

# ISIL İŞLEM UYGULANMIŞ ET VE ET ÜRÜNLERİNDE HETEROSİKLİK AROMATİK AMİNLER\*

## HETEROCYCLIC AROMATIC AMINES IN HEATED MEAT AND MEAT PRODUCTS

Fatih ÖZ, Mükerrerem KAYA<sup>1</sup>

Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Erzurum

**ÖZET:** 1977 yılında Japon bilim adamları, kızartılmış et ve balık ürünlerinden Heterosiklik Aromatik Amin (HAA) olarak sınıflandırdıkları yüksek oranda toksik yeni bir grup bileşikler belirlemişlerdir. HAA'ler balık ve et gibi protein bakımından zengin gıdaların 150 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda pişirilmesi esnasında oluşan mutajenik ve/veya kanserojenik bileşiklerdir. Bu bileşikler aminoasitler ve karbonhidratlar ile kreatin veya kreatininin reaksiyon ürünleridir. Bu çalışmada HAA'lerin oluşumu, prekürsörleri, oluşum seviyelerinin azaltılması ve analiz metotları ile ilgili araştırmalar derlenmiştir. Gıda mutajenleri ile karşılaştırıldığında HAA'lerin aflatoxin B<sub>1</sub> den 100 kat, benzo[*a*]pyrene den ise 2000 kat daha fazla mutajenik oldukları belirtilmiştir. Güçlü mutajen olan bu bileşikleri içeren gıdaların bir çok ülkede yaygın olarak tüketilmesi ve epidemiyolojik çalışmaların bu tür gıdaları fazlaca tüketen ülkelerde kanser oranının çok daha yüksek olduğunu belirtmesinden dolayı konu dünya çapında büyük öneme sahiptir. Günümüze kadar, gıdalardan ve model sistemlerden 25'i aşkın HAA izole edilmiştir. HAA'ler genelde ısıtılmış et ve et ürünlerinde bulunurlar. HAA'lerin konsantrasyonları ısıtılmış et ürününün tipi, pişirme sıcaklığı ve süresi, pişirme ekipman ve metodu, pH ve su aktivitesi gibi fiziksel faktörler ile karbonhidratlar, serbest aminoasitler ve kreatin gibi kimyasal faktörlere bağlıdır. Ayrıca, ısı ve kütle transferi, yağlar, yağ oksidasyonu ve antioksidanların HAA'lerin konsantrasyonuna etki ettiği saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Heterosiklik aromatik aminler, et ve et ürünleri

**ABSTRACT:** In 1977, Japanese scientists discovered a new group of highly toxic compounds, classified as heterocyclic aromatic amines (HAAs), in the charred surface of grilled meat and fish. HAAs are mutagenic and/or carcinogenic compounds formed during the cooking process of protein-rich foods like beef and fish at temperatures over 150 °C. These compounds are products of the reactions between aminoacids, carbohydrates and creatine or creatinine. In this research, the formation of HAAs, their precursors, the reduction of their levels of formation and methods of analysis have been studied. Compared to other known food mutagens such as aflatoxin B<sub>1</sub> and benzo[*a*]pyrene. HAAs have been shown to be 100 and 2000 folds more mutagenic, respectively. This subject is of great importance due to the fact that the foods containing these compounds, which are highly mutagenic, are consumed in large amounts in many countries and that there is a relationship between meat consumption and high cancer rates in epidemiological studies. To date, more than 25 different heterocyclic aromatic amines have been isolated from foods and model systems. HAAs are generally found in heated meat and meat products. Concentrations of HAAs depend on physical factors such as meat type, cooking duration, cooking temperatures, cooking equipment and methods, pH and water activity and on chemical factors such as carbohydrates, free aminoacids and creatine. In addition, it has been determined that heat and mass transfer, lipid, lipid oxidation and antioxidants have effect on the concentration of HAAs.

**Key Words:** Heterocyclic aromatic amines, meat and meat products

### GİRİŞ

İnsanoğlunun yaşamındaki en önemli unsurlardan birisi beslenmedir. Gıdalarımız bazı hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde rol alırken bazı hastalıkların ortaya çıkmasından da sorumludurlar. Son yıllarda özellikle et ve balık gibi protein bakımından zengin gıdaların yüksek sıcaklıklarda pişirilmesi esnasında mutajenik ve/veya kanserojenik olan bazı bileşiklerin oluştuğu kabul edilmektedir. Bu bileşiklerin başında heterosiklik aromatik amin (HAA)' ler gelmektedir.

