



GIDA KATKI MADDELERİ VE GENETİK ETKİLERİ

Ece Çelik Atalay*, A. Gülçin Sağdıçoğlu Celep

1Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Geliş /Received 04.07.2023; Kabul /Accepted: 06.11.2023; Online baskı /Published online: 20.12.2023

Çelik Atalay, E., Sağdıçoğlu Celep, A.G. (2024). Gıda katkı maddeleri ve genetik etkileri. GIDA (2024) 49 (1) 1-24 doi: 10.15237/ gida.GD23078

Çelik Atalay, E., Sağdıçoğlu Celep, A.G. (2024). Food additives and genetic influences. GIDA (2024) 49 (1) 1-24 doi: 10.15237/ gida.GD23078

ÖZ

Gıda katkı maddeleri, gıdanın güvenliğini, tazeliğini, lezzetini, dokusunu veya görünümünü korumak veya geliştirmek amacıyla kullanılan maddelerdir. İşlenmiş gıda tüketimi arttıkça, gıda katkı maddelerinin tüketimi de artmıştır. Çalışmalar, yüksek dozlarda ve uzun süre maruz kalmanın canlı organizmalarda toksik, genotoksik, mutajenik etkilere ve üreme, gelişimsel, immünotoksisite gibi bozukluklara neden olabileceğini göstermektedir. Gıda katkı maddelerinin genotoksik etkilerine ilişkin bazı tartışmalar devam etmektedir. Önerilen dozlarda kullanımlarının genellikle güvenli olduğu kabul edilirken, bazı gıda katkı maddelerinin önerilen günlük alım miktarını aşabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca, gıda katkı maddelerinin vücutta birikmesi olasılığına dikkat çekilmekte ve bu birikimin genetik materyal üzerinde toksik etkilere ve olumsuz sağlık sonuçlarına yol açabileceği vurgulanmaktadır. Bu derleme, özellikle yaygın kullanılan bazı gıda katkı maddelerinin genotoksik etkilerini araştıran güncel çalışmaların bir özeti sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gıda katkı maddeleri, genotoksisite, gıda güvenliği

FOOD ADDITIVES AND GENETIC INFLUENCES

ABSTRACT

Food additives are substances used to preserve or improve the safety, freshness, flavor, texture or appearance of food. As the consumption of processed food has increased, so has the consumption of food additives. Studies show that high doses and prolonged exposure can cause toxic, genotoxic, mutagenic effects and disorders such as reproductive, developmental and immunotoxicity in living organisms. The debate on the genotoxic effects of food additives continues. While their use at recommended doses is generally considered safe, there is evidence that some food additives may exceed the recommended daily intake. Furthermore, the possibility of accumulation of food additives in the body has been highlighted, which may lead to toxic effects on genetic material and adverse health outcomes. This review provides a summary of recent studies investigating the genotoxic effects of some common food additives.

Keywords: Food additives, genotoxicity, food safety

* Yazışmalardan sorumlu yazar/ Corresponding author

✉ece.celik@gazi.edu.tr

☎: (+90) 312 216 2665

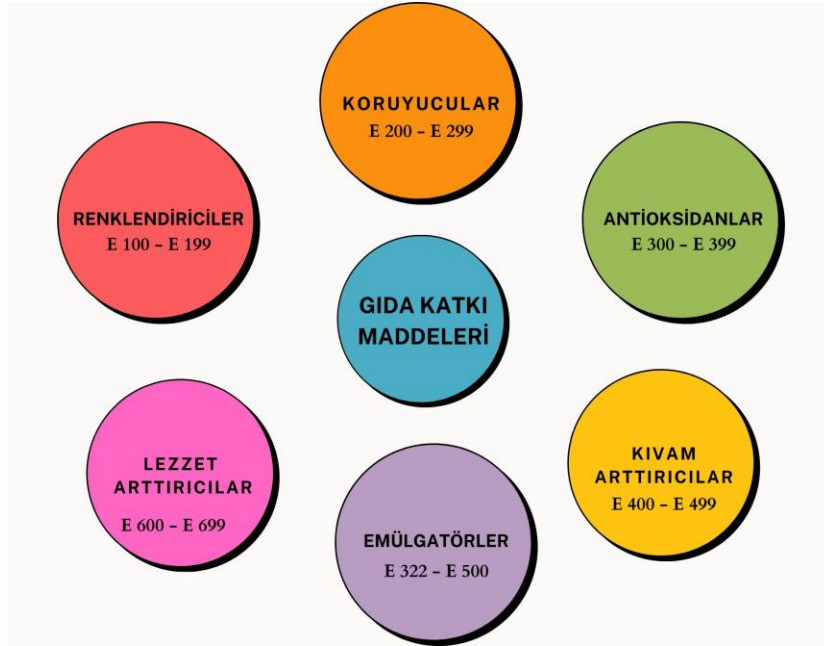
Ece Çelik Atalay; ORCID no: 0000-0002-9042-2527

