکی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

\* نویسنده مسؤول، آدرس: گرگان، بلوار ۵ آذر، خیابان آذر چهارم، پلی کلینیک شهید نبوی، طبقه دوم، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان

• آدرس پست الکترونیک: s\_besharat\_gp@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۵/۵ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۷/۹/۱۸ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۹/۲۰

## مقدمه

سرطان‌های دستگاه گوارش از سرطان‌های شایع دنیا بوده و مسؤول موارد زیادی از مرگ و میر در سال می‌باشند. در این بین سرطان مری با میزان مرگ و میر بالا و سرطان معده به علت شیوع بسیار زیاد در دنیا از اهمیت خاصی برخوردارند. عوامل زمینه‌ساز متعددی از قبیل تغذیه، ژنتیک، عوامل محیطی و غیره در اتیولوژی این بیماری‌ها مطرح می‌باشند. کاهش کلی میزان ابتلا به این بیماری‌ها در طی چند سال اخیر این امیدواری را ایجاد کرده که بتوان عوامل محیطی مؤثر در ایجاد آنها را اصلاح کرده و از تعداد موارد ابتلا کاست (۱-۴).

عوامل خطر متعددی در ایجاد سرطان‌های مری و معده نقش دارند. مصرف تنباکو، نوشیدن مشروبات الکلی، کمبود ویتامین‌ها و عناصر کمیاب، نوشیدن نوشیدنی‌های داغ و به ویژه آلودگی فرآورده‌های خوراکی با مواد سرطان‌زا از قبیل نیتروزآمین‌ها و سموم قارچی، در ایجاد سرطان مری بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱،۳). در سرطان معده نیز عواملی مانند رژیم غذایی، مواد شیمیایی برونزاد، عوامل سرطان‌زای تولید شده در دستگاه گوارش و عوامل ژنتیکی و عفونی دخیل شناخته شده‌اند (۲،۳).

یکی از عوامل محیطی دخیل در ایجاد سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی، میزان نیترات و نیتريت موجود در منابع غذایی و آب آشامیدنی می‌باشد. دخالت انسان در چرخه نیتروژن طبیعت باعث شده که به تدریج بر میزان تجمع این ماده در محیط افزوده شود (۵).

نیترات سالیان سال است که در مقادیر اندک به عنوان ماده افزودنی به غذاهای نمک سود شده اضافه می‌شود. همچنین منبع عمده نیتروژن برای گیاهان است، ولی زمانی که نیتروژن بیش از حد نیاز گیاهان به خاک اضافه شود، این نیترات اضافی به داخل خاک

و آب‌های زیر زمینی نفوذ پیدا کرده و چاه‌های آب را آلوده می‌کند. باکتری‌های موجود در دستگاه گوارش می‌توانند نیترات موجود در غذا و آب را به نیتريت احیا نمایند. نیتريت توسط باکتری‌های موجود در دستگاه گوارش با آمین‌های نوع دوم و سوم ترکیب شده و تشکیل نیتروزآمین‌ها را می‌دهد که سرطان‌زاهای قوی هستند (۶-۸).

در سال‌های اخیر مقادیر بالایی از نیتريت در آب و خاک مناطق مختلف دیده شده است. این ماده به دلیل امکان تبدیل به نیتروزآمین که ماده‌ای سرطان‌زاست می‌تواند مشکلاتی را در سلامتی افراد ایجاد نماید (۸). با توجه به تولید این مواد در ترکیبات غذایی و توانایی آن‌ها در آلکیله کردن اسیدهای نوکلئیک، به نظر می‌رسد این مواد در ایجاد سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی نقش مهمی داشته باشند (۱).

با توجه به شیوع بالای سرطان‌های مری و معده در استان گلستان و تنوع عوامل محیطی مؤثر بر آنها، بر آن شدیم تا با طراحی یک مطالعه اکولوژیک، وجود و نوع ارتباط بین مقادیر نیترات و نیتريت آب آشامیدنی مناطق شهری استان را با میزان بروز سرطان‌های مری و معده در این مناطق مورد بررسی قرار دهیم.

