TAF Preventive Medicine Bulletin, 2009: 8(6)

Derleme/Rewiev Article *TAF Prev Med Bull 2009; 8(6):521-526*

N-Nitrozo Bileşikleri ve Halk Sağlığına Etkileri

[N-Nitroso Compounds and their Effects on Public Health]

ÖZET

N-Nitrozo bileşikleri, kimya literatüründe 20. yy'ın başından itibaren bilinen, ancak 1956 yılından sonra insan sağlığı üzerine etkileri daha çok dikkat çeken ve araştırılan bileşiklerdir. Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda toksik, teratojenik, mutajenik ve kanserojenik etkilerinin olduğu belirtilmiştir. İnsanların N-nitrozo bileşiklerine maruz kalması genellikle iki şekilde gerçekleşmektedir. Birincisi, bu bileşikler gıdalarda katkı maddesi ya da doğal olarak bulunan nitrat ve nitritin çeşitli biyolojik aşamalar sonucu metabolize olmasıyla vücutta endojen olarak meydana gelmektedir. İkincisi ise, mikrobiyal dayanıklılığın artırılması amacıyla et ürünleri, balık ve peynirlere ilave edilen nitrit tuzlarının gıdaların içeriğindeki aminlerle tepkimeye girmesi sonucunda alımı şeklinde olmaktadır. N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunda; besinlerin pişirilme şekli, pişirme süresi ve uygulanan ısı da etkilidir. Özellikle kızartılarak pişirilen nitritle kürlenmiş etlerde, N-nitrozo bileşiklerinin daha fazla oluştuğu bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, insanlarda görülen kanser olgularının başlıca sebebinin (%60) beslenmeye bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Beslenmeden kaynaklanan kanserlerin azaltılması için potansiyel kanserojen N-nitrozo bileşiklerinin gıdalardaki miktarlarının denetimi titizlikle yapılmalı ve gerekli sınırlamalar uygulanmalıdır. Benzer şekilde, gıdalara koruma amaçlı olarak ilave edilen veya doğal olarak içeriğinde yer aldıkları gıdalar ile vücuda alınan nitrat ve nitrit miktarlarının azaltılması için gerekli çalışılmalar yapılmalıdır. Gıdalarda ve vücutta, N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunu önleme özelliği bilinen askorbik asit (C vitamini) ve alfa-tokoferol (E vitamini) gibi antioksidanların katkı maddesi olarak uygun miktarlarda gıdalara eklenmesi veya antioksidan özelliğe sahip bileşiklerin diyetlerde yeterli miktarda alınması konusunda üreticiler ve tüketiciler bilinçlendirilmelidir.

SUMMARY

N-Nitroso compounds were known in chemical literature since the beginning of the 20th century, but their effect on human health received much attention since 1956. Experiments on animals showed toxic, teratogenic, mutagenic and carcinogenic effects. Human beings are generally exposed to these compounds via two way. Firstly, these compounds can be formed in the body by metabolizing the nitrite and nitrate found naturally or as additive in the food. Secondly, nitrite added to increase the microbiological resistance of meat, fish and cheese, can react with amines found naturally in the food to form nitrosamines. The way the food is cooked is also important for the formation of N-nitroso compounds; applied heat and cooking time are also important. N-nitroso compounds are formed more, when the nitrite cured meats are fried. Based on epidemiological studies, major cause (60 %) for human cancer is ascribed to the diet. In order to reduce the diet related cancers, the amount of N-nitroso compounds in the food should be carefully controlled and reduced. Similarly, the amount of nitrite and nitrates in the food should also be reduced. Awareness of public and manufacturers should be rised about the use of antioxidants like ascorbic acid (vitamin C) and alfa-tocopherol (vitamin E) which are known to inhibit the formation of N-nitroso compounds in the food or body. It should also be recommended to add these antioxidants as additive or consume them in the diet.

Ömer Çakmak[1], Alper İşleyen[2], Ahmet Usca[3]

[1]7'nci Kolordu A Tipi Gıda Kontrol Müfreze Komutanlığı, Diyarbakır, [2]1'nci Ordu A Tipi Gıda Kontrol Müfreze Komutanlığı, Selimiye, İstanbul, [3]2'nci Ordu B Tipi Gıda Kontrol Müfreze Komutanlığı, Malatya.

Anahtar Kelimeler: N-Nitrozo Bileşikleri, Diyet, Kanserojen, Antioksidanlar.

Key Words: N-Nitroso Compounds, Diet, Carcinogen, Antioxidants.

