

Nitrozaminlerin Biyokimyası ve Kanser

Deniz Bakır¹

Mustafa Doğan Bedir²

Özet

Kanser, hücre veya hücre topluluğunun çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle kontrolsüz çoğalması ve büyümesi sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Dünya genelinde en önemli toplumsal sağlık sorunlarından birisidir. Dünya genelinde ölüm nedenleri sırlamasında ikinci sırada yer alan kanserin, 2030 yılına kadar birinci sırayı alacağı öngörülmektedir. Diyet, tütün dumanı gibi endojen ve ekzojen kaynaklardan maruz kaldığımız nitrozaminler canlı yaşamı için oldukça tehlikelidir. Nitrozaminlerin bazı kanser türelerinin etiolojisinde doğrudan rolleri vardır. Bu nedenle halk sağlığı açısından nitrozamin maruziyetinin önlenmesi gerekir. Ayrıca metabolizmasının araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bölümde nitrozaminlerin biyokimyası ve kanser ilişkisi yapılan çalışmalardan faydalanılarak incelenecektir.

GİRİŞ

N-Nitrozo bileşiklerinin sodyum nitrit ile işlenmiş gıdalarda mevcut olduğu yaklaşık 40 yıl önce biliniyordu. Bu şekilde işlem görmüş balıklarla hazırlanan gıdalarda nitrozodimetilamin olduğu için hepatotoksik olduğu saptanmıştı. Ozamandan bu yana N-nitrozo bileşiklerinin hayvan deneylerinde kanserojenlerin en geniş etkili ve en güçlü grubu olduğu gösterilmiştir. Nitrit ve nitrojen oksitlerin ikincil ve üçüncül amino bileşikleri ile etkileşime girerek N-nitrozo bileşiklerinin oluşumundaki anahtar rolü, dünya çapında gıdaların incelenmesine yol açmıştır. N-nitrozo bileşikleri nitrit içeren veya nitrojen oksitlere maruz kalan gıdalarda bulunur. Nitrozamin seviyeleri, gıdalarda kullanılan nitritin azaltılması ve bira yapımında maltın nitrojen oksitlere maruz kalmasının kontrol altına alınmasıyla eş zamanlı olarak

1 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-9255-3301, denizbakir1314@hotmail.com

2 Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-2628-0739, mdoğanbedir@cumhuriyet.edu.tr

son 30 yılda düşmektedir. Geçtiğimiz 20 yılda birçok gıdadaki N-nitrozo bileşiği konsantrasyonlarında düşüşler yaşanmıştır. Gıdalarda az miktarlarda bulunan nitrozaminler, insanlardaki kanserojen özellikleri nedeniyle oldukça önemlidir (1).

Tersiyer amin yapısında olan 12 yaygın ilaç sulu çözeltideki nitrit ile reaksiyona girer. Kanserojen olduğu bilinen dialkilnitrozaminleri oluşturur (2). Deneysel hayvan çalışmaları, N-nitrozo bileşiklerinin güçlü kanserojenler olduğunu göstermiştir. Diyetle alınan N-nitrozo öncülü nitrat ve nitritlerin kanserojen potansiyeline ilişkin epidemiyolojik kanıtlar mide, beyin, özofagus ve nazofarenks kanserleri riski açısından yetersiz kalmaktadır (3). Epidemiyolojik kanıtların insan açısından öneminin değerlendirilmesi N-nitrozo bileşiklerinin hayvan deneyleri yorumuna bağlıdır. Bunlar kanserojen maddelere göre seçicilik, doku duyarlılığı, mekanizmaları, kanserojen dozların birikmesi ve kanserojenler arasındaki sinerji gibi çalışmalardır (4). N-nitrozo türevlerinin fiziksel özellikleri, yapısı ve spektrumları üzerine yapılan sistematik çalışmalar vardır. Nitrozaminlerin kimyasal davranışı büyük ölçüde fragmandaki p- π -konjugasyonunun özellikleri tarafından belirlenir. Nitrozaminlerin temel kimyasal reaksiyonları siklizasyon ve laktamların sentezi açısından ele alınır (5). Sonuçlar, birincil alkilaminin nitrozasyonunun, hücre içi DNA'ya doğru yayılmak ve onunla reaksiyona girmek için yeterince uzun bir ömre sahip olan bir alkilleyici ajanın öncüsünü verdiğini göstermektedir. Midedeki DNA metilasyonunun, metilleyici kanserojen N-metil-N'-nitro-N-nitrozo-guanidin tarafından karşılık gelen tümör oluşumu ile korelasyonu, insandaki diyet metilamininin endojen nitrozasyonundan kaynaklanan DNA hasarının rolünü tahmin etmek için kullanılmıştır (6).

