

تحلیلی بر جایگاه آفت‌کش‌های ثبت‌شده در ایران به لحاظ مخاطرات سرطان‌زایی

احمد حیدری*

موسسه تحقیقات گیاه‌پزشکی کشور، بخش تحقیقات آفت‌کش‌ها، تهران، ایران

چکیده

در ایران مانند بسیاری از کشورهای جهان مصرف آفت‌کش‌ها به عنوان یکی از روش‌های اصلی کنترل آفات مطرح است. اما علی‌رغم مزایای مترتب بر کاربرد این نهاده در افزایش تولیدات گیاهی، استفاده بی‌رویه و ناآگاهانه از آن می‌تواند منشأ مشکلات عدیده بهداشتی و زیست محیطی شود. آفت‌کش‌ها در بین منابع کشاورزی به عنوان یکی از عوامل شناخته شده و یا مشکوک به ایجاد سرطان و یا اختلالات هورمونی در انسان محسوب می‌شوند، بنابراین در برنامه‌های ارزیابی مخاطرات عوامل سرطان‌زا به عنوان یک عامل مهم مورد توجه قرار گرفته‌اند. در کشورها و مجامع بین‌المللی روش‌های مختلفی برای طبقه‌بندی عوامل سرطان‌زا وجود دارد که در این مطالعه سعی شده با توجه به لیست آفت‌کش‌های ثبت‌شده در ایران، وضعیت آفت‌کش‌ها به لحاظ پتانسیل سرطان‌زایی مشخص گردد. نتایج این بررسی نشان داد که هر چند بر اساس طبقه‌بندی EPA هیچ کدام از آفت‌کش‌های موجود کشور در دسته A (سرطان‌زا برای انسان) قرار نمی‌گیرند اما تعدادی از آفت‌کش‌های موجود کشور در دسته B (به احتمال زیاد سرطان‌زا برای انسان) قرار دارند. این موارد شامل بوتاکلر، کاپتان، کلروتالونیل، سیپروکونازول، ایپرودیون، مانب، مانکوزب، پروپارژیت، زینب، تیودیکارب، اپوکسی‌کونازول، کروکسوسیم‌متیل، پرمترین، پیریمیکارب، پیمتروزین، سولفوسولفورون، تتراکونازول، تیابندازول، تیاکلوپراید، تیوفانیت‌متیل، دیورون، دیکلوفوب‌متیل، استوکلور، هگزیتیاژوکس، اکسادیازون و اکسیفلوروفن می‌باشند که در حال حاضر در کشور مورد استفاده قرار می‌گیرند. بر اساس طبقه‌بندی EPA تعداد قابل توجهی از آفت‌کش‌های مجاز کشور در گروه C (شواهد مطرح از پتانسیل سرطان‌زایی) قرار دارند که تعدادی از آنها مانند سایپرمترین، دیکلوروس، دیمتوات، تیوکونازول، مالاتیون و تترامترین مصرف زیادی در کشور دارند. قطعاً توجه ویژه در برنامه ثبت آفت‌کش‌ها و

* مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: heidari419@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۶/۱۳، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۶/۱۸

بازنگری ثبت آن‌ها می‌تواند تنوع سموم در کشور را به سمت آفت‌کش‌هایی سوق دهد که مخاطرات سرطان‌زایی آن‌ها کمتر باشد. مدیریت در مصرف آفت‌کش‌ها به طوری که کاربران سموم کمتر در معرض تماس با سموم قرار گرفته و همچنین مصرف کننده‌های نهائی محصولات کشاورزی با مقادیر کمتری از باقیمانده آفت‌کش‌ها روبرو باشند نیز بسیار اهمیت دارد.

واژه‌های کلیدی: آفت‌کش‌ها، سرطان، ایران

مقدمه

با وجود کاهش کلی میزان مرگ و میر انسان‌ها، بیماری سرطان هنوز به عنوان یک عامل مهم مرگ و میر مطرح است. تقریباً ۴۱ درصد آمریکائی‌ها در برهه‌ای از زندگی دچار سرطان شده و ۲۱ درصد این افراد در اثر سرطان از بین می‌روند (Reuben, 2010). در کشور ما نیز بر اساس آخرین بررسی وزارت بهداشت در سال ۱۳۸۸ سالیانه بیش از ۷۰,۰۰۰ نفر به این بیماری مبتلا شده و متأسفانه بیش از ۳۰,۰۰۰ نفر فوت می‌کنند و تخمین زده می‌شود که تا ۲۰ سال آینده ۹۰٪ به این تعداد افزوده شود. برقراری ارتباط بین ایجاد سرطان و آلودگی‌های محیطی موضوعی ظریف و مشکل است. به عبارت دیگر در حال حاضر دقیقاً نمی‌دانیم چه مدت تماس با آلودگی‌های محیطی می‌تواند ایجاد سرطان و یا اختلالات هورمونی کند. اما بدیهی است که بعضی از عوامل محیطی مانند منابع صنعتی و کارخانه‌ها، منابع کشاورزی، وسایل زندگی مدرن، بعضی از منابع پزشکی مانند فناوری‌های تصویربرداری، فعالیت‌های نظامی و حتی تماس با بعضی منابع طبیعی مانند گاز رادون که به‌طور طبیعی از تجزیه اورانیوم طبیعی حاصل می‌شود می‌توانند ایجاد سرطان در انسان نمایند (Reuben, 2010).

