

Ambroksol Hidroklorürden N-Nitrozo Türevi Oluşumunun İn-Vitro İncelenmesi

In-Vitro Investigation of N-Nitroso Derivative Formation from Ambroxole Hydrochloride

Sultan Mehtap Büyüker

Öğr.Gör., Üsküdar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada ambroksol hidroklorür-nitrit etkileşmesi sonucu N-nitrozo türevi oluşumunun kolorimetrik bir yöntem ile in-vitro incelenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: N-nitrozo türevi ince tabaka kromatografik olarak teşhis edilmiştir.

Bulgular: Mide şartlarında ambroksol hidroklorür-nitrit etkileşimi sonucu inkübasyon ortamındaki nitrit konsantrasyonu %50,3 oranında azalmıştır. Ambroksol hidroklorür-nitrit etkileşiminde en yüksek N-nitrozo türevi verimi pH:3'te saptanmıştır. Ambroksol hidroklorürün bir defalık maksimal kullanım dozu midede bulunabilecek konsantrasyonda nitrit varlığında 37 °C'de, 1 saat süre ile pH:3'de inkübe edildiğinde N-nitrozo türevi verimi %0,61 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Artan nitrit konsantrasyonlarına bağlı olarak N-nitrozo türevi oluşumu arttığı görülmüştür. Askorbik asit, ambroksol-nitrit etkileşimini mide koşullarında %74,4 oranında inhibe etmektedir. Aynı koşullarda tiyosiyanat iyonu N-nitrozo türevi oluşumunu % 85,7 oranında arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ambroksol hidroklorür, ince tabaka kromatografisi, N-nitrozo bileşikleri.

Absract

Objective: In this study, the formation of N-nitroso derivative of ambroxol hydrochloride-nitrite interaction was planned in-vitro by a colorimetric method.

Material and Method: N-nitroso derivative was identified in thin layer chromatography.

Results: The reaction between ambroxol hydrochloride and nitrite under simulated human gastric conditions, decreased the level of nitrite concentration to 50.3%. It was established that the optimum pH for nitrosation of ambroxol hydrochloride was 3.00. It was examined that under simulated human gastric concentration, a single maximal dose of ambroxol hydrochloride with concentration of nitrite in stomach at 37 °C, period of reaction 60 min and pH 3, the yield of nitroso derivative was measured as 0.61%.

Conclusion: The formation of N-nitroso derivative was closed to increasing nitrite concentrations. Ascorbic acid inhibited the nitrosation of ambroxol hydrochloride to 74.34% under simulated gastric conditions. In the same conditions tiocyanate increased the formation of N-nitroso derivative to 85.7%.

Keywords: Ambroxol hydrochloride, thin layer chromatography, N-nitroso compounds.

Kabul Tarihi: 11.05.2018

Giriş

Son yıllarda sağlık alanında yapılan çalışmaların önemli bir bölümü kanser ve kansere yol açan faktörlerin araştırılması ile ilgilidir. Kanser, vücuttaki hücrelerin yeterince farklılaşmaya uğramaksızın, kontrolsüz ve hızlı bir şekilde bölünmeleri ile ilgili kendini gösteren patolojik bir durumdur.

Kanser olgularının %75'i kimyasal maddelere bağlanmaktadır. Endüstride kömür katranı ile çalışan kişilerde görülen deri kanserleri ya da boya ve kauçuk endüstrisinde çalışanlarda sıklıkla rastlanan mesane kanserleri bunlara örnek olarak verilebilir (1).

N-nitrozo bileşikleri kimyasal karsinojenler arasında önemli bir grubu oluşturmaktadır. N-nitrozo bileşikleri de, kimya literatüründe 20.yy'ın başından itibaren

bilinen ve insan sağlığı üzerine etkilerinden dolayı araştırılan bileşiklerdir. İnsanlar, N-nitroso bileşiklerine farklı şekillerde maruz kalabilmektedir. Sigara içmek, tütün çiğneme alışkanlıkları, kozmetik ürün ve ilaç kullanımı bunlara örnek verilebilir (2). Nitrozaminler yüksek sıcaklıklarda nitrit ile aminlerin reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır. Nitrozamin oluşumu için gerekli koşullardan biri ortamda amin bulunmasıdır (3). N-nitroso bileşikleri, gıda maddeleri veya ilaçlardaki sekonder ve tersiyer amino bileşiklerinin mide içindeki yiyeceklerde bulunan nitrit ve nitrozolama ajanıyla etkileşimi sonucu oluşabilmektedir. N-nitroso bileşiklerinin oluşumunda endojen nitrozolamanın önemli etkisinin olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (4,5).