## روش بررسی

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی (اکولوژیک) از نمونه‌های منابع آب آشامیدنی کلیه مناطق شهری استان گلستان (۱۷ منطقه) که در سال‌های ۸۴-۱۳۸۳ توسط سازمان آب استان گرفته شده بود، استفاده شد. کلیه منابع آب شرب هر شهرستان به روش سرشماری وارد مطالعه شده، سپس میانگین نیترات و نیتريت آب هر شهر محاسبه شده و مورد استفاده قرار گرفت. اندازه‌گیری نیترات و نیتريت آب به روش

هم‌چنین جمعیت ساکن در هر شهر به تفکیک سن و جنس محاسبه گردید.

هر چند در مورد استاندارد میزان نیترات در آب بین مناطق مختلف جهان تفاوت‌هایی وجود دارد، اما آنچه در حال حاضر در دسترس می‌باشد این است که میزان حداکثر نیترات در آب آشامیدنی طبق استاندارد آمریکا باید حدود ۴۵ میلی‌گرم در لیتر باشد (۱۰). در ایران مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران که از اعضای سازمان بین‌المللی استاندارد می‌باشد حداکثر مجاز نیترات‌های موجود در آب آشامیدنی را ۴۵ میلی‌گرم در لیتر برحسب یون نیترات (NO<sub>3</sub>) و حداکثر مطلوب را صفر تعیین نموده و در مورد نیتريت، مقدار حداکثر مجاز ترکیبات نیتريت برحسب یون نیتريت (NO<sub>2</sub>) را ۰/۰۰۴ میلی‌گرم در لیتر و حداکثر مطلوب را صفر تعیین نموده است (۱۱). هر چند این مقدار در سبزیجات می‌تواند به بیش از ۵۰ برابر هم برسد و این گیاهان غنی از نیتروژن حتی برای سلامتی مفید هم هستند (۱۰).

اطلاعات پس از کدبندی وارد نرم‌افزار SPSS 13 شدند. میزان‌های بروز خام، بروز در گروه‌های سنی و بروز استاندارد شده برای سن (ASR) در هر شهر محاسبه شد. سپس مناطق شهری بر این اساس به سه دسته دارای بروز بالا، متوسط و پایین تقسیم شدند. مقادیر نیترات و نیتريت در هر دسته به کمک مدل خط برگشت (Linear Regression) با میزان‌های بروز در هر شهرستان تطبیق داده شد. هم‌چنین برای توصیف گرافیکی داده‌ها از Scatter Plot و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد.

### نتایج

در این مطالعه ۱۴۴ فرد مبتلا به سرطان معده و ۱۲۰ فرد مبتلا به سرطان مری که طی سال‌های مورد نظر

اسپکتروفتومتری و با استفاده از دستگاه DR2500 انجام شد (۹). برای ارزیابی میزان بروز سرطان‌های مری و معده، از بین بیماران مبتلا به انواع سرطان‌های مری و معده که از ابتدای سال ۱۳۸۳ تا پایان سال ۱۳۸۴ تشخیص داده شده بودند (۵۴۲ بیمار)، کسانی که در مناطق شهری ۱۷ گانه استان سکونت داشتند (۲۶۴ نفر) وارد مطالعه شدند.

نکته قابل ذکر این که استان گلستان در حال حاضر دارای ۱۱ شهرستان و ۲۱ شهر می‌باشد. در این مطالعه ابتدا ۱۷ شهر مورد بررسی قرار گرفتند (شهرهای سرخنگلاته، انبارالوم، سیمین‌شهر و داشلی‌برون به دلیل جدیدالتأسیس بودن وارد مطالعه نشدند)، سپس دو شهر دلد و نوکنده به دلیل دارا بودن فقط یک مورد بیماری در طی دو سال و با توجه به نزدیکی بسیار زیاد پارامترهای آب آشامیدنی آنها با مرکز شهرستان خود، به صورت شهرستانی (بدون مناطق روستایی) مورد ارزیابی قرار گرفتند و در نهایت ۱۵ شهر وارد مطالعه شدند.

جامعه مورد مطالعه به سه گروه سنی تقسیم شد. با در نظر گرفتن این که تا کنون گزارشی از وقوع سرطان‌های مری و معده در افراد زیر ۲۰ سال منتشر نشده و افراد بالاتر از ۴۰ سال به عنوان افراد در معرض خطر برای ابتلا به این دو نوع سرطان شناخته می‌شوند و سن کهولت در ایران، ۶۵ سالگی در نظر گرفته می‌شود، گروه‌های سنی به صورت ۲۰-۳۹ سال، ۴۰-۶۴ سال و بالاتر از ۶۵ سال تعریف شدند.

