

Due casi di metaemoglobinemia acuta per sospetto avvelenamento da sodio nitrito

Osvaldo Matteucci⁽¹⁾, Gianfranco Diletti⁽¹⁾, Vincenza Prencipe⁽¹⁾,
Elisabetta Di Giannatale⁽¹⁾, Maria Maddalena Marconi⁽²⁾ & Giacomo Migliorati⁽¹⁾

Riassunto

La metaemoglobinemia acuta ha tra le cause l'ingestione o l'inalazione di oltre 40 sostanze ossidanti come nitriti, nitrati, ossido di carbonio, alcuni farmaci, clorati. In questo lavoro, viene descritto un caso di metaemoglobinemia acuta in due soggetti per probabile intossicazione alimentare, conseguente all'assunzione di un preparato di carne, tacchino *alla canzanese*, contenente notevoli quantità di nitrito di sodio. Per i due soggetti, trattati tempestivamente con blu di metilene e ossigenoterapia in camera iperbarica, si è avuta la *restitutio ad integrum*. Le indagini epidemiologiche, svolte per chiarire la dinamica dell'episodio, hanno permesso di ipotizzare tra le cause di contaminazione del tacchino *alla canzanese* quella dello scambio di prodotti all'atto dell'acquisto e il non rispetto, nel loro utilizzo, delle regole necessarie per la preparazione di alimenti destinati all'uomo.

Parole chiave

Blu di metilene, Intossicazione alimentare, Metaemoglobinemia acuta, Nitrito di sodio, Tacchino alla canzanese.

Introduzione

La metaemoglobinemia acuta è un disordine metabolico caratterizzato dall'incapacità dell'emoglobina (Hb), ossidata a metaemoglobina (metHb), di legare e trasportare ossigeno (28). Il disordine può assumere caratteri di estrema gravità se non

opportunitamente trattato (6, 23). L'ingestione o l'inalazione di agenti ossidanti, come nitriti e nitrati, sono tra le cause più frequenti (3, 5, 7, 8, 11, 12, 14, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27). Compare, generalmente, in individui predisposti per carenze enzimatiche o età (bambini) (18, 23), ma anche in soggetti adulti sani con modalità casuale o intenzionale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha indicato in 0,4-200 mg/kg peso corporeo la dose tossica, e in 33-250 mg/kg peso corporeo la dose letale di nitriti assunti per via orale (23). La sintomatologia dell'avvelenamento è caratterizzata da cianosi che diventa evidente quando la metaemoglobinemia interessa circa il 10% dei globuli rossi. Se interessa più del 20%, compaiono altri sintomi: cefalea, vertigini, polipnea, tachicardia e astenia generale. Con valori prossimi al 60% si possono manifestare disturbi gravi come perdita di coscienza e, con valori superiori al 70%, se non trattata l'intossicazione diviene rapidamente mortale (7, 11, 21, 23). Il trattamento dell'avvelenamento acuto da nitriti prevede un protocollo terapeutico che utilizza, come antidoto, il blu di metilene all'1%, alla dose di 1-2 mg/kg di peso, somministrato per via endovenosa (6).

In relazione alle fonti di nitriti per l'uomo, attraverso il consumo di alimenti, è indispensabile segnalare come questi composti siano autorizzati esclusivamente per la conservazione delle carni (2), poiché non sono disponibili, attualmente, altri additivi chimici

(1) Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise 'G. Caporale', Via Campo Boario, 64100 Teramo, Italia
o.matteucci@izs.it

(2) Azienda Sanitaria Locale (ASL), Circonvallazione Ragusa, 1, 64100 Teramo, Italia

in grado di esplicitare contemporaneamente azione antibatterica, mantenimento del colore rosa delle carni, esaltazione di aroma e sapore (13, 15, 16, 17, 19).