Sorumlu yazar/ Corresponding author:
Ömer Çakmak
7'nci Kolordu A Tipi Gıda Kontrol Müfreze Komutanlığı, Diyarbakır, Türkiye.
omcakmak@mynet.com

GİRİŞ

Nitrat ve nitritlerin sodyum ve potasyum tuzları; et ürünleri, balık ve peynirlere karakteristik olarak lezzet, renk özelliği sağlamak ve özellikle mikrobiyal dayanıklılıklarını arttırarak gıdaların muhafaza süresini uzatmak amacıyla katılan kürleme ajanlarıdır. N-nitrozo bileşiklerinin, sodyum nitrit ilave edilmiş gıda maddelerinde bulunduğu ve bu bileşiklerin gıdaları nitrozodimetilamin (NDMA) oluşumuyla hepatotoksik yaptığı elli yıldan beri bilinmektedir (1,2). N-nitrozo bileşiklerinin geniş etkili ve potansiyel kanserojen bileşikler olduğu deneysel hayvan çalışmaları ile ortaya konmuştur. Nitrit ve nitrojen oksitlerin sekonder ve tersiyer aminlerle etkileşimlerinin N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunda anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Yapısında nitrit bulunan ya da nitrojen oksite maruz kalmış gıda maddelerinde N-nitrozo bileşiklerine rastlandığı tespit edilmiştir.

N-Nitrozo Bileşikleri ve Kanser İlişkisi

Epidemiyolojik araştırmaların sonuçlarına göre, insanda kanserin başlıca sebebinin (%60) beslenme ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). Kanser oluşumunda gıda maddelerindeki hangi katkı maddelerinin sorumlu olduğu araştırılmaktadır. N-nitrozo bileşikleri 20. yy'ın başından beri kimya

literatüründe tanımlanmış olsa da, 1956 yılına kadar dikkat çekmemiştir. Kuru temizlemede çözücü olarak kullanılması önerilen maddelerin kanserojen potansiyellerinin rutin taraması sırasında, NDMA'nın farelerde karaciğer kanserine neden olduğunun rapor edilmesiyle (4), N-nitrozo bileşikleri ve nitrozaminlerin toksik etkilerinin araştırılması hız kazanmıştır. Günümüze kadar 300 civarında N-nitrozo bileşiği test edilmiş ve bunların %90'ının deney hayvanlarında kanser oluşumuna yol açabileceğine yönelik önemli bulgular elde edilmiştir (5,6). Elde edilen verilerden biri nitrozodietilamin'e (NDEA) maruz bırakılan 40 veya daha fazla tür canlının tamamının kanserojenik etkiden payını almasıdır (7). Bir diğer bulgu ise, canlılarda hangi organın hangi N-nitrozo bileşiğinden etkileneceğinin canlının türüne ve kanserojenin kimyasal yapısına göre değişkenlik göstermesidir. Bazı N-nitrozo bileşiklerinin ise kanserojen olmadığı tespit edilmiş ve bu sonuçlar bileşiklerin kanser oluşum mekanizmalarının ortaya konulması bakımından önemli bilgiler elde edilmesine imkân sağlamıştır. Elde edilen verilere rağmen, herhangi bir N-nitrozo bileşiğinin belirli tümör oluşum mekanizmasındaki rolünü tam olarak açıklamak henüz mümkün olmamaktadır. Doz, alım sıklığı ve şekli, etkilenen organın farklı olmasına neden olabilmekte (akciğer, böbrek ya da karaciğer gibi) ve tümörün oluştuğu hedef hücrenin değişmesine yol açabilmektedir (8). NDEA'nın, test edildiği kemirgen, sürüngen, yumuşakça, kuş ve maymun gibi farklı canlılarda karaciğer tümörü oluşumunu tetiklediği görülmüştür (7,9). Bununla birlikte anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal bakımdan insana daha yakın olan primatlarda yapılan ve nitrozaminlere uzun süreli maruz kalmanın etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, NDEA verilen tüm maymunlarda 2 yıl içinde karaciğer kanseri meydana geldiği, vakaların çoğunun malign tümör oluşumu ve ölümle sonuçlandığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, N-nitrozopiperidin ve N-nitrozodipropilamin'in ise daha az ölüm oranlarıyla sonuçlanan kansere neden oldukları bildirilmiştir (10).