اطلاعات مورد نیاز بیماران از قبیل سن، جنس، محل سرطان، نوع آسیب شناختی تومور و آدرس محل سکونت ایشان از سیستم ثبت سرطان استان (واقع در معاونت بهداشتی) استخراج شد. سپس بیماران ساکن در شهرهای مختلف و روستاها از یکدیگر تفکیک شده و پس از کدبندی اطلاعات وارد رایانه شد.

شهرهای علی آباد و کردکوی در مناطق بروز متوسط و شهرهای گالیکش و رامیان در مناطق بروز بالای این سرطانها قرار گرفتند.

میزان بروز تطبیق داده شده برای سن (Age Adjusted) در هر گروه سنی برای هر کدام از سرطانهای مری و معده محاسبه شده که در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. میزان بروز تطبیق داده شده محاسبه شده برای سرطانهای مری و معده در هر گروه سنی (در هر صد هزار نفر)

سرطان مری	سرطان معده	بروز تطبیق داده شده	
		گروه سنی (سال)	
۱/۲۴	۳/۶۸	۲۰-۳۹	
۶۰/۲۳	۴۳/۵	۴۰-۶۴	
۱۱۲/۶۴	۸۰/۶	بالتر از ۶۵ سال	

بر اساس تقسیم‌بندی شهرها بر طبق ASR، در هر منطقه ۵ شهر قرار گرفتند. میانگین میزان پارامترهای سنجیده شده در آب آشامیدنی به تفکیک میزان بروز هر کدام از سرطانها در جدول ۲ نشان داده شده است. بررسی میزان نیترا، نیتريت و سختی آب در مناطق سه گانه با استفاده از مدل‌های رگرسیونی ارتباطی بین هیچ‌کدام از پارامترهای آب با افزایش سرطانهای مری و معده نشان نداد. در سرطان مری، نیترا دارای ضریب همبستگی (R) ۰/۳۸۷ با  $P=0/154$  و نیتريت  $R=0/116$  با  $P=0/681$  بودند. همچنین در سرطان معده برای نیترا  $R=0/110$  با  $P=0/695$  و برای نیتريت  $R=0/194$  با  $P=0/488$  یافت شد.

هنگامی که از مقادیر کمی ASR شهرهای مختلف برای مقایسه با مقادیر پارامترهای آب آشامیدنی استفاده شد، مدل‌های رگرسیونی نشان دادند که بالا

تشخیص داده شده بودند، بررسی شدند. شایع‌ترین اشکال سرطان مری اسکواموس سل کارسینوما (۹۰٪) و پس از آن آدنوکارسینوما (۸/۳٪) بود. در سرطانهای معده، آدنوکارسینوما ۹۱٪، نوع ارتشاحی (Infiltrative) ۴/۲٪ و انواع تمایز نیافته (Undifferentiated) ۲/۸٪ از موارد را تشکیل می‌دادند.

نسبت مرد به زن در سرطان معده ۳ به یک و در سرطان مری حدود ۱/۲ به یک بود.

میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $66/51 \pm 13/26$  سال (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) بود که در دو گروه زن و مرد و همچنین در دو گروه سرطان مری و معده تفاوتی وجود نداشت.

میزان بروز کلی سرطان مری در شهرهای استان گلستان ۱۶/۸۵ در صد هزار نفر و برای سرطان معده ۲۰/۲۳ در صد هزار نفر بود.

در مطالعه حاضر، برای هر یک از شهرهای استان گلستان با استفاده از میزان بروز دو ساله، میزان استاندارد شده برای سن (ASR) محاسبه و بر اساس آن شهرها به سه منطقه دارای بروز پایین، متوسط و بالا برای هر کدام از سرطانهای مری و معده تقسیم شدند. برای انجام این تقسیم‌بندی از صدک‌های ۳۳٪ و ۶۶٪ برای ASR هر کدام از سرطانهای مری و معده استفاده شد. با استفاده از این صدک‌ها مناطق دارای ASR کمتر از ۵/۱۷ در صد هزار، بین ۵/۱۸ تا ۹/۸۲ در صد هزار و بالای ۹/۸۳ در صد هزار به ترتیب به عنوان مناطق دارای بروز پایین، متوسط و بالا برای سرطان مری شناخته شدند. در مورد سرطان معده این محدوده‌ها به ترتیب کمتر از ۷/۶ در صد هزار، بین ۷/۷ تا ۱۳ در صد هزار و بالاتر از ۱۳/۱ در صد هزار تعریف شد.