L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), nel 2003, ha indicato in 50-100 mg/kg di nitriti aggiunti (come nitrito di sodio) il quantitativo sufficiente per "controllare" i pericoli microbiologici. L'EFSA, per ridurre i rischi di sovradosaggio, raccomanda l'utilizzo esclusivo di additivi a base di nitriti che contengano cloruro di sodio al 50% (4, 18).

Per il conferimento del colore rosa delle carni, è sufficiente, invece, un quantitativo di nitriti decisamente inferiore (da 1 a 14 mg/kg) (15, 16).

La contaminazione dell'alimento con i nitriti, in dosi tossiche, può avvenire attraverso modalità intenzionale o accidentale. La prima è caratterizzata dalla volontarietà dell'azione finalizzata a procurare danno a sé o agli altri (27). La seconda, invece, caratterizzata dall'involontarietà, può manifestarsi per negligenza, imperizia e imprudenza come nel caso dell'utilizzo di nitriti nella preparazione degli alimenti in sostituzione del sale o di altri ingredienti dall'aspetto simile (3, 7, 8, 14, 20). Quest'ultima modalità potrebbe manifestarsi anche per contaminazione degli alimenti con sostanze diverse da quelle destinate ad uso alimentare ma che contengano nitriti (detergenti, sanificanti, anticorrosivi, prodotti cosmetici ecc.) (25). Ma, qualora si verificasse questa tipo di contaminazione, il consumatore sarebbe indotto, dalla presenza di odori e sapori estranei all'alimento, a evitare l'assunzione di cibo.

In questo lavoro viene descritto un caso di metaemoglobinemia acuta in due soggetti, per probabile intossicazione alimentare, conseguente all'assunzione di un preparato di carne, tacchino *alla canzanese*, contenente notevoli quantità di nitrito di sodio.

Questa preparazione alimentare, tipica della zona di Canzano (TE), è ottenuta da un tacchino cotto in forno, per circa 5 ore, con acqua, sale q.b. e aromi (aglio, alloro e pepe in grani). Il suo brodo di cottura, sgrassato e

raffreddato, produce gelatina che è parte integrante della preparazione tradizionale commercializzata

Descrizione del caso

Il giorno 22 settembre 2006, nella provincia di Teramo, alle ore 13:00 circa, un soggetto di sesso femminile di anni 40 (peso corporeo di circa kg 70) e uno di sesso maschile di anni 9 (peso corporeo di circa kg 50), rispettivamente madre e figlio, hanno accusato un grave malore, 10-15 minuti dopo aver pranzato. Il malore, nella madre, è stato caratterizzato da sensazione di freddo, labbra cianotiche, costrizione toracica e tachicardia. Nel figlio, da cianosi delle labbra e delle mani, costrizione toracica e perdita di coscienza. Un terzo soggetto di sesso maschile (marito e padre rispettivamente dei due colpiti), che ha assaggiato quantità ridotte del cibo a disposizione, non ha manifestato alcun sintomo di malattia. Il Pronto Intervento Medico -118 ha disposto il ricovero immediato dei due soggetti presso l'Ospedale "Maria SS. dello Splendore" di Giulianova (TE). In seguito alla consulenza telefonica del Centro Antiveneni di Niguarda (MI) e ai dati delle prove di laboratorio (Tabelle I e II) è stata ipotizzata la diagnosi di sospetto avvelenamento da sostanze metaemoglobinizzanti. Pertanto, ai due pazienti è stato somministrato blu di metilene alla dose di 1 mg/kg di peso in soluzione fisiologica. Alla madre, inoltre, è stata eseguita gastrolusi, al figlio emotrasfusione, sedazione e intubazione. Lo stesso giorno, entrambi i pazienti sono stati trasferiti all'Ospedale Policlinico Umberto I di Roma, dove sono stati sottoposti anche a ossigenoterapia in camera iperbarica. Il trattamento ha contribuito al rapido miglioramento delle condizioni di salute nella madre, mentre è risultato meno efficace nel figlio, i cui livelli di metHb, alla fine del trattamento sono risultati ancora elevati (20,03%) (Tabella I). Il giorno successivo la paziente è stata dimessa poiché fuori pericolo (2,2% metHb). Il figlio pur avendo valori di metHb (2,3%) non più preoccupanti, a causa di un'altra patologia, non connessa con l'intossicazione, è rimasto ricoverato fino al giorno 26 settembre 2006.