Adviye Gülçin Sağdıçoğlu Celep; ORCID no: 0000-0002-4598-5814

GİRİŞ

Gıdaların korunması veya güvenliği, raf ömrü, lezzet, doku veya görünümünün iyileştirilmesi için belirli limitler içerisinde kullanılan bileşikler gıda katkı maddesi (GKM) olarak tanımlanır. Endüstrileşmenin artması ve dünya nüfusunun büyümesi, işlenmiş gıdaların kullanımının artmasına neden olmuş ve GKM'lerin tüketimi artmıştır (Laudisi vd., 2019). GKM'ler, elde edilmiş yöntemlerine bağlı olarak yapay ve doğal olmak üzere iki ana kategoride incelenebilirler. Doğal

GKM'ler temel olarak bitkisel veya hayvansal kaynaklardan elde edilen bileşenlerin saflaştırılmasıyla üretilirken, yapay GKM'ler ise kimyasal olarak sentezlenirler (Wu vd., 2022). GKM'ler ayrıca kullandıkları amaçlara bağlı olarak koruyucular, renklendiriciler, antioksidanlar, tatlandırıcılar, kıvam arttırıcılar, emülgatörler ve lezzet arttırıcılar gibi geniş kategoriler altında sınıflandırılabilirler (Şekil 1) (Wu vd., 2022).



Şekil 1. Gıda Katkı Maddelerinin Sınıflandırılması

Koruyucular, yiyeceklerin raf ömrünü uzatmak amacıyla mikroorganizmaların, özellikle bakteriler ve mantarların neden olabileceği bozulmaları önleyen bileşiklerdir. Antioksidanlar ise sıvı ve katı yağların oksidasyonunu engelleyerek, gıdanın tat değişikliklerine, ekşime ve bozulmaya uğramasını önlerler. Tatlandırıcı GKM'ler, gıdalara tat veren bileşiklerdir ve genellikle gıdanın kalori içeriğini arttırmadan tat deneyimini zenginleştirmek amacıyla kullanılırlar. Renklendiriciler, gıdalara eklenerek onlara istenilen renk tonlarını kazandırır. Kıvam arttırıcılar, viskoziteyi artırarak gıdalara daha yoğun bir kıvam kazandıran bileşiklerdir. Emülgatörler, yağ ve su gibi normalde birbirleriyle karışmayan sıvıların karışmasını sağlayan ajanlardır. Lezzet

arttırıcılar ise yiyeceklerde lezzet ve aroma yoğunluğunu artıran bileşiklerdir ve gıdanın tadını zenginleştirirler (Sambu vd., 2022).

“Dünya Sağlık Örgütü” (WHO) ve “Gıda ve Tarım Örgütü” (FAO) tarafından kurulan “Codex Alimentarius Komisyonu” (CAK), GKM için günlük alım limitlerini belirler. GKM'ler ile ilgili çalışmaları yıllık olarak inceleyen Uzmanlar Komitesi, GKM çalışmaları ile ilgili toplantılar düzenler ve kullanım standartları belirler. Bu çalışmalar aracılığıyla, “Kabul Edilebilir Günlük Alım” (ADI) değeri, “Gözlenmeyen Zararlı Etki Düzeyi” (NOAEL) değerinin bir güvenlik faktörüyle bölünmesiyle elde edilir (Kramer vd., 2019).