Endojen ve ekzojen kaynaklardan maruz kalınan nitrozolu bileşikler canlı yaşamı için oldukça tehlikelidir. Bazı kanserlerin etiolojisinde doğrudan rolleri vardır. Bu nedenle halk sağlığı açısından nitrozolu bileşiklere maruz kalmanın önlenmesi gerekir. Ayrıca metabolizmasının araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bölümde nitrozo bileşiklerinin biyokimyası ve kanser ilişkisi incelenecektir.

NİTROZAMİNLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

İnsan beslenmesinde karşılaşılan nitrat, nitrit ve N-nitrozo bileşikleri üzerinde risk değerlendirmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sebzeler, insanlarda günlük diyetin ortalama %85'inden fazlasını sağlayan önemli bir nitrat kaynağıdır. Nitrit ve N-nitrozo bileşikleri mevcut vücut yüküne nispeten küçük miktarlarda katkıda bulunur. Bu biyolojik olarak reaktif bileşiklerin

ana kaynağı, sindirilen nitratin bakteriyel ve memeli metabolizmasından elde edilir. Ayrıca, endojen sentez yoluyla nitratin vücut yüküne katkıda bulunan önemli bir kaynak olduğu, hayvan toksikoloji çalışmalarından ve insan etkilerinden gözlenmiştir. İyi standartlara uygun olarak yetiştirilen sebzelerde karşılaşılan ortalama nitrat seviyelerinde ciddi azalmalar görülebilir. Böylece sindirilen nitratin insan için potansiyel riskleri önlenmiş olur (7).

Kırmızı veya işlenmiş et kolorektal kanserle ilişkilidir. Nitrozo'nun endojen oluşumunu sağlayan kırmızı veya işlenmiş et, dışkıda görünen toplam N-nitrozo bileşikleri (ATNC) ve nitrozo bağlı bileşiğe özgü DNA eklentilerinin oluşumuna neden olur. Özellikle hem proteini açısından zengin olan kırmızı et, ATNC oluşumunu artırır. Alta yatan mekanizmayı araştırmak ve ATNC oluşumunun önlenmesi için, yüksek düzeyde kırmızı etle veya vejetaryen diyetle beslenen gönüllülerin dışkı ve ileal örnekleri nitrozil demir, nitrozotiyoller ve hem açısından analiz edilmiştir. Nitrozil demir ve nitrozotiyoller ileal ve dışkı numunelerinde vejetaryen beslenmeye kıyasla yüksek kırmızı et diyetinde anlamlı derecede artmıştır. Simüle edilmiş gastrik koşullar altında, esas olarak nitrozotiyoller oluşmuştur; bu oluşum, asit katalizli tiyonitrozasyonun, nitrozo bileşiklerinin endojen oluşumunda ilk adım olduğunu düşündürmektedir. Nitrozil hem ve diğer nitrozo bileşikleri daha sonra ince ve kalın bağırsağın alkali ve indirgeyici koşulları altında oluşabilmektedir (8).

İnsanlar, potansiyel olarak kanserojen olarak değerlendirilen N-nitrozo ve diazo bileşikleri oluşturmak üzere in vivo reaksiyona girebilen çok çeşitli öncülere ve nitrozlayıcı maddelere de maruz kalırlar. Nitrit, nitrat ve nitrozlayıcı maddeler ayrıca bakterilerin, aktive edilmiş makrofajların ve nötrofillerin aracılık ettiği enzimatik reaksiyonlarda endojen olarak sentezlenebilir. Bazı hücre tipleri, nitrik oksit sentaz enzimi yoluyla, sitotoksistide rol oynayan nitrik oksit radikalini üretir. Kanserojen nitrozaminlerin oluşumu, DNA bazı deaminasyonuna ve oksidatif hasara yol açabilir. Dolayısıyla, insanlarda mide ve kronik olarak enfekte organlar gibi vücudun çeşitli bölgelerinde, endojen N-nitrozo bileşikleri oluşumu ile DNA hasarı ve gen mutasyonları meydana gelebilir. Ekolojik ve kesitsel çalışmalarda insanların nitrozamin maruziyetini tahmin etmeye yönelik hassas prosedürler geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Bunlar, mide ve özofagus kanseri açısından yüksek riskli bölgelerde yaşayanların, mesane kanseri riski taşıyan idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların ve kolanjiokarsinom riski taşıyan karaciğer paraziti ile enfekte olan Taylandlı kişilerin endojen nitrozaminlere önemli ölçüde maruz kaldıklarını göstermiştir. Klinik çalışmalar, intragastrik nitrozasyona dayanan mide karsinogenez modelini incelemiştir, ancak bakteriyel aşırı büyümenin ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun nitrozamin sentezindeki