\* Türkiye 8. Gıda Kongresinde sunulmuştur.

<sup>1</sup> E-posta: mkaya@atauni.edu.tr

### HAA'lerin Yapıları

HAA'ler, dayanıklı ve çok halkalı aromatik yapıya sahiptirler. Tamamı karakteristik UV spektrumuna ve yüksek ekstinksiyon katsayısına, bazıları ise floresans özelliğe sahiptirler (1). Şu ana kadar 25'ten fazla farklı mutajenik ve/veya kanserojenik HAA tanımlanmıştır (2). Pişmiş ette ve balıkta en yaygın olduğu bilinen HAA'ler, Çizelge 1'de yer alan PhIP ve MeIQx'dir (3). HAA'lerin iki ana kimyasal sınıfı vardır. Bunlardan birincisi aminoimidazoazoarenerler (AIA) ve ikincisi ise aminokarbolinlerdir (5).

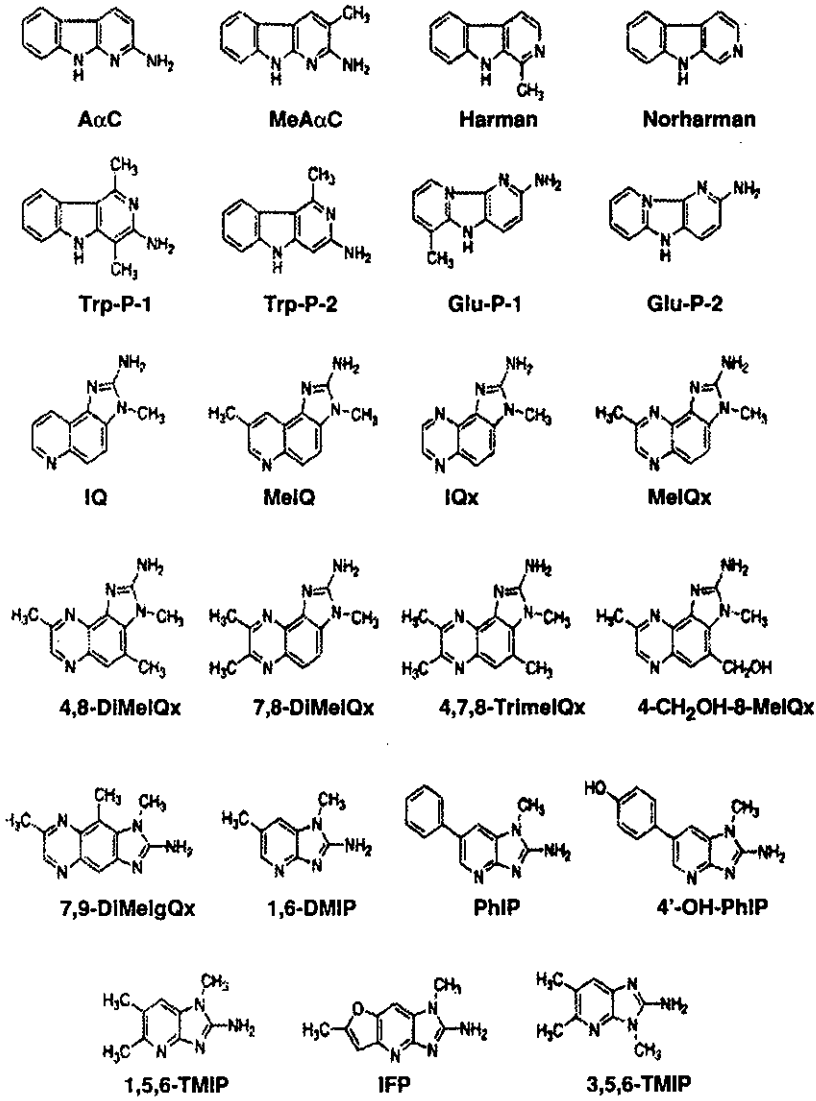
Çizelge 1. Gıdalarda tanımlanmış HAA'lerin açık isimleri (JÄGERSTAD vd 1998)