آفت‌کش‌ها در بین نهاده‌های کشاورزی به عنوان یکی از عوامل شناخته شده و یا مشکوک به ایجاد سرطان و یا اختلالات هورمونی در انسان محسوب می‌شوند. هرچند بشر برای کنترل آفات در کشاورزی از روش‌های مختلفی مانند استفاده از ارقام مقاوم به آفات، رعایت اصول به‌زراعی، گیاهان تراریخته، روش مبارزه فیزیکی و کنترل بیولوژیک استفاده نموده ولی روش کنترل شیمیائی (استفاده از آفت‌کش‌ها) هنوز در اغلب موارد به‌عنوان مؤثرترین، سریع‌ترین و ارزان‌ترین روش کنترل آفات مخصوصاً زمانی که تراکم آفت به سطح زیان اقتصادی رسیده مطرح می‌باشد. این وضعیت در شرایط کشور ما نیز مانند بسیاری از کشورهای جهان علی‌رغم اقداماتی که در راستای کاهش مصرف سموم صورت گرفته حاکم است. میزان مصرف سالیانه آفت‌کش‌ها در کشور طی سال‌ها اخیر بین ۲۰ تا ۲۵ هزار تن و بر اساس گزارش سازمان حفظ نباتات در سال ۱۳۹۲ حدود ۲۱ هزار تن بوده است (میزان تدارک سموم در این سال حدود ۲۶۰۰۰ تن بوده است). در ایران سطح مبارزه شیمیائی (کاربرد سموم) با عوامل خسات‌زا معادل ۱۵ میلیون هکتار که ۲۵ درصد آن در محصولات باغی و ۷۵ درصد در محصولات زراعی

کشور است. در محصولات زراعی به ترتیب گندم و جو با مصرف حدود ۴۲۰۰ تن (معادل ۲۱ درصد از کل مصرف سموم)، برنج با مصرف حدود ۱۳۵۰ تن (معادل ۷ درصد از کل مصرف سموم)، صیفی و جالیز با مصرف حدود ۲۰۰۰ تن (معادل ۱۰ درصد از کل مصرف سموم)، ذرت با مصرف حدود ۱۰۰۰ تن (معادل ۵ درصد از کل مصرف سموم)، سیب‌زمینی با مصرف حدود ۱۰۰۰ تن (معادل ۵ درصد از کل مصرف سموم) بیشترین میزان مصرف را به خود اختصاص داده‌اند. در محصولات باغی، پسته با مصرف حدود ۲۵۰۰ تن (معادل ۱۲/۵ درصد از کل مصرف سموم) و سیب با مصرف حدود ۱۳۰۰ تن (معادل ۶/۵ درصد از کل مصرف سموم) بیشترین مقدار مصرف را به خود اختصاص می‌دهند.

آفت‌کش‌ها یکی از قوی‌ترین ابزار قابل دسترس جهت استفاده در مدیریت آفات می‌باشند. دارای طیف تأثیر گسترده بوده و در عمل کاربرد وسیعی دارند. در برخورد با تغییرات زراعی و شرایط اکولوژیکی قابلیت انعطاف داشته و اقتصادی می‌باشند. در مواردی سموم تنها وسیله در مدیریت آفات هستند که در مواقع اضطراری و هنگامی که جمعیت آفت به آستانه زیان اقتصادی رسیده و یا از آن گذشته استفاده از آن‌ها ضروری به نظر می‌رسد. هنگامی که آفت‌کش‌ها در چارچوب برنامه مدیریت آفات و با در نظر گرفتن جنبه‌های اکولوژیکی و زیست محیطی بکار روند می‌توانند به‌عنوان ابزار قابل اعتماد و با ارزش به حساب آیند. شایان ذکر است ارزش اقتصادی آفت‌کش‌های مورد استفاده در جهان بالغ بر ۵۲ میلیارد دلار و از نظر وزنی معادل ۴ میلیون تن در سال می‌باشد.

علی‌رغم آنکه آفت‌کش‌ها می‌توانند با کنترل آفات باعث افزایش تولیدات کشاورزی شوند اما پیامدهای مصرف آن‌ها از جمله باقیمانده آفت‌کش‌ها در محصولات کشاورزی و تماس مستقیم کاربران با آن‌ها موجب مشکلات عدیده‌ای از جمله انواع سرطان می‌شود (Dich et al., 1997).

در حال حاضر در ایران ۳۰۵ نوع ترکیب آفت‌کش ثبت‌شده و مجاز وجود دارد. حدود ۱۰۷ ترکیب نیز که قبلاً به ثبت رسیده بوده‌اند به دلیل مشکلات بهداشتی و زیست محیطی از لیست سموم مجاز کشور حذف شده‌اند. ۳۵ درصد سموم ثبت‌شده و مجاز کشور را علف‌کش‌ها، ۲۷ درصد را حشره‌کش، ۲۳ درصد را قارچ‌کش‌ها و نماتدکش‌ها، ۵ درصد را کنه‌کش‌ها و ۱۰ درصد را سایر موارد تشکیل می‌دهند.

آفت‌کش‌ها به روش‌های مختلفی مانند نحوه حرکت در گیاه، نحوه ورود به بدن آفات، میزان سمیت برای انسان، خاصیت تجمعی در بافت‌های بدن انسان، میزان دوام و پایداری در محیط، نحوه عمل و مواردی از این طبقه‌بندی می‌شوند (Heidari & Torkamand, 2009). آفت‌کش‌های با سمیت حاد بالا ممکن است به زودی متابولیز شده و از بدن دفع گردند. تماس طولانی مدت با دوز پائین با این نوع آفت‌کش‌ها ممکن است سمیت پائین و بدون اثرات

سرطان‌زایی^۱ و یا جهش‌زایی^۲ داشته باشد. از طرف دیگر آفت‌کش‌های با سمیت حاد پائین مانند ترکیبات آلی جیوه و بعضی از آفت‌کش‌های کلره آلی (در ایران مصرف آن‌ها ممنوع شده است) می‌توانند در بدن تجمع یافته و باعث ایجاد مسمومیت مزمن حتی در دزهای پائین شوند (Dich *et al.*, 1997).

به‌هرحال آفت‌کش‌ها به عنوان یکی از عوامل محیطی ایجاد سرطان مطرح می‌باشند بنابراین در این مقاله سعی شده با توجه به روش‌های طبقه‌بندی عوامل سرطان‌زا، جایگاه و موقعیت آفت‌کش‌های ثبت‌شده در ایران به لحاظ این مخاطرات مورد بررسی و تحلیل قرار گیرد.

