



Genotoxic, carcinogenic potential of food additives and their other effects on human health

Gıda katkı maddelerinin genotoksik, karsinojenik potansiyeli ve insan sağlığı üzerindeki diğer etkileri

Selen Şen¹
Hüseyin Aksoy²
Serkan Yılmaz³

Abstract

The use of food additives (FAs) in food production has become an indispensable part of food technology primarily in developed countries for the last 30 years. Today, we encounter with chemical or E coded names of FAs in the ingredients written on the packages of many food products; from take-home foods to frozen products and canned goods. Some of these products, which have been increasing in terms of usage and number each passing day, have detected genotoxic and carcinogenic effects with various toxicological test systems. Besides, some of these are emerged to play role in the formation of hyperactivity, allergy, neurodegenerative diseases, obesity, diabetes, reproduction and gastrointestinal system disorders. In this review, it is aimed to give information about food additives which have been determined to have genotoxic and carcinogenic effects and reported to cause other health risks with toxicological studies.

Keywords: Food additives; genotoxicity; cancer; allergy; neurodegenerative diseases; obesity, diabetes mellitus, gastrointestinal disorders, reproductive system disorders.

[\(Extended English abstract is at the end of this document\)](#)

Özet

Son 30 yıldır gelişmiş ülkeler başta olmak üzere, gıda üretiminde katkı maddelerinin kullanımı gıda teknolojisinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Günümüzde, hazır gıdalardan, dondurulmuş ürünlere ve konservele kadar tükettiğimiz birçok gıda maddesinin ambalajlarındaki içindikiler kısmında gıda katkı maddelerinin kimyasal yada E kodlu isimleri ile karşı karşıya gelmekteyiz. Kullanımları ve sayıları her geçen gün artan bu maddelerin bazılarının genotoksik ve karsinojenik etkili olduğu çeşitli toksikolojik test sistemleriyle belirlenmiştir. Ayrıca bazılarının hiperaktivite, alerji, nörodejeneratif hastalıklar, obezite, diyabet, üreme ve gastrointestinal sisteme ilişkin bozuklukların oluşumunda rol oynadığı da ortaya çıkmıştır. Bu derlemede, toksikolojik çalışmalarla genotoksik, karsinojenik etkilere sahip olduğu ve diğer sağlık risklerine yol açtığı belirlenen gıda katkı maddeleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Gıda katkı maddeleri; genotoksisite; kanser; alerji; nörodejeneratif hastalıklar; obezite, diabetes mellitus, gastrointestinal bozukluklar, üreme sistemi bozuklukları.

¹ Lecturer, Sakarya University, Faculty of Health Sciences, Sakarya, scakirsoy@sakarya.edu.tr

²Associate Professor, Sakarya University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Sakarya, haksoy@sakarya.edu.tr

³ Professor, Ankara University, Faculty of Health Sciences, Ankara, serkanyilmaz@ankara.edu.tr

GİRİŞ

Gıda katkı maddeleri (GKM); üretim aşamalarında gıda maddelerinin renk, görünüş, lezzet, koku gibi duyuşal özelliklerinin geliştirilmesi/düzeltilmesi, gıdaların raf ömrünün uzatılması ve niteliklerinin korunması, sağlık açısından oluşabilecek bazı risklerin önlenmesi, gıda kayıplarının azaltılması, gıdaların besleyici değerlerinin korunması ve teknolojik işlemlere yardımcı olma gibi gerekçelerle kullanımına ihtiyaç duyulan ve izin verilen maddelerdir (Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği, 2002). Bu maddelerin bir bölümü doğal kaynaklardan elde edilmekte, bir bölümü de laboratuvar koşullarında yapılarak üretilmektedir (Çalışır & Çalışkan, 2003).

GKM'lerin kullanımı, gıda endüstrisinde yaşanan birçok sorunu ortadan kaldırırsa da, bazı sorunları da beraberinde getirmiştir (Çalışır & Çalışkan, 2003). Özellikle toksikolojik açıdan GKM sorunu, gıda-beslenme ve sağlık bilimlerinin ana konularından biri haline gelmiştir. Yapılan araştırmalarda, bazı GKM'lerin genotoksik ve karsinojenik etkilere sahip olduğu, bazılarının da hiperaktivite, alerji, nörodejeneratif hastalıklar, obezite, diyabet, üreme ve gastrointestinal sisteme ilişkin bozuklukların oluşumunda rol oynadığı tespit edildiğinden beri, bu maddelerin sağlık üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar artmış ve bu maddelerin kullanımlarına sınırlamalar getirilmiştir (Yüzbaşıoğlu, Zengin & Ünal, 2014).

GKM'lerin Kullanım İzni Süreci ve Bu Süreçte Yapılan Toksikolojik Araştırmalar

Günümüzde 8000'in üzerinde gıda katkı maddesi bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nin kullanımına onay verdiği GKM sayısı 2800 tanedir. Ancak bunların büyük bölümü başka alternatifleri olduğundan veya teknik nedenlerden dolayı kullanılmamaktadır. Avrupa Birliği (EU)'nin kullanımına onay verdiği GKM sayısı ise yaklaşık 297'dir. Ülkemizde kullanımına izin verilen GKM'ler, kullanılabilecekleri ürünler ve kullanım limitleri AB direktifleri ile uyumludur (Gültekin, 2011). Toksikoloji biliminin temel yasasına göre, her kimyasal madde doza bağımlı olarak toksiktir. GKM'ler de, insanların maruz kaldığı kimyasal madde gruplarından biridir. Günümüzde milyarlarca insan, doğumdan ölüme kadar olan çok uzun bir zaman periyodunda farkında olmadan bu maddelere maruz kaldığından, GKM'ler insan sağlığının korunması bakımından kullanımları en sıkı denetlenmesi gereken kimyasal madde grubudur. (Arslan, 2011).

GKM'lerin kullanım izni, uluslararası ve ulusal sağlık otoritelerinin incelemeleri sonucunda verilir. Bu süreçte ilk adım, toksisite çalışmalarının yapılmasıdır. Toksikite, kimyasal maddelerin organizmada oluşturduğu hasar olarak tanımlanmaktadır. Toksikite çalışmalarında sıçan, fare, kobay gibi deney hayvanlarına test edilecek kimyasal maddelerin farklı dozları verilerek muhtemel tüm toksik etkiler araştırılır. Bu testler, uluslararası kuruluşların belirlediği GLP (Good Laboratory Practice=İyi Laboratuvar Uygulamaları) kurallarını benimseyen laboratuvarlarda yapılır (Arslan, 2011). Deney hayvanları üzerinde yapılan toksikolojik araştırmalar, toksikokinetik çalışmaları ve toksisite testlerini içerir. Toksikokinetik çalışmalarda, her dozda incelenen katkı maddesinin emilimi, dağılımı, biyotransformasyonu ve atılımı incelenir. Toksikite testlerinde ise, katkı maddelerinin akut toksisitesi, kronik toksisitesi, genotoksik, karsinojenik, teratojenik, transplental karsinojenik, immunotoksik, nörotoksik ve üreme sistemi üzerindeki toksik etkileri belirlenir. (Arslan, 2011).

Toksikolojik araştırmalardan elde edile sonuçlar, uluslararası/ulusal kuruluşlarca oluşturulan bilimsel komitelerce değerlendirilerek güvenli kullanım için gerekli sayısal değerlere ulaşılır. Bu değerlere ulaşmada, eğer incelenen kimyasal madde uzun yıllardır kullanıyorsa, insan gruplarından elde edilen epidemiyolojik çalışma sonuçlarından da yararlanır. Ancak, gıda katkısı olarak geliştirilen yeni bir madde için elde edilen tek veri toksisite test sonuçlarıdır. Toksikite çalışmaları sonucunda, katkı maddesinin hiçbir etkisinin gözlenmediği bir doz elde edilmezse katkı maddesinin besinlere katılmasına izin verilmez. Şayet deney hayvanına hiçbir zıt etki göstermeyen bir doz elde edilirse, bu doz etkisiz doz veya NOAEL (No Observed Adverse Effect Level= Gözlenebilen hiçbir yan etki göstermeyen doz) olarak tanımlanır. Bu doz, hayvanın vücut ağırlığının kilogramı başına mg olarak belirlenmiş olduğundan, insanlar üzerindeki etkileri

bilinmemektedir. Ayrıca, deney etik nedenlerle insanlar üzerinde yapılamayacağından elde edilen dozun 1/100'ü alınır. (Bazı katkılar için 1/200'ü, 1/1000 olabilir.) Buradan da (ADI=Acceptable Daily Intake=Günlük Kabul Edilebilir Alım) değeri vücut ağırlığının kilogramı başına mg olarak belirlenir. Bu değer, maddenin ömür boyu tüketileceği varsayılarak belirlenen bir günde güvenli olarak tüketilecek dozdur. ADI değeri kapsamlı toksikolojik araştırmalar sonucu bulunmuş olup, değişmez değildir. Yeni araştırma verilerine göre azaltılıp arttırılabilir (Arslan, 2011). Yapılan bu testlerin sonuçları, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ve FDA gibi uluslararası kuruluşlarca onaylandıktan sonra her bir katkı maddesinin kullanımına izin verilir. Bu kuruluşlar tarafından kabul edilen değerlerden yararlanarak, her ülke katkı maddelerinin katılacağı gıdaları ve katılma miktarlarını kendi ülkelerinin koşullarına göre belirleyebilir (Çalışır & Çalışkan, 2003).