Tabella I

Valori di metaemoglobina e di altri parametri vitali riscontrati nel sangue dei 2 pazienti affetti da metaemoglobinemia acuta

Parametri esaminati	Data e ora					
	22 Sett 2006 (14:50) ^(a)		22 Sett 2006 (19:38) ^(b)		23 Sett 2006 (08:49) ^(b)	
	Mamma	Figlio	Mamma	Figlio	Mamma	Figlio
MetHb (0,0-1,5%)	32,70	63,00 ^(c)	1,60	20,03	2,20	2,30
pH (7,35-7,45)	7,50	7,48	7,39	7,37	7,42	-
pCO ₂ (35-45 mm Hg)	28,00	30,40	33,00	36,00	36,00	-
pO ₂ (75-100 mm Hg)	177,40	568,80	88,00	357,00	89,00	-
O ₂ sat (92,0-98,5%)	98,10	99,50	98,00	100,00	97,00	-

(a) esami effettuati presso l'ospedale Maria SS dello Splendore, Giulianova

(b) esami effettuati presso l'ospedale Umberto I, Roma

(c) MetHb = 72,3 alle 15:16

Tabella II

Valori delle cellule e di altri parametri riscontrati nei 2 pazienti affetti da metaemoglobinemia acuta

Parametri esaminati	Data e ora					
	22 Sett 2006 (14:50) ^(a)		22 Sett 2006 (19:38) ^(b)		23 Sett 2006 (08:49) ^(b)	
	Mamma	Figlio	Mamma	Figlio	Mamma	Figlio
Globuli bianchi ($\times 10^3$ ml)	11,26	14,86	9,38	10,90	12,00	12,20
Globuli rossi ($\times 10^6$ ml)	4,87	4,96	4,30	4,27	3,96	4,98
Ematocrito (%)	43,90	38,10	36,50	31,60	33,30	38,40
Emoglobina (g/100 ml)	14,50	12,30	12,80	11,20	11,50	13,50
Piastrine ($\times 10^3$ /ml)	342,00	423,00	188,00	190,00	159,00	277,00
Tempo di protrombina (70-120%)	107,00	93,10	118,00	117,00	112,00	0,00
Glucosio (76-110 mg/100 ml)	128,00	168,00	122,00	119,00	135,00	277,00
Urea (10-15 mg/100 ml)	29,00	3,00	14,00	13,00	11,00	16,00
Creatinina (0,50-1,30 mg/100 ml)	1,00	0,93	1,00	0,80	0,90	0,90
Bilirubina totale (0,20-1,00 mg/100 ml)	0,72	0,55	0,00	0,00	0,00	0,93
AST (0-50 IU/l)	50,00	29,00	43,00	32,00	32,00	59,00
ALT (0-50 IU/l)	58,00	20,00	74,00	40,00	53,00	52,00

AST aspartate aminotransferase

IU unità internazionali

ALT alanine aminotransferase

(a) esami effettuati presso l'ospedale Maria SS dello Splendore, Giulianova

(b) esami effettuati presso l'ospedale Umberto I, Roma

Indagini

In relazione a questo episodio di metaemoglobinemia acuta, le Autorità Competenti hanno eseguito una serie di campionamenti nell'abitazione dei due

intossicati, per la rilevazione delle possibili fonti di sostanze metaemoglobinizzanti. Il campionamento ha interessato alimenti e bevande, utensili a contatto con il cibo, prodotti erboristici, e materiale proveniente dalla pattumiera.