با توجه به این تقسیم‌بندی، شهر گرگان در مورد هر دو سرطان مری و معده در منطقه بروز پایین،

**جدول ۲.** میانگین پارامترهای مورد سنجش در آب آشامیدنی مناطق شهری استان گلستان به تفکیک میزان بروز هر یک از سرطان‌های مری و معده و مقایسه آن با استاندارد ایران و نتایج دو مطالعه دیگر (۱۴-۱۵)

محل پژوهش	نوع منطقه از نظر میزان بروز	میزان نیترات آب (mg/L)	میزان نیتريت آب (mg/L)
استان گلستان (مطالعه حاضر)	بروز پایین سرطان مری	۱۴/۵ ± ۵/۹۵	۰/۰۲۱ ± ۰/۰۱
	بروز متوسط سرطان مری	۱۳/۱۵ ± ۵/۹۵	۰/۰۱۵ ± ۰/۰۰۳
	بروز بالای سرطان مری	۲۱/۸ ± ۹/۸	۰/۰۱۹ ± ۰/۰۰۲
	بروز پایین سرطان معده	۲۰/۶ ± ۸/۲	۰/۰۲۲ ± ۰/۰۱
	بروز متوسط سرطان معده	۱۰/۴ ± ۲/۴۱	۰/۰۱۳ ± ۰/۰۰۳
	بروز بالای سرطان معده	۱۸/۵ ± ۸/۷۲	۰/۰۲ ± ۰/۰۰۲
ترکیه (۲۰۰۳)	منطقه اندمیک برای سرطان‌های گوارشی فوقانی	۸/۶۲	۰/۸۲
چین (۱۹۹۷)	بروز پایین سرطان مری	۳/۸۴	۰/۰۰۴
	بروز بالای سرطان مری	۸۷۷	۰/۰۱۴
استاندارد ایران (حداکثر مجاز)		۴۵	۰/۰۰۴

### بحث و نتیجه‌گیری

سرطان‌های مری و معده سرطان‌هایی چند عاملی هستند و نمی‌توان یک عامل مشخص را به تنهایی در علت‌یابی آن دارای اهمیت قلمداد نمود. هم‌چنین با توجه به نوع پراکندگی این سرطان‌ها در دنیا، می‌توان در مناطق دارای بروز بالای این بدخیمی‌ها علل و عوامل اتیولوژیک متعددی را برای ابتلا پیدا کرد.

در مطالعه حاضر میزان نیترات و نیتريت آب آشامیدنی در منطقه گلستان در محدوده استاندارد کشوری بود، اما با توجه به این که در مطالعه حاضر افزایش میزان نیترات آب آشامیدنی با بالا رفتن میزان بروز سرطان مری همراهی داشت ( $R=0/624$ ) با  $P=0/013$  و با علم به این که نیترات می‌تواند پیش‌ساز ترکیبات سرطان‌زای N-نیتروز باشد، بالا بودن میزان نیترات آب آشامیدنی را می‌توان یکی از عوامل تأثیرگذار بر میزان بروز سرطان مری در استان

رفتن میزان نیترات با بالا رفتن میزان‌های بروز و ASR سرطان مری همراهی دارد ( $R=0/624$ ) با  $P=0/013$  در حالی که بالا رفتن میزان نیتريت چنین رابطه‌ای را نشان نمی‌داد ( $R=0/069$  با  $P=0/808$ ).

با بررسی این روابط در گروه‌های سنی، تنها در گروه سنی ۶۴-۴۰ سال، افزایش مقادیر نیترات آب به همراه افزایش میزان‌های بروز سرطان مری دیده شد ( $R=0/605$  با  $P=0/017$ ).

هیچ‌کدام از پارامترهای آب ارتباطی را با افزایش بروز سرطان‌های معده نشان ندادند (برای بالا رفتن میزان نیتريت  $R=0/005$  با  $P=0/987$  و برای افزایش نیترات  $R=0/104$  با  $P=0/711$  به دست آمد). هم‌چنین با مقایسه این میزان‌ها در گروه‌های سنی مشخص شد، تنها در گروه سنی ۳۹-۲۰ سال افزایش نیتريت با افزایش بروز سرطان‌های معده همراه بوده است ( $R=0/858$  با  $P=0/000$ ).