GKM'lerin İlişkilendirildiği Sağlık Riskleri

Bazı araştırmacılar, gıda katkıları gibi maddelerin insan sağlığı üzerine olan etkilerini gerçek anlamda tespit edebilecek araştırmaların birtakım zorluklar ve engellerden dolayı henüz yapılamamış olduğunu belirtmektedir. Bu engellerden biri, hayvan deneyleri ile elde edilen bulguların hastalık ile beslenme arasındaki ilişkiyi doğrudan tanımlama gücüne sahip olmamasıdır. Hayvan deneylerinin bilimsel araştırmalara önemli katkılar sunduğu kabul edilsede, bu alandaki kullanımlarının sınırlılıklarını EFSA da vurgulamıştır. EFSA, insanda meydana gelebilecek etkileri saptamada kullanılacak uygun hayvan modelinin henüz bulunamadığını bildirmiştir (Aslan, 2011; Ergin & Karababa, 2011). Farklı canlı türlerinin metabolizmaları birbirine benzemesine, bazı yönlerden farklılıklar göstermektedir. Dolayısıyla, değişik canlı türlerinin metabolizmaları aynı kimyasal maddeye karşı farklı davranış sergileyebilmektedir. Örneğin: bir koruyucu katkı maddesi olan sodyum nitrit'in, farklı türlerin hemoglobini üzerinde farklı etkiler oluşturduğu belirlenmiştir. Sodyum nitrit, sıçanlarda methemoglobin düzeylerinde artışa yol açarken, farelerde artışa yol açmamıştır (OECD SIDS, 2005). Ayrıca, hayvan çalışmalarında kimyasal maddeye maruz kalma süresinin, insanların gerçek yaşamda maruz kaldığı süreye göre çok az olduğu ve insana göre ömrü çok kısa olan model canlılar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarla ancak kısa vadedeki risk seviyelerinin belirlenebileceği de bildirilmiştir (Aslan, 2011; Ergin & Karababa, 2011). Bu alanda üretilen bilgilerin tarafsızlığına dair endişeler de vardır. Gıda endüstrisinin desteklediği araştırmaların sonuçlarının bu tip maddeleri olumlayan nitelikte olduğu, kamunun finanse ettiği araştırmaların ise olumsuz olduğu dile getirilmektedir (Ergin & Karababa, 2011).

Bu husustaki diğer bir engel de, beslenme ile hastalık arasında ilişki kurmada zorlukların olması ve olası ilişkinin gizli kalabilmesidir. Çünkü, beslenme ile ilişkili olup olmadığı sorgulanan kanser veya kalp damar hastalıkları gibi kronik hastalıklar çok faktörlü nedenselliğe sahiptir. Bu hastalıklar beslenmenin yanı sıra genetik, psikososyal, davranışsal yada mesleki pekçok faktörün tek başına ya da hep beraber etkili olması ile oluşabilmektedir. Bu hastalıkların latent dönemleri uzundur. Maruziyet bazen uzun yıllar içerisinde azar azar ve birikici etkiyle hastalığı ortaya çıkarabilmekte veya kısa süren bir maruziyetin etkisi uzun yıllar içerisinde olgunlaşmış hastalığa yol açabilmektedir. Ayrıca, çoğu kez maruz kalma süresi belirsizdir ve beslenmede karışık bir maruz kalım seti bir arada bulunmaktadır. Diğer yandan, bireylerin beslenme alışkanlıkları yıllar içerisinde değişebilmekte ve geriye dönük beslenmenin sorgulanmasında önemli hatırlama hataları olabilmektedir. Ayrıca, birçok insan yediğinin içeriğini de bilmemektedir (Willett, 1998; Aslan, 2011)

Bu tartışmalara rağmen, sorumlu örgütler ve otoriteler, kullanımına izin verilen GKM'lerin standartlara uygun kullanıldığında insan sağlığı üzerinde hiçbir olumsuzluk oluşturmayacağını bildirmektedir. Ancak, özellikle kontrollerin yetersiz olduğu ülkelerde, üreticinin ve tüketicinin bilinçsiz olduğu toplumlarda kullanılması yasak olan bazı katkı maddelerini kullanıldığı belirlenmiştir. Diğer yandan, izin verilen katkı maddelerinin içerisinde uygun miktarda kullanılmadığında veya uygun miktarda kullanılsa bile sürekli alınmaları halinde sağlık açısından risk oluşturabilecek olanların olduğu da belirlenmiştir (Çalışır & Çalışkan, 2003). İzin verilen bazı katkı maddelerinin genotoksik, karsinojenik ve histopatolojik etkilere sahip olduğunu yada

hiperaktivite, alerji, astım, nörodejeneratif hastalıklar, migren, gastrointestinal ve üreme sistemine ilişkin bozuklukların oluşumunda rol oynadığını bildiren birçok çalışma literatürde mevcuttur.

Genotoksisite ve karsinojenite

Genotoksisite; deoksiribonükleik asit (DNA), gen veya kromozomlarda meydana gelen DNA eklentileri, DNA zincir kırıkları, gen mutasyonları, yapısal ve sayısal kromozom anormallikleri gibi hasarları kapsayan genel bir terimdir. DNA ile, DNA ilişkili hücresel komponentler (ör: mitotik ve mayotik iğ iplikleri, replikasyon enzimleri, DNA onarım sistemi enzimleri, hücre döngüsünü kontrol eden proteinler, apoptozis ile ilişkili gen ürünleri, oksidatif hasara karşı savunma sağlayan proteinler) ile etkileşime giren veya genomda, kromozomlarda ya da genlerde hasarlara yol açan fiziksel ve kimyasal ajanlar genotoksik etkilidir. İnsanların maruz kaldığı genotoksik etkili ajanların hem bireyin kendisinde hem de gelecek nesillerde neden olduğu genetik hasarlar doku hasarı, infertilite, doğum defektleri, kanser ile bazı genetik ve multifaktoriyel hastalıklara yol açmaktadır. Özellikle, genotoksisite ile kanser arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ve insanlar için karsinojen olan pek çok bileşiğin genotoksik etkili olduğu belirlenmiştir. Genotoksik etkili ajanların yol açtığı ciddi sağlık sorunları, bu tip ajanların tespit edilmesini sağlayan kısa süreli genotoksisite testlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Günümüzde artık tüm dünyanın geçerliliğini kabul ederek, rutin olarak kullandığı *in vivo* veya *in vitro* olarak uygulanabilen bu testler GKM'ler gibi kimyasal ajanların genotoksik ve karsinojenik potansiyellerinin tespitinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bunlar testler arasında en yaygın kullanılanlar: AMES (Salmonella mikrozo mutajenite testi), kromozom anormallikleri (KA), kardeş kromatid değişimi (KKD), mikronukleus (MN) ve Comet testleridir (Şekeroğlu & Şekeroğlu, 2011).

Kanser riskini arttırdığı ve genotoksik etkili olduğu çeşitli bilimsel çalışmalarda belirlenmiş GKM'lerin başında sosis, sucuk gibi işlenmiş et ürünlerine antibakteriyel olarak ve renk tutucu olarak eklenen sodyum nitrit gelmektedir. Nitrit ve nitratların, canlı vücudunda kansere neden olan nitrozaminleri oluşturduğu ve kanın oksijen taşıma kapasitesini düşürdüğü belirlenmiştir. Sodyum nitrit'in, DNA hasarına ve kromozomal anormalliklere neden olarak genotoksik etki gösterdiği de hücre kültürleri üzerinde yapılmış *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda bildirilmiştir (Gültekin, 2011). Ohsawa ve ark. (2003), ağız yoluyla 100 mg/kg sodyum nitrit verilen farelerin organlarındaki DNA hasarlarını comet testi ile incelemiş ve test edilen organlardan biri olan karaciğerde DNA hasarları gözlemlemişlerdir. Davis ve ark. (2012) da, sodyum nitrit içeren sosislerle beslenen farelerde kolon kanseri riskinin arttığını bildirmişlerdir. Dişi farelerin uzun süre sodyum nitrit'e maruz kalmasıyla, doza bağlı olarak % 0-10 oranında mide kanseri geliştiği; erkek farelerde ise sadece yüksek dozda kanserleşme olmadan hiperplazi gözlemlendiği de belirlenmiştir (Özdemir, Turhan & Arıkoğlu, 2012). Knekt (1999), nitrit içeren et ürünlerinden günde 50 gr tüketmenin bağırsak kanserine yakalanma riskini % 21 arttırdığını, nitrit, nitrat ve N-nitrosodimetilamin alımının kolorektal kanser riskini arttırdığını ve ayrıca belirgin olmamakla birlikte baş-boyun kanserlerinde de hafif bir artışa neden olduğunu bildirmiştir. Özen ve ark. (2014), 8 ay boyunca günlük diyetlerine 10 mg/kg ve 20 mg/kg sodyum nitrit ilave edilen Swiss albino farelerinin kemik iliği hücrelerinde kromozom ve kromatid kırıkları, kromatid birleşmesi, poliploidi gibi kromozomal anormalliklerin arttığını ayrıca mitotik indekslerin azaldığını belirlemişlerdir.

