



สารไนโตรซามีนที่พบในอาหารและการประกอบอาชีพ

Nitrosamines in Food and Occupation

ดร.ปัทมา เสนทอง (Dr.Pattama Senthong)^{1*} ภคินี ปิยะพันธ์ (Pakinee Piyapun)**

บทคัดย่อ

สารไนโตรซามีนจัดเป็นสารก่อมะเร็งที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างไนโตรเจนออกไซด์ (NO_x) กับเอมีนทุติยภูมิ ที่พบทั่วไปในอาหาร เครื่องดื่มและสารเคมีต่างๆ ที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการผิดปกติของดีเอ็นเอที่ตรวจพบในรูปของ DNA adducts และก่อให้เกิดโรคมะเร็งได้หลายชนิด การเกิดสารไนโตรซามีนที่มีสาเหตุมาจากการบริโภคอาหารและเครื่องดื่มที่มีการถนอมอาหารโดยการรมควันหรือการหมักดอง ผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์ ปลาและผัก การบริโภคผักที่มีไนเตรตสูง รวมถึงอาหารจำพวกแป้ง ย่าง โดยอาหารเหล่านี้ตรวจพบสารไนโตรซามีนชนิด NDMA, NPYR, NPIP, NDEA, NDBA, NPRO, NTCA, NMOR และ NTHZ ตรวจพบ DNA adducts คือ O^6 -PrG, O^6 -MeG and O^6 -BuG ในชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร อีกหนึ่งปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดสารไนโตรซามีน คือ สารเคมีจากการประกอบอาชีพในโรงงานอุตสาหกรรม เช่น อุตสาหกรรมฟอกหนัง ยางพารา เหล็ก เคมี หลอมโลหะ และแปรรูปสัตว์น้ำ โรงงานอุตสาหกรรมยาง ในขั้นตอนวัลคาไนซิงการใช้สารเร่งให้ยางคงรูป ซึ่งพบว่าสารเคมีเหล่านี้ก่อให้เกิดสารไนโตรซามีนในบรรยากาศการทำงาน ในกลุ่มคนงานที่สัมผัสสารไนโตรซามีน มีระดับความเข้มข้นของ 7-MeG 0.1-133.2 ดีเอ็นเอที่ผิดปกติ/ 10^7 นิวคลีโอไทด์และ O^6 -MeG 0-12.7 ดีเอ็นเอที่ผิดปกติ/ 10^7 นิวคลีโอไทด์ คนงานที่ทำงานในขั้นตอนการวัลคาไนซิงยาง มีอาการเลือดกำเดาไหล เสียงแหบ ไอแห้ง คลื่นไส้และปวดศีรษะ

ABSTRACT

Nitrosamine compounds are carcinogens synthesized from oxides of nitrogen and secondary amines. These compounds are presence in foods, beverages and chemicals in the workplace. Many nitrosamines act as alkylating agents and give rise to alkyl adducts in DNA that cause a several types of cancer. Nitrosamines have been found in a wide variety of food and beverages during preservation which include smoked or fermented preserved meat, fish and vegetable. Nitrosamines also formed in high nitrate vegetable and grilled food. These foods are detected NDMA, NPYR, NPIP, NDEA, NDBA, NPRO, NTCA, NMOR and NTHZ. O^6 -PrG, O^6 -MeG and O^6 -BuG were the DNA adducts most frequently detected in tumor tissue in gastric cancer patients. High risk occupational nitrosamines include the leather tanning, rubber industry, metal industry, chemical industry, foundry and fish processing industries. Nitrosamines in the rubber industry are formed due to the extensive use of accelerators agent in vulcanization process. The contribution of occupational exposures to alkyl DNA adducts had detectable concentrations of 7-MeG and O^6 -MeG in workers exposed to nitrosamines ranged from 0.1-133.2 adducts/ 10^7 nucleotides and 0-12.7 adducts/ 10^7 nucleotides, respectively. Furthermore, rubber workers had an increased risk of nosebleeds, hoarseness, cough, nausea and headache.

คำสำคัญ: อาหาร อาชีพ ไนโตรซามีน

Keywords: Food, Occupation, Nitrosamine

¹Correspondent author: pattama.s@psu.ac.th

* อาจารย์ สาขาวิชาเทคโนโลยีการจัดการอุตสาหกรรม คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตสุราษฎร์ธานี

* นักศึกษา หลักสูตรอาชีวอนามัยและความปลอดภัย สาขาวิชาเทคโนโลยีการจัดการอุตสาหกรรม คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตสุราษฎร์ธานี