Kolon kanseri riskinin, günlük 25 g kürlenmiş (nitritle korunan) kırmızı et tüketimiyle %49 oranında arttığı, buna karşın günlük 100 g kürlenmemiş et tüketimiyle yalnızca %12-17 düzeyinde artış gösterdiği, 13 farklı çalışmanın sonuçlarıyla ortaya konmuştur (11).

Araştırılan birçok N-nitrozo bileşiği içinde, insanların laboratuvar dışında maruz kalabileceği çok az sayıda, kararlı ve doğrudan etkili olmayan nitrozamin mevcuttur. Bu nitrozaminlerin deney hayvanlarında karaciğer, akciğer, böbrek, mesane, pankreas, yemek borusu ve dil gibi çeşitli organlarda kanser oluşumunu tetiklediği ancak cilt, beyin, kolon ve kemiklerde kanser oluşumuna sebep olmadığı rapor edilmiştir. Alkilnitrozoüreler veya alkilnitrozokarbamatlar gibi doğrudan etkili nitrozaminlerin ise sinir sistemi, mide, gastrointestinal sistem ve kemiklerde tümör oluşturduğu bildirilmiştir (12). Alkilnitrozoürelerin özellikle hamileliğin son döneminde plasenta yoluyla fare yavrularına geçerek beyin ve sinir sisteminde tümör oluşumunun potansiyel tetikleyicisi olduğu uzun zamandır bilinmektedir (13). Bundan dolayıdır ki, insanlarda özellikle çocuklarda görülen beyin tümörlerinin sebebi olarak besinler ile alınan alkilnitrozoüre ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Sinir sistemi için kanserojen olduğu bilinen pek az madde vardır. Bunların hiçbiri alkilnitrozoüreler kadar etkili değildir. A.B.D'de yapılan bir çalışmada haftada beş veya daha fazla sosisli sandviç tüketen çocuklarda pediatrik sinir sistemi tümörlerinin daha yüksek oranda olduğu rapor edilmiştir (14).

Hayvanlarda N-nitrozo bileşiklerinin neden olduğu tümörlerin birçoğunun insanlarda görülen tümörlere benzerlik göstermesi, insanlarda görülen tümörlerin kaynağında da N-nitrozo bileşiklerine maruz kalmanın etkili olabileceği belirtilmiştir (12). İnsanlarda görülen pek çok kanser türünün (sigara tüketimi hariç) kesin kaynağı bilinmemektedir. Ancak gıda maddelerinin tüketilmesiyle N-nitrozo bileşiklerine yaygın maruziyet ile kanser arasındaki ilişki dikkat edilmesi gereken önemli bir faktördür.

N-Nitrozo Bileşiklerinin Kaynakları

Norveçte, 1960'ların başında, sodyum nitritle işlem görmüş balık ile beslenen bazı koyunların karaciğer toksisitesinden ölmesi bilim adamlarını endişelendirmiştir (1,2). Nitrit uygulanmış balık yemeğinde, nitrozamin ve NDMA bulunabileceği, aminlerin nitrozolanmasının yalnızca asidik ortamda gerçekleşebileceği değerlendirildiğinden ve balık yemeğinin pH değeri de nötr veya alkali olduğundan bu husus akla gelmemişti. Daha sonra yapılan bir çalışmada, ortamda karbonilli bir bileşik (balık yemeğinde formaldehit) bulunduğunda sekonder aminlerle nitrit etkileşiminin alkali koşullarda da gerçekleşebildiği belirlenmiştir. Bu çalışmalar ile N-nitrozo bileşiklerinin gıda maddelerinde oluşabileceği ve insan sağlığı için tehlike oluşturabileceği ortaya konulmuştur (15).

İnsanlar, N-nitrozo bileşiklerine çeşitli şekillerde maruz kalabilmektedir. Sigara içmek, tütün çiğneme alışkanlığı, bazı kişisel bakım ürünlerinin (kozmetik, şampuan gibi) kullanımı, klorlanmış havuzda yüzme ve en yaygın olarak da tüketilen gıda maddeleri ile N-

nitrozo bileşikleri alınmaktadır (16). Gıda maddeleri veya ilaçlardaki sekonder ve tersiyer amino bileşiklerinin mide içindeki yiyeceklerde bulunan nitrit veya nitrozolama ajanıyla etkileşimi sonucu N-nitrozo bileşikleri oluşabilmektedir. Endojen nitrozolamanın da N-nitrozo bileşiklerinin oluşumunda önemli bir kaynak olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (17,18).