Genotoksik etkileri saptanan GKM'ler arasında bisküvi, çikolata, meyve suları, işlenmiş et, alkollü içkiler ve ilaçlarda antibakteriyel olarak kullanılan sodyum metabisülfid ve sodyum sorbat da vardır. Meng & Zhahg, (1992), 5×10^{-5} M ile 2×10^{-3} M arasındaki çeşitli sodyum metabisülfid konsantrasyonlarının insan lenfositleri üzerindeki sitogenetik etkilerini KA, KKD ve MN testi ile incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda, sodyummetabisülfid'in doza bağlı olarak KA, KKD ve MN oluşumunda artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Rencüzoğulları ve ark (2001), sodyum metabisülfid'in 75, 150 ve 300 µg/ml'lik dozları ile yaptıkları KA ve KKD testleri sonucunda, bu katkının hem 24 saatlik hem de 48 saatlik uygulamalarda ve tüm dozlarda KA ile KKD değişimini indüklediğini bildirmişlerdir. Carvalho ve ark. (2011), fareler üzerinde 0.5, 1 ve 2

gr/kg sodyum metabisülfid'in genotoksik potansiyelini comet (karaciğer ve kan dokularında) ve MN testleri (kan ve kemik iliği hücreleri) ile inceledikleri çalışmaları sonucunda, bu katkının yüksek oral dozlarının (1 ve 2 g/kg) tüm dokularda DNA hasarını ve MN frekansını önemli derecede arttırdığını bildirmişlerdir. Mamur ve ark. (2012), sodyum sorbat'ın 100, 200, 400 ve 800 µg/ml'lik konsantrasyonlarının genotoksitesini insan periferik lenfositleri üzerinde KA, KKD, MN ve comet testlerini kullanarak araştırmıştır. Bu çalışma sonucunda, sodyum sorbat'ın 200, 400 ve 800 µg/ml'lik konsantrasyonlarının hem 24 saatlik uygulamada hem de 48 saatlik uygulamada KA frekansını arttırdığını, 400 ve 800 µg/ml'lik konsantrasyonlarının ise MN frekansını arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca, sodyum sorbat'a 1 saatlik *in vitro* maruziyet sonrasında, tüm konsantrasyonlarda DNA hasarı gözlemlendiğini de bildirmişlerdir.

Gıdalarda çeşitli küf mikotoksinlerinin oluşumunu engellemesi nedeniyle koruyucu olarak kullanılan potasyum sorbat'ın da mutajenik ve genotoksik etkileri bulunmuştur. Abe ve ark. (1997), Çin hamster hücreleri üzerinde yaptıkları *in vitro* KA testi sonucunda, potasyum sorbat'ın zayıf da olsa mutajenik etkili olduğunu belirlemişlerdir. Mamur ve ark. (2010), potasyum sorbat'ın 125, 250, 500 ve 1000 µg/ml'lik dozlarının lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik etkisini MN, KKD ve comet testlerini kullanarak incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda, potasyum sorbat'ın 500 ve 1000 µg/ml'lik konsantrasyonlarının KA frekansını önemli derecede arttırdığını; 250, 500, 1000 µg/ml'lik dozlarının 24 saatlik uygulamada ve 125, 250, 500, 1000 µg/ml'lik dozlarının 48 saatlik uygulamada KKD frekansını önemli derecede arttırdığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca comet testi ile potasyum sorbat'ın tüm dozlarda DNA zincir kırıklarını önemli derecede arttırdığını da tespit etmişlerdir. Literatürde potasyum sorbat'ın genotoksik etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Münzner ve ark. (1990), potasyum sorbat'ın genotoksik aktivitesini Çin hamster yumurtalık hücreleri üzerinde KKD ve AMES testlerini kullanarak, ayrıca Çin hamster kemik iliği hücreleri üzerinde KA, MN ve KKD testlerini kullanarak inceledikleri çalışmaları sonucunda, tüm *in vitro* testlerde, potasyum sorbat'ın genotoksik etkili olmadığını tespit etmişlerdir. Özdemir ve ark. (2012) da, potasyum sorbat'ın 200 µg/ml, 500 µg/ml ve 1000 µg/ml'lik konsantrasyonlarının lenfosit hücreleri üzerindeki genotoksik etkisini MN testi ile araştırdıkları çalışmalarında, genotoksik bir etki tespit etmediklerini bildirmişlerdir.

Literatürde, kozmetik, gıda ve ilaç endüstrisinde kullanılan en eski kimyasal koruyuculardan olan sodyum benzoat'ın genotoksitesisi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Mpountoukas ve ark. (2008), sodyum benzoat'ın düşük konsantrasyonlarının (0.02, 0.2, 2 mM) sitostatik aktivite göstermediğini ve yüksek konsantrasyonlarının (4 ve 8 mM) zayıf sitostatik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, sodyum benzoat'ın 8 mM'lık yüksek konsantrasyonunun genotoksik etki gösterdiğini de bildirmişlerdir. Özdemir ve ark. (2012), sodyum benzoat'ın 100 µg/ml, 300 µg/ml and 800 µg/ml'lik konsantrasyonlarının lenfosit hücreleri üzerinde genotoksik potansiyelini MN testi ile inceledikleri çalışmalarında, genotoksik bir etki tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Zengin ve ark. (2011), 6.25, 12.5, 25, 50 ve 100 µg/ml'lik konsantrasyonlardaki sodyum benzoat'ın ve 62.5, 125, 250, 500 ve 1000 µg/ml'lik konsantrasyonlardaki potasyum benzoat'ın genotoksik etkilerini kültüre edilmiş insan periferik lenfositlerinde KA, KKD, MN ve comet testlerini kullanarak inceledikleri çalışmaları sonucunda, bütün uygulama dozlarında kontrol gruplarına göre KA, KKD ve MN frekansında önemli bir artış gözlemlendiğini ve ayrıca her iki maddenin de mitotik indeksi önemli derecede düşürdüğünü bildirmişlerdir. Özellikle, sodyum benzoat'ın neden olduğu DNA hasarının önemli derecede yüksek olduğunu da vurgulamışlardır.

İçeceklerde, jel şekerlemelerde, fırınlanmış mayalı gıdalarda, reçellerde, marmelatlarda, konserve sebze ve meyvelerde asitliği düzenleyici, tat arttırıcı, koruyucu ve antioksidan olarak kullanılan sitrik asit, benzoik asit ve fosforik asit'in genotoksitesisi ile ilgili yapılmış çalışmalar da literatürde mevcuttur. Yılmaz ve ark. (2008), sitrik asit'in 50, 100, 200 and 3000 µg/ml'lik dozlarının insan periferik lenfositleri üzerindeki genotoksik potansiyelini KA, KKD ve MN testi ile araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda, sitrik asit'in tüm uygulama dozlarında KA frekansını önemli düzeyde arttırdığını, 24 saatlik uygulamada 100 ve 200 µg/ml'lik dozlarda ve 48 saatlik

uygulamada tüm dozlarda KKD'yi önemli derecede arttırdığını belirlemişlerdir. Ayrıca MN frekansının doza bağlı olarak önemli derecede arttığını da tespit etmişlerdir. Yılmaz ve ark. (2008), 50, 100, 200 ve 3000 mg/l'lik dozlardaki sitrik asit'in ve 50, 100, 200 ve 500 mg/l'lik dozlardaki benzoik asit'in sitogenetik etkilerini *Allium sativum* bitkisinin köklerinde araştırdıkları çalışmaları sonucunda, bu maddelerin tüm konsantrasyonlarda mitotik indeksi azalttığını ve KA frekansını arttırdığını belirlemişlerdir. Sitrik asit (200 mg/ml), fosforik asit (25-200 mg/ml), benzoik asit (50-500 mg/mL) ve kalsiyum propiyonat'ın (50-1000 mg/mL) genotoksik etkilerinin comet testi ile incelendiği bir başka çalışmada da, bu katkılara 1 saat *in vitro* maruziyet sonrasında insan lenfositlerinde DNA hasarında önemli bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Ayrıca bu katkılardan genotoksik etkisi en yüksek olanın fosforik asit olduğu da tespit edilmiştir (Yılmaz, Ünal, Yüzbaşıoğlu & Çelik, 2012)

Sasaki ve ark. (2002) çalışmalarında, gıda boyası, renk fikse edici, koruyucu, antioksidan, fungusit ve tatlandırıcı gibi gruplara dahil olan ve günümüzde kullanımı devam eden 39 tane katkı maddesini farelere oral yolla verdikten sonra hayvanların mide, kolon, böbrek, karaciğer, mesane, kemik iliği, akciğer ve beyin dokularını kullanarak comet testi ile bu maddelerin genotoksik olup olmadığını araştırmış ve bütün katkıların içinde genotoksitesisi en fazla olanların gıda boyaları olduğunu belirtmişlerdir. Amaranth, allura red, new coccin, tartrazin, eritrosin, floksin ve rose bengal gıda boyalarının mide, kolon ve mesane hücrelerinde doza bağlı olarak DNA hasarını indüklediğini belirlemişlerdir. Ayrıca bu boyaların düşük dozlarda dahi, gastrointestinal organlardaki DNA hasarını indüklediğini bildirmişlerdir. Amaranth, allura red, new coccin ve tartrazin'in ADI'ya yakın alımlarının kolon hücrelerinde DNA hasarını indüklediğini; 2 antioksidan bütillendirilmiş hidroksianisol (BHA) ve bütillendirilmiş hidroksitoluen (BHT), 3 fungusid (bifenil, sodyum fenilfenol ve thiabendazol) ve 4 tatlandırıcının (sodyum siklamat, sakarin, sodyum sakarin, sukraloz) da gastrointestinal organlardaki DNA hasarını indüklediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, kullanılmakta olan gıda katkıları için daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği vurgusu yapılmıştır. Poul ve ark. (2009), amaranth, gün batımı sarısı ve tartrazin gıda boyalarının 200 ve 1000 mg/kg'lık dozlarını farelere gavaj yolu ile vererek yaptıkları çalışmaları sonucunda, bu boyaların DNA hasarı meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Sharma ve ark. (2008), tomato red adlı gıda boyasını 42 gün boyunca günlük 2 ve 6 g/kg/gün olarak gavaj yolu ile farelere uygulayarak, boyanın histopatolojik etkisini araştırmış ve sonuç olarak böbrek, karaciğer ve testiste dejeneratif değişiklikler tespit etmişlerdir. Yentür ve ark. (1996)'nın ülkemizde yaptıkları çalışmada, ponceau 4R, tartrazin, gün batımı sarısı gibi gıda boyalarının pasta süsleri ve şekerlemelerde izin verilen miktarların üzerinde katıldığı tespit edilmiştir. Yine ülkemizde yapay içecek tozları, dondurma ve şekerlemeler üzerinde yapılan araştırmada da, Topsoy (1990), tartrazin ve gün batımı sarısı boyalarının miktarlarının normalin çok üzerinde bulunduğunu belirlemiştir.