บทนำ

ในปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับ 1 ของประชากรไทย [1] ซึ่งโรคมะเร็ง คือ ภาวะความผิดปกติของร่างกายที่เกิดจากความผิดปกติของดีเอ็นเอ (DNA) หรือสารพันธุกรรมที่อยู่ภายในเซลล์ภายในร่างกาย แล้วส่งผลทำให้เซลล์ส่วนนั้นมีการทำงานที่ผิดปกติทางด้านการเจริญเติบโตและด้านการแบ่งตัวของเซลล์ มีการเพิ่มจำนวนอย่างควบคุมไม่ได้อย่างรวดเร็วและมีจำนวนมากกว่าปกติและอาจถึงขั้นลุกลามและแพร่กระจายไปทั่วทั้งร่างกายได้ ดังนั้นจึงอาจส่งผลทำให้เกิดก้อนเนื้อที่โตขึ้นมาอย่างผิดปกติ ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยพบว่าปัจจัยหลายประการที่ก่อให้เกิดความผิดปกติของดีเอ็นเอ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเบสที่อยู่ภายในสายของดีเอ็นเอเป็นปัจจัยที่สำคัญประการหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งซึ่งมีสาเหตุมาจากสารเคมีต่างๆ (alkylating agents) ได้แก่ อนุมูลอิสระ (free radical) อาหารที่รับประทาน แสงอัลตราไวโอเลต (รังสียูวี) ยาที่ใช้รักษามะเร็งบางชนิดและสารเคมีที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมจากการประกอบอาชีพ โดยที่สารเคมีเหล่านี้ทำให้เกิดปฏิกิริยา alkylation คือ การเติมหมู่อัลคิลเข้าที่อะตอมของออกซิเจนและไนโตรเจนของเบส 4 ชนิด คือ adenine, guanine, cytosine, thymine ในสายดีเอ็นเอหรือจับกับเบสบนสายดีเอ็นเอด้วยพันธะโควาเลนต์ ทำให้เบสมีโครงสร้างที่เปลี่ยนไปและก่อให้เกิดการผิดปกติของดีเอ็นเอที่เรียกว่า DNA adducts [2] ซึ่งมีทั้งหมด 11 แบบ (ภาพที่ 1) โดยแบ่งเป็น

1. ความผิดปกติที่อะตอมออกซิเจน มี 4 แบบ คือ

1.1 O^2 -alkylcytosine (O^2 -alkC)

1.2 O^6 -alkylguanine (O^6 -alkG)

1.3 O^2 -alkylthymine (O^2 -alkT)

1.4 O^4 -alkylthymine (O^4 -alkT)

2. ความผิดปกติที่อะตอมไนโตรเจน มี 7 แบบ คือ

2.1 1-methyladenine (1-alkA)

2.2 3-alkyladenine (3-alkA)

2.3 7-alkyladenine (7-alkA)

2.4 3-alkylcytosine (3-alkC)

2.5 3-alkylguanine (3-alkG)

2.6 7-alkylguanine (7-alkG)

2.7 3-alkylthymine (3-alkT)

Alkylating agents ที่สำคัญ คือ สารไนโตรซามีน ซึ่งการเกิดไนโตรซามีนโดยทั่วไปเกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างไนโตรเจนออกไซด์ (NO_x) กับเอมีนทุติยภูมิ มนุษย์ได้รับสารไนโตรซามีนทั้งจากปัจจัยภายนอกในร่างกาย ซึ่งคิดเป็น 2 ใน 3 ของสาเหตุในการเกิดโรคมะเร็งโดยมีส่วนสัมพันธ์กับการบริโภคอาหารและการประกอบอาชีพ นอกจากนี้สารไนโตรซามีนยังสามารถเกิดขึ้นได้เองภายในร่างกายโดยมีแบคทีเรียในลำไส้เป็นตัวกลางที่ทำให้เกิดสารดังกล่าว ซึ่งคิดเป็น 1/3 ของสาเหตุในการเกิดโรคมะเร็ง [4-5] โดยสถาบันวิจัยมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer, IARC) [6] ได้แบ่งสารไนโตรซามีนออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 (2A): NDMA และ NDEA จัดอยู่ในกลุ่มมีความเป็นไปได้สูงในการก่อให้เกิดมะเร็งในมนุษย์ (Probably carcinogenic to humans)

กลุ่มที่ 2 (2B): NDPA, NPIP, NPYR และ NMOR อยู่ในกลุ่มมีความเป็นไปได้ในการก่อให้เกิดมะเร็งในมนุษย์ (Possibly carcinogenic to humans)

กลุ่มที่ 3: NDPhA อยู่ในกลุ่มที่ไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าก่อมะเร็งในมนุษย์ (Not classifiable as to its carcinogenicity to humans)

สารไนโตรซามีนเกิดจากสารประกอบเอ็น-ไนโตรโซที่มีอยู่ทั่วไปในสิ่งแวดล้อมทั้งในอากาศ น้ำ ดิน อาหารและผลิตภัณฑ์ต่างๆ ซึ่งอาหารเป็นแหล่งสำคัญที่พบสารไนโตรซามีนและในปัจจุบันผู้บริโภคนิยมบริโภคอาหาร