| Kimyasal İsmi ve Sınıfı                                     | Kısaltması                   |
|---|------------------------------|
| <b>Aminokarbolinler</b>                                     |                              |
| 2-amino-9H-pirido[2,3-b]indol                               | AaC                          |
| 2-amino-3-metil-9H-pirido[2,3-b]indol                       | MeAaC                        |
| 1-metil-9H-pirido[4,3-b]indol                               | Harman                       |
| 9H-pirido[4,3-b]indol                                       | Norharman                    |
| 3-amino-1,4-dimetil-5H-pirido[4,3-b]indol                   | Trp-P-1                      |
| 3-amino-1-metil-5H-pirido[4,3-b]indol                       | Trp-P-2                      |
| 2-amino-6-metildipirido[1,2-a:3',2'-d]imidazol              | Glu-P-1                      |
| 2-aminodipirido[1,2-a:3',2'-d]imidazol                      | Glu-P-2                      |
| 3,4-cyclopentenopirido[3,2-a]karbazol                       | Lys-P-1                      |
| 2-amino-5-fenilpiridin                                      | Phe-P-1                      |
| 4-amino-6-metil-1-H-2,5,10,10b-tetraazafluoranten           | Orn-P-1                      |
| <b>Aminoimidazoazoarenerler</b>                             |                              |
| 2-amino-3-metilimidazo[4,5-f]kinolin                        | IQ                           |
| 2-amino-3,4-dimetilimidazo[4,5-f]kinolin                    | MeIQ                         |
| 2-amino-3-metilimidazo[4,5-f]kinokzalin                     | IQx                          |
| 2-amino-3,8-dimetilimidazo[4,5-f]kinokzalin                 | MeIQx                        |
| 2-amino-3,4,8-trimetilimidazo[4,5-f]kinokzalin              | 4,8-DiMeIQx                  |
| 2-amino-3,7,8-trimetilimidazo[4,5-f]kinokzalin              | 7,8-DiMeIQx                  |
| 2-amino-3,4,7,8-tetrametilimidazo[4,5-f]kinokzalin          | 4,7,8-TriMeIQx               |
| 2-amino-4-hidroksimetil-3,8-dimetilimidazo[4,5-f]kinokzalin | 4-CH <sub>2</sub> OH-8-MeIQx |
| 2-amino-1,7,9-trimetilimidazo[4,5-g]kinokzalin              | 7,9-DiMeIQx                  |
| 2-amino-1,6-dimetilimidazo[4,5-b]piridin                    | 1,6-DMIP                     |
| 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridin                | PhIP                         |
| 2-amino-1-metil-66-(4-hidroksifenil)-imidazo[4,5-b]piridin  | 4'-OH-PhIP                   |
| 2-amino-1,5,6-trimetilimidazo[4,5-b]piridin                 | 1,5,6-TMIP                   |
| 2-amino-3,5,6-trimetilimidazo[4,5-b]piridin                 | 3,5,6-TMIP                   |
| 2-amino-1,6-dimetilfuro[3,2-e]imidazo[4,5-b]piridin         | IFP                          |

Isıl işlem görmüş gıdalarda en önemli grubu oluşturan AIA'ler, ya bir kinolin (ör. IQ ve MeIQ) veya kinokzalin (MeIQx ve DiMeIQx) ya da bir piridin (ör. PhIP) halkası ile birleşmiş imidazo grubuna sahiptir (6). IQ tipi bileşikler veya termik HAA'ler olarak ta isimlendirilen AIA'ler gıdaların normal ev tipi pişirme sıcaklıklarında (150-300 °C) pişirilmesi boyunca serbest aminoasitler, kreatin/kreatinin ve heksozlar arasındaki reaksiyondan oluşmaktadır. Aminokarbolinler (Glu-P-1, Glu-P-2, Phe-P-1 ve Trp-P-1, Trp-P-2, A\_C, MeA\_C) ise 300 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda oluşmaktadır (7). Non-IQ tipi bileşikler veya pirolitik HAA'ler olarak ta isimlendirilen aminokarbolinler çok yüksek sıcaklıklarda proteinler ve aminoasitlerin pirolizi sonucu oluşurlar (8). HAA'ler kimyasal davranışlarına göre bazen polar (AIA'ler, Glu-P-1 ve Glu-P-2) ve apolar (diğerlerinin tümü) olarak ta sınıflandırılabilir (9).