Ipotizzando l'intossicazione alimentare, le Autorità Competenti, hanno effettuato il campionamento di prodotti alimentari anche presso il laboratorio carni, che aveva prodotto e commercializzato buona parte del cibo assunto dai due intossicati (tacchino *alla canzanese*).

Tutti i campioni sono stati inviati all'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise "G. Caporale" Teramo (IZS A&M) per l'esecuzione delle prove necessarie a dimostrare l'eventuale presenza di sostanze metaemoglobinizzanti. In considerazione della sintomatologia dei pazienti e dei tempi di insorgenza dei sintomi (18), è stato stabilito di iniziare le prove sugli alimenti consumati dagli intossicati con l'ultimo pasto, prima dell'esordio della malattia.

Fra le sostanze metaemoglobinizzanti, in considerazione degli alimenti e bevande consumati, è stata data priorità a clorati, nitriti e nitrati (28).

Le prove hanno evidenziato la presenza dei soli nitriti, in quantità ragguardevoli esclusivamente nei reperti di tacchino *alla canzanese* provenienti dall'abitazione degli intossicati (6.000-10.000 mg/kg circa nella porzione di carne; 10.000 mg/kg circa nella gelatina).

Individuato l'alimento e il composto metaemoglobinizzante responsabili, con elevata probabilità, dell'intossicazione, sono stati rintracciati alcuni consumatori che avevano acquistato dallo stesso rivenditore il tacchino, verificando come nessuno avesse manifestato segni riferibili a metaemoglobinemia acuta.

Inoltre, presso l'abitazione di uno degli acquirenti sono stati recuperati avanzi dello stesso tacchino, dal quale sono stati riscontrati circa 3.000 mg/kg di nitriti, avvalorando come lo stesso tacchino *alla canzanese* fosse la fonte più probabile del composto metaemoglobinizzante che ha provocato l'intossicazione.

Per rintracciare l'origine dei nitriti, l'indagine ha interessato:

- il laboratorio carni che ha realizzato il preparato

- il mattatoio dove è stato macellato e stoccato il tacchino
- il fornitore degli aromi, del preparato per la gelatina e degli additivi.

Nel laboratorio carni, pur risultando evidenti condizioni igieniche non conformi (1, 9) (es. scarichi di servizi igienici sul soffitto del laboratorio con evidenti perdite di liquidi, presenza di auto nei locali di lavorazione), non è stata rilevata la presenza ed eventuali riscontri (fatture di acquisto) di prodotti contenenti sostanze metaemoglobinizzanti.

I campioni di carne di animali macellati nello stesso periodo di macellazione del tacchino positivo ai nitriti, prelevati con le modalità previste dalla legge (1, 10) negli stabilimenti di macellazione, sono risultati negativi per nitriti. Anche in questo ambiente non è stata rilevata la presenza ed eventuali riscontri (fatture di acquisto) di prodotti contenenti sostanze metaemoglobinizzanti.

Nella ditta fornitrice degli altri ingredienti (preparato per gelatina, aromi ecc.) è stata rilevata la presenza di due prodotti (preparato per gelatina e additivo – Salnit N – cloruro di sodio e nitrito di sodio al 50%) con *packaging* identico. Inoltre, il Salnit N, è risultato non conforme per l'etichettatura (2). Relativamente a questo prodotto è stato documentato, inoltre, come con la stessa denominazione di vendita *Salnit N*, la ditta produttrice commercializzasse un semilavorato in polvere a base di cloruro di sodio e potassio nitrato e non cloruro di sodio e sodio nitrito come verificato nella rivendita ispezionata.

Nell'ambito delle indagini, è stata eseguita una preparazione sperimentale di tacchino *alla canzanese*, utilizzando la ricetta tradizionale adottata dal laboratorio carni, ma sostituendo il sale (cloruro di sodio) con il Salnit N. La sostituzione si è resa necessaria per verificare la ripartizione del nitrito nella porzione di carne e in quella di gelatina, nel caso del possibile scambio di ingredienti. Evenienza descritta in Letteratura (5, 7, 14, 20) e ipotizzabile anche in questo caso.