Kanser indüksiyonu ile bağlantılı olabileceği bildirilen katkılardan biri de aspartamdır. Aspartam kullanımı ile meme ve prostat kanseri insidansı arasında ilişki bulunmuştur (Schwartz, 1999). Yüksek doz oral aspartam kullanımının ardından sıçanların beyinde potansiyel karsinojenik etkiler saptanmıştır. 0, 1, 2 ve 4 g/kg/gün aspartam ile yapılan kronik toksisite çalışmalarında, 4 g/kg/gün aspartam verilen sıçanlardaki beyin tümörü insidansı (% 6.3), kontrol grubuna (% 0.8) göre yüksek bulunmuştur. Bir başka grupta, aynı doz ve süre yapılan kronik toksisite çalışmasında ise kontrol grubu ile fark bulunmamıştır (Kleinjans, 1996). Aspartam'ın muhtemel karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için ters faz yüksek performanslı sıvı kromatografisi metodu kullanılarak yapılan *in vitro* deneylerde, aspartam ve metabolitlerinin (aspartik asit, metanol ve fenilalanin) DNA ile direkt moleküler etkileşime girdiği de saptanmıştır (Karikas, Schulpis, Reclos & Kokotos, 1998). Diğer yandan, aspartam'ın 860 SCL Wistar ratlarında ve dişi F 344 ratlarında kanser indükleyici etkisinin tespit edilmediğini gösteren hayvan çalışmaları da literatürde mevcuttur (İshii, 1981; Hagiwara ve ark., 1984). Aspartam'ın genotoksitesisiyle ilgili de çelişkili sonuçlar vardır. Jeffrey ve Williama (2000), aspartam'ın 1×10^{-2} ve 5×10^{-3} M'lık konsantrasyonlarının F 344 ve Sprague-Dawley ratlarının hepatositlerinde DNA

hasarı oluşturmadığını bildirmişlerdir. 2000 mg/kg'lık aspartam ile 3 ve 24 saat muamele sonucunda oluşan *in vivo* genotoksisitenin comet analizi ile incelendiği bir çalışmada da, aspartam'ın incelenen organlarda DNA hasarını artırmadığı belirlenmiştir. Kamath ve ark. (2010), aspartam'ın genotoksik potansiyelini hayvanlar üzerinde yaptıkları MN, CA ve sperm morfoloji testi ile inceledikleri araştırma sonucunda, aspartam'ın 455, 500 ve 1000 mg/kg'lık dozlarının 24, 48 ve 72 saatlik uygulamalarda mikronukleuslu polikromatik eritrositlerin, toplam kromozomal anormalliklerin ve anormal spermlerin sayısında anlamlı bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, aspartam'ın klastojenik bir ajan olduğunu da belirtmişlerdir. AbdElfatah ve ark. (2012), gebe ratlara oral yolla verilen günlük 1 ml aspartam solüsyonunun (50.4 mg) anneler ve yavrularında sitogenetik etkiler oluşturup oluşturmadığını araştırdıkları çalışmaları sonucunda, aspartam'ın anne albino ratların ve yavrularının karaciğer ve kemik iliğindeki kromozomal anormallikleri ve DNA fragmentasyonunu arttırdığını belirlemişlerdir.

Yaklaşık bir asırdır kullanılan sakarin'in de, deney hayvanlarında kansere yol açtığını ve mutajenik olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Wolff ve ark. (1978), sodyum sakarin'in insan lenfositleri ve Çin hamster hücrelerinde (CHO) KKD oluşumunu uyardığını, farelerde mesane kanserine neden olduğunu dolayısıyla hem kanserojenik hem de mutajenik etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ito ve ark. (1994), içme sularına 4 hafta boyunca günde % 0.01 veya % 0.05 oranında sodyum sakarin katılan erkek Fischer 344 sıçanların idrar keselerinde hafif neoplastik gelişime rastlandıklarını ileri sürmüşlerdir. Kessler ve Clark (1978), 519 sakarin kullanan insan ve aynı sayıda kontrol gruplarıyla yaptıkları epidemiyolojik çalışmalarında, sakarin'in kanserojeniteye sebep olmadığını bildirmişlerdir. Takayama ve ark. (2000), 25 yıl boyunca haftada 5 gün ve günde 25 mg/kg sakarin verilen maymunların idrar yollarında herhangi bir hücre proliferasyonuna rastlanmadığını bildirmişlerdir. Turner ve ark. (2001) da, diyetle 10 gün boyunca verilen sodyum sakarin'in (mesane kanserini indüklediği bilinen % 5'lik doz) big blue sıçanlarında karaciğer ve mesane kanserine sebep olmadığını bildirmişlerdir. Bandyopadhyay ve ark. (2008), farelere oral yolla verilen aspartam (7, 14, 28 ve 35 mg/kg), acesulfame-K (150, 300 ve 600 mg/kg) ve sakarin'in (50, 100 ve 200 mg/kg) kemik iliği hücreleri üzerindeki genotoksik etkilerini comet testi ile araştırdıkları çalışmaları sonucunda, bu tatlandırıcıların DNA zincir kırıkları, kuyruk uzunluğu ve kuyruktaki DNA yüzdesi gibi comet parametrelerini arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca acesulfam-K ve sakarin'in, aspartam'a göre daha fazla DNA hasarı yaptığını tespit etmişlerdir.

Obezite ve diyabet

Gıda katkılarından özellikle monosodyum glutamat (MSG)'in obeziteye neden olduğunu bildiren yayınlar literatürde mevcuttur. MSG, dünyada en çok kullanılan lezzet arttırıcıdır. L-Glutamik asit ve glutamin gibi farklı isimler altında da karşımıza çıkmaktadır. Çin'de deniz yosunundan elde edilen bu madde, tat almadan sorumlu sinirleri uyararak, tükürük salgısını arttırmakta ve yiyeceklerin tadını güçlendirmektedir. Bu etki, daha çok ve sık yemek yeme isteği ile kendini göstermektedir. ABD ve AB mevzuatlarına göre kullanımı yasal bir gıda katkı maddesi olan MSG, birçok ülkede çips, bazı katı yağlar, et suları, hazır çorbalar, soslar, işlenmiş et ürünlerinde, mayonezlerde, baharat karışımlarında, yoğurtlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu katkının sağlık üzerindeki etkilerine ilişkin farklı görüşler vardır. FDA, MSG'nin belirli miktarda alındığında çoğu insan için güvenli olduğunu ancak astım, migren, epilepsi gibi bazı hastalıkları olan hastalarda yan etkilere neden olabileceğini bildirmiştir (Bellisle ve ark., 1991; FDA Report, 2014).

MSG'nin iştahı arttırarak, insulin salınımını arttırarak, ketogenezi azaltarak ve adolesan dönemde büyüme hormonunun salınımını baskılayarak obeziteyi tetiklediği bildirilmiştir. MSG'nin iştahı arttırması üzerine yapılan bir deneyde, koyunlarda değişik miktarlarda MSG içeren otlar verilmiş ve MSG ile ot yeme arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçta, MSG'li otların iştahı % 146 oranında arttırdığı belirlenmiştir (Colucci & Grovum, 1993). İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda da, MSG içeren yiyeceklerle beslenen deneklerin kısa sürede acıktığı gözlenmiştir

(Rogers & Blundell, 1990). MSG'li gıdalarla beslenen insanların daha hızlı ve daha çok yedikleri belirlenmiştir (Bellisle ve ark., 1991). Doğum sonrası dönemde sıçanlara verilen MSG'nin pankreası aşırı uyararak hiperinsulinemiye yol açtığı bildirilmiştir (Macho, Fickova, Jezova & Zorad, 2000). Bunyan ve ark. (1976), yeni doğan farelere doğumdan sonraki 8 gün boyunca çeşitli yollarla 1 gr vücut ağırlığı başına 3 mg MSG verilmesinin ardından, deneklerin % 16'sının sütten kesilmeden öldüğünü, hayatta kalanların % 90'ının ise obez olduğunu bildirmişlerdir. Chevassus ve ark. (2002), ağız yolu ile MSG verilmiş insanların insülin değerlerinde artış görüldüğünü tespit etmişlerdir. Nagata ve ark. (2006), MSG verilen farelerin kanlarındaki glukoz, insülin, kolesterol ve gliseritlerin yoğunluğunun kontrol gruplarına göre daha fazla olduğunu, bu bulgulara çoğu zaman obezitenin eşlik ettiğini, çoğu denekte obezitenin ileri halinin gözlemlendiğini, bazılarının ise obez olmayıp sadece diyabet olduğunu ileri sürmüşlerdir. Corder ve ark. (1990), sıçanlara büyüme hormonu salgılayan hücreleri yok etmek üzere yalnızca 4mg/gr MSG verilmesinin yeterli olduğunu öne sürmüşlerdir.