### HAA'lerin Oluşum Mekanizmaları

HAA'ler özellikle protein bakımından zengin gıdaların, 150 °C üzerindeki sıcaklıklarda pişirilmesi esnasında oluşmaktadır (11). HAA'lerin bazı prekürsörleri, özellikle kreatin/kreatinin ve amino asitler gibi



Şekil 1. Pişirilmiş gıdalarda bulunan HAA'lerin yapıları (10)

bileşikler, şekerler, peptidler ve proteinlerdir (12). HAA'lerin oluşumları ve konsantrasyonları ısı işlem gören et tipi, pişirme boyunca kullanılan sıcaklık, pişirme süresi, pişirme ekipman ve metodu, pH ve su aktivitesi gibi fiziksel faktörler ile karbonhidratlar, serbest aminoasitler ve kreatin gibi kimyasal faktörlere bağlıdır (13,14). Ayrıca ısı ve kütle transferi, yağlar, yağ oksidasyonu ve antioksidanların HAA'lerin konsantrasyonuna etki ettiği saptanmıştır (4).

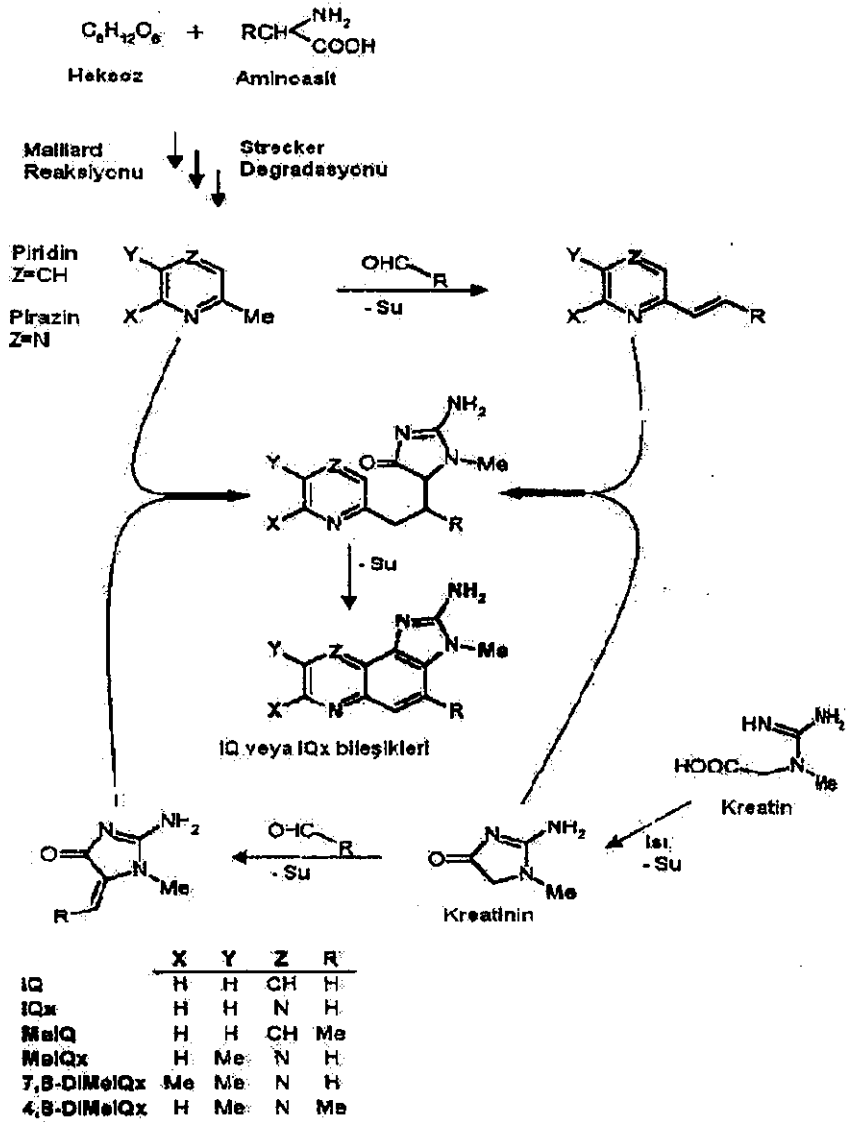
Maillard reaksiyonunun heterosiklik aminlerin oluşumu için önemli olduğu düşünülmektedir (4). AIA'lerin 2-amino-3 metil-imidazol kısmınının, 100 °C'lik sıcaklığa ulaşıldığında kas hücrelerinde doğal olarak bulunan kreatinden oluştuğu kabul edilmektedir (15). Ortamda kreatinin bulunmadığı durumlarda IQ ve IQx tipi HAA'lerin oluşmadığı belirtilmektedir (16). 2-amino-3 metil-imidazol kısmı bütün IQ bileşiklerinin yaygın bir parçasıdır ve aynı zamanda IQ bileşiklerinin mutajenliğinden de sorumludur. Bu kısmın, özellikle de 2-amino grubunun olmaması ile IQ bileşiklerinin mutajenliğinin nerdeyse ihmal edilebilir seviyeye düştüğü belirtilmiştir (15,17). IQ bileşiklerinin diğer kısımlarının (kinolin, kinokzalin ve piridin) heksoz ve aminoasitler arasındaki Maillard reaksiyonunda oluşan piridinler veya pirazinler gibi Strecker degradasyon ürünlerinden oluştuğu ve gösterildiği gibi aldol kondensasyonunun, bir aldehit ile bu iki kısmı birleştirdiği düşünülmektedir (Şekil 2).