Kimyasal yapıları nedeniyle oral yolla alınan birçok ilaç maddesi N-nitroso bileşiği oluşturabilmektedir. Bu ilaç maddelerini kullananlar için doğabilecek karsinogenite risklerinin değerlendirilmesi için, söz konusu maddelerin nitrozasyon potansiyellerinin araştırılması çok önemlidir. İlaç- nitrit etkileşmesinde ilacın içerdiği amin grubunun özelliklerine göre çeşitli N-nitroso bileşikleri şekillenebilir. Örneğin yapısında dimetilamino grubu bulunan amidopirinin sodyum nitrat ile etkileşmesi sonucu N-nitrozometil aminantipirin (NDMA) oluşur (6). Oksitetrasiklinin nitrit ile etkileşmesi sonucu oluşan üründe NDMA'dır (7). Tolazamid gibi siklik tersiyer amin grubu taşıyan ilaçların nitrit ile etkileşiminden N-nitrozometilaminantipirin (NMAA) oluşmaktadır (8,9). Sekonder amin grubu içeren ilaç maddelerinde molekülün nitrozolanması piperazinde olduğu gibi siklik halkadan, efedrin, propranolol ve simetinde olduğu gibi alifatik zincirden olabilir (10).

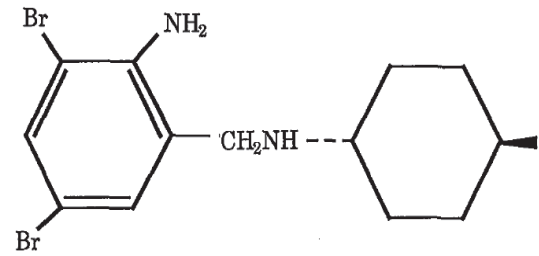
Ambroksol Hidroklorür

Ambroksol hidroklorür ($C_{13}H_{18}Br_2N_2O$), bromheksin hidroklorürün aktif bir N-desmetil metabolitidir (şekil 1) (11, 12).

Ambroksol viskoz veya aşırı mukus ile ilişkili solunum yolu hastalıklarının

tedavisinde ilk olarak 1973 yılında kullanılan sekrolit bir ajandır. Ambroksol anormal mukus salınımı ile ilişkili pulmoner hastalıklarda sekrolitik tedaviyi sağlar. Balgam söktürmeyi kolaylaştırır, öksürüğü hafifleterek hastaların serbest ve derin nefes almasının sağlar (13). Bu çalışmada yapısında sekonder amin grubu içeren ve tedavide yaygın olarak kullanılan ambroksol hidroklorür'den mide koşullarında N-nitroso türevi oluşumu in-vitro incelendi.

Şekil 1. Ambroksol Hidroklorür



Materyal ve Metod

Ambroksol nitrit etkileşiminde nitrit sarfiyatının araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda, deney koşullarını mide koşullarına benzetmek için bazı parametreler sabit tutuldu. Denemeler insan midesinin sıvı içeriğinin, dolu iken ~500 mL olduğu dikkate alınarak, 1/5'i hacimde (100 mL) gerçekleştirildi (14). İnkübasyon süresi olarak normal bir öğünden sonra midenin sıvı veya ince taneli içeriğinin yaklaşık yarılanma süresi olan 60 dakika kabul edildi. Ambroksol hidroklorürün bir defalık maksimal dozunun 1/5'i (6mg) ~90mL distile suda çözündürüldü. Çözeltinin pH'sı 0.1 N NaOH ve 0.1 N HCl ile pH 3'e getirildi. Hacmi distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. 0.1 ml taze hazırlanmış 0.64 M sodyum nitrit çözeltisi ilavesinden sonra karışım sürekli karıştırılarak 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresinin başlangıcından itibaren her 10 dakikada bir reaksiyon çözeltisinden 0.2 ml alındı. 4.8 ml Bratton-Marshall reaktifi ilave edilerek 550 nm'de boş denemeye karşı absorbansları okundu. Aynı koşullarda 3 kez çalışılarak okunan absorbans değerlerinin ortalamaları alındı. Ölçümler arasındaki değişim 0.015 değerini aşmadı. Daha sonraki ölçümlerde aynı koşullara uyuldu. Ortamdaki nitrit konsantrasyonuna karşı okunan absorbans değerlerindeki zamana karşı azalma gösterildi.