ประเภท ปิ้ง ย่าง อาหารหมักดอง ซึ่งในอาหารเหล่านี้มีการใส่วัตถุกันเสียจำพวกดินประสีหรือเกลือไนเตรทเกลือไนไตรท์ลงไปในการรักษาอาหารให้มีสี กลิ่น รส สดใหม่ น่าบริโภค แต่มีการใส่ในปริมาณที่มากเกินไปโดยไม่คำนึงถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับผู้บริโภค

ความเสี่ยงที่พบในอาหาร

มีการตรวจพบสารไนโตรซามีนหลายชนิดทั้งในอาหารและเครื่องดื่มนับแต่ที่พบเป็นส่วนใหญ่มี 9 ชนิด คือ NDMA, NPYR, NPIP, NDEA, NDBA, NPRO, NTCA, NMOR และ NTHZ (ตารางที่ 1) ซึ่งการเกิดสารไนโตรซามีนในอาหารและเครื่องดื่มเกิดจากหลายสาเหตุด้วยกัน คือ

1. การถนอมอาหารโดยการรมควัน การเติมเกลือ หรือการหมักดองผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์ ปลาและผัก นอกจากนี้การเติมสารบางชนิดลงไปในการถนอมอาหาร เช่น การเติมไนเตรทหรือไนไตรท์ลงไปเพื่อวัตถุประสงค์ในการเป็นองค์ประกอบ จะทำให้เกิดการสร้างสารไนโตรซามีนขึ้น [9] โดยอาศัยปฏิกิริยา *N*-nitrosation และนอกจากนี้แบคทีเรียในลำไส้ยังเป็นตัวกลางที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาดังกล่าว [10]

การเติมสารไนเตรทหรือไนไตรท์ในอาหาร ซึ่งส่วนใหญ่จะนิยมใส่ในผลิตภัณฑ์จากเนื้อสัตว์ เช่น ปลาเค็ม ไส้กรอก เบคอน เพื่อให้เนื้อสัตว์มีสีแดงสดอยู่เสมอ และยังสามารถช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Clostridium botulinum* โดยจะทำลายสปอร์ของแบคทีเรียดังกล่าวซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มแบคทีเรียก่อโรคในอาหารจะก่อให้เกิดสารไนโตรซามีนที่มีชื่อว่า NDMA ซึ่งมีศักยภาพที่จะก่อให้เกิดการผิดปกติที่ดีเอ็นเอ [11] และจากผลการทดลอง พบว่า การบริโภคเนื้อแดงเป็นประจำจะเสี่ยงในการเกิดความเสี่ยงที่ดีเอ็นเอและพัฒนาเป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ เนื่องจากการเกิดปฏิกิริยา *N*-nitrosation เพิ่มขึ้นที่อวัยวะดังกล่าว โดยมีการตรวจพบความผิดปกติของดีเอ็นเอชนิด *O*⁶-MeG (*O*⁶-Methylguanine) และ *O*⁶-CMG (*O*⁶-Carboxymethylguanine) ที่ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก [12-13]

สำหรับเครื่องดื่มนับ เบียร์ ในขั้นตอนการสกัดขั้วมอลต์ด้วยความร้อนทำให้เกิดก๊าซไนโตรเจนออกไซด์ในอากาศซึ่งจะทำปฏิกิริยากับเอมีนที่มีอยู่ในขั้วมอลต์และก่อให้เกิดสารไนโตรซามีนชนิด NDMA [14]

2. ผักบางชนิดมีปริมาณสารไนเตรทสูง เช่น ถั่วลิสงแดง ซึ่งสารไนเตรทในผักเกิดจากการที่แบคทีเรียประเภท ดีไนตริไฟด์ (denitrifying bacteria) ได้แก่ *Pseudomonas* เปลี่ยนไนไตรท์ให้เป็นไนเตรท จากนั้นสารไนเตรทจะทำปฏิกิริยากับสารประกอบอะมิโนกลายเป็นไนโตรซามีน [15]

3. อาหารโดยเฉพาะอาหารที่มีเอมีนเป็นองค์ประกอบในปริมาณสูงที่ถูกทำให้สุกโดยให้ความร้อนโดยตรงบนอาหาร เช่น การย่าง การปิ้ง เมื่ออาหารโดนความร้อนจะทำให้ไนโตรเจนในอากาศเกิดการแตกตัวแล้วทำปฏิกิริยากับออกซิเจนในอากาศเกิดเป็นไนโตรเจนออกไซด์ และทำปฏิกิริยากับเอมีนที่มีอยู่ในอาหารจะก่อให้เกิดสารไนโตรซามีนขึ้น นอกจากนี้การเผาไหม้ที่ไม่สมบูรณ์ของสารอินทรีย์ เช่น ไขมันที่อยู่ในเนื้อสัตว์ น้ำมัน และไฮโดรคาร์บอน ทำให้อาหารไหม้เกรียมจะก่อให้เกิดสาร PAH (Polycyclic aromatic hydrocarbon) และ HCAs (Heterocyclic amines) ซึ่งเป็นสารก่อการกลายพันธุ์และสารก่อมะเร็ง [16]