ve/veya mide mukozasında oksidatif stresi tetiklemedeki kesin rolleri açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir. Tüm bu sonuçlar birlikte, nitrozamin ve diğer nitrit türevli mutajenlerin insan kanser etiolojisindeki rolünü, özellikle de maruz kalmanın, yaşamın erken dönemlerinde başlayıp uzun bir süre devam ettiği durumlarda desteklemektedir. Çeşitli insan tümörlerinde, tümör baskılayıcı gen p53'te, C'den T'ye geçiş mutasyonları sıklıkla tespit edilmiştir. Bu tip mutasyona nitrik oksit sentazın CpG adalarında 5-metilsitozinin T'ye deaminasyonu yoluyla aracılık edip etmediği moleküler patoloji ve epidemiyolojik çalışmalarda incelenmektedir (9).

Bir çalışmada nitrozaminlerin ve diğer N-nitrozo bileşiklerinin kimyası ve biyokimyasında son yıllarda meydana gelen önemli gelişmelerin ve değişikliklerin bir incelemesi sunulmaktadır. Bu alandaki araştırmalar, nitrozamin oluşturan maddelerin belirlenmesinden başlar, insanda endojen nitrozasyonun, nitrozaminlerin oluşumu ve epidemiyolojisi gibi olaylarla devam eder. NO birçok hücre tarafından üretilir. Makrofajlar, aminlerin nitrozasyonuna ve DNA'nın deaminasyonuna yol açacak miktarda nitrozamin üretirler. Nikotinden türetilen nitrozamin parçaları insan hemoglobininde ve DNA'sında tespit edilmiştir. Çeşitli nitrojen içeren bileşiklerden nitrozamin oluşumunun anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve nitrozamin oluşumunu engellemek için yeni yöntemler geliştirilmiştir. Basit nitrozaminlerin α -hidroksilasyonunun biyokimyası ve OH, C=O ve diğer grupları içeren nitrozaminlere uygulanabilen diğer biyokimyasal aktivasyon yolları çok daha iyi anlaşılmalı ve gözden geçirilmelidir. Nitrozaminler, çeşitli nitrojen bileşiklerinden, nitrit veya türevlerinden kolayca oluşabilen güçlü bir kanserojen ailesini oluşturur. Öncü bileşiklerin her yerde bulunması ve nitrozaminlerin oluşumunun göreceli kolaylığı, olası tehlikeleri daha da artırır (10).

NİTROZAMİNLERİN KİMYASI

Nitrozaminlerin kimyasal davranışları, N-nitrozo türevlerinin fiziksel özellikleri, yapısı ve spektrumları üzerine yapılan çalışmalarla belirlenir. Nitrozaminlerin temel kimyasal reaksiyonları büyük ölçüde fragmandaki p- π -konjugasyonunun özelliklerine göre oluşur. Bunlar: denitrozasyon reaksiyonu, komplekslerin oluşumu, sidnonlara ve sidnoniminlere siklizasyon ve laktamların sentezi gibi reaksiyonlardır (5,11). N-nitrozo bileşikleri, bir nitrojen atomuna bağlı bir nitrozo grubu (-N=O) ile karakterize edilir. N-nitrozaminin üretimi için klasik yöntem, ikincil bir aminin, nitritin asidik koşullar altında reaksiyonuyla oluşan nitröz asit ile reaksiyonudur. Nitrit ve nitröz asit, kendi başına nitrozlayıcı maddeler değildir ancak nitrozlayıcı türler olan dinitrojen trioksit (N₂O₃), dinitrojen tetraoksit (N₂O₄) ve nitröz

asit iyonunun (H_2O+NO) oluşumunda ara maddelerdir. Sulu ortamın asitliği, nitrozan türlerin bağıl oranlarını belirler (12).