Kürlenmiş et, balık, bira ve bazı peynirlerde N-nitrozo bileşikleri yüksek miktarlarda bulunmaktadır (19). Besinlerde N-nitrozamin oluşumunu etkileyen faktörler arasında gıdaların pişirilme şekli, uygulanan ısı ve pişirme süresi önemli rol oynamaktadır. Kızartma yöntemiyle pişirilen etlerde en yüksek nitrozamin derişimlerine ulaşıldığı belirlenmiştir (20).

Gıda Maddelerinde Bulunan N-Nitrozo Bileşikleri

Nitrozaminlerin 1956 yılında kanserojen olarak sınıflandırılması ile N-nitrozo bileşikleri hem gıda zehirlenmesi konusunda çalışan pek çok araştırmacının hem de et paketleme endüstrisinin ilgi odağı haline gelmiştir (4). Özellikle batı ülkelerinde yaygın tüketilen domuz pastırması araştırmacıların üzerinde en çok çalıştığı materyaldir. Çoğunlukla vakumlanmış paketlerde satılan domuz pastırmasında bulunabilen anaerob Clostridium botulinum mikroorganizmasının botulizm toksini oluşturmasını önlemek amacıyla pastırmaya ilave edilen nitritin kullanımı konusunda 1970'li yıllarda farklı görüşler ortaya çıkmıştır. Çalışmalar sonucunda domuz pastırmasında bulunması gereken maksimum sodyum nitrit seviyesi 200 ppm olarak belirlenmiş ve Amerika Birleşik Devletlerinde (A.B.D.) jambon, sosis ve konserve sığır eti gibi nitritle kürlenmiş et ürünleri için de benzer sınır değerleri uygulanmaya başlanmıştır. Daha önceleri, balıklarda sodyum nitrit ile kürlenmekte, ancak derişimleri için et ürünlerinde uygulandığı gibi sınır değeri bulunmamaktaydı. Kürlenmiş etlerde nitrozaminlerin 1960'lı yıllardaki analizi çok doğru olmadığı gibi spesifik de değildi. Gıda maddelerinde tanımlanan en yaygın N-nitrozo bileşikleri NDMA ve NDEA'dır. Buna karşılık, önceleri doğruluğu tartışılır bazı nitrozamin tanımlamaları da yapılmıştır. Araştırmacılar çoğunlukla kendi ülkelerindeki gıdaları incelemişlerdir. Raporların bir kısmının doğruluğu şüpheli olsa da dünya genelinde nitrozamin kontaminasyonuyla ilgili önemli veriler elde edilmiştir (21).

İzolasyon ve tanımlamalarının uçucu olmayan nitrozamin ya da nitrozamidlere göre daha kolay olması nedeniyle araştırmalar daha çok uçucu nitrozamin bileşiklerine yönelik olmuştur. Uçucu olmayan bazı nitrozaminler üzerine yapılan araştırmalarda kürlenmiş etlerde nitrozoprolin, nitrozohidroksiprolin, nitrozopipekolik asit, nitrozotiyoprolin ve nitrozo-4-metil-tiyoprolin gibi bazı bileşikler tespit edilmiştir. Ancak kanserojen etkili olmadıklarından fazla dikkate değer bulunmamıştır (22,23). Son yıllarda bu bileşiklere toksikolojik açıdan duyulan ilgi, nitrozolama ajanı olmaları (24) ve termal dekarboksilasyonla (12) potansiyel kanserojen halkalı nitrozaminleri oluşturabilmeleri nedeniyle artmıştır.

Nitrozopirolidin, domuz pastırması kızartma buharı ve kızarmış domuz pastırmasının kendisinde, özellikle de yağ içeriğinde, 100 ppb'ye ulaşan konsantrasyonda bulunmuştur. Bu değer sağlık açısından önemli bir seviye olarak kaydedilmiştir. Kızarmış 100 g domuz pastırması, potansiyel kanserojen nitrozaminlerden olan nitrozopirolidinden 10 µg içermektedir. Ayrıca, daha düşük miktarda olmakla birlikte pişmiş domuz pastırmasında NDMA kalıntısı da tespit edilmiştir. Pişirilmemiş domuz pastırmasında ise nitrozopirolidin bulunmadığı saptanmıştır. Benzer durum diğer kürlenmiş etler için de geçerlidir. Pişirilmemiş ürünlerde orta miktarda nitrozamin (çoğunlukla NDMA) bulunurken, pişirilmiş ürünlerde bir miktar nitrozopirolidin ve daha yüksek miktarda NDMA'nın yer aldığı bildirilmiştir. Pişirilen domuz pastırmasında oluşan nitrozopirolidin miktarının, kızartma süresi ve sıcaklığına bağlı olarak değiştiği de belirtilmiştir. Buna göre daha yüksek sıcaklıklarda nitrozopirolidinin daha fazla oluştuğu, mikrodalga ile pişirmede ise daha az meydana geldiği saptanmıştır (25).