### **Mutajenlik ve Kanserojenlik**

HAA'ler, *Salmonella* bakterisinde hücrelerde mutasyon ve kromozomal zarar vermeleri nedeniyle çok güçlü mutajenik ve hayvansal deneylerde kanserojeniktirler. Diğer gıda mutajenleri ile karşılaştırıldığında, HAA'lerin aflatoksin B<sub>1</sub>' den 100 kat, en yaygın bulunan ve diğer polisiklik aromatik hidrokarbonların indikatorü olan benzo[a]pyrene' den ise 2000 kat daha fazla mutajenik oldukları belirtilmiştir (18). Kanserlerin en büyük sebebi olarak besinsel faktörler gösterilmiştir. Bunun üzerine de proteinli gıdaların pişirilmesi ile oluşan mutajenlerin çok önemli etkisinin olduğu belirtilmiştir. Kemirgen ve maymunlar üzerine yapılan uzun süreli çalışmalarda bu mutajenik heterosiklik aminlerin bir çoğunun, bir çok sistemde tümöre neden olduğu belirtilmiştir (SKOG vd 1998). Epidemiyolojik çalışmalarda, pankreas, göğüs, kolon, kolorektal, prostat ve üreter kanserleri ile et ve balığın yüksek miktarda tüketimi arasında bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (19,20). International Agency for Research on Cancer (IARC) HAA'leri muhtemel insan kanserojeni (IQ, sınıf 2A) ve mümkün insan kanserojeni (MeIQ, MeIQx, PhIP, A\_C, MeA\_C, Trp-P-1, Trp-P-2 ve Glu-P-1, sınıf 2B) olarak sınıflandırmaktadır (16). HAA'leri tüketen insanlar sadece gıdanın tipi, pişirme metodu ve süresinden değil aynı zamanda tüketim miktarı ve tüketim sıklığından da etkilenmektedir. Pek çok çalışmada bu bileşiklerin kabul edilen günlük tüketim miktarını kişi için 0-15 g/gün olduğu belirtilmiştir (2).

### **Gıdalarda HAA Oluşumunun Engellenmesi**

Son zamanlarda ilgiler genelde gıdalarda HAA oluşumunun azaltılmasına odaklanmıştır. Bu bilimsel ilginin iki önemli sebebi bulunmaktadır. Birincisi, güçlü mutajen olan bu bileşikleri içeren gıdaların bir çok ülkede geniş çapta tüketilmesi, ikincisi ise, epidemiyolojik çalışmaların geniş oranda et tüketen ülkelerde kanser oranının çok daha yüksek olduğunu belirtmesidir (21). Etlere askorbik asit, bisüfit, sitrik asit, nitrit, vitamin E ve sıvı tütsü içeren (22), sülfid ve nitritin (23), flavonlar (24) gibi çeşitli katkı maddeleri katılarak mutajenik aktivitenin azaltıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca mikrodalga gibi çeşitli pişirme ön uygulamaları ile bu aminlerin azaltılabileceği belirtilmiştir (25). HAA'lerin oluşumunda radikal reaksiyonların önemli rol aldığı anlaşıldığından beri, antioksidanların HAA miktarını azaltması gerektiği düşünülmüştür. Chen vd (1992), BHA ve PG'in HAA'lerinin mutajenik aktivitesini azalttığını göstermişlerdir (22). Fakat Johansson ve Jägerstad (1996)