Karsinojenite çalışmaları, bir dizi N-nitrozamin için, kütle spektral parçalanma şemalarını ayrıntılı olarak incelemiştir. Yoğunlaştırılmış spektrumlar, ticari ilaçların ve böcek öldürücülerin nitrozo türevleri de dahil olmak üzere, oldukça farklı yapılara sahip, 146 adet N-nitrozamin için listelenmiştir. Alifatik nitrozaminler genellikle moleküler iyonlar ve OH kaybı ile karakterize edilir, α -bölünmesi yoluyla daha sonraki parçalanma, alifatik amin parçalanmasına benzer. OH kaybının siklik bir iyonla sonuçlandığına inanılmaktadır. Alifatik nitrozaminler, bağlı gruplarının yapısı ve konumuna göre parçalanma şemalarında değişiklik göstermiştir. Ancak çoğu, parçalanmanın bir noktasında α -bölünmesi göstermektedir. Bu nitrozaminler aromatik gruplarla süstitüe edildiğinde aromatik kısma bağlı olarak belirgin zirveler gözlemlenmiştir. Alisiklik nitrozaminler NO, NOH ve OH kayıplarını ve α -bölünmelerini gösterirken, nitrozamitler ise, karbonil-nitrojen bağının kopması ile karakterize edilmiştir. Bağlı gruplu ürelerin spektrumları genellikle karbonil fragmanında yükün tutulduğunu gösterirken, karbamat esterleri her iki fragmandan iyonlar göstermektedir (12,13). N-Nitrozo bileşiklerinin ana tipleri, dialkil nitrozaminler, siklik nitrozaminler, aromatik nitrozaminler, alkil nitrozokarbamat, alkil nitrozoguanidin ve dialkilnitrozamid gibidir. Nitrozo bileşiklerine, nitrozodietilamin, nitrozodimetilamin, nitrozopirolidin, nitrozomorfolin, nitrozonornikotin, nitrozometilkarbamat örnek olarak verilebilir (14).

NİTROZAMİNLER VE KANSER

Kanser, dünya genelinde en önemli toplumsal sağlık sorunlarından birisidir. Kanser, hücre veya hücre topluluğunun çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle kontrolsüz çoğalması ve büyümesi sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Dünya genelinde ölüm nedenleri sırlamasında ikinci sırada yer alan kanserin, 2030 yılına kadar birinci sırayı alacağı öngörülmektedir (15).

Nitrozaminlerin sağlığa olumsuz etkilerinin ortaya çıkarılması 1950'li yıllara dayanır. Bir vizon çiftliğinde içeriğinde nitrit bulunan yemlerle beslenen vizonlarda tümör oluşumu ile nitrozamin-kanser ilişkisi ilk kez aydınlatılmıştır (16). Sıçanlar, fareler ve hamsterlar gibi çeşitli deney hayvanlarında yapılan çalışmalar nitrozaminlerin, karaciğer, akciğer, özafagus, böbrek, burun mukozası ve pankreasta tümörlere neden olduğunu göstermiştir (17). Oldukça fazla çalışma bu durumu destekler niteliktedir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Enstitüsü (IARC) nitrozaminleri insanlar içinde kanserojen olarak bildirmiştir (18).

Nitrozo bileşikleri DNA ve RNA'nın moleküler yapısını değiştirebilme özelliğine sahip mutajen karakterli kanserojen yapılardır. Son yıllarda, nitrozaminlerin kanser gelişimindeki rolü üzerine artan bir ilgi görülmektedir. Nitrozaminlerin mide ve özofagus kanseri riski üzerine yapılan epidemiyolojik kanıtların sunulduğu bir çalışmada, yüksek düzeyde nitrozamin maruziyetinin nazofaringeal ve özofagus kanserine neden olabileceğini bildirmiştir (19). Meme kanseri karsinogenezinde nitrozaminlerin rolünün araştırıldığı bir diğer çalışmada ise tütün ürünlerinde bulunan nikotin türevi nitrozaminlere maruziyet ile meme kanseri arasında nedensel bir ilişki olduğu gösterilmiştir (20). İngiltere'deki kauçuk işçilerine yönelik yapılmış kohort çalışmasında, N-nitrozamin maruziyetinin mesane, akciğer, mide, lösemi, multipl miyelom, yemek borusu, prostat, pankreas ve karaciğer kanserlerinden ölümlerle ilişkisi rapor edilmiştir (21). Yapılan bir çalışmada, tütüne özgü nitrozamin maruziyetinin ağız ve akciğer kanserine neden olabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur (22). Diyetle nitrit, nitrat ve nitrozamin alımının mide kanser riski üzerine yapılmış bir meta-analiz çalışmasında, yüksek nitrit ve nitrozamin tüketiminin mide kanseri riskini arttırabileceği öne sürülmüştür (23). Bir derleme çalışmasında, nitrozamin bileşiklerinin dimetil ve dietil türleri karaciğer tümörleriyle, dibütil türü ise mesane tümörleriyle ilişkilendirmiş, nitrozaminlerin kronik toksisitesinin karaciğer ve böbrek kanserine neden olabileceği ifade edilmiştir. Yine aynı derlemede, nitrozamin maruziyetinin kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24). Bir başka meta-analiz çalışmasında ise, nitrozamin öncülleri olan nitrat ve nitrit alımının kolon, rektum, özofagus, pankreas, böbrek, tiroid ve glioma kanserleri ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yine aynı çalışmada, N-nitrozometiletamin alımının mide kardiya adenokarsinomu riski ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür (25). Kohort çalışmaları temelli bir meta-analiz çalışmasında, nitrozaminlerin dimetil türlerinin özofagus skuamöz hücreli karsinomu ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (26).