Bazı et ürünlerinde düşük konsantrasyonlarda olsa bile nitrozo-n-dibutylamin (NDBA) bulunması endişe yaratmıştır. Fare ve diğer türlerde mesane tümörlerinin oluşumunu tetiklediği bilinen (6) bu nitrozaminin, işlemeden sonra etleri bağlamada kullanılan lastik filelerden etlere bulaştığı bildirilmiştir. Lastik üretimi endüstrisinde dibütilamin türevleri kullanılmaktadır. Bu maddeler lastik üretim aşamasında nitrozolanmakta ve oluşan NDBA'da lastikten yavaşça ete geçmektedir (26).

Diğer bir nitrozamin olan nitrozodifenilaminin (NDFA), böceklere karşı difenilamin ile ilaçlanmış elmalarda bulunduğu bildirilmiştir (27). Elma kabuğunda 2–6 µg kg-1 düzeyinde NDFA tespit edilmiştir (28).

Nitrozamin içeriği, nitrit ve nitratla kürlenmiş ürünlerde dünya genelinde benzer seviyeler göstermektedir. Ancak, kırmızı et tüketiminin düşük düzeyde olduğu Japonya ve doğu Asyada, nitritle kürlenmiş, tütsülenmiş veya işlenmiş balıklar önemli nitrozamin kaynağı olmaları açısından önemlidir. Hong Kong'ta nitrit içeren tütsülenmiş balık tüketimi

ve sık görülen gırtlak kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmıştır (29). Balık ve farelerde karaciğer, akciğer veya böbreklerde tümör oluşumunu tetikleyen NDMA tanımlanmış olsa da, NDMA'nın morfolojik olarak insanda görülenlerden farklı olmakla birlikte kemirgenlerde gırtlak boşluğunda tümör oluşumunda rol oynadığı rapor edilmiştir (5).

Birada bulunan NDMA (30,31), özelikle Almanya'da, diğer gıdalardaki kanserojenlere göre ciddi bir tehdit olarak algılanmış ve problemin çözümüne yönelik tedbirler acil olarak alınmıştır. En yüksek NDMA derişimleri 'Rauchbier' olarak bilinen (koyu veya dumanlı), malt içeriği yüksek biralarda bulunmuştur. NDMA'nın kaynağının hordenin ve gramin gibi arpadan yapılan maltta bulunan alkaloidler olduğu saptanmıştır. Bu alkaloidler dimetilamin türevi olup nitrojen oksitlerle kolayca nitrozolanırlar (32). Nitrojen oksitlerin maltı ısıtmada kullanılan yakıtın yanmasıyla oluşan dumanda bulunduğu ve bu dumanın maltla teması sonucu nitrozo bileşiklerinin oluştuğu saptanmıştır. Çözüm olarak malt, gazlardan uzak tutulmakta ve NDMA içermeyen biralar bu şekilde elde edilmektedir. Günümüzde, biralardaki nitrozamin içeriği önemli oranda azaltılmıştır. Üretiminde yapılan iyileştirmeler sonucu biralarda izin verilen nitrozamin miktarı 5 ppb seviyesine kadar düşürülmüştür. Ancak, 5 ppb NDMA içeren biranın 1 litre tüketilmesi sonucunda 5 µg NDMA vücuda alınmış olmaktadır. Ayrıca 10 ppb seviyesinde NDMA ve 100 ppb seviyesinde nitrozopirolidin içeren 100 g domuz pastırmasının tüketilmesi sonucu ise 1 µg NDMA ve 10 µg nitrozopirolidin alındığı bildirilmiştir. Gıda maddelerinde nitrozamin miktarları kabul edilebilir seviyede de olsa kürlenmiş gıdaların fazla tüketilmesi hastalık riskini arttırmaktadır (25).

Ete tat verme amacıyla kullanılan baharatlarda bulunan piperidin ve diğer piperidin türevlerinin nitrozolanması sonucu oluşan nitrozopiperidine bazı kürlenmiş etlerde 50 ile 250 ppb arasındaki miktarlar kadar rastlanılmıştır (25).