İnce tabaka kromatografisi işleminden N-nitrozo bileşiği oluşumunun kontrolünde yararlanıldı. İnkübasyon çözeltisinin diklormetan ekstresi, 0.2 mm kalınlığında 10x20 cm boyutlarındaki slikajel 60F₂₅₄ ile kaplanmış hazır alüminyum plaklara uygulandı. Hareketli faz olarak hekzan/eter/diklormetan (4:3:2) kullanıldı. Maddelere ait lekelerin belirlenmesinde Griess belirteci kullanıldı. Reaktif püskürtmeden önce plaklar 10 dakika süresince 254 nm dalga boylu mor ötesi ışın altında bekletildi. Griess belirteci püskürtüldükten sonra N-nitrozo türevine ait pembe-mor renkli karakteristik leke tespit edildi. Ölçümlerin yapılabileceği Lambert-Beer yasasının geçerli olduğu konsantrasyon aralığını saptamak ve ölçü eğrisini hazırlamak için 12.5 µgml⁻¹ konsantrasyondaki sodyum nitrit çözeltisinden 0.1 mL-0.5 mL'lik hacimler kapaklı tüplere alındı. Distile su ile 0.5mL ye tamamlandı. Tüplere 2 mL 0.19 M hidrobromik asit ilave edildi. 15 dakika oda sıcaklığında ışıktan korunarak bekletildikten sonra her bir tüpe 2.5 mL, Bratton-Marshall reaktifi ilave edilerek tekrar 15 dakika bekletildi. Çözeltilerin absorpsanları 550 nm de aynı koşullarda hazırlanan boş denemeye karşı okundu. NO⁺ konsantrasyonuna (µg/ml⁻¹) karşı absorpsan değerleri olacak şekilde ölçü eğrisi hazırlandı. Ambroksol hidroklorürün bir defalık maksimal dozunun 1/5'i (6mg) ~ 90ml distile suda çözüldü. Çözeltinin pH'sı 0.1 N. NaOH ve 0.1 N. HCl ile istenen pH'lara getirildi. 0.1 mL taze hazırlanmış 0.64 M sodyum nitrit çözeltisi ilavesinden sonra karışım sürekli karıştırılarak 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon işlemi, içlerinde teflon çubuklar bulunan 150 ml'lik beherlerde ve ışıktan korumalı olarak gerçekleştirildi. İnkübasyon süresinin bitiminde ortama doymuş sülfamik asit çözeltisi ilave edilerek nitritin fazlası tahrip edildi. Reaksiyon çözeltisi iki kez 10'ar mL diklormetan ile extre edildi. Birleştirilen diklormetan fazlarına susuz sodyum sülfat katıldı. Çalkalandı, süzüldü ve kuruluğa kadar uçuruldu. Artık, 2 ml diklormetan ile çözüldü. Bu çözeltiden 1 mL alındı ve 2 mL 0.19 M hidrobromik asit çözeltisi ilave edildi. 15 dakika oda sıcaklığında ışıktan korunarak bekletildi. 2 mL Bratton-Marshall reaktifi ilave edilerek 15 dakika daha