یکی از آلودگی‌های موجود در این آب‌ها، آلودگی با فاضلاب است. فاضلاب‌ها منابع بزرگی از نیترات‌ها و ترکیبات N- نیتروز می‌باشند. بنابر این می‌توان تخمین زد که آب‌های غیر لوله‌کشی، آلودگی زیادی با فاضلاب‌ها داشته و دارای میزان نیترات بالایی باشند. در مطالعه Yokokawa نیز آلودگی آب چاه‌ها (به عنوان منابع آب آشامیدنی) با ترکیبات نیتروژن بطور معناداری با بروز بالای سرطان مری همراهی داشت (۱۵).

Turkdogan در مطالعه خود همراهی معناداری بین افزایش میزان نیترات و نیتريت آب آشامیدنی و بالا رفتن بروز سرطان‌های مری و معده پیدا کرد. در مطالعه وی نه تنها بالا رفتن میزان نیترات آب آشامیدنی بلکه بالا بودن نیترات در منابع غذایی منطقه مورد مطالعه نیز، با افزایش بروز هر دو سرطان مری و معده رابطه داشت (۱۶).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۱ در بلغارستان همبستگی نسبتاً قوی بین افزایش سطح نیترات آب آشامیدنی و ایجاد سرطان معده و مرگ و میر ناشی از آن گزارش شده است (۱۷).

پژوهشگرانی از چند کشور مختلف با جمع‌آوری اطلاعات و شواهد موجود در مورد افزایش خطر سرطان‌ها و مشکلات بهداشتی دیگر با افزایش میزان نیترات موجود در مواد غذایی و آب آشامیدنی، به این جمع‌بندی رسیدند که این مطالعات تنها در مناطق روستایی فقیری که از نظر بهداشتی کردن آب آشامیدنی خود دچار مشکل هستند احتمال دارد موجب ایجاد بیماری گردد و در سایر نقاط این خطر مطرح نمی‌باشد (۱۰).

در مطالعه‌ای در نیجریه (۲۰۰۶)، میزان نیترات و نیتريت در صیفی‌جاتی که در مناطق صنعتی (شهری) پرورش یافته بودند با میزان آن در صیفی‌جات مناطق نیمه صنعتی (نیمه شهری) مقایسه شد و بر اساس نتایج میزان نیترات در گروه اول به طور معناداری بالاتر

گلستان دانست. هر چند با توجه به میزان استاندارد ایران که مؤسسه استاندارد ایران برای میزان نیترات و نیتريت موجود در آب کشور تعیین نموده است به نظر می‌رسد که مقادیر به دست آمده در مطالعه حاضر در مجموع در حد استاندارد ملی می‌باشد اما بین میزان آن در مناطق مختلف استان تفاوت‌هایی مشاهده شده و همراهی آن با سرطان مری در برخی مناطق از نظر آماری معنادار بوده است.

در نتیجه در مورد میزان نیترات و نیتريت موجود در آب استان از نتایج این مطالعه این گونه به نظر می‌رسد که این میزان با استاندارد ایران هم‌خوانی داشته و مشکلی از نظر بهداشت عمومی به چشم نمی‌خورد. اما با توجه به اهمیت ارتباط این مواد با بروز سرطان‌ها در منطقه ما می‌توان گفت که از نظر پزشکی این نتایج جای بحث بیشتری دارد.

Zhang و همکاران با مطالعه‌ای بر روی آب چاه‌ها و مقایسه آنها در دو منطقه بروز پایین و بروز بالای سرطان مری در کشور چین، نشان دادند که میزان نیترات آب آشامیدنی در منطقه با بروز بالا نسبت به منطقه با بروز پایین به طور معناداری بالاتر است؛ بنابر این افزایش مقادیر نیترات آب آشامیدنی با افزایش بروز سرطان مری همراه است. در این مطالعه محققان به این نتیجه رسیدند که آلودگی آب آشامیدنی با نیترات ارتباط نزدیکی با مصرف کودهای بارور کننده زمین‌های کشاورزی دارد که حاوی نیتروژن هستند (۱۲).