Literatürde gıda koruyucuları olan sodyum benzoat ve sodyum sülfid ile gıda renklendiricisi olan curcumin'in obeziteye yol açabileceğini bildiren bir çalışmaya da rastlanmıştır. Bu çalışmada, 10 ve 20 mM sodyum benzoat, 1 ve 10 mM sodyum sülfid, 10 ve 50 mM curcumin ile 24 saat muamele edilen lipopolisakkarit içeren fare adiposit kültürlerinde, obezite oluşumunu engelleyen leptin hormonu salınımının doza ve zamana bağlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, gıda katkı maddelerini içeren besinlerin tüketimi sırasında oluşan azalmış leptin salınımının, merkezi sinir sisteminin maruz kaldığı dolaşımdaki leptin düzeyini düşürebileceği ve böylece obezitenin oluşumuna katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (Ciardi ve ark., 2012).

Alerji

Sülfidler, MSG, tartrazin ve benzoatlar alerjik reaksiyonlarda (ürtiker, anjioödem, astım ve anafilaksi) rol oynadığı belirlenmiş olan GKM'lerdir. Bunların hangi mekanizma ile alerjik reaksiyona neden olduğu bilinmemesine rağmen, bazılarının Ig E aracılı alerjik cevaba neden olduğu belirlenmiştir. Mast hücrelerinden salınan histamin'in GKM'lere karşı oluşan alerjik reaksiyonlarda birincil aracı madde olduğu bildirilmiştir. Histamin dışında lökötrienler, prostaglandinler, lökosit inhibitör faktör ve bradikinin'in de GKM'lere karşı gelişen alerjik reaksiyonlarda rolünün olabileceği belirtilmektedir (Güler, & Koca, 2013). Devlin ve David (1992) çalışmalarında, diyetlerine 50 mg/kg tartrazin eklenen ve yaşları 1-6 arasında değişen 12 çocuktan 11'inin tartrazin'e karşı toleranslı olmadıklarını ve bunlarda alerjik egzama oluştuğunu bildirmişlerdir. Alprazolam ile tedavi olan 480 hasta ile yapılan araştırmada, tartrazinli alprazolam verilen hastalarda alerji görüldüğü, tartrazinsiz alprazolam tedavisi olanlarda alerji vakasına rastlanmadığı bildirilmiştir (Bhatia, 1996). Fungal amilaz, papain, pektin ve sülfid gibi gıda katkı maddelerine işyerinde inhalasyon yolu ile maruz kalan gıda endüstrisi işçilerinde rinit, konjunktivit ve astım gibi sorunların oluştuğunu yada varolan sorunların arttığını, bu sorunların hafta sonu ve tatillerde düzeldiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Flindth, 1979; Cohen, Forse & Tarlo, 1993).

Gıdalarda antioksidan veya antibakteriyel olarak kullanılan sülfidler (sülfür dioksit, sodyum sülfid, sodyum ve potasyum metabisülfid, sodyum ve potasyum bisülfid) astımı olan hastaların % 5-10'unda sülfidin alınmasından sonraki 10-20. dk'larda astımın şiddetlenmesine neden olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda, semptomların şiddetinin değişken olduğu, bazı vakalarda astımın tek başına görüldüğü; bazılarında ise astımla beraber ciltte kabarıklık, ürtiker, anjioödem, burun akıntısı, abdominal ağrı, nöbet ve anafilaksi görüldüğü bildirilmiştir (Yang & Purchase, 1985; Dalton, 1985; Yang, 1989). MSG ile de astım atağı gelişebileceği de bildirilmiştir (Allen, Delohery & Baker, 1987). MSG ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, MSG'ye duyarlı olduğu daha önceden bilinen 130 hastaya 5 gr MSG verilmiş ve hastaların % 38.5'unda alerjik reaksiyon gözlenmiştir. Ancak, doz artışı ile semptomların şiddetinin ve süresinin değişmediği bildirilmiştir (Geha ve ark., 2000). MSG'nin astım atağının başlamasında etkisinin olmadığını belirten yayınlar da vardır (Woessner, Simon & Stevenson,

1999; Yang ve ark., 1997). MSG duyarlılığı ile en belirgin örnek göğüs ağrısı, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, nefes darlığı, ödem, terleme gibi semptomların gözlemlendiği Çin Restoranı Sendromu olarak bilinen durumdur (Tarlo & Sussman, 1993). Allen ve Baker (1981) çalışmalarında, MSG alımından 12 saat sonra astımın kötüleştiğini bildirmişlerdir. Tartrazin ve benzoatların astım, ürtiker ve anjiödem tetiklediğini bildiren çalışma da mevcuttur (Tarlo & Sussman, 1993; Petrus ve ark., 1997). Aspartam'ın ürtikeri indüklediğini bildiren çalışmaya da rastlanmıştır (Garriga, Berkbile & Metcalfe, 1991).

Nörodejeneratif hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilen başlıca katkı maddeleri MSG, aspartam ve karamellerdir. MSG ve aspartam'ın beyinde nöronal hasara neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Kleinjans, 1996). Olney ve ark. (1970), bu kimyasalların gelişmekte olan beyin hücrelerini ve dendritlerini tahrip ederek beyin hasarına neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, oral ve intradermal yolla verilen MSG'nin, kemirgen ve memeli yavrularında gelişmekte olan beyin dokusu, hipotalamus ile hipokampusta akut nöronal dejenerasyona ve nekroza, retina hasarına, öğrenme ve bellek mekanizmasında bozukluklara yol açtığı da bildirilmiştir (Sisk & Kuwabara, 1985; Hu, Fernstrom & Goldsmith, 1998). Lau ve ark. (2006), tatlandırıcılarla beraber verilen renklendiricilerin sinerjistik etki gösterdiklerini, aspartam+kinolin sarısı ve brilliant mavisi+L-glutamik asit birlikteliğinin *in vitro* ortamda immatür sinir dokusunda hasara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Aspartam sindirim sonrasında üç ayrı metabolite (aspartik asit, fenil alanin ve metanol) hidroliz olduğundan, aspartam verilen sıçanların, beyin fenilalanin düzeylerinin iki kat arttığı bulunmuştur. Fenilalanin yükselmesi, beyin tirozininde yükselmeye neden olmakta, yüksek fenilalanin ve tirozin düzeyleri de triptofan gibi bazı aminoasitlerin kan beyin bariyerinden geçişlerini inhibe etmektedir. Sonuç olarak, beyindeki triptofan miktarı düşmekte ve buna bağlı olarak serotonin azalmaktadır. Çünkü triptofan aminoasiti, serotoninin prekürsörüdür. Serotonin azalmasının hiperaktiviteye, panik atağa, agresif davranışlara, konvülsiyona ve baş ağrısına yol açtığı belirlenmiştir (Werbach, 1991). Aspartam ile azalan serotonerjik aktivite ve artan saldırganlık hipotezi sıçanlarda gösterilmiş, aspartam uygulanmasının ardından gözlenen davranışlardaki değişikliklerin azalan serotonin ve metaboliti 5-hidroksiindolasetikasitten kaynaklandığı bildirilmiştir (Goerss, Wagner & Hill, 2000). Sağlıklı ve heterozigot fenilketonürlü yetişkinler ile sağlıklı, dikkat eksikliği olan, hiperaktif veya diyabete yatkınlığı olan çocuklarda fenilalaninde artışa sebep olacak dozlarda aspartam verilmesinin davranış, kavrama veya duygusal durumu etkilemediği bildirilmiştir (Butchko & Stargel, 2001). Sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda aspartam'ın yıkım ürünlerinin kanda belirli düzeylere ulaşmasının epilepsi nöbetlerini de tetiklediği belirlenmiştir. Shaywitz ve ark. (1994), çocuklar üzerinde yaptıkları çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, aspartamın epilepsi nöbetlerini provoke etmediği bildirmiştir. MSG' nin ufak dozları ile epileptik atakların tetiklendiği, ölüm oranı ve atakların ciddiyetinin sıçanların yaşı ile doğru orantılı olarak arttığı da bildirilmiştir (Arauz-Contreras, 1984).

Birçok gıda maddesinde de bulunan karamellerin içinde taşıdığı 4-metilimidazol ile beslenen sıçan, fare ve piliçlerde konvülsiyon oluştuğu bildirilmiştir. Ayrıca, karamellerin lökosit, lenfosit sayısında düşmeye ve Vitamin B6 absorpsiyonunda azalmaya neden olduğu da ileri sürülmüştür (Tuormaa, 1994). Aspartam, sodyum nitrat, sülfidler, MSG, tartrazin gibi bazı katkı maddelerinin migren ataklarını tetiklediği de bildirilmiştir. Bu maddelerin serotonin ve nörepinefrin salınımı etkileyerek, vazokonstriksiyon veya vazodilatasyona neden olarak, trigeminal ganglionların, beyin kökünün ve kortikal nöronal yolların direkt uyarılması yolu ile migreni tetiklediği düşünülmektedir. Katkılardan uzak gıdalarla beslenmenin migrenli çocukların baş ağrısını azalttığını bildiren bir çalışmaya da rastlanmıştır (Millichap & Yee, 2003).

Hiperaktivite

Şimdiye kadar, hiperaktivitenin nedenini açıklamaya yönelik ortaya atılmış tıbbi ve psikolojik teorilerde genetik alt yapı, doğum komplikasyonları, kromozomal bozukluklara bağlı

olarak gelişen embriyolojik kusurlar, merkezi sinir sistemi faktörleri, biyolojik yapı ile çocuk yetiştirme şeklinin etkileşimi ve etnik köken gibi faktörlerin etkilerinden bahsedilmiştir. Hiperaktivitenin oluşması veya şiddetinin artmasında, gıdaların ve GKM'lerin rolü uzun yıllardır tartışılmaktadır. Hiperaktivite ile ilişkilendirilen gıda katkıları; tartrazin, eritrosin, karamel, benzoatlar, aspartam, brilliant mavisi, kinolin sarısı, karmin ve amarant'tır (Doğruyol, 2006). Pressinger (1997), bu kimyasalların zararlarını belirlemek için birçok değişkenin araştırıldığını, ancak bu maddelerin davranış toksikolojisi açısından araştırılmadığını ve bu maddelerin davranış, öğrenme ve kişiliği etkilediğini bildirmiştir.

