

İLAÇ, GIDA MADDELERİ VE KOZMETİK YAPIMLARDA NİTROZAMİN BİLEŞİKLERİNİN OLUŞMASI VE SAĞLIK AÇISINDAN ÖNEMİ

Nilüfer TARIMCI*

ZET:

Nitrozaminler geniş bir hayvan sınıfında karsinogenik oldukları bilinen bir grup bileşiklerdir. Bunlar nitrit ve diğer nitrozlama ajanlarının aminlerle reaksiyonları sonucu kolayca oluşmaktadır. Bu makalede ilaçlar, gıda maddeleri ve kozmetik yapımlarda nitrozamin bileşiklerinin oluşumu açıklanmış ve alınabilecek tedbirler önerilmiştir.

THE FORMATION AND HEALTH HAZARD OF NITROSAMINE COMPOUNDS IN DRUG, FOODSTUFFS AND COSMETIC PRODUCTS

SUMMARY:

Nitrosamines are a group of compounds that are known to be carcinogenic in a wide variety of animals. These compounds can be formed easily by reaction of nitrite and other nitrosating agents with amines. In this article, the formation of nitrosamine compounds were explained in drugs, foodstuffs and cosmetic products, and some possible precautions were advised.

ağımızda yapılan çalışmaların bir bölümünde kanser hastalığı ile ilgili olup, kanser maddelerin araştırılmasını içermektedir. Çeşitli amaçlarla kullanılan kimyasal maddelerin pek çoğunun canlılarda oluşturabilecek nedenlerden dolayı araştırılmaları tarafından ileri sürülmektedir. Endüstride kömür katranı ile çalışanlarda görülen deri kanserleri, ya da boya ve kauçuk endüstrisinde çalışanlarda gözle rastlanan mesane kanserleri bunların örnekleri olarak verilebilir(1).

Genel olarak N-nitroza bileşikleri diye tanımladığımız nitrozaminlerin de kuvvetli karsinogenik etkilerinin olduğu bilinmektedir(2). Nitrozaminler bileşiklere doğrudan katılan maddeler olmayıp, bir takım reaksiyonlar ya da kimyasal etkileşmeler sonucu oluşan maddelerdir. Ayrıca in vivo olarak canlı organizmada da şekillenebilirler.

Nitrozaminlerden karsinogenik tesirleri ve toksik etkileri bilinen ilk bileşik, dime-til nitrozamindir. Bu madde endüstride çözücü olarak kullanılmakta olup, aynı

zamanda dimetil amin-nitrit etkileşmesi ile de oluşabilmektedir. Aminler ise bilindiği gibi doğada çok yaygın olarak bulunurlar. Çoğunlukla da nitrit ile etkileşme sonucu nitrozlanarak nitrozaminlere dönüşürler.

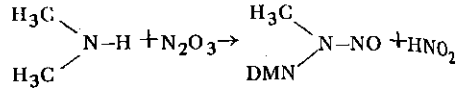
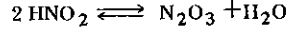
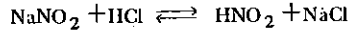
Nitrozaminler, doğal olarak amin içeren pek çok bileşikte bulunmaktadır. Örneğin, tütünde, tahıllarda ve alkollü içkilerde 5 ppm'den daha az miktarda nitrozaminlerin varlığı bilinmektedir(3-5). Ayrıca et, balık, süt, peynir v.s. gibi birçok hayvansal gıdaların 1 ppm. civarında dimetilamin içerdiği saptanmıştır. İşlenmiş et ve balık ürünlerine koruyucu amaçlarla katılan nitrat ve nitrit bileşikleri dimetilamin ile etkileşerek çeşitli nitrozamin bileşiklerine dönüşmektedirler(6,7). Oluşan N-nitrozo bileşiklerinin akut toksisiteleri ve karsinojenik etkileri incelendiği zaman konunun önemi birkez daha ortaya çıkmaktadır(8).

Nitrit ve Nitratların Sekonder Aminlerle Etkileşerek N-nitrozo Bileşiklerine Dönüşmeleri:

Doğada nitratların en önemli kaynağı sebzeler ve sudur. Bunlar bitkisel maddelerde doğal olarak bulunurlar. Ispanak, Kıvrıkcık, Lahana, Turp, Pazi, Kabak v.s. gibi sebzelerin oldukça yüksek oranlarda nitrat içerdikleri bilinmektedir(9,10). Bazı örneklerde bu miktar 3000 ppm.'den fazladır. Ayrıca nitrat ve nitritler et ve balık ürünlerinde yaygın bir şekilde koruyucu olarak kullanılır. Birçok ülkede bu maddelerin kullanılma oranları yasal olarak belirlenmiştir.