bekletildi. Çözeltinin absorpsansı aynı şartlarda hazırlanan boş denemeye karşı okundu. Bu çalışma sırasıyla pH 5, pH 4, pH 3.5, pH 3, pH 2.5, pH 2 ve pH 1'de tekrarlandı. Nitrozil (NO⁺) iyonu miktarı okunan absorpsan değerleri ve hazırlanan ölçü eğrisinin denkleminde hesaplandı. 1.45x10⁻⁵(6mg) Ambroksol hidroklorür sırasıyla 6.4x10⁻⁵ mol (4,416 mg), 1.6x10⁻⁴ mol (11.04 mg), 3x10⁻⁴ mol (22.08 mg) 6.4x10⁻⁴ mol (44.16 mg) sodyum nitrit ile pH 3'de inkübe edilerek şekillenen miktarı hesaplandı. Deneyler PH 3'de sırasıyla 5, 10, 15, 20 mg askorbik asit varlığında tekrarlanarak şekillenen NO⁺ miktarı hesaplandı. PH 3'de 5 mg tiyosiyonat iyonu varlığında tekrarlanarak şekillenen NO⁺ miktarı hesaplandı. NAP testi koşullarına göre çalışıldı. 10⁻³ mol ambroksol hidroklorür, 4x10⁻³ mol sodyum nitrit ile inkübe edildi ve şekillenen NO⁺ miktarı hesaplandı.

Bulgular

Mide modelinde ambroksol-nitrit etkileşimine bağlı olarak inkübasyon ortamındaki nitrit konsantrasyonunda 60 dakikalık inkübasyon süresinin bitiminde %50,3 oranında bir azalma saptanmıştır. Ambroksol-nitrit etkileşmesi sonucu oluşan ürünün ince tabaka kromatografik olarak incelenmesi sonucunda Rf=0.40 da N-nitrozo türevine ait karakteristik pembe-mor leke saptanmıştır. Bu şartlarda ambroksol hidroklorürün Rf değeri 0'dır. Asit vasatta ambroksol nitrit ile şekillenen nitrozaminin kantitatif tayini için kullanılan yöntem, bir çok araştırmacı tarafından kullanılan bir yöntemdir (15). Yöntem, N-nitrozo bağının hidrobromik asit ile parçalanması sonucu oluşan nitrozil bromürün sülfanilik asit-naftiletillen-diamindihidroklorür reaktifi ile oluşturduğu azo boyasının absorpsansının 550 nm dalga boyunda ölçülmesine dayanan kolorimetrik bir yöntemdir. Ambroksol hidroklorürün bir defalık maksima kullanım dozu, midede bulunabilecek konsantrasyonda nitrit varlığında, farklı pH'larda inkübe edildi. Şekillenen N-nitrozo bileşiklerinin inkübasyon ortamından ekstraksiyonunda çözücü olarak diklormetan kullanıldı. N-nitrozo türevi şekillenmesine pH'nın etkisi tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ambroksol-Nitrit etkileşmesine pH'nın etkisi

	Nitrozil (NO ⁺)		% verim
		mol	
2	0.44±0.01	1.46x10 ⁻⁸	0.10
2.5	1.3±0.03	4.5x10 ⁻⁸	0.31
3	2.66±0.06	8.8x10 ⁻⁸	0.61
3.5	1.26±0.02	4.2x10 ⁻⁸	0.29
4	0.58±0.06	1.9x10 ⁻⁸	0.13
5	0.44±0.01	1.4x10 ⁻⁸	0.10

Ambroksol Hidroklorür: 1.45x10⁻⁵ mol (6 mg) ; sodyum nitrit: 3.2x10⁻⁴ mol (22 mg)

İnkübasyon hacmi: 100 ml ; inkübasyon sıcaklığı: 37 °C ; inkübasyon süresi: 60 dk.

Tablo 1'de görüldüğü gibi en yüksek verim pH'de elde edilmiştir. pH 3'ün altında ve üstünde verim düşmektedir. Ambroksol hidroklorürün bir defalık maksimal kullanım dozu değişik konsantrasyonlarda nitrit

varlığında, verimin en yüksek olduğu pH'de inkübe edildi. Nitrozamin şekillenmesine nitrit konsantrasyonunun etkisi tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Ambroksol-Nitrit etkileşmesine nitrit konsantrasyonunun etkisi

Nitrit	Nitrozil (NO ⁺)		% verim
		mol	
2.94 mg	0.50±0.01	1.7x10 ⁻⁸	0.12
7.36 mg	1.5±0.04	5x10 ⁻⁸	0.35
14.72 mg	2.54±0.06	8.4x10 ⁻⁸	0.59
29.44 mg	2.92±0.05	9.8x10 ⁻⁸	0.67