Tüm bu literatür ışığında, günümüz dünyasında işlenmiş et ürünlerinden ilaçlara, sebzelere ve içme suyuna kadar nitrit, nitrat alımı dolayısıyla nitrozamin maruziyeti kaçınılmazdır. Bu maruziyetler sonucu kanser-nitrozamin ilişkisinin aydınlatılması ve gerekli önlemlerin alınması için çeşitli klinik araştırmalara ihtiyaç giderek artmaktadır.

SONUÇ

Alkilnitrozo bileşikleri çok ilginç biyolojik etkilere sahiptir. Araştırılan çok sayıdaki bileşik arasında bilinen en güçlü kimyasal kanserojenler ve mutajenler arasında yer almaktadır. Bazı nitrozo bileşikleri teratojeniktir ve birçoğu ciddi akut hücrel hasara neden olabilir. Bu bileşikler, çok çeşitli hayvan türlerinde

kanserojendir. Vücutta hızla ayrışarak, yalnızca az bir dozdan sonra tümörlere neden olabilmektedir. Nitrozo bileşikleri biyolojik aktivitelerini, etkilenen hücrelerde daha aktif moleküler türlere dönüştürebilirler. Bileşikler biyolojik sistemlerde, alkilleyici ajanlar olarak davranarak genetik materyal ve hücrenin diğer bileşenleri ile reaksiyona girebilirler. Nitrozo bileşiklerinin biyolojik aktivitelerini bu alkilasyon reaksiyonlarına borçlu olmaları mümkündür ancak bu kanıtlanmamıştır ve başka hücrenel etkileşimler söz konusu olabilir. Son raporlar, bazı nitrozo bileşiklerinin çeşitli çevresel koşullarda oluşarak, insanlar ve hayvanlar için tehlike oluşturabileceğini göstermektedir. Kesin bir epidemiyolojik kanıt olmamasına rağmen mide, beyin, yemek borusu ve nazofaringeal kanserlerin diyetle nitrat, nitrit ve nitrozamin alımıyla ilişkisi bulunmuştur. En güçlü kanıtlar, diyetle yüksek nitrozamin seviyelerine maruz kalan kişilerde nazofarinks ve özofagus kanseri riskinin arttığına işaret etmektedir (27).