จากงานวิจัยที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการรับสารไนโตรซามีนจากอาหารและเครื่องดื่มกับการทำให้เกิดการผิดปกติของดีเอ็นเอที่ตรวจพบในรูปของ DNA adducts โดยการตัดชิ้นเนื้อจากผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 24 คน จากเมืองฟลอเรนซ์ ประเทศอิตาลี ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีการรับประทาน ปลาแฮริง เบคอน หน่อไม้ฝรั่ง แชนดวีช แฮม ชีส เบียร์และนมเป็นประจำ โดยอาหารเหล่านี้มีปริมาณสารไนโตรซามีนชนิด NDMA เรียงลำดับจากมากไปหาน้อย ดังนี้ 0.38, 0.37, 0.28, 0.25, 0.12, 0.06, 0.04, 0.04 และ 0.02 fmol/μg DNA เมื่อนำชิ้นเนื้อ

ของผู้ป่วยมาสดักดีเอ็นเอ พบว่าผู้ป่วยมี DNA adducts 3 ชนิด คือ O^6 -MeG (O^6 -Methylguanine) ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 5 คน มีปริมาณสูงที่สุด คือ 6.23 fmol/ μ g DNA (ค่าเฉลี่ย 0.44 fmol/ μ g DNA) รองลงมา คือ O^6 -PrG (O^6 -Propylguanine) พบในผู้ป่วยจำนวน 1 คน ปริมาณ 0.15 fmol/ μ g DNA ซึ่ง DNA adducts ทั้ง 2 ชนิดจะพบมากที่สุดในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง และ O^6 -BuG (O^6 -Butylguanine) มีปริมาณน้อยที่สุด คือ 0.09 fmol/ μ g DNA พบในผู้ป่วยจำนวน 2 คน และพบว่าปริมาณสารไนโตรซามีนชนิด NDMA ที่ผู้ป่วยได้รับจากอาหารและเครื่องเค็มมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดปฏิกิริยาของดีเอ็นเอที่ตรวจพบในรูปของ DNA adducts นั่นคือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่รับประทานอาหารและเครื่องเค็มที่มีสารไนโตรซามีนชนิด NDMA ปริมาณมากจะตรวจพบดีเอ็นเอที่ผิดปกติในรูปของ DNA adducts เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าผู้หญิงที่เป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหารมีความผิดปกติของดีเอ็นเอมากกว่าผู้ชายแต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับความผิดปกติของดีเอ็นเอ [7]

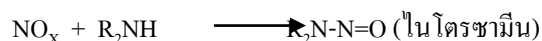
นอกจากจะพบสารไนโตรซามีนในอาหารและเครื่องเค็มแล้วยังสามารถพบสารไนโตรซามีนได้จากการประกอบอาชีพ โดยเฉพาะการทำงานในโรงงานอุตสาหกรรมซึ่งมีการใช้สารเคมีเป็นวัตถุดิบในการผลิตซึ่งสารเคมีเหล่านี้เมื่อทำปฏิกิริยากับไนโตรเจนออกไซด์จะก่อให้เกิดสารไนโตรซามีน

ความเสี่ยงที่พบจากการประกอบอาชีพ

จากรายงานการศึกษาวิจัยในโรงงานอุตสาหกรรมฟอกหนัง ยางพารา เหล็ก เคมี หลอมโลหะ และแปรรูปสัตว์น้ำมีการตรวจพบสารไนโตรซามีนที่ปริมาณความเข้มข้นสูงในบรรยากาศการทำงาน (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบการสัมผัสสารไนโตรซามีนที่ตัวคนงานเช่นกัน สารไนโตรซามีนที่พบเป็นส่วนใหญ่ในอุตสาหกรรมยางพารามี 7 ชนิด คือ NDMA, NPYR, NPIP, NDEA, NMOR, NDPhA และ NDpA (ตารางที่ 3)