نحوه طبقه‌بندی عوامل بالقوه ایجاد سرطان

چندین سیستم طبقه‌بندی برای عوامل بالقوه ایجاد سرطان در آمریکا، اروپا و به‌صورت بین‌المللی وجود دارد. جدول ۱ نحوه طبقه‌بندی را در هریک از این سیستم‌ها نشان می‌دهد. اصطلاحاتی که توسط این سازمان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد تقریباً مشابه می‌باشد اما شواهد و مستندات مورد نیاز که یک ماده شیمیایی را به یک طبقه خاص اختصاص دهد در بعضی مواقع متفاوت است. به عنوان مثال یک ماده سمی ممکن است در یک طبقه‌بندی به عنوان یک عامل سرطان‌زا مطرح باشد این در حالی است که در طبقه‌بندی دیگر همان ماده در گروه با احتمال زیاد سرطان‌زا قرار گیرد. در مواردی نیز ممکن است یک ماده در دو نحوه طبقه‌بندی در یک گروه قرار گیرد (به عنوان مثال در گروه احتمالاً سرطان‌زا / و یا به احتمال زیاد سرطان‌زا) اما سطح شواهد و مستندات مورد نیاز برای قرار گرفتن در یک گروه خاص در هر سیستم طبقه‌بندی ممکن است متفاوت باشد. این تفاوت‌ها ممکن است منجر به اتخاذ سیاست‌های مختلف نظارتی گردیده که نتیجه آن تحت تأثیر قرار گرفتن کارگران، امنیت عمومی و حتی تجارت بین‌المللی است. در سیستم‌های مختلف طبقه‌بندی تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای نیز در تعداد عوامل بالقوه سرطان‌زای طبقه‌بندی شده وجود دارد. هر چند این اعداد در مقایسه با ده‌ها هزار ماده شیمیایی و یا مواد بالقوه مضر مورد استفاده عدد کوچکی است. به عنوان مثال در سیستم طبقه‌بندی NTP^۳ آمریکا تعداد ۵۸ عامل به عنوان عوامل شناخته شده سرطان‌زا برای انسان^۴ و تعداد ۱۸۸ عامل به عنوان عوامل پیش‌بینی شده سرطان‌زا^۵ در لیست قرار گرفته‌اند.

(NTP, 2009). از نوامبر سال ۲۰۱۲ سیستم طبقه‌بندی بین‌المللی IARC^۶ تعداد ۹۵۳ عامل را

^۱ Carcinogenic

^۲ Mutagenic

^۳ National Toxicology Program.

^۴ Known human carcinogens

^۵ Reasonably anticipated to be human carcinogens

^۶ International Agency for Research on Cancer

مورد ارزیابی قرار داده که از این تعداد ۱۰۹ عامل به عنوان سرطان‌زا برای انسان^۱ و ۶۵ عامل به عنوان سرطان‌زا احتمالی^۲ و ۲۷۵ مورد به عنوان عوامل سرطان‌زا ممکن^۳ تلقی شده‌اند. این در حالی است که ۵۰۳ عامل به دلیل عدم وجود شواهد و یا شواهد قابل قبول امکان طبقه‌بندی آن‌ها به عنوان عوامل سرطان‌زا وجود نداشته است (IARC, 2012).

جدول ۱- سیستم‌های مختلف طبقه‌بندی عوامل سرطان‌زا^(۱)

Table 1. Different systems of classification of carcinogenic agents

| United states | | International | | Europe |
|---|---|--|---|--|
| NTP | EPA | ACGIH | IARC | EU |
| Known to be human carcinogen | A: Carcinogenic to humans | A1: Confirmed human carcinogen | Group 1: Carcinogenic to humans | Category 1: Substances known to be carcinogenic to man |
| Reasonably anticipated to be carcinogenic | B (B1, B2)²: Likely to be carcinogenic to humans | A2: Suspected human carcinogen | Group 2A: Probably carcinogenic to humans | Category 1, Subcategory 1B: Presumed human carcinogen |
| | C: Suggestive evidence of carcinogenic potential | A3: Animal carcinogen | Group 2B: Possibly carcinogenic to humans | Category 2: Suspected carcinogen |
| | D: Inadequate information to assess carcinogenic potential | A4: Not classified as a human carcinogen | Group 3: Not classifiable as to carcinogenicity to humans | Category 2: Suspected carcinogen |
| | E: Not likely to be carcinogenic to humans | A5: Not suspected as a human carcinogen | Group 4: Probably not carcinogenic to humans | Category 3: Substances which cause concern for man owing to possible carcinogenic effects but in respect of which the available information is not adequate for making a satisfactory assessment |

1. Documents and evidences required for a pesticide to be placed in a specific category are not equivalent in various classification systems

2. Limited evidence of carcinogenicity from epidemiologic studies (B1), Sufficient evidence from animal studies (B2)

3. **EU:** European Union; **GHS:** Globally Harmonized System; **IARC:** International Agency for Research on Cancer; **ACGIH:** American College of Governmental Industrial Hygienists; **EPA:** Environmental Protection Agency; **NTP:** National Toxicology Program.

آلودگی‌های ناشی از فعالیت‌های کشاورزی

روزانه افراد زیادی در معرض مواد شیمیایی هستند که به نحوی برای افزایش تولیدات کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بسیاری از این مواد شیمیایی به عنوان عوامل شناخته شده و یا مظنون به ایجاد سرطان هستند. تماس با مواد شیمیایی بکار گرفته شده در کشاورزی

¹ Carcinogenic to humans

² Probably carcinogenic

³ Possibly carcinogenic

می‌تواند به صورت مستقیم (کشاورزان و خانواده‌های آن‌ها) و یا غیر مستقیم (مصرف کنندگان محصولات کشاورزی) باشد. مواد شیمیائی بکار گرفته شده در کشاورزی می‌تواند به دو گروه عمده شامل آفت‌کش‌ها و کودها دسته‌بندی شوند. مواد شیمیائی مورد استفاده در کشاورزی می‌تواند از محل به کارگیری آن‌ها به محل‌های دیگر از طریق باد، خاک و آب‌های زیرزمینی منتقل شوند. باقیمانده این مواد می‌تواند در محصولات کشاورزی شامل میوه‌ها، سبزی‌ها، غلات، گوشت و لبنیات یافت شود.