Nitratların toksisitesi nitritlerden daha fazladır ve günlük alınabilecek miktar 0.4 mg/kg ile sınırlandırılmıştır. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı tarafından yayınlanan Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliğine göre koruyucu olarak kullanılacak miktarlar vücut ağırlığı başına sodyum nitrat için 5 mg/kg, sodyum nitrit için ise 0.2 mg/kg olarak belirlenmiştir(11). Yine işlenmiş et ve balık ürünlerine 200 mg/kg kadar nitrit ile 500 mg/kg kadar nitrat katılabilmektedir(12). Nitratlarda önce nitritlere indirgenmekte ve aminlerle etkileşmektedirler.

Örneğin; sodyum nitrit ile dimetil amininden dimetilnitrozamin (DMN) oluşması aşağıdaki reaksiyonla yürümektedir(13).



Bu reaksiyon optimum pH 3.4'de yürür. Ancak besinlere koruyucu olarak katılan nitrat ve nitritler ile sebze ve suyun içerdiklerinin yanı sıra gerçek şudur ki organizmada şekillenen nitritler, dışardan alınan hemen hemen 3 katı daha fazla olup, nitrozaminler organizmada in vivo olarak şekillenebilmektedirler(14). 1.2-1.5 arasında olan mide pH'sı amin-nitrat etkileşmesi için ideal bir ortam oluşturmaktadır. Ayrıca daha ağız boşluğunda bile ağız florası bakterileri nitratı kısmen nitrite indirgemektedir. Literatürde ağızdan alınan nitratın hemen hemen % 20'sinin nitrite indirgendiği bildirilmiştir(15).

Ortamda halojenürler ve thiosiyanatlar gibi bazı kimyasal bileşiklerin varlığı nitrozamin oluşumunu hızlandırmaktadır(16) Yine nötr ve bazik ortamlarda formadehit nitrozlanma mekanizmasını değiştirmektedir. Bunların yanı sıra tanenler, sülfidril bileşikleri ve askorbik asit ise, nitrozlama olayını geciktiren kimyasal bileşiklere örnek olarak verilebilirler(16).

İlaç ve Pestisitlerde Nitrozamin Oluşması:

Yapılarında sekonder ve tersiyer amin grubu içeren ilaçların sodyum nitrit ile etkileşmeleri sonucu in vivo ve in vitro olarak N-nitrozo bileşiklerini oluşturdukları bilinmektedir(17). İlaçlardaki amin grubunun özelliğine göre değişik nitrozaminler şekillenmektedir. Örneğin; yapısında dimetil amino grubu bulunan aminopirinin sodyum nitrit ile etkileşmesi sonucu farelerin N-nitrozo dimetil amine şekillendiği saptanmıştır(18).

Yapılan diğer bir çalışmada ise değişik farmakolojik etkilere sahip olan ve yaygın

arak kullanılan bir grup ilacın pH 3-4 arasındaki sulu çözeltilerinde nitrit ile etkileşmeleri sonucu karsinojenik etkili olarak bilinen dialkilnitrozaminleri oluşturmaları belirtilmiştir(19). Kullanılan ilaçlar ve oluşturdıkları N-nitrozo bileşikler tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Bazı İlaçların nitrit ile etkileşmeleri sonucu oluşan N-nitrozo bileşikleri.

aç	Oluşan N-nitrozo Bileşiği
aminopirin	DMN ^a
oksitetrasiklin	DMN
lorpromazin	DMN
tektropropoksifen	DMN
lorfeniramin	DMN
metadon	DMN
metapirilen	DMN
disülfiram	DEN ^b
kinakrin	DEN
lukanton	DEN
polazomid	NHMI ^c
siklizin	DNP ^d

^aDMN, Dimetilnitrozamin,

^bDEN, Dietilnitrozamin

^cNHMI, Nitrozoheksametilenimin,

^dDNP, dinitrozopiperazin.

Yine yapısında dimetil amino grubu içeren bazı antibiyotiklerde in vivo olarak nitrit ile etkileşerek DMN'lere dönüşmektedirler(20).

DMN'nin çevrede diğer bir bulunuşu da pestisitler ile ilgilidir. Bazı pestisitler dimetilamin tuzu halinde bulunurlar. DMN şekillenmesine neden olurlar. Tablo 2'de genellikle kullanılan pestisit bileşikler görülmektedir(14).