กระบวนการผลิตยางในโรงงานอุตสาหกรรมยางโดยทั่วไปมีหลายขั้นตอนและในขั้นตอนการวัลคาไนซ์มีการใช้สารเร่งให้ยางคงรูป (accelerators) ซึ่งพบว่าสารเคมีเหล่านี้ก่อให้เกิดปริมาณความเข้มข้นของสารไนโตรซามีนในบรรยากาศการทำงานสูงสุด [18] สารเร่งให้ยางคงรูปมีหลายกลุ่ม เช่น thiazoles, thiurams, dithiocarbamates, guanidine เป็นต้น (ตารางที่ 4) ตัวอย่างสารเคมีที่ใช้ในกระบวนการนี้ที่ก่อให้เกิดสารไนโตรซามีน คือ tetramethylthiuram disulphide (TMTD), zinc-diethyldithiocarbamate (ZDEC) และ morpholinomercaptobenzothiazole (MBS) [19] ซึ่งสารเคมีดังกล่าวนี้ก่อให้เกิด NDMA และ NMOR ในบรรยากาศการทำงาน อีกทั้งยังตรวจพบ NDMA และ NMOR ที่คนงาน และนอกจากนี้ยังตรวจพบสารไนโตรซามีนชนิดอื่น เช่น NDEA, NDPA, NPIP และ NPYR อีกด้วย

การเกิดไนโตรซามีนในอุตสาหกรรมยาง แหล่งที่มาที่สำคัญของเอมีนทุติยภูมิ คือ สารเร่งให้ยางคงรูป (accelerators) ในขั้นตอนวัลคาไนซ์ และแหล่งที่มาของไนโตรเจนออกไซด์ในอุตสาหกรรมยาง คือ อ่างเกลือเหลวที่ใช้ในขั้นตอนการวัลคาไนซ์ยาง (salt bath vulcanization) โดยเกลือเหลวนี้นี้เป็นของผสมระหว่างอัลคาไลไฮดรอกไซด์และไนไตรท์ ซึ่งเป็นแหล่งของไนโตรเจนออกไซด์ [20]



หน่วยงานด้านอาชีวอนามัยและความปลอดภัยในการทำงาน อาทิเช่น Occupational Safety and Health Administration (OSHA), National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) และ American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) ได้กำหนดให้ NDMA เป็นสารก่อมะเร็งที่เกิดเนื่องจากการทำงาน

(Personal pump) ที่มีอัตราการไหลของอากาศ 0.2-2 ลิตร/นาที สกัดสารไนโตรซามีนจากหลอดเก็บตัวอย่างอากาศโดยใช้ ตัวทำละลายผสม 75% dichloromethane และ 25% methanol จากนั้นวิเคราะห์สารไนโตรซามีนโดยใช้ Gas chromatography – Thermal energy analyser (GC-TEA) (ตารางที่ 5) ส่วนการวิเคราะห์หาสารไนโตรซามีนในอาหารทำได้โดยนำอาหารมาบดให้เป็นเนื้อเดียวกัน (homogenization) และสกัดด้วยตัวทำละลาย (solvent extraction) จากนั้นวิเคราะห์สารไนโตรซามีนโดยใช้ GC-TEA เช่นเดียวกับการวิเคราะห์สารไนโตรซามีนทางอากาศ ซึ่งการวิเคราะห์ด้วย GC-TEA มีความเฉพาะเจาะจงกับสารไนโตรซามีน

สรุป

แม้ในปัจจุบันการหลีกเลี่ยงการสัมผัสสารที่ก่อให้เกิดสารไนโตรซามีนจะทำได้ยาก แต่หากผู้บริโภครู้วิธีการป้องกันหรือลดปริมาณการบริโภคอาหาร โดยเฉพาะอาหารที่ใช้สารเคมีในการถนอมอาหาร การบริโภคผักที่มีไนเตรทสูง การบริโภคอาหารประเภทปิ้งย่างให้น้อยลงก็จะสามารถช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งได้ทางหนึ่ง นอกจากนี้ นายจ้างและผู้รับผิดชอบด้านความปลอดภัยในการทำงานในโรงงานอุตสาหกรรม ต้องมีการดำเนินการให้สอดคล้องกับมาตรฐานความปลอดภัยในการทำงาน เพื่อให้คนงานมีสุขภาพอนามัยที่ดีและมีความปลอดภัยในการทำงาน ทำให้เกิดภาพลักษณ์ที่ดีต่อสายตาประชาคมโลกและไม่เป็นเงื่อนไขในการกีดกันทางการค้า

คำย่อ

NDBA	<i>N</i> -nitrosodibutylamine	NDEA	<i>N</i> -nitrosodiethylamine
NDELA	<i>N</i> -nitrosodiethanolamine	NDiPA	<i>N</i> -nitrosodi- <i>n</i> -propylamine
NDMA	<i>N</i> -nitrosodimethylamine	NDPA	<i>N</i> -nitrosodipropylamine
NDPhA	<i>N</i> -nitrosodiphenylamine	NMEA	<i>N</i> -nitrosomethylethylamine
NMOR	<i>N</i> -nitrosomorpholine	NPIP	<i>N</i> -nitrosopiperidine
NPRO	<i>N</i> -nitrosoproline	NPYR	<i>N</i> -nitrosopyrrolidine
NTCA	<i>N</i> -nitrosothiazolidine-4-carboxylic acid	NTHZ	<i>N</i> -nitrosothiazolidine