از بین آفت‌کش‌های ثبت‌شده در جهان، تعداد ۳۰۵ آفت‌کش در ایران به ثبت رسیده است. تماس با این مواد شیمیائی می‌تواند ایجاد کننده انواع سرطان در سیستم مرکزی اعصاب^۱، سینه، روده بزرگ، ریه‌ها، تخمدان، پانکراس، کلیه، بیضه، معده، لنفوم غیر هوچکین و هوچکین و مالتیپل میولما باشند (Clapp et al., 2007). کشاورزان، کاربران آفت‌کش، خلبانان سم‌پاش، تولید کنندگان سموم چندین برابر افراد عادی به سرطان پروستات، ملانوما^۲، انواع دیگر سرطان پوست و سرطان لب مبتلا می‌شوند (NCI, 2003).

نزدیک به ۴۰ ترکیب شیمیائی که به وسیله IARC به عنوان عوامل شناخته شده سرطان، عوامل سرطان‌زا احتمالی و عوامل سرطان‌زای ممکن معرفی شده‌اند در EPA به عنوان آفت‌کش ثبت شده‌اند (IARC, 2009). بعضی از این مواد شیمیائی در انواع آفت‌کش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. به عنوان مثال ترکیب کرومیوم تری اکسید^۳ که در طبقه‌بندی IARC در طبقه یک سرطان‌زایی قرار گرفته در ۱۴ نوع آفت‌کش مورد استفاده قرار می‌گیرد. بنابراین تعداد کل آفت‌کش‌هایی که به عنوان عوامل شناخته شده سرطان‌زا و یا مظنون به سرطان‌زایی هستند می‌تواند بیش از ۴۰ مورد باشد. البته مصرف تعدادی از این آفت‌کش‌ها در بسیاری از کشورها ممنوع شده است از جمله این موارد می‌توان به DDT، اتیلن اکسید^۴، دی متیل هیدرازین^۵، هگزاکلروبنزن^۶ و بعضی از علف‌کش‌های کلرو فنوکسی^۷ اشاره نمود (NCI, 2003).

آفت‌کش ثبت شده در EPA دارای ۹۰۰ ماده مؤثره هستند (EPA, 2010) که بسیاری از آن‌ها سمی هستند. بسیاری از مواد همراه که در ساخت آفت‌کش‌ها نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند سمی هستند اما نیازی به آزمایش‌های تعیین سمیت از جمله سرطان‌زایی ندارند. به عنوان مثال زایلین که به عنوان یک ماده همراه در بسیاری از آفت‌کش‌ها تلقی می‌شود یک افزایش دهنده ریسک سرطان در رکتوم و لوکمیا^۸ تلقی می‌شود.

¹ Central nervous system (CNS)

² melanoma

³ Chromium trioxide

⁴ Ethylene oxide

⁵ Dimethylhydrazine

⁶ Hexachlorobenzene

⁷ Chlorophenoxy herbicides

⁸ leukemia

نگرانی اصلی در مورد کاربرد آفت‌کش‌ها آن است که با به‌کارگیری این مواد شیمیایی تا چه حد محصولات کشاورزی به این مواد آلوده می‌شوند. برای تعیین وضعیت این آلودگی‌ها برنامه مانیتورینگ محصولات کشاورزی به صورت سالانه در بسیاری از کشورها اجرا می‌شود. در ایالات متحده در یک برنامه پایش محصولات کشاورزی از ۸۰ نوع محصول کشاورزی شامل میوه، سبزی‌ها، خشکبار، گوشت، غلات، لبنیات برای بررسی وضعیت باقیمانده حشره‌کش‌ها، علف‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها و تنظیم‌کننده‌های رشد نمونه‌برداری شد (USDA, 2008). نتایج نشان داد که ۲۳/۱ درصد از نمونه‌های فاقد هر نوع آفت‌کش بوده‌اند این در حالی است که ۲۹/۵ درصد آن‌ها دارای باقیمانده یک نوع آفت‌کش بوده و مابقی دارای باقیمانده بیش از ۲ نوع آفت‌کش بوده‌اند.

آترازین یک علف‌کش ذرت است که در بسیاری از کشورهای جهان برای کنترل علف‌های هرز ذرت مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌عنوان مثال در ایالات متحده سالانه حدود ۸۰ میلیون پوند از این علف‌کش مورد استفاده قرار می‌گیرد که بیشترین نوع آفت‌کش مصرفی است (EPA, 2009). بررسی‌ها نشان می‌دهد که آترازین بر روی رشد و توسعه غدد پستانی در حیوانات پستاندار مؤثر است (Fenton, 2006). بعضی یافته‌ها مبین اثرات مالتی جنریشنال^۱ این علف‌کش است (Rayner et al., 2005; Stoker et al., 1999). اما مطالعات کمی از اثرات سرطان‌زایی آترازین به نتیجه رسیده است. بنابراین از نظر طبقه‌بندی IARC این علف‌کش در گروه ۳ از نظر سرطان‌زایی برای انسان قرار می‌گیرد (قابل طبقه‌بندی به عنوان عوامل سرطان‌زا نیست). از نظر EPA این علف‌کش در گروه به احتمال زیاد برای انسان سرطان‌زا نیست قرار گرفته است.

مصرف حشره‌کش د.د.ت^۲ امروزه در بسیاری از کشورهای جهان ممنوع شده است ولی به دلیل پایداری زیاد این ترکیب در طبیعت هنوز از اهمیت زیادی برخوردار است. این ترکیب در چربی پستان انسان و حیوانات (Zheng et al., 1999)، شیر انسان و در جفت دیده شده است (Shen et al., 2007). اعتقاد بر این است که د.د.ت یک مختل‌کننده غدد درون‌ریز است. دخترانی که قبل از بلوغ (زمانی که سلول‌های پستانی بیشترین حساسیت را به اثرات سرطان‌زای مواد شیمیایی، هورمون‌ها و تشعشعات دارند) در معرض سطح بالای د.د.ت قرار می‌گیرند ۵ برابر بیشتر از افراد عادی به سرطان سینه مبتلا می‌شوند (Cohn et al., 2007). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مردان در معرض د.د.ت به میزان ۱/۷ برابر بیشتر از افراد عادی به تومور سلول‌های زایای اسپرم^۳ مبتلا می‌شوند (Mc Glynn, 2008). بررسی‌ها نشان می‌دهد که از میان انواع متابولیت‌های د.د.ت ترکیب DDE بیشترین فراوانی را در نمونه‌های مورد

¹ multigenerational effects

² DDT

³ Testicular germ cell tumors

بررسی دارد. این ماده در ۶۰ درصد نمونه‌های خامه، ۴۲ درصد سبزی کلم پیچ و ۲۸ درصد هویج‌ها دیده شده است. هر چند مقادیر یافت شده کمتر از حد مجاز بوده‌اند ولی نشان‌دهنده وجود این مواد سرطان‌زا در محصولات کشاورزی هستند (Reuben, 2010).