Tablo 1'de en yaygın görülen kanserojen nitrozaminler, bulundukları gıdalar ve rapor edilen en yüksek konsantrasyon değerleri verilmiştir.

Sınırlamalar ve Önlemler

1970'lerin sonunda işlenmiş etlerdeki nitrozaminlerin azaltılması amacıyla sodyum nitritin gıda katkı maddesi olarak kullanımının yasaklanması gündeme gelmiştir. Sodyum nitritin yasaklanması ile gıdalarda nitrozamin oluşumu engellenmesi amaçlanmıştır. Buna karşılık potansiyel olarak gıda kaynaklı botulismus olgularında artış riski ortaya çıkacaktı. Bu problem, Clostridium botulinum'un üreme ve toksin oluşturmasını önlemek için gerekli en düşük sodyum nitrit düzeyi olan 120 ppm sınırlaması getirilerek çözülmüştür (25).

Yine 1970'lerde askorbik asidin (C vitamini) nitrozamin oluşumunu önlediği belirlenmiştir. Günümüzde A.B.D.'de kürlenmiş etlere 550 ppm askorbik asit veya eşdeğeri antioksidan katılması zorunludur. Pek çok et üreticisi askorbik asit yerine daha ucuz olan eritorbik asit kullanmaktadır. Eritorbik asit, daha düşük C vitamini aktivitesine sahip, ancak nitrozamin oluşumunu önlemede askorbik asit kadar etkili olan bir askorbik asit izomeridir. Nitrozamin oluşumunu engellemek için kürlenmiş etlere ilave edilen diğer bir antioksidan ise olan alfa-tokoferol yani E vitaminidir. Bu antioksidanlar, yükseltgenme ve indirgenme özellikleriyle nitrozamin oluşumunun engellenmesinde etkili olmaktadır (33).

Tablo 1. Gıdalarda en yaygın bulunan kanserojen nitrozaminler, bulundukları gıdalar ve en yüksek konsantrasyon değerleri

Nitrozamin	Gıda ve kaydedilen en yüksek konsantrasyon [µg kg^{-1}]
N-Nitrozo-Dimetilamin (NDMA)	Bira [8], domuz pastırması [17], kalamar ızgara Japonya [300], kürlenmiş et [22], peynir [5], sosis [12], süt tozu [4.5], Thai balık [25], tuzlama balık Rusya [54], tütsülenmiş salamura balık [32]
N-Nitrozo-Dietilamin (NDEA)	Deniz mahsülleri, mısır ekmeği Çin [4.8], peynir [20], sosisler [10]
N-Nitrozo-Pirolidin	Jambon [36], kalamar ızgara Japonya [10], kızarmış domuz pastırması [100], sosisler Çin ve Almanya [45], tütsülenmiş et [10]
N-Nitrozo-Piperidin	Baharatlı tütsülenmiş et [9], sucuk [50], Thai balık [23], Thai domuz [6], turşu Çin [14], yahni Tunus [43]
N-Nitrozo-Metilbenzilamin	Mısır ekmeği Çin [>100]

Nitrozaminler, insan mide öz sıvısında da oluşabilmektedir. Günlük diyetle alınan nitrat miktarının %6'sını kürlenmiş etler, %94'ünü ise sebzeler, su, tükrük ve mide öz suyunda salgılanan nitrat oluşturmaktadır.

Lahana, havuç, kereviz, marul, turp, pancar ve ıspanak gibi sebzelerin tüketimi günlük nitrat alım miktarına %86 oranında, tükrük salgısı ve sular ise %8 oranında katkıda bulunmaktadır (20). Özellikle koyu yeşil yapraklı, lifli ve köklü sebzeler nitrat bakımından zengindir. Ağız florasında bulunan bakteriler, nitratı kimyasal olarak nitrite indirgemekte ve oluşan nitrit nitrozolama ajanına dönüşmektedir. Birçok gıda maddesi amin içermekte ve nitrozolama ajanı ile asidik midede nitrozaminler oluşabilmektedir. Yetişkinler için katkı maddeleri üzerinde çalışan uzmanlar komitesinin (JECFA) önerdiği maksimum günlük alım miktarı (ADI) nitrat için 3.7 mg/kg vücut ağırlığı, nitrit için 0.06 mg/ kg olarak belirlenmiştir. Buna göre 60 kg ağırlığındaki bir yetişkin için günlük alınması gereken nitrat ve nitrit sırasıyla 222 ve 3,6 mg düzeyini geçmemelidir (20). Askorbik asidin (C vitamini), midede gerçekleşen nitrozolamayı da azaltabileceği deneyler ile ortaya konulmuştur (33).