Le prove eseguite sui campioni del preparato sperimentale hanno rilevato concentrazioni di nitriti differenti nelle varie porzioni di tacchino

(da 510 mg/kg a 3.329 mg/kg) e valori più elevati nella gelatina (8.926 mg/kg) (Tabella III).

Tabella III
Preparato sperimentale di tacchino alla canzanese: concentrazione di nitrito utilizzato in sostituzione del cloruro di sodio, in varie porzioni di carne e gelatina

Materiale esaminato	Concentrazione di nitrito (mg/kg come NaNO ₂)		
	Tacchino 1	Tacchino 2	Tacchino 3
Coda	1.079	2.151	3.102
Coscia	893	1.383	1.852
Petto	1.033	510	1.006
Ali	1.435	690	568
Collo	2.039	3.329	2.695
Gelatina*	8.926		

* ottenuta dalla cottura dei 3 tacchini

Discussione

Il grave episodio di metaemoglobinemia riscontrato nei due soggetti è riconducibile, con elevata probabilità, a intossicazione alimentare da nitriti. Non è possibile esprimersi in termini di certezza per l'assenza di riscontri analitici della sostanza tossica nei due pazienti. L'ipotesi patogenetica di avvelenamento da nitriti, tuttavia, è suffragata dalla correlazione tra: consumo di carne di tacchino *alla canzanese* contaminato con quantità tossiche di nitriti; insorgenza immediata della metaemoglobinemia nei due consumatori; risoluzione rapida della patologia con somministrazione di blu di metilene.

Il quantitativo di alimento contaminato ingerito (circa 100 g *pro capite*, contenente 600-1.000 mg di nitriti) potrebbe aver determinato nei due soggetti il superamento della soglia della dose tossica dell'additivo (≥ 280 mg *pro capite*) causando effetti mediamente gravi nell'adulto e gravissimi nel bambino (18, 23).

In merito alla mancata segnalazione di altri episodi correlati al consumo dello stesso tacchino, è possibile attribuire il fenomeno all'estrema variabilità della concentrazione dei

nitriti stessi nei reperti (3.000-10.000 mg/kg circa), come dimostrato anche con il preparato sperimentale (500-9.000 mg/kg circa). Non si può escludere, quindi, che la stessa preparazione alimentare possa aver determinato l'ingestione di dosi responsabili solo di sintomi generici e lievi, trascurati dagli stessi consumatori, o di dosi al di sotto della soglia di tossicità (18).

In relazione alla dinamica che ha prodotto la contaminazione del tacchino *alla canzanese*, è possibile affermare che il composto, alle dosi tossiche per l'uomo, non fosse presente nell'animale vivo in quanto non compatibile con la vita.

L'aggiunta nel prodotto dopo cottura è, altresì poco probabile, per la difficoltà del nitrito a diffondersi nelle masse muscolari per la coagulazione delle proteine nel tacchino cotto (13, 15, 17, 18).

La contaminazione volontaria o involontaria, quindi, può essersi concretizzata in tre ambienti diversi: stabilimento di macellazione; mezzi di trasporto delle carni; laboratorio carni.

L'indagine ha permesso di escludere, ragionevolmente, la contaminazione nello stabilimento di macellazione e nei mezzi di trasporto delle carni, per almeno due motivi: assenza di prove attestanti la presenza di prodotti a base di nitriti e presenza di elevate concentrazioni di nitriti anche nella gelatina. Quest'ultimo aspetto evidenzia come la contaminazione possa essere avvenuta soltanto nel laboratorio carni, durante la realizzazione del preparato, in quanto il tacchino, contaminato in precedenza, non avrebbe potuto produrre gelatina con un così elevato contenuto di nitriti.

Anche per il laboratorio carni, tuttavia, non è stata dimostrata la presenza di sostanze contenenti nitriti.