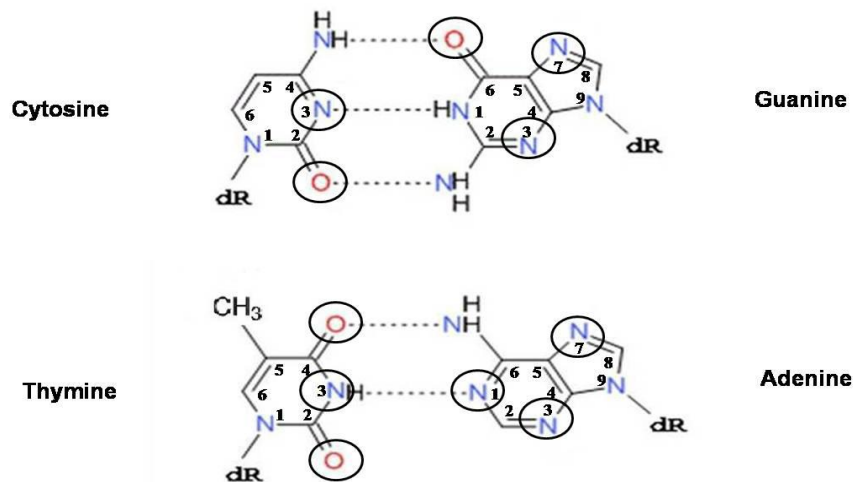
เอกสารอ้างอิง

1. National Cancer Institute. National cancer control programmes. Thai Cancer Journal. 2013; 33 (1): 1-3. Thai.
2. Mitra S, Kaina B. Regulation of repair of alkylation damage in mammalian genomes. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 1993; 44: 109-142.
3. Margison G, Santibáñez-Koref M. *O*⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase: role in carcinogenesis and chemotherapy. Bioessays. 2002; 24(3): 255-266.
4. Kaina B, Christmann M, Naumann S, Roos W. MGMT: Key node in the battle against genotoxicity, carcinogenicity and apoptosis induced by alkylating agents. DNA repair. 2007; 6(8): 1079-1099.
5. Povey A, Badawi A, Cooper D, Hall N, Harrison K, Jackson P, *et al*. DNA Alkylation and Repair in the Large Bowel: Animal and Human Studies. J Nutr. 2002; 132(11): 3518S-3521S.



6. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic risk of chemicals to humans. 1978; 17.
7. Palli D, Saieva C, Coppi C, Giudice G, Magagnotti C, Nesi G, *et al.* *O*⁶-alkylguanines, Dietary *N*-nitroso compounds, and their precursors in gastric cancer. *Nutr Cancer*. 2001; 39 (1): 42-49.
8. Stuff J, Goh E, Barrera S, Bondy M, Forman M. Construction of an N-nitroso database for assessing dietary intake. *J Food Comp Anal*. 2009; 22(1): S42-S47.
9. Song P, Wu L, Guan W. Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Nutrients*. 2015; 7: 9872-9895.
10. Bingham S, Hughes R, Cross A. Effect of white versus red meat on endogenous *N*-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response. *J. Nutr*. 2002; 132 (11): 3522s-3525s.
11. Jakszyn P, Agudo A, Berenguer A, Ibáñez R, Amiano P, Pera G, *et al.* Intake and food sources of nitrites and N-nitrosodimethylamine in Spain. *Public Health Nutr*. 2006; 9(6): 785-791.
12. Povey A, Hall C, Badawi A, Cooper D, O' Connor P. Elevated level of the pro-carcinogenic adduct, *O*⁶-methylguanine, in normal DNA from the cancer prone regions of the large bowel. *Gut*. 2000; 47(3): 362-365.
13. Lewin M, Bailey N, Bandaletova T, Bowman R, Cross A, Pollock J, *et al.* Red meat enhances the colonic formation of the DNA adduct *O*⁶-carboxymethyl guanine: Implications for Colorectal cancer risk. *Cancer Res*. 2006; 66(3): 1859-1865.
14. Griesenbeck J, Brender J, Sharkey J, Steck M, Huber J, Rene A, *et al.* Maternal characteristics associated with the dietary intake of nitrates, nitrites, and nitrosamines in women of child-bearing age: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2010; 9(10): 1-17.
15. Hughes R, Rowland I. Metabolic activities of the gut microflora in relation to cancer. *Microb Ecol Health Dis*. 2000; 2: 179-185.
16. Jakszyn P, Agudo A, Ibáñez R, Garcia-Closas R, Pera G, Amiano P, *et al.* Development of a food database of nitrosamines, heterocyclic amines, and polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Nutr*. 2004; 134(8): 2011-2014.
17. Bartsch H, Montesano R. Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis*. 1984; 5: 1381-1393.
18. Straif K, Weiland S, Bungers M, Holthenrich D, Taeger D, Yi S, *et al.* Exposure to high concentrations of nitrosamines and cancer mortality among a cohort of rubber workers. *Occup Environ Med*. 2000; 57: 180-187.
19. Abhitha K, Kurian T. Safe vulcanisation system for heat resistant natural rubber products for engineering Applications. *AJER*. 2013; 3: 8-13.
20. De Vocht F, Burstyn I, Straif K, Vermeulen R, Jakobsson K, Nichols L, *et al.* Occupational exposure to NDMA and NMor in the European rubber industry. *J Environ Monit*. 2007; 9: 253-259.
21. NIOSH. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. [94-116]. 1997.
22. Technische Regeln für Gefahrstoffe. Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz- MAK-und TRK-Werte (TGRS 900). *Bundesarbeitsblatt*. 1994; 6: 34-53
23. Reh B, Debord D, Butler M, Reid T, Mueller C, Fajen J. *O*⁶-methylguanine DNA adducts associated with occupational nitrosamine exposure. *Carcinogenesis*. 2000; 21: 29-33.