A.B.D. Ulusal Bilimler Akademisinin (NAS) 1981 yılı raporunda beslenme yoluyla günlük kişibaşı maruz kalınan nitrozamin miktarının (çoğu domuz pastırması ve bira kaynaklı olmak üzere) 1 µg düzeyinde olduğu bildirilmiştir. Son yılarda gıda maddelerinde nitrozaminlerin azaltılmasına yönelik yapılan çalışmalar sonucunda tahmini olarak maruz kalınan günlük miktar 0,1 µg'a kadar düşmüştür. Sigara bağımlılarının günlük ortalama 17 µg gibi önemli miktarda nitrozamin'e maruz kaldıkları tahmin edilmektedir. Ayrıca lastik veya kimyasal üretim tesislerinde çalışanların daha yüksek miktarlarda nitrozaminlere maruz kaldığı bildirilmiştir (33).

SONUÇ VE ÖNERİLER

N-Nitrozo bileşikleri gıdalarda düşük miktarlarda bulunmasına rağmen yüksek kanserojen etkiye sahip olmaları nedeniyle, gıdalarda veya insan vücudunda oluşumlarının önlenmesi ya da azaltılması için gerekli önlemlerin alınması şarttır. Düşük miktarlarda bulunmaları nedeniyle N-Nitrozo bileşiklerinin gıdalarda saptanması zor olmakla birlikte, Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometri (GC-MS) ve Termal Enerji Analizi (TEA) gibi metodlar ile ölçümleri yapılabilmektedir (34). Kansere sebep olma potansiyellerinin yüksek oluşu nedeniyle halk sağlığı için tehdit oluşturan N-nitrozo bileşiklerinin gıda maddelerinde gerekli denetimlerinin yapılması ve halkın sağlıklı gıda tüketimine dikkat edilmelidir. Üreticilerin gıda katkı maddelerinin kullanımı konusunda sıkı denetlenmesi ve halkın kansere karşı koruyucu tedbirler konusunda bilinçlendirilmesi oldukça önemlidir. Nitrozo bileşiklerinin etkilerini azaltmaya yönelik bilinçli antioksidan kullanımı da sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Koppang N. An outbreak of toxic liver injury in ruminants. Nord. Vet. Med. 1964; 16: 305-322.
2. Ender F, Favre G, Helgebostad A, Koppang N, Madsen R, Ceh L. Isolation and identification of a hepatotoxic factor in herring meal produced from sodium nitrite preserved herring. Naturwissenschaften. 1964; 51: 637-638.
3. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J. Natl. Cancer Inst. 1981; 66: 1191-1308.
4. Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. Br. J. Cancer. 1956; 10: 114-122.
5. Lijinsky W. Chemistry and Biology of N-nitroso Compounds. Cambridge, UK. Cambridge Univ. Pres, 1992.
6. Preussmann R, Stewart BW, N-Nitroso carcinogens. Eds: Searle CE. In: Chemical Carcinogens. American Chemical Society Monograph. 1984; 182: 643-828.
7. Bogovski P, Bogovski S. Animal species in which N-nitroso compounds induce cancer. Int. J. Cancer. 1981; 27: 471-474.
8. Lijinsky W, Kovatch RM. Carcinogenesis by nitrosamines and azoxyalkanes by different routes of administration to rats. Biomed. Env. Sci. 1989; 2: 154-159.
9. Lijinsky W. Lifespan and cancer: the induction time of tumors in diverse animal species treated with nitrosodiethylamine. Carcinogenesis. 1993; 14: 2373-2375.
10. Takayama S, Thorgeirsson UP, Adamson RH. Chemical carcinogenesis studies in nonhuman primates Proc. Jpn. Acad. 2008; Ser. B 84: 176-188.
11. Mirvish SS, Haorah J, Zhou L, Clapper ML, Harrison KL, Povey AC. Total N-Nitroso Compounds and Their Precursors in Hot Dogs and in the Gastrointestinal Tract and Feces of Rats and Mice: Possible Etiologic Agents for Colon

Cancer. J. Nutrition. 2002; 132(11S): 3526S-3529S.