Pertanto, l'indagine lascia ipotizzare lo scambio di ingredienti nella fase di acquisto (*packaging* identico per prodotti diversi e Salnit N corrispondente a due prodotti con composizione diversa) oppure l'utilizzo fraudolento, con imperizia, di additivi a base di nitriti.

Conclusioni

L'episodio di metaemoglobinemia acuta sembra essere fortemente correlato all'intossicazione da nitrito per consumo di tacchino *alla canzanese* contaminato. Considerando l'impossibilità di escludere l'atto volontario di contaminazione, finalizzato al danno altrui o all'uso fraudolento, l'indagine ha permesso di formulare anche l'ipotesi dello scambio di prodotti all'atto dell'acquisto e il non rispetto,

nel loro utilizzo, delle regole di diligenza, prudenza, perizia, nella preparazione di alimenti destinati all'uomo.

L'episodio deve far riflettere sul rigore da adottare in ogni fase della preparazione degli alimenti, sulla gestione delle materie prime e degli ingredienti, in quanto sostanze ammesse dalla legge, come i nitriti, possono costituire pur sempre un grave pericolo per il consumatore qualora utilizzate impropriamente.

Bibliografia

1. Anon. 1962. Legge n. 283 del 30 Aprile 1962: Disciplina igienica della produzione e della vendita delle sostanze alimentari e delle bevande. *Gazz Uff*, **139**, 4 Giugno.
2. Anon. 1996. Decreto Ministeriale n. 209 of 27 Febbraio 1996: Regolamento concernente la disciplina degli additivi alimentari permessi nella preparazione per la conservazione delle sostanze alimentari in attuazione delle direttive n. 94/34/CE, n. 94/35/CE, n. 94/36/CE, n. 95/2/CE e n. 95/31/CE. Suppl. Ord. n. 69, *Gazz Uff*, **96**, 24 Aprile.
3. Askew G.L. Finelli L., Genese C.A., Sorhage F.E., Sosin D.M. & Spitalny K.C. 1994. Boilerbaisse: an outbreak of methemoglobinemia in New Jersey in 1992. *Pediatrics*, **94** (3), 381-384.
4. Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) 2003. Opinion of the Scientific Panel on biological hazards (BIOHAZ) to the effects of nitrites/nitrates on the microbiological safety of meat products. *EFSA J*, **14**, 1-34 (www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620777851.htm ultimo accesso 6 marzo 2008).
5. Bacon R. 1997. Nitrate preserved sausage meat causes an unusual food poisoning incident. *Commun Dis Rep Rev*, **7** (3), R45-47.
6. Beers M.H. & Berkow R. 2005. Merck manual. Poisoning: general principles. Table 3 (www.merck.com/mmpe/sec21/ch326/ch326b.html# ultimo accesso 8 gennaio 2008).
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2002. Methemoglobinemia following unintentional ingestion of sodium nitrite – New York, 2002. *MMWR*, **51** (29), 639-642.
8. Chan T.Y. 1996. Food-borne nitrates and nitrites as a cause of methemoglobinemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, **27** (1), 189-192.
9. Commissione Europea (CE) 2004. Regolamento (CE) n. 853/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 Aprile 2004 che stabilisce norme specifiche in materia di igiene per gli alimenti di origine animale. *Gazz Uff*, **L 139**, 29 Aprile 2004, 55-205.
10. Commissione Europea (CE) 2004. Regolamento (CE) n. 854/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 Aprile 2004 che stabilisce norme specifiche per l'organizzazione di controlli ufficiali sui prodotti di origine animale destinati al consumo umano. *Gazz Uff*, **L 139**, 29 Aprile 2004, 206-320.
11. Deeb B.S. & Sloan K.W. 1975. Nitrates, nitrites and health. Agricultural Experiment Station, Urbana-Champaign, Illinois, 1-52.
12. Ellis M., Hiss Y. & Shenkman L. 1992. Fatal methemoglobinemia caused by inadvertent contamination of a laxative solution with sodium nitrite. *Isr J Med Sci*, **28** (5), 289-291.
13. Fantazzini P., Bortolotti V., Garavaglia C., Gombia M., Riccardi S., Schembri P., Virgili R. & Soresi Bordini C. 2005. Magnetic resonance imaging and relaxation analysis to predict noninvasively and nondestructively salt-to-moisture ratios in dry-cured meat. *Magn Reson Imaging*, **23**, 359-361.
14. Gautami S., Rao R.N., Raghuram T.C., Rajagopalan S. & Bhat R.V. 1995. Accidental acute fatal sodium nitrite poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, **33**, 131-133.
15. Heaton K.M., Cornforth D.P., Moiseev I.V., Egbert W.R. & Carpenter C.E. 2000. Minimum sodium nitrite levels for pinking of various cooked meats as related to use of direct or indirect-dried soy isolates in poultry rolls. *Meat Sci*, **55** (3), 321-329.
16. Holownia K., Chinnan, M.S. & Reynolds A.E. 2004. Cooked chicken breast meat conditions related to simulated pink defect. *J Food Sci*, **69**, 3.