N-nitrozo bileşiklerinin saptanması için çeşitli enstrümantel yöntemler mevcuttur. Sulu HPLC sistemleride bunlardan birisidir. N-nitrozo işlevi taşıyan zararlı maddelerin tayini insan sağlığı için önemlidir. N-nitrozo bileşiklerinin bir maruziyet sorunu oluşturup oluşturmadığını belirlemek için, düzeylerine ilişkin verilerin düzenli olarak saptanması gerekmektedir. Bu veriler ticari ürünler için gereklidir, ancak daha basit ve otomatik analitik prosedürlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Çalışmalardan görüldüğü üzere, diyet ve çevresel faktörlerle yaşamın içinde yer alan nitrozaminlerin çok sayıda zararlı etkileri bulunmaktadır. Dolayısıyla, nitrozaminlerin zararları ve etki mekanizmalarının bilinmesi, harabiyetlerine karşı önlem alınabilmesini sağlar. Bu nedenle daha fazla in vivo ve in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lijinsky, W. (1999). N-Nitroso compounds in the diet. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 443(1-2), 129-138.
2. Lijinsky, W. (1974). Reaction of drugs with nitrous acid as a source of carcinogenic nitrosamines. *Cancer research*, 34(1), 255-258.
3. Eichholzer, M., & Gutzwiller, F. (1998). Dietary nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Nutrition reviews*, 56(4), 95-105.
4. Swann, P. F. (1975). The toxicology of nitrate, nitrite and n-nitroso compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 26(11), 1761-1770.
5. Fridman, A. B. L., Mukhametshin, F. M., & Novikov, S. S. (1971). Advances in the chemistry of aliphatic N-nitrosamines. *Russian Chemical Reviews*, 40(1), 34.
6. Huber, K. W., & Lutz, W. K. (1984). Methylation of DNA in stomach and small intestine of rats after oral administration of methylamine and nitrite. *Carcinogenesis*, 5(12), 1729-1732.
7. Gangolli, S. D., Van Den Brandt, P. A., Feron, V. J., Janzowsky, C., Koceman, J. H., Speijers, G. J., ... & Wishnok, J. S. (1994). Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds. *European Journal of Pharmacology: Environmental Toxicology and Pharmacology*, 292(1), 1-38.
8. Kuhnle, G. G., Story, G. W., Reda, T., Mani, A. R., Moore, K. P., Lunn, J. C., & Bingham, S. A. (2007). Diet-induced endogenous formation of nitroso compounds in the GI tract. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(7), 1040-1047.
9. Bartsch, H., Ohshima, H., Pignatelli, B., & Calmels, S. (1992). Endogenously formed N-nitroso compounds and nitrosating agents in human cancer etiology. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2(6), 272-277.
10. Loepky, R. N. (1994). Nitrosamine and N-nitroso compound chemistry and biochemistry: advances and perspectives.
11. Anselme, J. P. (1979). The organic chemistry of N-nitrosamines: A brief review.
12. Rainey, W. T., Christie, W. H., & Lijinsky, W. (1978). Mass spectrometry of N-nitrosamines. *Biomedical Mass Spectrometry*, 5(6), 395-408.
13. Lijinsky, W. (1992). *Chemistry and biology of N-nitroso compounds*. Cambridge University Press.
14. Lee, J., Chen, L., West, A. H., & Richter-Addo, G. B. (2002). Interactions of organic nitroso compounds with metals. *Chemical Reviews*, 102(4), 1019-1066.
15. Çevik, B. A., Pirinçci, E. Beslenme ve Kanser. *Fırat Tıp Derg.* 2017;22(1): 1-7.

16. Horsch, A. M. (2013). *The effect of pH and nitrite concentration on the antimicrobial impact of celery juice compared with sodium nitrite on Listeria monocytogenes* (Doctoral dissertation, Iowa State University).
17. Mirvish, S. S. (1986). Effects of vitamins C and E on N-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer. *Cancer*, 58(S8), 1842-1850.
18. IARC. (1987). Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs. Vols. 1–42, Suppl. 7, Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
19. Jakszyn, P., & González, C. A. (2006). Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(27), 4296.
20. Gankhuyag, N., Lee, K. H., & Cho, J. Y. (2017). The role of nitrosamine (NNK) in breast cancer carcinogenesis. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 22, 159-170.
21. Hidajat, M., McElvenny, D. M., Ritchie, P., Darnton, A., Mueller, W., Van Tongeren, M., ... & De Vocht, F. (2019). Lifetime exposure to rubber dusts, fumes and N-nitrosamines and cancer mortality in a cohort of British rubber workers with 49 years follow-up. *Occupational and Environmental Medicine*, 76(4), 250-258.
22. Hecht, S. S., Stepanov, I., & Carmella, S. G. (2016). Exposure and metabolic activation biomarkers of carcinogenic tobacco-specific nitrosamines. *Accounts of chemical research*, 49(1), 106-114.
23. Song, P., Wu, L., & Guan, W. (2015). Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Nutrients*, 7(12), 9872-9895.
24. Deveci, G., & Tek, N. A. (2023). N-Nitrosamines: a potential hazard in processed meat products. *Journal of the Science of Food and Agriculture*.
25. Said Abasse, K., Essien, E. E., Abbas, M., Yu, X., Xie, W., Sun, J., ... & Cote, A. (2022). Association between dietary nitrate, nitrite intake, and site-specific cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 14(3), 666.
26. Cui, J., Guo, X. M., Bao, H. L., & Tan, J. B. (2016). Relationship between N-nitrosodimethylamine and risk of digestive tract cancers: a meta analysis based on cohort studies. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 37(5), 725-729.
27. Magee, P. N. (1969). In vivo reactions of nitroso compounds. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 163(2), 717-729.