بررسی جایگاه آفت‌کش‌های ثبت شده در ایران در طبقه‌بندی‌های عوامل سرطان‌زا

همان‌طور که ذکر شده عوامل زیادی می‌تواند به عنوان ایجاد کننده سرطان در انسان مطرح باشد که ضروری است مطالعات بیشتری به منظور شناسایی آن‌ها صورت پذیرد. در سیستم‌های مختلف طبقه‌بندی بر اساس مطالعات صورت گرفته این عوامل رتبه‌بندی شده‌اند. در ایران مصرف آفت‌کش‌ها به عنوان یکی از عوامل اصلی کنترل انواع آفات مطرح است لذا بررسی جایگاه آفت‌کش‌های ثبت شده و مجاز به لحاظ توانایی سرطان‌زایی بسیار حائز اهمیت است. بدین منظور در این مطالعه صرفاً آفت‌کش‌هایی که طی ۵۰ سال اخیر در کشور به ثبت رسیده‌اند مورد توجه قرار گرفته است و جایگاه آن‌ها در سیستم‌های طبقه‌بندی مختلف مشخص گردید (جدول ۲).

جدول ۲- وضعیت آفت‌کش‌های ثبت شده در ایران به لحاظ سرطان‌زایی در سیستم‌های طبقه‌بندی مختلف

Table 2. Position of the carcinogenic hazards of pesticides registered in Iran in different systems of classification

| Pesticide name | Pesticide group | Registered trade name in Iran | EPA ⁽¹⁾ classification | IARC ⁽²⁾ classification | EU ⁽³⁾ classification | NTP ⁽⁴⁾ classification |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1,2-Dibromo-3-chloropropane | Nematicide | | B2 | | | |
| 1,3-Dichloropropene | Nematicide | Telone | B2 | | | |
| acephate | Insecticide | | C | | | |
| acetochlor | Herbicide | Acenit, Surpass | C | | | |
| Alachlor | Herbicide | Lasso * | In high doses (B2) | | 3 | |
| aldicarb | Insecticide/Acaricide | Temik * | | 3 | | |
| aldrin | Insecticide | Aldrin * | B2 | 3 | 3 | |
| amitraz | Insecticide/Acaricide | Mitac * | C | | | |
| atrazine | Herbicide | Gesaprim | | 3 | | |
| azobenzene | Acaricide | | B2 | | | |
| benomyl | Fungicide | Benlate | C | | | |
| bioallethrin | Insecticide | Bioallethrin | C | | | |
| boscolid | Fungicide | | C | | | |
| bromacil | Herbicide | Hyvar X* | C | | | |
| bromoxynil | Herbicide | Brominal, Pardner | C | | | |

| Pesticide name | Pesticide group | Registered trade name in Iran | EPA ⁽¹⁾ classification | IARC ⁽²⁾ classification | EU ⁽³⁾ classification | NTP ⁽⁴⁾ classification |
|----------------------|-------------------------|-------------------------------|--|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| butachlor | Herbicide | Machete | B | | | |
| captafol | Fungicide | | B2 | | | |
| captan | Fungicide | Ortocide | In prolonged and high level exposure (B) | 3 | 3 | |
| carbaryl | Insecticide | Sevin* | B | 3 | 3 | |
| carbendazim | Fungicide | Bavistin, Derosal | C | | | |
| chlordane | Insecticide | Chlordane* | | 2B | 3 | |
| chlordimeform | Acaricide | | B | | 3 | |
| chlorobenzilate | Acaricide | Akar* | B | | | |
| chlorothalonil | Fungicide | Daconil | B | 2B | 3 | |
| chlorthal-dimethyl | Herbicide | Dacthal | C | | | |
| clodinafop-propargyl | Herbicide | Topik | C | | | |
| clofentezine | Acaricide | Apollo | C | | | |
| cyanazine | Herbicide | Bladex* | C | | | |
| cycloheximide | Fungicide | | | | | |
| cypermethrin | Insecticide | Ripcord | C | | | |
| cyproconazole | Fungicide | Alto | | | | |
| DDD | DDT derivative | | B2 | | | |
| DDE | DDT derivative | | B2 | | | |
| DDT | Insecticide | DDT* | B2 | 2B | 3 | |
| deltamethrin | Insecticide | Decis | | 3 | | |
| dichlorvos | Insecticide | DDVP | C | 2B | | |
| diclofob-methyl | Herbicide | Illoxan | B | | | |
| dicofol | Acaricide | Kelthan | C | 3 | | |
| dicrotophos | Insecticide | Bidrin* | C | | | |
| dieldrin | Insecticide | Dieldrin* | B2 | 3 | 3 | |
| difenconazole | Fungicide | Dividend | C | | | |
| dimethoate | Insecticide | Roxion, Rogor | C | | | |
| dinoseb | Herbicide | Dinoseb* | C | | | |
| diuron | Herbicide | Karmex | B | | | |
| endrin | Insecticide | Endrin* | | 3 | | |
| epoxiconazole | Fungicide | opus | B | | | |
| ethalfluralin | Herbicide | Sonalan | C | | | |
| ethylene dibromide | Insecticide/Ne-maticide | Ethylene dibromide* | | 2A | | |
| etridiazole | Fungicide | Terrazole* | B2 | | | |
| fenbuconazol | Fungicide | | C | | | |
| fenoxycarb | Insecticide | | B2 | | | |
| fenthion | Insecticide | Lebaycid | | | | |
| fenvalerate | Insecticide | Sumicidin | | 3 | | |
| ferbam | Fungicide | Trifangol* | B | 3 | | |