17. Iammarino M., Muscarella M., Di Taranto A. & Palermo C. 2005. Indagine sulla presenza di nitrati e nitriti nelle carni fresche. Società Italiana delle Scienze Veterinarie, LIX Convegno Nazionale Sezione 4: Ispezione degli alimenti di origine animale, 21-24 Settembre, Viareggio. SISVET, Brescia, 393-394.
18. International Programme on Chemical Safety (INCHEM) 1996. Nitrates and nitrites, International Programme on Chemical Safety Poisons Information Monograph (Group Monograph) G016 Chemical (www.inchem.org/documents/pims/chemical/pimg016.htm accessed on 29 October 2007).
19. Jay B. & Fox J.R. 1980. Diffusion of chloride, nitrite, and nitrate in beef and pork. *J Food Sci*, **45** (6), 1740-1744.
20. Kaplan A., Smith C., Promnitz D.A., Joffe B.I. & Seftel H.C. 1990. Methemoglobinemia due to accidental sodium nitrite poisoning. Report of 10 cases. *South Af Med J*, **77**(6), 300-301.
21. Kortboyer J.M., Boink A.B.T.J., Zeilmaker M.J., Slob W. & Meulenbelt J. 1997. Methemoglobin formation due to nitrite: dose-effect relationship *in vitro*. Report No. 23580-2006, National Institute of Public Health and Environment (RIVM), Bilthoven, 41 pp.
22. Liebenow H. 1972. Nitrates and nitrites in relation to man and animals. 8. Losses of animals from nitrate and nitrite and the detection of nitrate and nitrite in animal material. *Archiv Tierernahrung*, **22** (4), 281-293.
23. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 2006. WHO Food Additives Series: 50. Nitrite (and potential endogenous formation of *N*-nitroso compounds). WHO, Geneva (prima stesura a cura di G.J.A. Speijers) (www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je05.htm ultimo accesso 8 gennaio 2008).
24. Perez O.A. & Mancebo V.V. 1994. Methaemoglobin in sheep due to poisoning by nitrites and nitrates. *Vet Arg*, **11** (101), 13-16.
25. Saito T., Takeichi S., Yukawa N. & Osawa M. 1996. Fatal methemoglobinemia caused by liniment solutions containing sodium nitrite. *J Forensic Sci*, **41** (1), 169-171.
26. Sandberg A.S., 1976. Nitrate and nitrite; supply and metabolism in man. *Naringsforskning*, **20** (4), 233-249.
27. Shadnia S., Rahimi M., Moeinsadat M., Vesal G., Donyavi M. & Abdollahi M. 2006. Acute methemoglobinemia following attempted suicide by Dapson. *Arch Med Res*, **37**, 410-414.
28. Wright R.O., Lewander W.J. & Woolf A.D. 1999. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med*, **34**, 646-656.