Tablo 2. Pestisitler ve Şekillenen N-nitrozo Bileşikleri

Pestisit Bileşikleri	Şekillenen N-nitrozo Bileşikleri
----------------------	----------------------------------

Üre ve Karbonatlar

Benzotiazuren	NO-türevi
Karbonil	NO-türevi
Propoxur	NO-türevi
Sekonder aminler	
Atrazin	NO-türevi
Simazin	NO-türevi
Morfolin	NO-türevi
N, N-Disübstitriye aminler	
Ziram	DMN
Tiram	DMN
Ferbam	DMN
Süksinik asit 2,2-dimetilhidrozi	DMN

Gıda Maddelerinde Nitrozamin Sorunu:

Tıpkı ilaçlarda olduğu gibi günlük diyetinde yer alan pek çok gıda maddesinde N-nitrozo bileşiklerini içermesi problemi taşır. Daha öncede belirtildiği gibi sebzelerin pek çoğu taze halde iken belli bir orana kadar nitrat içerirler. Bunların nitrit içerikleri ise çok düşük bir düzeyde olmasına karşın saklama sırasında nitratın nitrite dönüşümü bu miktarı artırır(10). Ayrıca bilindiği gibi gıda maddelerinde nitrozaminlerin varlığının diğer önemli kaynağında nitrit ve nitratların koruyucu olarak kullanılmalarıdır. Bu bileşiklerin karsinojenik etkilerinin yanı sıra mutajenik ve embriopatik özelliklerinin de olması önemlerini daha da artırmaktadır. Değişik uçucu nitrozaminler, özellikle dimetilnitrozamin ve nitrozopirolidin kütle spektrofotometresi yardımıyla pek çok işlenmiş et ürünlerinde saptanmıştır(21). Yine bir cins domuz pastırması diye tanımlayabileceğimiz et ürünü (Bacon) üzerinde N-nitrozo bileşiklerinin tarama çalışmaları oldukça fazla yer tutmaktadır. (22,23).

Spinelli ve arkadaşları tarafından perklorik asitle ekstraksiyon yoluyla taze domuz karnındaki amin içerikleri incelenmiş ve Histamin, Tryptamine, Tyramin, Etanolamin gibi mono aminler ile Spermine, Spermidine, Kadaverin gibi polyamınlerin varlığı saptanmıştır(24). Yine bu tür mono ve polyamınlerin diğer bir cins domuz etinde (hem) ve sosislerde de mevcut ol-

duğu ve pişirmekle amin miktarının azaldığı bilinmektedir. Önemli olan amin yapısındaki bu maddelerin N-nitrozo bileşikleri oluşturabilecek düzeyde olup olmamalarıdır.

Tütsüleme ile, koruyucu bir madde ilavesi ile, baharat katılması ya da başka bir şekilde işlenmiş olan etlerde nitrozamin içeriklerinin incelenmesi konusunda yapılmış pek çok çalışma mevcuttur(25).

1976 yılında FDA tarafından; karaciğer, değişik domuz etleri, çeşitli ithal malı peynirler, baharatla işlenmiş etler ve yine işlenmiş etlerden oluşan bebek mamalarını içeren 121 yiyecek, 14 değişik uçucu nitrosaminler açısından incelenmiş ve en çok rastlanan bileşikler olarak DMN, N-Pyr. (Nitrozo pyrolidon) ve N-Pip (N-Nitrozo piperidin) bulunmuştur(26).

Nitrozaminlerin yaygın olarak saptandığı diğer bir yiyecek grubunda balık ürünleridir. Yapılan bir çalışmada alınan 35 balık konservesi örneğinin 15 tanesinde 1-9 ppb arasında DMNA (dimetilnitrozamin) saptanmıştır(27). Deney sonuçlarına göre, 15 taze balık örneğinin 3 tanesinde, 2 tuzlanmış balık örneğinin 2'sinde 11 kıvartılmış balık örneğinin de 9'unda DMNA varlığı bildirilmektedir.

KOZMETİK YAPIMLARDA NİTROZAMİN KONTAMİNASYONU

Şimdiye kadar bahsedilen tüm reaksiyonlar ve N-nitrozo bileşiklerinin oluşması kozmetikler içinde geçerlidir. Bunlarda en yaygın olan nitrozamin bileşiği N-nitrozodietanolamin (N-NDELA)'dir. Bu bi-

leşik dietanolamin veya trietanolaminin nitrozlanması ile oluşmakta ve farelerde karaciğer tümörü, bir cins tavukta da (Syrian Golden türü) trekea ve nazal kavi-ti tümörü oluşturmaktadır(28).