Bateman ve ark. (2004), 3 yaşındaki çocukların diyetlerine katılan kimyasal renklendirici ve koruyucuların hiperaktif davranışa yol açıp açmadığını belirlemek amacıyla gerçekleştirdikleri plasebo kontrollü çift kör çalışmalarında, çocuklara başlangıçta bir hafta kimyasal renklendirici ve koruyuculardan arındırılmış diyet uygulanmış ve sonra üç hafta boyunca rastgele seçilen gruplara ayrı ayrı günlük 20 mg suni renklendirici karışımı (sunset yellow, tartrazin, carmoisin ve ponceau 4R, her birinden 5'er mg), 45 mg koruyucu (sodyum benzoat) veya plasebo vermişlerdir. Araştırmalarının sonucunda, bu katkıların çocukların beslenmesinden çıkarılmasının hiperaktif davranışlarda anlamlı bir azalmaya neden olduğunu, bu maddelerin verilmesinin ise anlamlı bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak, kimyasal renklendirici ve koruyucuların çocuk diyetinden çıkarılması gerektiğini vurgulamışlardır. McCann ve ark. (2007), 3 ve 8-9 yaş grupları üzerinde yaptıkları çalışmada, yapay renklendiricilerin her iki grupta da hiperaktiviteyi arttırdığını belirlemişlerdir. Lau ve ark. (2006), gıda kimyasallarının sinerjistik etkileri üzerine yaptıkları çalışmada özellikle immatür sinir sisteminin kimyasal katkı maddelerinden olumsuz etkilendiğini bildirmişlerdir. Ksantan tipi boyaların vertebrasızlarda nöronların fizyolojik karakterlerini değiştirdiği de bildirilmiştir (Shaywitz, 1997). Diyetten katkılı yiyeceklerin çıkarılmasının dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun belirtilerini etkilemediği de ileri sürülmüştür (Conner, 2012).

Ward ve ark. (1990) çalışmalarında, tartrazin verilen çocuklarda idrarla çinko atılımının arttığını, serumdaki çinko miktarının düştüğünü ve davranış bozukluklarının ortaya çıktığını ancak kontrol grubunda bu durumların gözlenmediğini bildirmişlerdir. Bu bulguların, tartrazinin çinko bağlayıcı etkisini gösterdiğini ve çinko eksikliğinin çocukluk hiperaktivitesinin olası nedenlerinden biri olabileceğine ilişkin göstergelerin mevcut olduğunu da belirtmişlerdir. Shaywitz ve ark. (1977), şekerlemelerde kullanılan olan eritrosin (E 127)'in *in vitro* uygulamada sıçan beynindeki nöron uçlarında dopamin tutulmasına neden olduğunu ve çocukluk hiperaktivitesinde dopamin siklusundaki azalmanın etkili olduğuna ait bazı göstergelerin bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Benzoatların da, çocukluk hiperaktivitesi ile de doğrudan ilişkileri olduğu ileri sürülmektedir (Tourmaa, 1994).

Üreme sistemi üzerindeki etkiler

Bojanic ve ark. (2009), MSG'nin yumurtalıklara ve menstruel döngüye olan etkilerini incelemek için dişi sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, hayvan gruplarından birine 4 mg/gr MSG enjekte etmiş ve bu işlemi 2., 4., 6., 8., 10. günlerde tekrar etmişlerdir. Çalışma sonucunda, MSG grubunda menstruel döngülerin daha uzun ve sık olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca bu sıçanların overlerinde kistik dejenerasyonlar ve fibrotik değişiklikler belirlemişlerdir. Diğer yandan, overlerinin çok sayıda atrezik folikül içerdiğini ve korpus luteum içermediğini de tespit etmişlerdir. Anne ratlar ve onların hayatta kalan yavruları üzerinde sodyum benzoat ve sodyum nitritin etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, sodyum nitrit verilen yavruların kontrol gruplarına kıyasla ortalama ağırlık ve uzunluklarının daha az olduğu gözlenmiştir. Ayrıca sodyum nitrit verilen hamile ratlardaki yavruların ölüm oranında artış olduğu da bildirilmiştir (Mowafy, Darwish, El-Kholy & Abdel-Mohsen, 2001).

Gastrointestinal sistem üzerindeki etkiler

Karragenan ve sülfidler gibi GKM'lerin ülseratif kolitin alevlenmesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Titanyum dioksit ve silikatlar, Crohn hastalığı ile ilişkilendirilen GKM'lerden en öne çıkanlardır. Bunların dışında, aspartamın gastrite, tartrazin ve gün batımı sarısı'nın diyareye, sülfür dioksit ve sülfidlerin mide hiperplazisi ve inflamasyona, amarantın'ın çekumda genişlemeye neden olduğu bildirilmiştir (Çalışır & Çalışkan, 2003).

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Dünya genelindeki sorumlu örgütler ve otoriteler, kullanımına onay verdikleri katkı maddelerinin, izin verilen gıdalarda ve uygun miktarlarda kullanılması durumunda insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin oluşmayacağı yönünde görüş bildirirse de, literatürde onay verilen GKM'lerin sağlık üzerindeki olumsuz etkilerini tespit ettiğini bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Diğer yandan, onay verilen GKM'lerin uygun miktarlarda kullanılmadığını ve yasak olan GKM'lerin kullanıldığını tespit etmiş çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bu bakımdan, bu maddelerin yol açabileceği olası sağlık riskleri göz ardı edilmemeli ve bunlara temkinli yaklaşılmalıdır. Sonuç olarak, GKM'lerin insan sağlığına zararlı olmadıklarını kesin bir dille söylemek zordur. Bu maddelerin yol açabileceği sağlık problemlerini ortaya koyacak iyi planlanmış ve standartlara uygun daha fazla toksikolojik ve epidemiyolojik çalışma yapılmalıdır. Ayrıca, hem üreticiler hem de tüketiciler GKM'lerin ilişkilendirildiği sağlık riskleri bakımından bilgilendirilmelidir. Özellikle gıda endüstrisindeki üreticiler, GKM kullanımı hususundaki oto kontrollerini yapma, bu maddeleri uygun miktarlarda kullanma ve sağlık riski taşımayanları tercih etmenin önemi konusunda dikkatli davranmalıdır. Ayrıca, endüstrinin bu maddeleri doğru kullanıp kullanmadığı devlet tarafından da sıkı bir şekilde denetlenmelidir.

KAYNAKLAR

- Abd Elfatah AAM, Ghaly IS, Hanafy SM (2012) Cytotoxic effects of aspartame (diet sweet) on the histological and genetic structures of female albino rats and their offspring. *Pak J Biol Sci* 15:904–918
- Abe, S., & Sasaki, M. (1977). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *Journal of the National Cancer Institute*, 58, 1635-1641.
- Allen, D. H., Delohery, J., & Baker, G. (1987). Monosodium L-Glutamate induced asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 80(4), 530-537.
- Allen, D. H., & Baker, G.J. (1981). Chinese restaurant asthma. *The New England journal of medicine*, 305, 1154-1155.
- Arslan, G. (2011). Gıda katkı maddeleri ve yeni yapılan dioksimlerin gıda katkı maddesi olarak kullanılabilirliğinin araştırılması. Selçuk Üniversitesi, FBE, Kimya yüksek lisans tezi.
- Arauz-Contreras, J., & Feria-Velasco, A. (1984). Monosodium L-Glutamate induced convulsions. Differences in seizure pattern and duration of effect as a function of age in rats. *General Pharmacology: The Vascular System*, 15(5), 391-395.
- Aslan, D. (2011). Halk sağlığı bakış açısı ve genetiği değiştirilmiş organizmalar, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 42, 110-114.
- Bandyopadhyay, A., Ghoshal, S., & Mukherjee, A. (2008). Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. *Drug and chemical toxicology*, 31(4), 447-457.
- Bateman, B., Warner, J. O., Hutchinson, E., Dean, T., Rowlandson, P., Gant, ... & Stevenson, J. (2004). The effects of double blind placebo controlled, artificial food colorings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Archives of Disease Childhood*, 89(6), 506-511.
- Bellisle, F., Monneuse, M.O., Chabert, M., Larue-Achagiotis, C., Lanteaume, M.T., Louis-Sylvestre, J. (1991). Monosodium glutamate as a palatability enhancer in the European diet. *Physiol Behav*, 49(5), 869-73.