Xibib و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که مصرف آب آشامیدنی غیر لوله‌کشی با افزایش خطر ابتلا به سرطان مری همراه است (۱۳). Zhang و همکاران در مطالعه‌ای دیگر، استفاده از آب لوله‌کشی را به عنوان عامل محافظت کننده در سرطان مری معرفی کرده‌اند (۱۴). آب آشامیدنی غیر لوله‌کشی معمولاً از منابعی مانند چاه‌ها و رودها تأمین می‌شوند که تصفیه نشده و آلوده محسوب می‌شوند.

تبدیل می‌شود. بنابر این سطح پایین یا طبیعی آن در آب‌های آشامیدنی نکته دور از انتظاری نیست. در مطالعه حاضر متوسط میزان نیتريت، در مناطق با بروز بالای سرطان‌های مری و معده با اختلاف اندکی بالاتر از مناطق با بروز متوسط همان سرطان و تقریباً مشابه میزان نیتريت در مناطق با بروز پایین بوده است ( $R=0/069$  با  $P=0/808$  برای سرطان مری و  $R=0/005$  با  $P=0/987$  برای سرطان معده)؛ ولی این اختلاف معنادار نبود.

در مجموع پارامترهای اندازه‌گیری شده هنگامی که با مقادیر کمی ASR مقایسه می‌شدند، رابطه خطی مستقیم با افزایش سرطان‌ها داشتند ولی این رابطه خطی در مورد نیتريت بسیار ضعیف بود و با مدل‌های دیگر نیز (غیر خطی) هماهنگی نداشت ( $R=0/069$  با  $P=0/808$  برای سرطان مری و  $R=0/005$  با  $P=0/987$  برای سرطان معده). همان‌گونه که ذکر شد نیتريت با سرطان مری رابطه خطی مستقیم و قوی داشت ( $R=0/624$  با  $P=0/013$ )، ولی با سرطان معده رابطه ضعیف و غیر مشخصی داشت ( $R=0/104$  با  $P=0/711$ ).

محققان سایر کشورها در مجموع به این نتیجه رسیده‌اند که مطالعات اپیدمیولوژیک و اکولوژیک موجود برای بررسی ارتباط بین میزان مواجهه با این مواد مضر و عوارض جانبی آنها کافی نیستند (۲۰).

در اکثر مطالعات مانند مطالعه حاضر محققان میزان این ماده را هنگامی اندازه گرفته‌اند که از مواجهه و ابتلاء فرد به بیماری مورد نظر زمانی گذشته است و ممکن است این شبهه به وجود آید که آیا سطح نیتريت آب در طی زمان ثابت باقی می‌ماند یا خیر؟ در مطالعه‌ای در آمریکا (۲۰۰۷) به این سؤال پاسخ مثبت داده شده و چنین فرض شده که این گونه مطالعات دارای اعتبار خوبی هستند (۲۱).

در مجموع با مقایسه نتایج مطالعه حاضر و سایر مطالعات مشابه می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که در

بوده اما میزان نیتريت، با وجود بالاتر بودن نسبی معنادار نبود. بنابر این پیشنهاد شد که برای جلوگیری از خطرات بعدی که این میزان بالای نیتريت دارد از کاشت و پرورش گیاهان خوراکی در این مناطق جلوگیری به عمل آید (۱۸).

در مطالعه Turkdogan علاوه بر ارتباط نیتريت با افزایش سرطان مری، ارتباط نیتريت با افزایش سرطان معده و ارتباط نیتريت با افزایش هر دو نوع سرطان مری و معده نشان داده شد (۱۶) در صورتی که در مطالعه حاضر چنین روابطی یافت نشد. از آن جایی که در مطالعه ذکر شده علاوه بر آب آشامیدنی، نیتريت موجود در مواد غذایی دیگر از قبیل انواع پنیرها و نان‌های محلی نیز مورد سنجش قرار گرفته بود، می‌توان نتیجه گرفت که پژوهشگران به اطلاعات دقیق‌تری از میزان نیتريت و نیتريت دریافتی هر فرد دسترسی داشته و بدین ترتیب امکان یافتن روابط دقیق‌تر برای ایشان وجود داشته، در حالی که در مطالعه حاضر اطلاعات در حد منطقه‌ای بوده و روابط در سطح اکولوژیک (نه در سطح فردی) مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ضمن این که میزان نیتريت و نیتريت آب آشامیدنی و مواد غذایی جزو عوامل محیطی هستند و در مناطق مختلف می‌توانند در تقابل با سایر عوامل زمینه‌ساز، روابط متفاوتی را با میزان بروز سرطان‌های مورد مطالعه نشان دهند.