Şekil 2. İmidazokinokzalinler (IQx) ve imidazokinolinlerin (IQ) oluşumu için önerilen yol (17)

yaptıkları araştırmada antioksidanların HAA oluşumunu azaltmadığını göstermişler ve bunu da ilave etkileri antioksidanların model sistemde prooksidatif etki göstermesine bağlamışlardır (26).

### Piştirilmiş Etlerdeki HAA Seviyeleri

Çiğ et ve balık eti hemen hemen hiç mutajenik aktivite göstermezken, pişirme esnasında pişirme süresi ve sıcaklığına bağlı olarak mutajenik aktivitenin oluştuğu görülmüştür. Rapor edilen çalışmaların birçoğunda pişirme metodu net belirtilmemiştir, analiz metotları farklıdır veya örneklerin HAA oluşumunu artırmak için pişirildiği belirtilmiştir. Çizelge 2'de piştirilmiş siğir, domuz, tavuk, kuzu ve balık etlerindeki HAA seviyeleri verilmiştir.

Çizelge 2. Pişirilmiş etlerdeki HAA mevcudiyeti (ng/g) (10)

| Gıda Örneği | HAA         | Konsantrasyon (ng/g) | Gıda Örneği  | HAA         | Konsantrasyon (ng/g) |
|-------------|-------------|----------------------|--|-------------|----------------------|
| Sıır Eti    | IQ          | nd-21                | Domuz Eti  | IQ          | nd-10.5              |
|             | IQx         | Nd                   |  | IQx         | nd                   |
|             | MeIQ        | nd-0.6               |  | MeIQ        | nd-1.7               |
|             | MeIQx       | nd-16.4,max. 80      |  | MeIQx       | nd-3.5,max 45        |
|             | 4-MeIQx     | Nd                   |  | 4-MeIQx     | nd                   |
|             | 4,8-DiMeIQx | nd-15                |  | 4,8-DiMeIQx | nd-12                |
|             | 7,8-DiMeIQx | nd-0.7               |  | 7,8-DiMeIQx | nd-0.3               |
|             | TriMeIQx    | Nd                   |  | TriMeIQx    | nd                   |
|             | PhIP        | nd-18.4, max. 182    |  | PhIP        | nd-7.4,max 106       |
|             | DMIP        | nd-7.2               |  | DMIP        | nd-37                |
|             | 1,5,6-TMIP  | Nd-1.5               |  | 1,5,6-TMIP  | nd                   |
|             | IFP         | nd-7.6, max. 46      |  | IFP         | nd-2.5               |
|             | 4'-OH-PhIP  | nq, 21               |  | AaC         | nd-iz                |
|             | AaC         | nd-21                |  | Me AaC      | nd-3.2               |
|             | Me AaC      | nd                   |  | Trp-P-1     | nd-5.3               |
|             | Trp-P-1     | nd-0.5               |  | Trp-P-2     | nd-7.4               |
|             | Trp-P-2     | nd-1.7               |  | Glu-P-1     | nd                   |
|             | Glu-P-1     | nd                   |  | Glu-P-2     | nd                   |
| Glu-P-2     | nd          | Harman               | nd-2.53,max 200  |             |                      |
| Harman      | 0.31-28.6   | Norharman            | nd-10.6  |             |                      |
| Norharman   | 0.96-30     |                      |  |             |                      |
| Tavuk Eti   | IQ          | nd-5                 | Balık Eti  | IQ          | nd-4.9               |
|             | IQx         | nd-0.17              |  | IQx         | nd                   |
|             | MeIQ        | nd-0.9               |  | MeIQ        | nd-16.6              |
|             | MeIQx       | nd-3.2,max.270       |  | MeIQx       | nd-8.3               |
|             | 4-MeIQx     | nd                   |  | 4,8-DiMeIQx | nd-7.0               |
|             | 4,8-DiMeIQx | nd-4                 |  | 7,8-DiMeIQx | nd-5.3               |
|             | 7,8-DiMeIQx | nd-0.16              |  | TriMeIQx    | nd                   |
|             | TriMeIQx    | nd                   |  | PhIP        | nd-3.0,max. 69.2     |
|             | PhIP        | nd-37.5, max. 480    |  | DMIP        | 0.9                  |
|             | DMIP        | nd-5.9               |  | 1,5,6-TMIP  | 2.5                  |
|             | 1,5,6-TMIP  | nd-2.9               |  | IFP         | 2.1                  |
|             | IFP         | 0.9-7                |  | AaC         | nd-2.3,max 109       |
|             | AaC         | nd-2, max>100        |  | Me AaC      | nd                   |
|             | Me AaC      | nd                   |  | Trp-P-1     | nd-13.3              |
|             | Trp-P-1     | nd-1.6               |  | Trp-P-2     | nd-13.1              |
|             | Trp-P-2     | nd-0.14              |  | Glu-P-1     | nd                   |
|             | Glu-P-1     | nd                   |  | Glu-P-2     | nd                   |
|             | Glu-P-2     | nd                   |  | Harman      | 2-130                |
| Harman      | nq, 0.12    | Norharman            | 2-184  |             |                      |
| Norharman   | nq, 0.1     |                      |  |             |                      |
| Kuzu Eti    | MeIQx       | nd-1.6               | nd: Bulunamamış nq: Belirlenememiş,<br>max: Maksimum konsantrasyon |             |                      |
|             | 4,8-DiMeIQx | nd-0.6               |  |             |                      |
|             | PhIP        | nd-11                |  |             |                      |
|             | Trp-P-1     | 1.0                  |  |             |                      |
|             | Trp-P-2     | nd                   |  |             |                      |
|             | Harman      | nq                   |  |             |                      |
| Norharman   | nq          |                      |  |             |                      |