| Pesticide name | Pesticide group | Registered trade name in Iran | EPA ⁽¹⁾ classification | IARC ⁽²⁾ classification | EU ⁽³⁾ classification | NTP ⁽⁴⁾ classification |
|-------------------|-----------------------|--|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| fipronil | Insecticide | Regent | C | | | |
| flusilazol | Fungicide | With carbendazim (Alert) | | | 3 | |
| folpet | Fungicide | Acrypetan* | B2 | | 3 | |
| gamma-HCH | Insecticide | Lindane* | C | 2B | | 2 |
| haloxyfop-methyl | Herbicide | Gallant super | B2 | | | |
| heptachlor | Insecticide | Heptachlor* | B2 | 2B | 3 | |
| hexachlorobenzene | Fungicide | | B2 | 2B | 2 | 2 |
| hexaconazole | Fungicide | Anvil | C | | | |
| hexythiazox | Acaricide | Nissorun | B | | | |
| imazalil | Fungicide | Fungaflor | B | | | |
| iprodione | Fungicide | With carbendazim (Rovral T-S) | B2 | | 3 | |
| isoxaben | Herbicide | | C | | | |
| kresoxim-methyl | Fungicide | Stroby | B | | | |
| linuron | Herbicide | Afalon | C | | | |
| malathion | Insecticide | Malathion | C | 3 | | |
| mancozeb | Fungicide | Dithane M-45 | B | | | |
| maneb | Fungicide | Dithane M-22 | B | 3 | | |
| mecoprop-p | Herbicide | With dichlorprop-p and MCPA (Duplosan super) | C | | | |
| metam sodium | Nematicide | Vapam | B | | | |
| methidathion | Insecticide | Supracide* | C | | | |
| methoxychlor | Insecticide | Marlat* | | 3 | | |
| methyl bromide | Soil fumigant | Methyl bromide | | 3 | | |
| methyl parathion | Insecticide | | | 3 | | |
| metiram | Fungicide | | B | | | |
| metolachlor | Herbicide | | C | | | |
| mirex | Insecticide | | | 2B | | 2 |
| molinate | Herbicide | Ordram | C | | | |
| monocrotophos | Insecticide/Acaricide | Novacron, Azodrin* | | | | |
| naphthalene | Insect repellent | | | 2B | | 2 |
| oryzalin | Herbicide | | B | | | |
| oxadiazon | Herbicide | Ronstar | B | | | |
| oxyfluorfen | Herbicide | Goal | B | | | |
| parathion | Insecticide | Parathion* | C | 3 | | |
| pendimethalin | Herbicide | Stomp | C | | | |

| Pesticide name | Pesticide group | Registered trade name in Iran | EPA ⁽¹⁾ classification | IARC ⁽²⁾ classification | EU ⁽³⁾ classification | NTP ⁽⁴⁾ classification |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| penoxulam | Herbicide | Ryzlan | C | | | |
| permethrin | Insecticide | Ambush | B | 3 | | |
| phosphamidon | Insecticide | Dimicron* | C | | | |
| piperonyl Butoxyde | Insecticide synergist | | C | 3 | | |
| pirimicarb | Insecticide | Pirimor | B | | | |
| prochloraz | Fungicide | Sprogon | C | | | |
| procymidone | Fungicide | | B2 | | | |
| pronamide | Herbicide | | B2 | | | |
| propanil | Herbicide | Stam | C | | | |
| propargite | Acaricide | Omite | B2 | | | |
| propiconazole | Fungicide | Tilt | C | | | |
| propoxur | Insecticide | Baygon | B2 | | | |
| pymetrozine | Insecticide | Chess | B | | | |
| pyrethrins | Insecticide | Pyrethrum, Alfadox | C | | | |
| quintozene | Fungicide | PCNB* | B2 | | | |
| sulfosulfuron | Herbicide | Apyrus | B | | | |
| tebuconazole | Fungicide | Fulicur, Raxil | C | | | |
| terbutryn | Herbicide | With triasulfuron (Logran extra) | C | | | |
| tetraconazole | Fungicide | Domark | B | | | |
| tetramethrin | Insecticide | Neo-pynamin | C | | | |
| thiabendazole | Fungicide | Tecto | B | | | |
| thiacloprid | Insecticide | Calypso | B | | | |
| thiodicarb | Insecticide | Larvin | B2 | | | |
| thiophanate methyl | Fungicide | Topsin M | B | | | |
| Thiram | Fungicide | Pomarsol | | 3 | | |
| toxaphene | Insecticide | Toxaphene* | B2 | 2B | | 2 |
| triadimenol | Fungicide | Baytan | C | | | |
| tribenuron methyl | Herbicide | Granstar, Express | C | | | |
| tributyl phosphorotrithi-ate | Cotton defoliator | DEF | C | | | |
| trichlorfon | Insecticide | Dipterex | In high doses (B) | 3 | | |
| tridemorph | Fungicide | Calixin | | | | |
| trifluralin | Herbicide | Treflan | C | 3 | | |
| warfarin | Rodenticide | Warfarin | | | | |
| zineb | Fungicide | Dithan Z-78 | B2 | 3 | | |
| ziram | Fungicide | Zerlit* | C | 3 | | |

*. Primarily it was registered in Iran, but due to environmental and health impact it was unregistered