12. Lijinsky W. In vivo testing for carcinogenicity. Eds: Grover PL, Cooper CS. In: Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis. Berlin. Springer, 1990, p. 179-209.
13. Kleihues P, Hodgson RM, Veit C, Schweinsberg F, Wiessler M. DNA modification and repair in vivo: towards a biochemical basis of organ-specific carcinogenesis by methylating agents. Organ and Species Specificity in Chemical Carcinogenesis. , New York. Plenum, 1983, p. 509-529.
14. Lijinsky W, Davis RL. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1996; 5: 599-605.
15. Keefer LK, Roller PP, N-Nitrosation by nitrite ion in neutral and basic medium. Science. 1973; 181: 1245-1247.
16. Walse SS, Mitch WA. Nitrosamine Carcinogens Also Swim in Chlorinated Pools. Environ. Sci. Technol. 2008; 42: 1032-1037.
17. Lijinsky W, Epstein SS. Nitrosamines as environmental carcinogens. Nature. 1970; 225: 21-23.
18. Lijinsky W, Taylor HW. Nitrosamines and their precursors in food. Cold Spring Harbor Symposium on the Origins of Human Cancer, Book C. 1977, p. 1579-1590.
19. Ekici K, Aliyaşarlı M, Sancak YC. Peynir Çeşitlerinde Nitrit ve Nitrozaminler. Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi. 2008; 2: 71-72.
20. Ayaz A, Yurttagül M. Besinlerdeki Toksik Öğeler 1&2. http://www.saglik.gov.tr/TSHGM/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF1A9547B61DAFFE2AA85B8E20CBC69487 [Erişim tarihi:27.05.2009].
21. Hedler LP, Marquardt P, Schurr C. The relation between the determinable quantities of volatile N-nitroso compounds and the peroxide number in soya bean oil. IARC Scientific Publications. 1976; 14: 361-374.
22. Gao J, Hotchkiss JH, Chen J. Regional differences in N-nitrosamine content of traditional Chinese foods. IARC Scientific Publications. 1991; 105: 219-222.
23. Sen NP, Seaman SW, Baddoo PA. N-Nitrosothiazolidine and nonvolatile N-nitroso compounds in foods. Food Technol. 1985; 39: 84-88.
24. Singer SS, Lijinsky W, Singer GM. Transnitrosation: an important aspect of the chemistry of aliphatic nitrosamines. IARC Scientific Publications. 1978; 19: 175-178.
25. Lijinsky W. N-Nitroso compounds in the diet. Mutation Research. 1999; 443: 129-138.
26. Sen NP. Recent studies in Canada on the occurrence and formation of N-nitroso compounds in foods and food contact materials. IARC Scientific Publications. 1991; 105: 232-234.
27. Lillard TJ, Hotchkiss JH. N-Nitrosodiphenylamine in diphenylamine-treated apples. Eds: Loeppky RN, Michejda CJ. In: Nitrosamines and Related N-nitroso Compounds: Chemistry and Biology. American Chemical Society Symposium Series. 1994, p. 358-360.
28. Cardy RH, Lijinsky W, Hildebrandt P. Neoplastic and non-neoplastic urinary bladder lesions induced in Fischer 344 rats and B6C3F1 hybrid mice by N-nitrosodiphenylamine. Ecotoxicol. Environ. Safety. 1979; 3: 29-35.
29. Ho JHC. Some epidemiologic observations on cancer in Hong Kong. Natl. Cancer Inst. Monograph. 1979; 53: 35-47.
30. Spiegelhalder B, Eisenbrand G, Preussmann R. Occurrence of volatile nitrosamines in food: a survey of the West German market, IARC Scientific Publications 1980; 31: 467-479.
31. Spiegelhalder B, Eisenbrand G, Preussmann R. Occurrence of volatile nitrosamines in food: a survey of the West German market, Oncology. 1980; 37: 211-216.
32. Mangino M, Scanlan RA, O'Brien TJ. N-Nitrosamines in beer. Eds: Scanlan RA, Tannenbaum SR. In: N-Nitroso Compounds. American Chemical Society Symposium Series No. 174. 1981, p. 229-245.
33. Scalan RA. Nitrosamines and Cancer. http://lpi.oregonstate.edu/f-w00/nitrosamine.html [Erişim tarihi:27.05.2009].
34. Gökalp HY. Et Ürünlerine Katılan Nitrat, Nitrit Miktarının Azaltılması, N-Nitrosamin Oluşum Reaksiyonlarının Engellenmesi ve Gıdalarda N-Nitrosaminlerin Saptanması. Gıda. 1985; 10: 161-167.