**KAYNAKLAR**

1. Skog, K. 2004. Blue Cotton, Blue Rayon and Blue Chitin in The Analysis of Heterocyclic Aromatic Amines- A Review. *J. of Chrom. B*, in press.
2. Keating, G.A., Layton, D.W. and Felton, J. S. 1999. Factors Determining Dietary Intakes of Heterocyclic Amines in Cooked Foods. *Mutation Research* 443, 149-156.
3. Nagao, M. 1999. A New Approach to Risk Estimation of Food-Borne Carcinogens-Heterocyclic Amines-Based on Molecular Information. *Mutation Research*, 431, 3-12.
4. Jägerstad, M., Skog, K., Arvidsson, P. and Solyakov A. 1988. Chemistry, Formation and Occurrence of Genotoxic Heterocyclic Amines Identified in Model Systems and Cooked Foods. *Z. Lebensm. Unters Forsch. A*, 207, 419-427.
5. Skog, K., Solyakov, A., Arvidsson, P. and Jägerstad, M. 1998. Analysis of Nonpolar Heterocyclic Amines in Cooked Foods and Meat Extracts Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *J. of Chrom., A*, 803, 227-233.
6. Johansson, M.A. E. and Jägerstad, M. 1996. Influence of Pro- and Antioxidants on the Formation of Mutagenic-Carcinogenic Heterocyclic Amines in a Model System. *Food Chem.*, 56 (1), 69-75.
7. Toribio, F., Moyano, E., Puignou, L. and Galceran, M. T. 2002. Ion-Trap Tandem Mass Spectrometry for the Determination of Heterocyclic Amines in Food. *J. of Chrom. A*, 948. 267-281.
8. Knasmüller, S., Steinkellner, H., Hirschl, A.M., Rabot, S., Nobis, E.C. and Kassie, F. 2001. Impact of Bacteria in Dairy Products and of the Intestinal Microflora on the Genotoxic and Carcinogenic Effects of Heterocyclic Aromatic Amines. *Mutation Research*, 480-481, 129-138.
9. Fay, L.B., Ali, S. and Gross, G.A. 1997. Determination of Heterocyclic Aromatic Amines in Food Products: Automation of the Sample Preparation Method Prior to HPLC and HPLC-MS Quantification. *Mutation Research*, 376, 29-35.
10. Pais, P. and Knize, M.G. 2000. Chromatographic and Related Techniques for the Determination of Aromatic Heterocyclic Amines in Foods. *J. of Chrom. B.*, 747, 139-169.
11. Pais, P., Moyano, E., Puignou, L. and Galceran, M.T. 1997. Liquid Chromatography-Electrospray Mass Spectrometry with in-source Fragmentation for the Identification and Quantification of Fourteen Mutagenic Amines in Beef Extracts. *J. of Chrom. A.*, 775, 125-136.
12. Chiu, C.P., Yang, D.Y. and Chen, B. H. 1998. Formation of Heterocyclic Amines in Cooked Chicken Legs. *J. of Food Prot.*, 61 (6), 712-719.