- Bhatia, M.S. (1996). Allergy to tartrazin in Alprazolam. *Indian Journal of Medical Sciences*, 50(8), 285-286.
- Bojanić, V., Bojanić, Z., Najman, S., Savić, T., Jakovljević, V., Najman, S., & Jančić, S. (2009). Diltiazem prevention of toxic effects of monosodium glutamate on ovaries in rats. *Gen Physiol Biophys*, 28, 149-154.
- Bunyan, J., Murrell, E. A., & Shah, P. P. (1976). The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate. *British Journal of Nutrition*, 35(01), 25-39.
- Butchko, H. H., & Stargel, W. W. (2001). Aspartame: scientific evaluation in the postmarketing period. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 34(3), 221-233
- Carvalho, I. M., Cavalcante, A. A. M., Dantas, A. F., Pereira, D. L., Rocha, F. C. C., Andrade, T. J., & Da Silva, J. (2011). Genotoxicity of sodium metabisulfite in mouse tissues evaluated by the comet assay and the micronucleus test. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 720(1), 58-61.
- Chevassus, H., Renard, E., Bertrand, G., Mourand, I., Puech, R., Molinier, N., ... & Bringer, J. (2002). Effects of oral monosodium (l)-glutamate on insulin secretion and glucose tolerance in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 53(6), 641-643.
- Ciardi, C., Jenny, M., Tschoner, A., Ueberall, F., Patsch, J., Pedrini, M., ... & Fuchs, D. (2012). Food additives such as sodium sulphite, sodium benzoate and curcumin inhibit leptin release in lipopolysaccharide-treated murine adipocytes in vitro. *British journal of nutrition*, 107(6), 826-833.
- Cohen, A. J., Forse, M. S., & Tarlo, S. M. (1993). Occupational asthma caused by pectin inhalation during the manufacture of jam. *CHEST Journal*, 103(1), 309-311.
- Colucci, P. E., & Grovum, W. L. (1993). Factors affecting the voluntary intake of food by sheep 6. The effect of monosodium glutamate on the palatability of straw diets by sham-fed and normal animals. *British journal of nutrition*, 69(01), 37-47.
- Connors, C. K. (2012). *Food additives and hyperactive children*. Springer Science & Business Media.
- Corder, R., Saudan, P., Mazlan, M., McLean, C., & Gaillard, R. C. (1990). Depletion of hypothalamic growth hormone-releasing hormone by neonatal monosodium glutamate treatment reveals an inhibitory effect of betamethasone on growth hormone secretion in adult rats. *Neuroendocrinology*, 51(1), 85-92.
- Çalışır, E. Z., & Çalışkan, D. (2003). Gıda katkı maddeleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(3), 193-206.
- Dalton-Bunnow, M. F. (1985). Review of sulfite sensitivity. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 42(10), 2220-2226.
- Davis, M. E., Lisowyj, M. P., Zhou, L., Wisecarver, J. L., Gulizia, J. M., Shostrom, V. K., ... & Mirvish, S. S. (2012). Induction of colonic aberrant crypts in mice by feeding apparent N-nitroso compounds derived from hot dogs. *Nutrition and cancer*, 64(2), 342-349.
- Devlin, J., & David, T. J. (1992). Tartrazine in atopic eczema. *Archives of disease in childhood*, 67(6), 709-711.
- Doğruyol, H. (2006). Gıdalardaki katkı maddeleri ve zararları; çocukluk hiperaktivitesi. *Güncel Pediatri*, 2, 42-48.
- Ergin, I., Karababa, O. A. (2011). Genetiği değiştirilmiş organizmalar: Sağlığa zararlarını kanıtlamak neden zor? Sorunlar ve riskin ipuçları, *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*, 9(2), 113-122.
- Flindth, M. L. H. (1979). Allergy to alpha-amylase and papain. *Lancet*, 1, 407-408.
- FDA Report. (2014). Questions and Answers on Monosodium glutamate (MSG). Erişim adresi: <https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm328728.htm>, Erişim tarihi: 20.07.2017.
- Ito, N., Fukushima, S., Shirai, T., Hagiwara, A., & Imaida, K. (1983). Drugs, food additives and natural products as promoters in rat urinary bladder carcinogenesis. *LARC scientific publications*, (56), 399-407.
- Jeffrey, A. M., Williams, G. M. (2000). Lack of DNA-damaging activity of five non-nutritive sweeteners in rat hepatocyte/DNA repair assay. *Food and Chemical Toxicology*, 38(4), 335-338.

- Şen, S., Aksoy, H., & Yılmaz, S. (2017). Gıda katkı maddelerinin genotoksik, karsinojenik potansiyeli ve insan sağlığı üzerindeki diğer etkileri. *Journal of Human Sciences*, 14(4), 3093-3108. doi:[10.14687/jhs.v14i4.4700](https://doi.org/10.14687/jhs.v14i4.4700)
- Garriga, M. M., Berkebile, C., & Metcalfe, D. D. (1991). A combined single-blind, double-blind, placebo-controlled study to determine the reproducibility of hypersensitivity reactions to aspartame. *Journal of allergy and clinical immunology*, 87(4), 821-827.
- Geha, R. S., Beiser, A., Ren, C., Patterson, R., Greenberger, P. A., Grammer, L. C., ... & Corren, J. (2000). Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *Journal of allergy and clinical immunology*, 106(5), 973-980.
- Goerss, A. L., Wagner, G. C., & Hill, W. L. (2000). Acute effects of aspartame on aggression and neurochemistry of rats. *Life sciences*, 67(11), 1325-1329.
- Güler, T., & Koca Y. B. (2013). Sunset Yellow FCF' nin tavuk embriyosu deri ve barsak mast hücrelerinin degranülasyonu üzerindeki etkileri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 19 (5): 851-856.
- Gültekin, F., (2011) Gıda katkı maddeleri ve hastalıklar. I. Ulusal Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi Sözel Bildiri Kitabı, 2011: 157-161.
- Hagiwara A, Fukushima S, Kitaori M, Shibata M, Ito M. (1984) Effects of three sweeteners on the rat urinary bladder carcinogenesis initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)- nitrosamine. *Gann* 75:763-768
- Hu, L., Fernstrom, J. D., & Goldsmith, P. C. (1998). Exogenous glutamate enhances glutamate receptor subunit expression during selective neuronal injury in the ventral arcuate nucleus of postnatal mice. *Neuroendocrinology*, 68(2), 77-88.
- İshii, H. (1981). Incidence of brain tumor in rats fed aspartame. *Toxicol Lett*, 7: 433-437.
- Kamath, S., Vijayarayana, K., Prashanth, Shetty, D., Shetty, P. (2010) Evaluation of genotoxic potential of aspartame. *Pharmacologyonline* 1:753-769
- Karikas, G. A., Schulpis, K. H, Reclus, G., Kokotos, G. Measurement of molecular interaction of aspartame and its metabolites with DNA. *Clin Biochem.* 1998, 31(5), 405-7.
- Kessler, I. I., & Clark, J. P. (1978). Saccharin, cyclamate, and human bladder cancer: no evidence of an association. *JAMA*, 240(4), 349-355.
- Kleinjans, J. C. S. (1996). Food toxicity: the toxicological history of aspartame. In: Niesink RJM, Vries J, Hollinger MA, eds. *Toxicology Principles and Applications*. New York: CRC Press, Inc. 1055-80.
- Knekt, P., Järvinen, R., Dich, J., & Hakulinen, T. (1999). Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. *International journal of cancer*, 80(6), 852-856.
- Lau, K., McLean, W. G., Williams, D. P., & Howard, C. V. (2006). Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test. *Toxicological Sciences*, 90(1), 178-187.
- Mamur, S., Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., Yılmaz, S. (2010). Does potassium sorbate induce genotoxic or mutagenic effects in lymphocytes? *Toxicology In Vitro*, 24(3), 790-794.
- Mamur, S., Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., Aksoy, H. (2012). Genotoxicity of food preservative sodium sorbate in human lymphocytes in vitro. *Cytotechnology*, 64: 553-562.
- Macho, L., Fickova, M., & Zorad, S. (1999). Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. *Physiological research*, 49, S79-85.
- McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K., ... & Sonuga-Barke, E. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The lancet*, 370(9598), 1560-1567.
- Meng, Z., & Zhang, L. (1992). Cytogenetic damage induced in human lymphocytes by sodium bisulfite. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 298(2), 63-69.
- Millichap, J. G., & Yee, M. M. (2003). The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatric neurology*, 28(1), 9-15.
- Mowafy, A. R., Darwish, A. M., El-Kholy, S. A., & Abdel-Mohsen, S. H. (2000). Effect of food preservatives on mother rats and survival of their offspring. *The Journal of the Egyptian Public Health Association*, 76(3-4), 281-295.