Ambroksol Hidroklorür: 1.45x10⁻⁵ mol (6 mg) ; inkübasyon hacmi: 100 mL

İnkübasyon sıcaklığı : 37 °C ; inkübasyon süresi: 60dak. ; pH:3

Tablo 2' de görüldüğü gibi inkübasyon ortamında nitrit konsantrasyonu arttıkça N-nitrozo bileşiklerinin oluşumu da artmaktadır. Mide şartlarında nitrozamin oluşumuna askorbik asidin inhibitör etkisinin

araştırılması amacıyla inkübasyon ortamına değişik konsantrasyonlarda askorbik asit ilave edilmiştir. Sonuçlar tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Ambroksol-Nitrit etkileşmesinde askorbik asidin inhibitör etkisi

Askorbik Asit (mg)	Nitrozil (NO ⁺) µg	% inhibisyon
-	2.66±0.00	-
5	2.56±0.09	6.8
10	1.10±0.05	58.7
15	0.72±0.01	72.9
20	0.68±0.00	74.4

Ambroksol Hidroklorür: 1.45×10^{-5} mol (6 mg) ; sodyum nitrit: 3.2×10^{-4} mol (22 mg) ;
İnkübasyon hacmi: 100 ml ; inkübasyon sıcaklığı: 37 °C ; inkübasyon süresi: 60 dk.

Ambroksol-nitrit etkileşiminde tiyosiyanat iyonunun katalizör etkisini incelemek amacıyla inkübasyon ortamına 5 mg tiyosiyanat ilave edildiğinde 4.94 ± 0.6 (8.2×10^{-8} mol) nitrozil (NO⁺) iyonu şekillenmiştir. Verim artışı %85.7'dir. Aynı şartlarda inkübasyon ortamına 20 mg askorbik asit ilave edildiğinde şekillenen nitrozil (NO⁺) iyonu miktarı 1.26 µg'dır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen NAP testi ambroksol hidroklorür için uygulanmış ve 271.7 µg NO⁺ şekillenmiştir. Verim % 0.9' dır.

Tartışma

Bu çalışmada, yapısında sekonder amin grubu taşıyan ambroksol hidroklorürün mide koşullarında nitrit ile etkileşimi incelendi. İlaç-nitrit etkileşimi birçok araştırmacı tarafından incelenmiş olmasına karşın ambroksol hidroklorür-nitrit inceleyen bir araştırmaya literatürde rastlanmamıştır. Amin-nitrit etkileşiminde, ortamdaki sodyum nitritten asit ortamda oluşan nitrozil (NO⁺) sekonder amin grubuna bağlanarak R-N-NO genel formülü ile gösterilen N-nitrozo türevi oluşturduğu bilinmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların sadece birkaç tanesinde N-nitrozo türevini elde etmek mümkün olmuştur. Çalışmada ilk aşamada ambroksol hidroklorürün n-nitrozo türevinin elde edilmesi amaçlanmıştır. Ancak N-nitrozo türevi oluşumu ince tabakada kromatografik olarak saptanabilmiş, yapı aydınlatmasına yetecek düzeyde türevin izolasyonu mümkün olamamıştır. N-nitrozo türevinin kantitatif tayininde kullanılan yöntem ilk kez Eisenbrand ve Preussman tarafından

geliştirilen, daha sonra birçok araştırmacı tarafından özellikle mide koşullarında nitrozamin oluşumunun saptanması için tercih edilen hassas bir yöntemdir. Çalıştığımız mide modeline ait parametreler aşağıdaki gibidir:

İnkübasyon hacmi: İnsan midesinin sıvı içeriğinin dolu iken, yaklaşık 500 mL olduğu dikkate alınarak 1/5'i hacimde (100 mL) çalışılmıştır.

İnkübasyon süresi: Normal bir öğünden sonra midenin veya ince taneli içeriğinin yaklaşık yarılanma süresi olan 60 dakika esas alınmıştır.

İnkübasyon ısısı: 37°C dir.