بر خلاف نتایج قبلی، Barrett و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیده‌اند که بالا رفتن سطح نیتريت هیچ‌گونه رابطه‌ای با افزایش میزان سرطان‌های مری و معده ندارد (۱۹). این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت مناطق مورد مطالعه باشد؛ ضمن این که تفاوت در میزان شیوع در وسعت مناطق مورد بررسی نیز در ایجاد این اختلاف بی‌تأثیر نیستند.

در مورد نیتريت باید گفت که این ترکیب، فرم ناپایداری از ترکیبات ازت‌دار است و اغلب در مواد غذایی و آب به نیتريت یا فرم‌های دیگر ترکیبات ازت

نیترات و نیتريت در مواد غذایی و تأثیر و نوع رابطه این پارامترها در سایر سرطان‌های دستگاه گوارش و حتی سایر دستگاه‌های بدن نیز مطالعاتی صورت گیرد.

### سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از تمامی همکاران مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان و نیز کارکنان سازمان آب و فاضلاب استان که در جمع‌آوری و ویرایش اطلاعات همکاری نمودند اعلام می‌دارند. قابل ذکر است این مقاله از نتایج یک طرح تحقیقاتی به دست آمده که به صورت پایان نامه دانشجویی در دانشگاه گلستان اجرا شده است.

منطقه گلستان نیترات آب آشامیدنی با بروز سرطان مری ارتباط دارد اما این ارتباط در مورد نیتريت دیده نشد. هر چند از نظر نویسندگان مقاله قدیمی بودن استانداردهای موجود در مورد پارامترهای اندازه‌گیری شده در آب می‌تواند از جمله عللی باشد که در این ارتباط مؤثر است.

با توجه به این که مطالعه حاضر در سطح اکولوژیک و فقط در مناطق شهری انجام شد، پیشنهاد می‌گردد مطالعات دیگری چه در سطوح اکولوژیک چه در سطوح فردی با گستره بیشتر (در بر گیرنده شهرها و روستاها و کل منابع آب استان) طراحی و انجام شوند. همچنین پیشنهاد می‌شود بر روی میزان

## Nitrate and Nitrite Level of Drinking Water and the Risk of Upper Gastrointestinal Cancers in Urban Areas of Golestan Province, Northeast of Iran

Semnani Sh., M.D.<sup>1</sup>, Arabali A., M.D.<sup>2</sup>, Keshtkar A.A., Ph.D.<sup>3</sup>, Behnampoor N., M.Sc.<sup>4</sup>, Besharat S., M.D.<sup>2\*</sup>, Roshandel Gh., M.D.<sup>2</sup>

1. Associate Professor of Internal Medicine and Subspecialist in Liver and Gastrointestinal Diseases, Gorgan School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran.
2. General Practitioner, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran.
3. Assistant Professor of Community Medicine, Gorgan School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran.
4. Instructor of Biostatistics, Gorgan Paramedical School, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran.

\* Corresponding author, e-mail: s\_besharat\_gp@yahoo.com

(Received 27 July 2008 Accepted 11 Dec. 2008)

## Abstract

**Background & Aims:** Esophageal and gastric cancers are among prevalent cancers in the world and it is believed that nitrate and nitrite contaminations of drinking water are important factors in increasing the risk of these cancers. This study was designed to determine the correlations between these factors and upper gastrointestinal cancers.

**Methods:** In this ecologic study, mean concentrations of nitrite and nitrate of drinking waters in Golestan urban areas were obtained during 2004-2005. All patients with esophageal and gastric cancers during this period who resided in urban areas were recruited to estimate the incidence rate and Age Standardized Rate (ASR) of these cancers. The province was divided into three regions of low, intermediate and high incidence based on 33% and 66% quartiles of both cancers. Spearman Correlation Coefficient and regression line were used to analyze data.



**Results:** Based on the results, nitrite and nitrate concentration of drinking waters in all three regions were in the standard range. There was a significant positive correlation between nitrate increase and esophageal cancer incidence ( $R=0.624$  و  $P=0.013$ ). There was no correlation between levels of nitrite in drinking water and the risk of esophageal and stomach cancer.