FDA'nın Kozmetik Teknoloji Bölümü tarafından kozmetik yapımların nitrozamin kontaminasyonları incelenmiş, bu amaçla kozmetik yapımlarda kullanılan ve değişik azotlu bileşikleri içeren 6 madde seçilerek bunların oluşturdukları nitrozo bileşikleri değişik yöntemlerle tayin edilmiştir (Tablo 3) (29).

Yine çalışmanın diğer bir bölümünde de incelenen kozmetik yapımın 128 tanesinde 0.3 ppm ile 2 ppm arasında NDELA saptandığı bildirilmektedir. NDELA kontamine bir kozmetik yapım vasıtasıyla insan derisinden penetre olabilmekte ve vücut tarafından absorblanabilmektedir. NDELA'nın kozmetiklerde diğer bir bulunuş sebebi; yapımlarda koruyucu olarak 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diolün (BNPD, BRONOPOL, ONYXİDE 500) kullanılmasıdır. Bu madde özellikle alkali ortamlarda çok iyi bir nitrozlama ajanıdır. FDA laboratuvarlarında yapılan diğer bir çalışmada; formüllerinde trietanolamin veya türevleri içeren ve koruyucu olarak Bronopol kullanılan 35 kozmetik yapımın tümünde NDELA bulunmuştur(30).

SONUÇ:

Yapılan çalışmalar gerek gıda maddeleri ve ilaçlarda gerekse kozmetik yapımlarında nitrozamin kontaminasyonun azımsanmayacak ölçülerde olduğunu gös-

Tablo 3. Bazı kozmetik hammaddeler ve oluşan N-Nitrozo bileşikleri

Kozmetik Yapımında Kullanılan Madde	Oluşan N-Nitrozo Bileşiği
EDTA	
Diisopropanolamin	N-Nitrozodiisopropilamin
Triisopropanolamin	N-Nitrozododesilmetilamin
Lauramine oksit	N-Nitrozometilstearylamin (NMSA)
Dimetilstearamin	N-Nitrozobenziemetilamin
Stearalkonyum klorür	N-Nitrozometilstearylamin
	N-Nitrozodimetilamin

termektedir. Bu problem karşısında araştırmacılar ortama nitrozlama reaksiyonunu yavaşlatacak ve nitrozamin oluşumunu engelleyecek maddelerin ilavesini önermektedirler.

Yapılan çalışmalarda ortama sodyum askorbat ilavesinin etlerde N-nitrozamin oluşumunu azalttığı bildirilmektedir. Yine literatürde α -tokoferol ve askorbil palmitatın benzer etkilerle domuz pastırmasında N-nitrozamin meydana gelmesini yavaşlattığı ve elimine ettiği kayıtlıdır. Diğer bir çalışmada ise propil gallat ve L-askorbik palmitatın etin pişirilmesi sırasında N-Pyr. oluşumunu azalttığı ve sodyum askorbattan daha etkili olduğu saptanmıştır(31).

Ayrıca nitrat içeren sebzelerin taze olarak tüketilmeleri ve amin-nitrit etkileşmesi göz önüne alınarak gerek ilaç gerekse kozmetik formüllerin uygun şekilde hazırlanması önerilebilir.

KAYNAKLAR:

1. Boyland, E., "The History and Future of Chemical Carcinogenesis", *British Med. Bul.*, 36, 5-10 (1980).
2. Lijinsky, W., Epstein, S.S., "Nitrosamines as Environmental Carcinogenes" *Nature*, 225, 21-23 (1970).
3. Rhoades, J.W., Johnson, D.E., "N-Dimethylnitrosamine in Tobacco Smoke Condensate", *Nature (London)*, 236, 307-308 (1972).
4. Marquardt, P., and Hedler, L., *Arzneimittel Forsch.*, 16, 778, (1966).
5. Goff, E.U., Fine, D.H., "Analysis of Volatile N-nitrosamines in Alcoholic Beverages", *Fd. Cosmet. Toxicol*, 18, 27-29 (1980).
6. Binkert, E.F., Kolari, O.E., "The History and use of Nitrate and Nitrite in the Curing of Meat", *Fd. Cosmet. Toxicol*, 13-655-661 (1975).
7. Crasby, N.T., Sawyer, R., "N-nitrosamines A Review of Chemical and Biological Properties and Their Estimation in Foodstuffs", *Adv. Food Res*, 22, 1-71 (1976).
8. Shank, R.C., "Toxicology of N-nitroso Compound", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 31, 361-368 (1975).
9. Wolf, I.A., Wasserman, A.E., "Nitrates, Nitrites and Nitrosamines", *Science*, 177, 15-19 (1972).
10. Aköz, G., Hıncal, F., "Ankara'da Tüketilen Sebzelere Nitrat ve Nitrit İçeriği", *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 7, 186-197 (1982).
11. Güven, K.C., "İlaç ile İlgili Yasalar ve Yönetmelikler, Tamimler, Kozmetik Yönetmeliği, Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği", *Fatih Yayınevi Matbaası İstanbul, Sahife 227* (1984).
12. Aydın, M., "Gıda Kontrolü ve Mevzuatı", *Odalar Birliği Matbaası, Ankara, Sayfa 597* (1976).
13. Mirvish, S.S., "Kinetics of Dimethyl Amine Nitrosation in Relation to Nitrosamine Carcinogenesis", *J.Nat. Cancer Inst.*, 44, 633-639 (1970).
14. Mirvish, S.S., "Formation of N-nitroso Compounds: Chemistry, Kinetics and In Vivo Occurrence", *Toxicol. Apply. Pharmacol.*, 31, 325-351 (1975).
15. Hoshimoto, S., et al. "Dimethylnitrosamine Formation in The Gastrointestinal Tract of Rats", *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 14, 553-556 (1975).
16. Wogan, G.N., Tannenbaum, S.R., "Environmental N-nitroso Compounds: Implications for Public Health", *Toxicol. Apply. Pharmacol*, 31, 375-383 (1975).
17. Rao, G.S., Krishna, G., "Drug-Nitrite Interactions: Formation of N-Nitroso, C-Nitroso, and Nitro Compounds From Sodium Nitrite and Various Drugs Under Physiological Conditions", *J.Pharm.Sci.*, 64, 1579-1581 (1975).
18. Lijinsky, W., Taylor, H.W., Synder, C., and Nettesheim, P., *Natura*, 244, 176 (1973).
19. Lijinsky, W., "Reaction of Drugs with Nitrous Acid as a Source of Carcinogenic Nitrosamines", *Cancer Research*,

34, 255-248 (1974).

20. Karakaya, A.E., "Dimetilamino Grubu İçeren Bazı Antibiyotiklerden, Mide Koşullarında, Nitrit Etkileşmesi ile Dimetiltitrozaminin Şekillenmesinin Araştırılması", Doçentlik Tezi, Ankara, 1981.
21. Fiddler, W., Feinberg, J.I., Pensabene, J.W., Williams, A.C., and Dooley, C.J., "Dimethylnitrosamine in Souse and Similar Felled Cured-Meat Products", *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 13, 653-654 (1975).
22. Gray, J.I., "N-nitrosamines and Their Precursors in Bacon: A Review", *J. Milk Food Technol.*, 39, 686-692 (1976).
23. Sen, N.P., Seaman, S., and Miles, W.F., "Dimethylnitrosamine and Nitrosopyrrolidine in Fumes Produced During The Frying of Bacon", *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 14, 167-170 (1976).
24. Spinelli, A.M., Lakritz, L., and Wasserman, A.E., "Effects of Processing on the Amine Content of Pork Bellies", *J. Agr. Food. Chem.*, 22, 1026-1029 (1974).
25. Goodhead, K., and Gough, T.A., "The Reliability of a Procedure for the Determination of Nitrosamines in Food", *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 13, 307-312 (1975).
26. Havery, D.C., et al., "Survey of a Variety of Food Commodities for Volatile N-nitrosamines", *J.Assoc. Offic. Anal. Chem.*, 59, 540-546 (1976).
27. Fiddler, W., "The Occurrence and Determination of N-nitrose Compounds", *Toxicol. Apply. Pharmacol.*, 31, 352-360 (1975).
28. Hecht, S.S., "Nitrosamine Contaminants in Cosmetic Products", *Drug. Cosmet. Ind.*, 128 (6), 36-37 (1981).
29. "Nitrosamine Update, FDA Findings Deepen Crisis", *Drug. Cosmet. Ind.*, 122(3), 24-27, 92 (1978).
30. Wenninger, A.J., "FDA Focus on Cosmetics", *Drug. Cosmet. Ind.*, 125 (9), 62-69, 118 (1980).
31. Sen, N.P., Donaldson, B., Seaman, S., Iyengar, J.R., and Miles, Miles W.F., "Inhibition of Nitrosamine Formation in Fried Bacon by Propyl Gallate and L-ascorbyl Palmitate", *J. Agr. Food. Chem.*, 24, 397-401 (1976).