1. Only pesticides belonging to three categories (A, B, C) from the EPA published list in the year 2010 is mentioned

2. Only pesticides belonging to IARC published list in the year 2012 is mentioned

3. Only pesticides belonging to EU published list in the year 2002 is mentioned

4. Only pesticides belonging to NTP published list in the year 2011 is mentioned

بررسی وضعیت آفت‌کش‌های ثبت‌شده در ایران نشان می‌دهد که بر اساس طبقه‌بندی EPA هیچ کدام از آفت‌کش‌های موجود کشور در دسته A^۱ (سرطان‌زا برای انسان) قرار نمی‌گیرند. این در حالی است که تعدادی از آفت‌کش‌های موجود کشور در دسته B^۲ (به احتمال زیاد سرطان‌زا برای انسان) قرار دارند (جدول ۲). هر چند از بین آفت‌کش‌های این گروه تعدادی مانند آلاکلر^۳، کلروبنزیلات^۴، فولپت^۵، فربام^۶، لیندین^۷، هپتاکلر^۸، PCNB، آلدترین^۹، کارباریل^{۱۰}، د.د.ت، دیکروتوفوس^{۱۱}، دیلدترین^{۱۲}، اتری‌دیازول^{۱۳}، کوئینتوزن^{۱۴} و توکسافن^{۱۵} از لیست سموم مجاز کشور حذف شده‌اند ولی آفت‌کش‌هایی مانند بوتاکلر^{۱۶} (توصیه شده در مزارع برنج)، کاپتان^{۱۷} (توصیه شده روی درختان میوه)، کلروتالونیل^{۱۸} (توصیه شده روی گوجه‌فرنگی و سیب‌زمینی)، سیپروکونازول^{۱۹} (توصیه روی گندم)، ایپروودیون^{۲۰} (به همراه کاربندازیم توصیه شده روی برنج)، مانب^{۲۱} (توصیه شده روی یونجه)، مانکوزب^{۲۲} (توصیه شده روی گندم، مرکبات، بادام و نخود)، پروپارژیت^{۲۳} (توصیه شده روی چغندر، سویا، درختان میوه، پسته، حبوبات، چای، سیب و لوبیا)، زینب^{۲۴} (توصیه شده روی درختان میوه و مرکبات)، تیودیکارب^{۲۵} (توصیه شده روی پسته)، اپوکسی‌کونازول^{۲۶} (توصیه شده روی چغندر)، کروزوکسیم‌متیل^{۲۷} (توصیه شده روی سیب)، پرمترین^{۲۸} (توصیه شده روی درختان میوه، چغندر و مبارزه با شپش انسانی)، پیریمیکارب^{۲۹} (توصیه شده روی سبزی و جالیز)، پیمتروزین^{۳۰} (توصیه شده روی سبزی و جالیز)، سولفوسولفورون^{۳۱} (توصیه شده روی گندم)،

¹ Carcinogenic to humans

² Likely to be carcinogenic to humans

³ alachlor

⁴ chlorobenzilate

⁵ .folpet

⁶ .ferbam

⁷ .lindane

⁸ .heptachlor

⁹ .aldrin

¹⁰ carbaryl

¹¹ dicrotophos

¹² dieldrin

¹³ etridiazole

¹⁴ quintozene

¹⁵ toxaphen

¹⁶ butachlor

¹⁷ captan

¹⁸ chlorothalonil

¹⁹ cyproconazol

²⁰ .iprodion

²¹ maneb

²² mancozeb

²³ propargite

²⁴ zineb

²⁵ thiodicarb

²⁶ epoxiconazole

²⁷ kresoximmethyl

²⁸ permethrin

²⁹ pirimicarb

³⁰ pymetrozine

³¹ sulfosulfuron

تتراکونازول^۱ (توصیه شده روی جالیز)، تیا بندازول^۲ (توصیه شده روی مرکبات و گندم)، تیاکلوپراید^۳ (توصیه شده روی سیب، پسته و سیب‌زمینی)، تیودیکارب^۴ (توصیه شده روی پسته)، تیوفانات‌متیل^۵ (توصیه شده روی درختان میوه و گندم)، دیورون^۶ (توصیه شده روی نیشکر و پنبه)، دیکلوفوب‌متیل^۷ (توصیه شده روی گندم و جو)، استوکلر^۸ (توصیه شده روی ذرت)، هگزیتیا‌زوکس^۹ (توصیه شده روی مرکبات)، اکسادیازون^{۱۰} (توصیه شده در مزارع برنج)، اکسی‌فلوروفن^{۱۱} (توصیه شده در مزارع پیاز)، پروپوکسر^{۱۲} (کاربرد در حشره‌کش‌های خانگی)، متام‌سدیم^{۱۳} و ۱،۳-دی‌کلروپروپان^{۱۴} (برای ضدعفونی خاک) در کشور مورد استفاده قرار می‌گیرند. لازم به ذکر است در مواردی بعضی از این حشره‌کش‌ها و قارچ‌کش‌ها توسط کشاورزان برای کنترل آفات حتی در مواردی که توصیه نشده مورد استفاده قرار می‌گیرند. بر اساس طبقه‌بندی EPA تعداد قابل توجهی از آفت‌کش‌های مجاز کشور در گروه C^{۱۵} (شواهد مطرح از پتانسیل سرطان‌زایی) قرار دارند که تعدادی از آن‌ها مانند سایپرمتترین^{۱۶}، دیکلرووس^{۱۷}، دیمتوات^{۱۸}، تبوکونازول^{۱۹}، مالاتیون^{۲۰} و ترامترین^{۲۱} مصرف زیادی در کشور دارند.

بر اساس طبقه‌بندی IARC نیز هیچ کدام از آفت‌کش‌های موجود کشور در دسته (۱) قرار نمی‌گیرند (سرطان‌زا برای انسان با وجود شواهد کافی اپیدمیولوژیک و مطالعات انسانی). در دسته ۲A (عامل سرطان‌زا احتمالی برای انسان) ترکیباتی قرار می‌گیرند که شواهد محدود از سرطان‌زایی برای انسان و شواهد کافی از مطالعات روی حیوانات وجود داشته باشد در این دسته تنها ترکیب اتیلن‌دی‌بروماید^{۲۲} قرار دارد که خوشبختانه از لیست سموم مجاز کشور حذف شده است. در دسته ۲B (عامل سرطان‌زای ممکن) ترکیباتی قرار می‌گیرند که شواهد محدود از سرطان‌زایی برای انسان وجود داشته ولی شواهد از مطالعات روی حیوانات کمی کمتر از شواهد کافی است. اکثر آفت‌کش‌هایی که در این دسته قرار می‌گیرند از لیست سموم