Ambroksol-nitrit etkileşmesi sonucu N-nitrozo türevi şekillenmesine pH'nın etkisi araştırılmış ve en yüksek reaksiyon verimi pH 3'de ve %0,61 olarak saptanmıştır. pH 3'ün altında ve üstünde verim azalmaktadır. Bu değer sekonder amin grubu içeren ilaç maddelerinden N-nitrozo bileşiklerinin oluşumu için literatürde verilen optimum değer ile uyum göstermektedir. Normal insan mide suyu pH'sı da 1-3 arasındadır. Çalışmada saptanan optimum pH bu değerlerin üst sınırındadır. İnsan mide suyunda rastlanan sodyum nitrit konsantrasyonu değerleri oldukça geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir (16,17). Bu değerler açlık halinde 0.02-0.3 mg NaNO₂/L'dir. Normal ölçüde nitrit/nitrat içeren besinler alındıktan sonra 2.8-47.6 mg NaNO₂/L dir. Aşırı nitrit/nitrat içeren besinler alındıktan sonra 280g NaNO₂/L'ye kadar çıkabilmektedir. Nitrit konsantrasyonundaki değişikliğin nitrozamin oluşumuna etkisi incelendiğinde artan nitrit konsantrasyonu ile birlikte reaksiyon veriminin de arttığı gözlenmiştir. Çalışma koşullarında nitrozaminin

ölçülebildiği en düşük sodyum nitrit konsantrasyonu 44.14 mg/L ve verim %0.12'dir. Yukarıdaki veriler dikkate alındığında bu değerler normal koşullarda midede bulunabilecek bir nitrit konsantrasyonudur. Ambroksol-nitrit etkileşiminde ortamdaki nitrit iyonu konsantrasyonundaki %50,3 oranında azalma ise ortamda nitrozolama reaksiyonu yanında bazı yan reaksiyonların da yürüdüğünü düşündürmektedir. Askorbik asidin amin-nitrit etkileşimini önemli ölçüde inhibe ettiği bilinmektedir. İnkübasyon ortamına ilave edilen askorbik asit ilave edilen askorbik asit miktarına bağlı olarak %74,4'e varan bir inhibisyona ulaşmaktadır. Ambroksol-nitrit etkileşimini tümüyle inhibe edebilecek askorbik asit miktarının saptanması gibi bir sonuca ulaşamamıştır. Ancak uygulamada, koruyucu olarak kullanılabilecek askorbik asit miktarının saptanmasında bu bulgulardan yararlanılabilir. Literatürde rastlanan en yüksek inhibisyon oranı oksitetrasiklin-nitrit etkileşmesinde ve %95,7'dir. Tiyosiyanat, ambroksol-nitrit etkileşimini önemli ölçüde katalize etmektedir. Sigara içme alışkanlığı olanlarda mide suyu tiyosiyanat konsantrasyonu ~22mg/mL olan kişilerde ise ~65 mg/mL'dir (18). 50 mg/ml tiyosiyanat konsantrasyonu bu değerler arasındadır. Araştırma bulgularına göre ambroksol-nitrit etkileşimi sonucu N-nitrozo türevi şekillenmektedir. Ancak verim yüksek değildir. Şekillenen nitrozaminin yaratabileceği risk tartışılırken, seçilen ilaç maddesinin dozunun oldukça düşük olduğunu dikkate almak gerekir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen nitrozolama testinde (Nitrosation Assay Procedure – NAP test) verimin yüksek olması madde ve nitrit konsantrasyonlarının yüksek olmasına bağlanabilir. N-nitroso bileşikler bilinen karsinogenler içinde en etkin gruplardandır. Değişik beslenme alışkanlıkları ve buna bağlı nitrit konsantrasyonları, ilaçların çoğunun tok karnına alınması, nitrozasyonu katalize eden etkenlerden klorür ve tiyosiyanatın mide suyundaki varlıkları göz önüne alındığında N-nitroso bileşiklerinin in-vivo koşullarda şekillenebileceği düşünülebilir.

Sonuç

Sekonder amin grubu içeren ilaç maddeleri kullananlar için doğabilecek karsinogenite risklerinin hesaplanabilmesi için bu ilaç maddelerinin nitrozolanma potansiyellerinin in-vitro ve in-vivo araştırılması çok önemlidir. Uzmanlar, nitratça fakir buna karşılık vitamin yönünden zengin bir beslenme alışkanlığının endojen nitrozasyon reaksiyonunu azaltabileceği yönünde görüş birliğindedirler. Ayrıca nitrozasyon potansiyeli yüksek olan preparatların yerine bu riski taşımayan preparatların kullanılması veya farmakolojik etkiyi değiştirmemek koşuluyla preparatlara askorbik asit katılması önerilmektedir.