13. Stavric, B., Lau, B.P.-Y., Matula, T.I., Klassen, R., Lewis, D. and Downie, R.H. 1997a. Heterocyclic Aromatic Amine Content in Pre-processed Meat Cuts Produced in Canada. *Food and Chem. Toxic.*, 35, 199-206.
14. Anderson, K.E., Sinha, R., Kulldorf, M., Gross, M., Lang, N.P., Barber, C., Harnack, L. Dimagno, E., Bliss, R. and Kadiubar, F.F. 2002. Meat Intake and Cooking Techniques: Associations with Pancreatic Cancer. *Mutation Research*, 506-507, 225-231.
15. Jägerstad, M., Skog, K., Grivas, S. and Olsson, K.1991. Formation of Heterocyclic Amines Using Model Systems. *Mutation Research*, 259, 219-233.
16. Murkovic, M., 2004. Formation of Heterocyclic Aromatic Amines in Model Systems. *J. of Chromatography B*, 802, 3-10.
17. Felton, J.S., Jägerstad, M., Knize, M.G., Skog, K. and Wakabayashi, K. 2000. Contents in Foods, Beverages and Tobacco. Baffins Lane, Chichester, West Sussex, 373, England.
18. Stavric, B. 1994. Biological Significance of Trace Levels of Mutagenic Heterocyclic Aromatic Amines in Human Diet: A Critical Review. *Food and Chem. Toxic.*, 32 (10), 977-994.
19. Stavric, B., Lau, B.P.-Y., Matula, T.I., Klassen, R., Lewis, D. and Downie, R.H. 1997b. Mutagenic Heterocyclic Aromatic Amines (HAAs) in "Processed Food Flavour" Samples. *Food and Chem. Toxic.*, 35, 185-197.
20. Knize, M.G., Kulp, K.S., Salmon, C.P., Keating, G.A. and Felton, J.S. 2002. Factors Affecting Human Heterocyclic Amine Intake and Metabolism of PhIP. *Mutation Research*, 506-507, 153-162.
21. Felton, J.S., Pais, P., Salmon, C.P. and Knize, M.G.1998. Chemical Analysis and Significance of Heterocyclic Aromatic Amines. *Z. Lebensm. Unters Forsch. A*, 207, 434-440.
22. Chen, C., Pearson, A. M. and Gray, J.I. 1992. Effects of Synthetic Antioxidants (BHA, BHT and PG) on the Mutagenicity of IQ-like Compounds. *Food Chem.*, 43, 177-183.
23. Pearson, A.M., Chen, C., Gray, J.I. and Aust, S.D. 1982. Mechanism(s) Involved in Meat Mutagen Formation and Inhibition. *Free Radical Biology&Medicine*, 13, 161-167.
24. Lee, H., Jiaan, C.-Y. and Tsai, S.-J. 1992. Flavone Inhibits Mutagen Formation during Heating in A Glycine/Creatine/Glucose Model System. *Food Chem.*, 45, 235-238.
25. Felton, J.S., Fultz, E., Dolbeare, F.A. and Knize, M.G. 1994. Reduction of Heterocyclic Aromatic Amine Mutagens/Carcinogens in Fried Beef Patties by Microwave Pretreatment. *Food Chem. Toxic.*, 32 (10), 897-903.
26. Johansson, M. and Jägerstad, M. 1993. Influence of Oxidized Deep-Frying Fat and Iron on the Formation of Food Mutagens in a Model System. *Food and Chem. Toxic.*, 31 (12), 971-979.