¹ tetraconazole

² thiabendazole

³ thiacloprid

⁴ thiodicarb

⁵ thiophanate methyl

⁶ diuron

⁷ diclofob methyl

⁸ acetochlor

⁹ hexythiazox

¹⁰ oxadiazon

¹¹ .oxyfluorfen

¹² .propoxur

¹³ .metam sodium

¹⁴ .1, 3-dichloropropane

¹⁵ Suggestive evidence of carcinogenic potential

¹⁶ .cypermethrin

¹⁷ .dichlorvos

¹⁸ .dimethoate

¹⁹ .tebuconazole

²⁰ malathion

²¹ .tetramethrin

²² ethylene dibromide

مجاز کشور حذف شده‌اند ولی هنوز ترکیباتی مانند کلروتالونیل (توصیه شده روی گوجه‌فرنگی و سیب‌زمینی) و دیکلرووس (توصیه شده روی سبزی و جالیز) در کشور مجوز مصرف دارند. همان‌طور که مشخص است آفت‌کش‌ها با وجود خدماتی که به بشر می‌کنند می‌توانند به عنوان عوامل بالقوه خطرناک برای انسان نیز مطرح باشند. بنابراین برای استفاده اصولی از آن‌ها در هر کشور مسئولیت‌های سنگینی بر عهده دولت‌ها، تولیدکنندگان و کاربران می‌باشد. وظیفه دولت نظارت دقیق بر روند ثبت و صدور مجوزهای مصرف است که در نهایت منجر به سوق دادن تنوع سموم در کشور به سمت آفت‌کش‌هایی با مخاطرات سرطان‌زایی و بهداشتی کمتر شود. وظیفه کاربران، مدیریت در مصرف آفت‌کش‌ها به طوری که خود کمتر در معرض تماس با سموم قرار گرفته و همچنین مصرف‌کننده‌های نهائی محصولات کشاورزی با مقادیر کمتری از باقیمانده آفت‌کش‌ها روبرو باشند.

منابع

- Clapp, R. W., Jacobs, M. M. & Loechler, E. L. 2007. *Environmental & occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007*. Lowell (MA): Lowell Center for Sustainable Production.
- Cohn, B. A., Wolff, M. S., Cirillo, P. M., Sholtz, R. I. 2007. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environmental Health Perspective*, 115:1406-14.
- Dich, J. Zahm, S. H., Hanberg, A. & Admi, H. 1997. Pesticide and Cancer. *Cancer Causes and Control*, 8: 420-443.
- Fenton, S. E. 2006. Endocrine disrupting compounds and mammary gland development: early exposure and later life consequences. *Endocrinology*, 147(Suppl):S18-S24.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). 1986. *International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides*. Rome, Italy: 28.
- Gibbs, H. J., Lees P. S. J., Pinsky, P F. & Rooney B. C. 2000. Lung cancer among workers in chromium chemical production. *American Journal of Industrial Medicine*, 38:115-26.
- Heidari, A. Torkamand, M. 2009. Insect Resistance to insecticides. *Proceeding of the Congress on Half a Century of the Pesticide Usage in Iran*. Tehran, Iranian Research Institute of Plant Protection.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 2009. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: overall evaluations of carcinogenicity to humans, Group 2A Probably Carcinogenic to Humans* [Internet]. Lyon (France): IARC [updated 2009 Mar 28; cited 2009 Nov 8]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthgr02a.php>.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 2012. *Agents reviewed by the IARC monographs*. Vol. 1-100A (by CAS number) [Internet]. Lyon (France): Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.

- McGlynn, K. A., Quraishi, S. M., Graubard, B. I., Weber, J. P., Rubertone M. V. & Erickson, R. L. 2008. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, 7: 100(9):663-71.
- National Toxicology Program (NTP). 2009. *Listing Criteria*. available from: <http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=47B37760-F1F6-975E-7C15022B9C93B5A6>.
- National Cancer Institute (NCI). 2003. *National Institute of Environmental Health Sciences. Cancer and the environment: what you need to know, what you can do*. NIH Pub. No. 03-2039. Bethesda (MD): National Institutes of Health.
- Pomati, F., Castiglioni, S., Zuccato, E., Fanelli, R., Vigetti, D. & Rossetti, C. 2006. Effects of a complex mixture of therapeutic drugs at environmental levels on human embryonic cells. *Environmental Science Technology*, 40(7):2442-7.
- Rayner, J., L., Enoch, R. R. & Fenton, S. E. 2005. Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicology Science*, 87:255-66.
- Reuben, S. H. 2010. *Reducing Environmental Cancer Risk*. Annual report of national cancer institute. U. S. Department of health and human services.
- Shen, H., Main, K. M., Virtanen, H. E., Damgaard, I. N., Haavisto, A. M. & Kaleva, M. 2007. From mother to child: investigation of prenatal and postnatal exposure to persistent bioaccumulating toxicants using breast milk and placenta biomonitoring. *Chemosphere*, 67:S236-S262.
- Spinelli, J. J., Ng, C. H., Weber, J. P., Connors, J. M., Gascoyne, R. D. & Lai, A. S. 2007. Organochlorines and Risk of Non-Hodgkin lymphoma. *International Journal of Cancer*, 121: 2767-75.
- Stoker, T. E., Robinette, C. L. & Cooper, R. L. 1999. Maternal exposure to atrazine during lactation suppresses suckling-induced prolactin release and results in prostatitis in the adult offspring. *Toxicology Science*, 52:68-79.
- U.S. Department of Agriculture (USDA). 2008. *Pesticide Data Program* [Internet]. Washington (DC): USDA [updated 2008 Dec 18; cited 2009 Jul 26]. Available from: <http://www.ams.usda.gov/AMSV1.0/ams.fetchTemplateData.do?template=TemplateC&navID=PesticideDataProgram&rightNav1=PesticideDataProgram&topNav=&leftNav=&page=PesticideDataProgram&resultType=&acct=pestcddatapr>
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 2010. *Pesticide product information system (PPIS)* [Internet]. Washington (DC): EPA [updated 2010 Feb 8; cited 2010 Feb 14]. Available from: <http://www.epa.gov/oppmsd1/PPISdata/>.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 2009. *Atrazine interim reregistration eligibility decision (IRED) Q&A's—January 2003* [Internet]. Washington (DC): EPA [updated 2008 Aug 23; cited 2009 Aug 24]. Available from: <http://www.epa.gov/opp00001/factsheets/atrazine.htm>.
- Zheng, T., Holford, T., Mayne, S., Ward, B., Carter, D. & Owens, P. H. 1999. DDE and DDT in breast adipose tissue and risk of female breast cancer. *American Journal Epidemiology*, 150:453-8.