- Mpountoukas, P., Vantarakis, A., Sivridis, E., & Lialiaris, T. (2008). Cytogenetic study in cultured human lymphocytes treated with three commonly used preservatives. *Food and Chemical Toxicology*, 46(7), 2390-2393.
- Münzner, R., Guigas, C., & Renner, H. W. (1990). Re-examination of potassium sorbate and sodium sorbate for possible genotoxic potential. *Food and Chemical Toxicology*, 28(6), 397-401.
- Nagata, M., Suzuki, W., Iizuka, S., Tabuchi, M., Maruyama, H., Takeda, S., ... & Miyamoto, K. I. (2006). Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. *Experimental Animals*, 55(2), 109-115.
- OECD SIDS UNEP Publications, "Sodium Nitrite", (2005). Erişim adresi: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/7632000.pdf> Erişim tarihi: 30.05.2017.
- Ohsawa, K. I., Nakagawa, S. Y., Kimura, M., Shimada, C., Tsuda, S., Kabasawa, K., ... & Sasaki, Y. F. (2003). Detection of in vivo genotoxicity of endogenously formed N-nitroso compounds and suppression by ascorbic acid, teas and fruit juices. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 539(1), 65-76.
- Olney, J. W., & Ho, O. L. (1970). Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine. *Nature*, 227(5258), 609-611.
- Özdemir, H., Turhan, A. B., & Arıkoğlu, H. (2012). Potasyum sorbat, sodyum benzoat ve sodyum nitrit'in Genotoksik Etkilerinin Araştırılması. *Eur J Basic Med Sci*, 2(2), 34-40.
- Özen, H., Kamber, U., Karaman, M., Gül, S., Atakişi, E., Özcan, K., & Atakişi, O. (2014). Histopathologic, biochemical and genotoxic investigations on chronic sodium nitrite toxicity in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 66(8), 367-375.
- Petrus, M., Bonaz, S., Causse, E., Micheau, P., Rhabbour, M., Netter, J. C., & Bildstein, G. (1997). Clinico-immunological study of 16 cases of benzoate intolerance in children. *Allergie et immunologie*, 29(2), 36-38.
- Poul, M., Jarry, G., Elhkim, M. O., & Poul, J. M. (2009). Lack of genotoxic effect of food dye Amaranth, sunset yellow and tartrazine and their metabolites in the gut micronucleus assay in mice. *Food and chemical toxicology*, 47(2), 443-448.
- Pressinger, R. Environmental Causes of Learning Disabilities and Chile Neurological Disorders: Review of the Research; 1997. *Diponível em: http://www.chemtox.com/pregnancy/learning_disabilities.htm. Acesso em, 26.*
- Rencüzoğullari, E., İla, H. B., Kayraldiz, A., & Topaktaş, M. (2001). Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes treated with sodium metabisulfite, a food preservative. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 490(2), 107-112.
- Rogers, P. J., & Blundell, J. E. (1990). Umami and appetite: effects of monosodium glutamate on hunger and food intake in human subjects. *Physiology & behavior*, 48(6), 801-804.
- Sasaki, Y. F., Kawaguchi, S., Kamaya, A., Ohshita, M., Kabasawa, K., Iwama, K., ... & Tsuda, S. (2002). The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 519(1), 103-119.
- Schwartz, G. R. (1999). Aspartame and breast and other cancers. *West J Med*. 171(5-6), 300-1.
- Sharma, S., Goyal, R. P., Chakravarty, G., & Sharma, A. (2008). Toxicity of tomato red, a popular food dye blend on male albino mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 60(1), 51-57.
- Shaywitz, B. A., Anderson, G. M., Novotny, E. J., Ebersole, J. S., Sullivan, C. M., & Gillespie, S. M. (1994). Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children. *Annals of neurology*, 35(1), 98-103.
- Shaywitz, B. (1997). Food colorings given following birth generate attention deficit disorder symptoms. *Neurobehavioral Toxicology*, 1, 41-47.
- Shaywitz, B. A., Cohen, D. J., & Bowers, M. B. (1977). CSF monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction: evidence for alteration of brain dopamine: a preliminary report. *The Journal of pediatrics*, 90(1), 67-71.
- Sisk, D. R., & Kuwabara, T. (1985). Histologic changes in the inner retina of albino rats following intravitreal injection of monosodium L-glutamate. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 223(5), 250-258.
- Şekeroğlu, Z. A., Şekeroğlu, V. (2011). Genetik toksisite testleri. *TÜBAV Bilim Dergisi*, 4 (3), 221-229.

- Takayama, S., Renwick, A. G., Johansson, S. L., Thorgeirsson, U. P., Tsutsumi, M., Dalgard, D. W., & Sieber, S. M. (2000). Long-term toxicity and carcinogenicity study of cyclamate in nonhuman primates. *Toxicological Sciences*, 53(1), 33-39.
- Tarlo, S. M., & Sussman, G. L. (1993). Asthma and anaphylactoid reactions to food additives. *Canadian Family Physician*, 39, 1119.
- Topsoy, H. (1990). Bazı şekerli gıdalara katılan sentetik boyaların miktar tayini. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi.
- Tuormaa, T. E. (1994). The adverse effects of food additives on health: a review of the literature with a special emphasis on childhood hyperactivity. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 9, 225.
- Turner, S. D., Tinwell, H., Piegorsch, W., Schmezer, P., & Ashby, J. (2001). The male rat carcinogens limonene and sodium saccharin are not mutagenic to male Big Blue TM rats. *Mutagenesis*, 16(4), 329-332.
- Ward, N. I., Soulsbury, K. A., Zettel, V. H., Colquhoun, I. D., Bunday, S., & Barnes, B. (1990). The influence of the chemical additive tartrazine on the zinc status of hyperactive children—a double-blind placebo-controlled study. *Journal of Nutritional Medicine*, 1(1), 51-57.
- Werbach, M. R. (1991). Nutritional Influences on Mental Illness: A Sourcebook of Clinical Research.
- Willett, W. (1998). Nutritional epidemiology 2 edition Oxford University Press. *New York*.
- Woessner, K. M., Simon, R. A., & Stevenson, D. D. (1999). Monosodium glutamate sensitivity in asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*, 104(2), 305-310.
- Wolff, S., Rodin, B. (1978). Saccharin-induced sister chromatid exchanges in Chinese hamster and human cells. *Science*, 200, 543-545.
- Yang, W. H., & Purchase, E. C. (1985). Adverse reactions to sulfites. *Canadian Medical Association Journal*, 133(9), 865.
- Yang, W. H. (1989). Adverse reaction to food and food additives. *Allergy*, 19, 7-20.
- Yang, W. H., Drouin, M. A., Herbert, M., Mao, Y., & Karsh, J. (1997). The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 99(6), 757-762. glutamate symptom complex. *J Allergy Clin Immunol*, 99, 757-762.
- Yentür, G., Ekşi, A., Bayhan, A. (1996). Ankara piyasasından sağlanan pasta süsleri ve bazı şekerlerde sentetik boya miktarlarının araştırılması. *Ankara Üni. Vet. Fak. Derg*, 43, 479-484.
- Yılmaz, S., Ünal, F., Yüzbaşıoğlu, D., Aksoy, H. (2008). Clastogenic effects of food additive citric acid in human peripheral lymphocytes. *Cytotechnology*, 56: 137-144.
- Yılmaz, S., Ünal, F., Aksoy, H., Yüzbaşıoğlu, D., Çelik, M. (2008). Cytogenetic effects of citric acid and benzoic acid on *Allium* chromosomes. *Fresenius Environmental Bulletin*. 17(8a): 1029- 1037.
- Yılmaz, S., Ünal, F., Yüzbaşıoğlu, D., Çelik, M. (2014). DNA damage in human lymphocytes exposed to four food additives in vitro. *Toxicology and Industrial Health*, 30(10): 926-937.
- Yönetmeliği, Türk Gıda Kodeksi. (2002). TC Resmi Gazete. Sayı 23172.
- Yüzbaşıoğlu, D., Zengin, N., Ünal, F. (2014). Gıda koruyucuları ve genotoksisite testleri. *The Journal of Food* 39(3).
- Zengin, N., Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., Yılmaz, S., Aksoy, H. (2011). The evaluation of genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 763-769.

Extended English Abstract

Food additives (FAs) are substances allowed for usage in the food industry for some purposes. While FA, which have become an indispensable part of food technology and eliminated various problems that were experienced in the food industry, they brought about some issues, too. Especially in terms of toxicology, the issue of FAs has become one of the main subjects of food-nutrition and medical sciences. According to the main law of toxicology, all chemical substances are toxic based on dosage. FAs are a special group among the chemicals humans are exposed to. This is because billions of people in our time are exposed to these substances through a long time from

their birth to their death unknowingly. Therefore, FAs constitute a group of substances that needs to be tightly monitored for the purpose of protecting human health. Approval for usage of these substances is provided after investigations by national and international health authorities. The first step in this process is conduction of toxicity studies. In toxicity studies, experimental animals such as rats, mice, guinea pigs are given different dosages of the chemical to be tested, and all possible toxic effects are investigated. Toxicologic study results are analyzed by scientific committees formed by national/international organizations and numerical values for safe usage are reached. After the results of these studies are approved by international organizations such as the European Food Safety Authority (EFSA) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA), usage of food additives is allowed.

Some researchers have argued that studies that can actually determine the effects of substances such as FAs on human health could not yet been conducted due to a set of difficulties and obstacles. One of these obstacles is the controversial nature of findings obtained from animal experiments. It was also emphasized by the EFSA that animal experiments provide significant contributions in scientific studies, but they do not have the power to define a direct relationship between disease and nutrition, and they have limitations of usage in this area. According to EFSA, the appropriate animal model that may be used in determining the potential effects in humans has not been found yet. While metabolisms of species may be similar to each other, there are differences in some aspects. Thus, metabolisms of different species may react differently to the same chemical substance. It is also argued that the time of exposure in animal studies is much shorter than the time of exposure in real life, and only short-run risk levels may be determined by experimental studies conducted on animals with a much shorter life-span than humans. There are also concerns about the impartiality of the information created in this area.

Another obstacle in this matter is the difficulties in establishing a relationship between nutrition and disease and the possibility of not finding a probable relationship. This is because chronic diseases such as cancer or cardiovascular diseases, whose relationship with nutrition is investigated, have multi-factor causality. These diseases may occur by the single or combined influence of several genetic, psychosocial, behavioral or professional factors. The latent period of these diseases is long. Exposure may sometimes build the disease with an accumulating effect in short amounts for years, or the effects of short exposure may mature for years and lead to the disease. Additionally, exposure time is usually unknown and a mixed set of exposure times exists in nutrition. On the other hand, dietary habits of individuals may change in years, and let alone the change through years, significant mistakes may occur in remembering details even for retrospective investigation of a three-day diet. Moreover, many people do not know the contents of their food.

Responsible organizations and authorities state that FAs that are allowed will not create any problems on health when they are used in compliance with the standards. However, it was found that some additives that are not allowed for usage are being used especially in countries with inadequate inspections, and societies with irresponsible/unconscious producers and consumers. On the other hand, the literature reported that allowed FAs include ones that may create health risks in cases they are not used in appropriate quantities, or in cases they are consumed repeatedly even if they are taken in appropriate quantities. In the light of this reports, it was aimed in this review to provide information on FAs that were determined to lead to genotoxic, carcinogenic effects and play a role in development of hyperactivity, allergy, neurodegenerative diseases, obesity, diabetes and disorders related to the reproductive and gastrointestinal systems.