**Conclusions:** It seems that there is an increased risk of esophageal cancer correlated with higher nitrate levels in drinking water. But nitrite level of drinking water has no impact on the esophageal and gastric cancer, from the ecological point of view. Further studies on food resources and drinking water of urban and rural areas are recommended to determine the effects of these factors on the upper gastrointestinal cancers.

**Keywords:** Nitrate, Nitrite, Drinking water, Esophageal cancer, Gastric cancer, Golestan province

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2009; 16(3): 281-290

## References

1. Sun W, Rustgi AK. Esophageal neoplasms. In: Yamada Text Book of Gastroenterology. Vol 1, 4<sup>th</sup> ed., Lippincot Williams & Wilkins, 2003; PP 1238-62.
2. Leung WK, Enders KW, Sung JJY. Tumors of the stomach. In: Yamada Text Book of Gastroenterology. Vol 1, 4<sup>th</sup> ed., Lippincot Williams & Wilkins, 2003; PP 1416-40.
3. Ginsberg GG, Fleischer DE. Esophageal tumors. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver diseases. Vol 1, 7<sup>th</sup> ed., Saunders, 2002; PP 647-74.
4. Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, Nourai 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(1): 14-9.
5. Ward MH, deKok TM, Levallois P, Brender J, Gulis G, Nolan BT, VanDerslice J. Workgroup report: Drinking-water nitrate and health-recent findings and research needs. *Environ Health Perspect* 2005; 113(11): 1607-14.
6. Amirbeigi H. Essentials of purifying and helthiness of water. 1<sup>st</sup> ed., Tehran, Andishe Rafie Publications, 2004; PP15-22.
7. Shariat Panahi M, Essentials of quality and purifying of water and waste water. 5<sup>th</sup> ed., Tehran, Tehran university publications, 1998; PP20-4.
8. Hamon M. Can nitrates lead to indirect toxicity? *Ann Pharm Fr* 2007; 65(5): 347-55.
9. Standard methods for the examination of water and waste water. 20<sup>th</sup> ed., 1998; American public health association, American water works association, American water environment, federation. PP4-2, 4-112, 4-114.
10. L'hironde J, Avery AA, Addiscott T. Dietary nitrate: where is the risk? *Environ Health Perspect* 2006; 114(8): A458-9.
11. Specifications of drinking water. Institute of standards and industrial research of Iran. 4<sup>th</sup> ed., 1997.

12. Zhang XL, Bing Z, Xing Z, Chen ZF, Zhang JZ, Liang SY, et al. Research and control of well water pollution in high esophageal cancer areas. *World J Gastroenterol* 2003; 9(6): 1187-90.
13. Xibib S, Meilan H, Moller H, Evans HS, Dixin D, Wenjie D, Jianbang L. Risk factors for oesophageal cancer in Linzhou, China: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003; 4(2): 119-24.
14. Zhang W, An F, Lin H. A case-control study on the risk factors of esophageal cancer in Jieyang City of Guangdong in China. *Zhonghua Liu Xing Xue Za Zhi* 2001; 22(6): 442-5.
15. Yokokawa Y, Ohta S, Hou J, Zhang XL, Li SS, Ping YM, Nakajima T. Ecological study on the risks of esophageal cancer in Ci-Xian, China: the importance of nutritional status and the use of well water. *Int J Cancer* 1999; 26: 83(5): 620-4.
16. Turkdogan MK, Testereci H, Akman N, Kahraman T, Kara K, Tuncer I, et al. Dietary nitrate and nitrite levels in an endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14(1): 50-3.
17. Sandor J, Kiss I, Farkas O, Ember I. Association between gastric cancer mortality and nitrate content of drinking water: ecological study on small area inequalities. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(5): 443-7.
18. Onyesom I, Okoh PN. Quantitative analysis of nitrate and nitrite contents in vegetables commonly consumed in Delta State, Nigeria. *Br J Nutr* 2006; 96(5): 902-5.
19. Barrett JH, Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Forman D. Nitrate in drinking water and the incidence of gastric, esophageal, and brain cancer in Yorkshire, England. *Cancer Causes Control* 1998; 9(2): 153-9.
20. Manassaram DM, Backer LC, Moll DM. A review of nitrates in drinking water: maternal exposure and adverse reproductive and developmental outcomes. *Cien Saude Colet* 2007; 12(1): 153-63.
21. Ruckart PZ, Henderson AK, Black ML, Flanders WD. Are nitrate levels in groundwater stable over time? *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2008; 18(2): 129-33.