24. Iavicoli I, Carelli G. Evaluation of occupational exposure to *N*-Nitrosamines in a rubber-manufacturing industry. *J Occup Environ Med.* 2006; 48(2): 195-198.
25. Jönsson L, Lindh C, Bergendorf U, Axmon A, Littorin M, Jönsson B. N-nitrosamines in the southern Swedish rubber industries – exposure, health effects, and immunologic markers. *Scand J Work Environ Health.* 2009; 35(3): 203-211.
26. Fajen J, Carson G, Rounbehler D, Fan T, Vita R, Goff U, *et al.* N-Nitrosamines in the rubber and tire industry. *Science.* 1979; 205: 1262-1264.
27. Rounbehler D, Reisch J, Fine H. Nitrosamines in new motor-cars. *Fd Cosmet Toxicol.* 1980; 18(2): 147-151.
28. Oury B, Limasset J, Protois J. Assessment of exposure to carcinogenic N-nitrosamines in the rubber industry. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997; 70(4): 261-271.
29. Monarca S, Feretti D, Zanardini A, Moretti M, Villarini M, Spiegelhalder B, *et al.* Monitoring airborne genotoxicants in the rubber industry using genotoxicity tests and chemical analyses. *Mut Res-Gte.* 2001; 490(2): 159-169.
30. Chris K, Harpur H, Boxton D. Survey of occupational exposure to nitrosamines. *Atmos Environ.* 2010; 75: 1150-1155.



ภาพที่ 1 แสดงตำแหน่งที่มีการเติมหมู่อัลคิลเข้าที่หมู่อะมิโนหรือคีโตของเบสโดยที่หมายเลขในวงแหวนแสดงตำแหน่งของอะตอมในเบสของสายดีเอ็นเอ วงกลมแสดงตำแหน่งของออกซิเจนและไนโตรเจนที่มีการเติมหมู่อัลคิลที่มา: [3]



ตารางที่ 1 สารไนโตรซามีนที่พบในอาหารและเครื่องดื่มน้ำ [7-8]

อาหารและเครื่องดื่ม	ชนิดของสารไนโตรซามีน	ความเข้มข้น (µg/100g)
1. ผลิตภัณฑ์จากเนื้อ:		
1.1 เบคอน	NDMA, NPYR, NPIP, NDEA, NDBA, NPRO, NTCA	0.049-142.74
1.2 แฮม	NDMA, NPYR, NPIP, NDEA, NDBA, NPRO, NTCA	0.004-46.130
1.3 ไส้กรอก	NDMA, NPYR, NPIP, NDEA, NMOR, NPRO, NTCA	0.001-11.896
1.4 Hotdog	NDMA, NTCA, NTHZ	0.372-8.950
1.5 Salami	NDMA	0.05
1.6 Mortadella	NDMA	0.25
2. ผลิตภัณฑ์จากปลา:		
2.1 ปลาทอด	NDMA, NPYR, NDEA, NDBA, NPRO, NTCA, NTHZ	0.003-4.660
2.2 ปลารมควัน	NDMA	2.59
2.3 ปลาเค็ม	NDMA, NDEA, NPYR, NPIP	0.380-0.515
2.4 ปลาแอนโชวี	NDMA	0.3
2.5 ปลาทูน่า	NDMA	0.28
2.6 ปลาเฮริง	NDMA	0.38
3. ผลิตภัณฑ์จากนม		
3.1 นมสด	NDMA, NPYR, NPIP	0.003-0.014
3.2 มาการีน	NDMA, NMOR	0.026-0.049
3.3 เนย	NDMA, NMOR	0.026-0.049
3.4 ชีส	NDMA, NPYR, NPIP, NDEA, NTCA	0.004-1.500
3.5 โยเกิร์ต	NDMA	0.02
4. ผลิตภัณฑ์จากผัก		
4.1 ถั่ว	NPYR, NPRO	0.025-0.300
4.2 มันฝรั่งทอด	NDMA, NPYR	0.024-0.041
4.3 ถั่วผัด	NDMA	0.033
4.4 ผักดอง	NDMA, NPYR, NPIP, NDEA, NPRO, NTCA	0.079-2.095
5. เครื่องดื่ม		
5.1 เบียร์	NDMA	0.04-0.202
5.2 ไวน์ขาว	NDMA, NPYR	0.025-0.109