Teşekkür

Çalışmada bilgi ve tecrübesinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Buket Alpertunga'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar

1. Boyland E. The history and future of chemical carcinogenesis. British Med Bul 1980;36:5-10.
2. Walse SS, Mitch WA. Nitrosamine carcinogenes also swim in chlorinated pools. Environ Sci Technol 2008;42:1032-7.
3. Turp GY, Sucu Ç. Et ürünlerinde nitrat ve nitrit kullanımına potansiyel alternatif yöntemler. CBÜ Fen Bil Dergisi 2016;12(2):231-42.
4. Lijinsky W, Epstein SE. N-nitrosamines as environmental carcinogens. Nature 1970;225:21-3.
5. Lijinsky W. Nitrosamines and nitrosamine precursors in foods from Linxian, China, a high incidence area for esophageal cancer. Carcinogenesis 1986;7(5):733-6.
6. Ziebarth D, Teichmann B. Nitrosation of orally administered drugs under simulated stomach conditions. IARC Sci Publ 1980;31:231-44.
7. Lijinsky W, Conrad E, Van De Bogart R. Carcinogenic nitrosamines formed by drug/nitrite interactions. Nature 1972; 239:165-7.
8. Ziebarth D, Schramm T. In vivo nitrosation of metamazole after peroral, rectal or intramuscular application in man. LARC Technical Report 1992; No:11, Lyon.

9. Ziebarth D. In vivo Nitrosierung von Metamizol beim Menschen. Arch Pharm 1990;327:381-4.
10. Eisenbrand G, Bozler G, Nicolai HV. The significance of N-nitrosation of drugs. Gustav Fischer Verlag New York 1990:291-305.
11. Gupta PR. Ambroxol-Resurgence of an old molecule as an anti-inflammatory agent in chronic obstructive airway diseases. Lung India 2010;Apr-Jun;27(2):46-8.
12. Gupta PR. Ambroxol hydrochloride in the management of idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical trials are the need of the hour. Lung India 2014 Jan;31(1):43-6.
13. Preissner S, Kroll K, Dunkel M, Senger C, Goldsobel G, Kuzman D, Guenther S, Winnenburg R, Schroeder M, Preissner R, Super CYP. A comprehensive database on Cytochrome P450 enzymes including a tool for analysis of CYP-drug interactions. Nucleic Acids Res 2010 Jan;38:237-43.
14. Raper H, Heyns K. Zur Frage der Bildung von Dimethylnitrosamin aus Tetracyclin-Derivaten bei der Nitrosierung in saurer Lösung. Z Naturforsch 1977;32:696-702.
15. Eisenbrand G, Preussmann R. Eine neue Methode zur kolorimetrischen Bestimmung von Nitrosaminen nach Spaltung der N-Nitrosogruppe mit Bromwasserstoff im Eisessig. Arzneim.-Forsch 1970;20:1513-7.
16. Ziebarth D, Schramm T, Tappel A. Unter simulierten Bedingungen des menschlichen Magens nitrosierbare Arzneimittel aus den Gruppen der trizyklischen Antidepressiva und Antiepileptika. Arch Geschwulstforsch 1989;59:257-62.
17. Ziebarth D, Schramm T. Bildung nichtfluchtiger N-Nitroverbindungen aus peroral angewendeten Arzneimitteln unter simulierten Magenbedingungen. Z Klin Med 1990;45:1183-6.
18. Karakaya AE. Dimetilamino grubu içeren bazı antibiyotiklerden, mide koşullarında, nitrit etkileşmesi ile dimetilnitroamin şekillenmesinin araştırılması. Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi. Toksikoloji Anabilim Dalı, Doçentlik tezi, Ankara, 1981.

İletişim:

Öğr.Gör. Sultan Mehtap Büyüker
Üsküdar Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Eczane Hizmetleri Programı,
Üsküdar, İstanbul, Türkiye
Tel: +90.216.400222
E-mail:
sultanmehtap.buyuker@uskudar.edu.tr