ตารางที่ 2 การสัมผัสสารไนโตรซามีนจากการประกอบอาชีพ [17]

อุตสาหกรรม (ไมโครกรัม/วัน/คน)	ชนิดของสารไนโตรซามีน	ความเข้มข้น ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	การสัมผัสสาร
ฟอกหนัง	NDMA, NMOR	0.05-47	20-180
ยางพารา	NMOR, NDMA, NDPhA, NPYR	0.01-1230	15-150
เหล็ก	NDELA	1.3-6	>50
เคมี			
- เชื้อเพลิง	NDMA	-	10-50
- สีข้อม	NDMA, NDEA	0.03-0.1	<5
หลอมโลหะ	NDMA, NDEA	0.024-1.4	>5
แปรรูปสัตว์น้ำ	NDMA	0.01-0.06	<5

ตารางที่ 3 สารไนโตรซามีนที่ตรวจพบในโรงงานอุตสาหกรรมยางพารา

สารไนโตรซามีน	สูตรโครงสร้าง	สูตรเคมี	น้ำหนักโมเลกุล	สารก่อมะเร็ง
<i>N</i> -nitrosodimethylamine	$\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$	$(\text{CH}_3)_2\text{-N-N=O}$	74	2A
<i>N</i> -nitrosodiethylamine	$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	$(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{-N-N=O}$	102	2A
<i>N</i> -nitrosodi-n-propylamine	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	$(\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{-N-N=O}$	130	2B
<i>N</i> -nitrosopiperidine	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	$\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{)(CH}_2\text{-CH}_2\text{)-N-N=O}$	114	2B
<i>N</i> -nitrosopyrrolidine	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$	$(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{)(CH}_2\text{-CH}_2\text{)-N-N=O}$	100	2B
<i>N</i> -nitrosomorpholine	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$	$\text{O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{)(CH}_2\text{-CH}_2\text{)-N-N=O}$	116	2B
<i>N</i> -nitrosodiphenylamine	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	$\text{Ph}_2\text{-N-N=O}$	198	3

ตารางที่ 4 สารเร่งให้ยางคงรูป (accelerators) ที่มีการใช้ในโรงงานอุตสาหกรรมยางพารา

ชนิดของสารเร่งให้ยางคงรูป	ตัวอย่างสารเคมี
Thiazoles	Morpholinomercaptobenzothiazole (MBS) 2-mercaptobenzothiazole
Thiurams	Tetramethylthiuram disulphide (TMTD) Tetramethylthiuram monosulphide
Dithiocarbamates	Zinc-diethyldithiocarbamate (ZDEC)
Guanidines	1,3-Diphenylguanidine

ตารางที่ 5 วิธีการเก็บตัวอย่างอากาศและวิเคราะห์สารไนโตรซามีนจากงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ประเทศ	ชนิดหลอดเก็บ ตัวอย่างอากาศ	อัตราการไหลของ อากาศ (L/min)	วิธีการสกัดสาร	วิธีการวิเคราะห์	ชนิดของไนโตรซามีน	อ้างอิง
อิตาลี	Thermosorb/N TM tube	0.5	75% dichloromethane 25% methanol	GC-TEA	NDMA, NDEA, NMOR, NPIP, NPYR, NDPA, NDBA, NDiPA	[24]
สวีเดน	Thermosorb/N TM tube	1.5	methanol	LC/MS	NDMA, NDEA, NDBA, NMOR, NPIP, NPYR	[25]
สหรัฐอเมริกา	glass impinger	1-2	dichloromethane	GC-TEA	NMOR, NDMA, NDPhA	[26]
สหรัฐอเมริกา	Thermosorb/N TM tube	2-3	-	GC-TEA	NMOR, NDMA, NDEA	[27]
ฝรั่งเศส	Thermosorb/N TM tube	1.5	75% dichloromethane 25% methanol	GC-TEA	NDMA, NDEA, NMOR, NDBA, NPIP	[28]
อิตาลี	Thermosorb/N TM tube	1.5	80% dichloromethane 20% methanol	GC-TEA	NDMA, NMOR	[29]
อังกฤษ	Thermosorb/N TM tube	1	-	GC/MS	NDMA, NMOR, NDBA	[30]