Uluslararası bir sembol olan E kodu, zararsızlık dozu belirlenmiş gıda katkı maddelerine verilir. Her üç haneli E kodu, farklı bir gıda katkı maddesi kategorisini temsil eder. Örneğin, renklendiriciler için (E100-199), koruyucular için (E200-299), antioksidanlar için (E300-321), emülsifiyerler ve stabilizatörler için (E322-500), asit-baz sağlayıcılar için (E500-578), tatlandırıcılar ve koku verenler için (E620-637), ve genel amaçlı gıda katkı maddeleri için (E900-927) farklı gruplar bulunmaktadır (Le Thanh-Blicharz vd., 2023).

GKM'ler, önerilen dozlarda kullanıldıklarında genel olarak güvenli kabul edilmektedirler. Bununla birlikte uzun süreli kullanımlarının güvenlik ve bireysel etkileri hakkında daha fazla çalışma gereklidir (Abo-EL-Sooud vd., 2018). GKM kullanımının artması, yapay GKM'lere ilişkin endişelerin artmasına neden olmuş ve katkı maddelerinin tüketiminin insan sağlığı üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik araştırmalara olan talebi de artırmıştır (Jain, 2023). Önceki çalışmalarda GKM'ye uzun süre maruz kalmanın canlı organizmalarda toksik, genotoksik, mutajenik, immünotoksik etkilere, üreme ve gelişimsel bozukluklara, aşırı duyarlılık/alerji reaksiyonlarına neden olabileceği gösterilmiştir (Abo-EL-Sooud vd., 2018; Kumar vd., 2019). Çeşitli çalışmalar GKM'lerin mikrobiyotayı

değiştirebildiğini, ayrıca nitrit ve nitratlar gibi koruyucuların nitrozamin gibi potansiyel olarak kanserojen bileşiklere dönüşebildiğini göstermiştir (Ahmad vd., 2020; Jarmakiewicz-Czaja vd., 2022). Bazı GKM'ler astım, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, kalp rahatsızlıkları, obezite gibi sağlık sorunları ile ilişkilendirilmektedir (Sambu vd., 2022). Ayrıca, güncel kohort çalışmaları yaygın olarak kullanılan yapay tatlandırıcıların, nitrit ve nitratların kanser riski ile ilişkilendirildiğini ileri sürmüştür (Debras vd., 2022; Chazelas vd., 2022). Farklı araştırmalarda, bazı GKM'lerin uzun süreli ve yüksek miktarlarda tüketiminin, oksidatif stresi tetikleyebileceği gösterilmiştir (Bellani vd., 2020; Meng vd., 2020a; Ko vd., 2022; Yılmaz vd., 2022; Bischoff vd., 2022). Oksidatif stres ile genotoksisite arasındaki ilişki, özellikle kanser dahil birçok sağlık sorununun gelişimiyle ilgilidir (Veltman vd., 2023). Oksidatif stres hem DNA hasarına yol açarak hem de homeostaz ve sinyal ile ilişkilendirilen dolaylı etkiler yoluyla kanser oluşumunu destekleyebilir. Kimyasal olarak oksidatif stresin kansere yol açma sürecinde, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve oksidatif DNA hasarı gibi üç anahtar olayın kritik bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Şekil 2) (Veltman vd., 2023).



Şekil 2. Gıda Katkı Maddelerinin Oksidatif Stres, DNA Hasarı ve Sağlık Sorunları Üzerindeki Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin artması, hücre içinde lipid peroksidasyonunun bir belirtisi olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin yükselmesine ve oksidatif stresin artmasına neden olur. Bu durum antioksidan enzimlerin (örneğin süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT)) azalmasına, pro-apoptotik faktörlerin (BAX) artmasına yol açar. Aynı zamanda anti-apoptotik bir protein olan Bcl-2'nin seviyesi azalır. Bu, hücrede apoptozun başlamasına neden olan bir dizi olayı tetikler. BAX'ın artışı ve Bcl-2'nin azalması, mitokondri membran permeabilitesinin artmasına ve mitokondri içeriğinin sitoplazmaya sızmasına yol açar. Buna bağlı olarak Kaspaz 9 aktive olur, aktive olan Kaspaz 9, Kaspaz 3'ün aktivasyonunu indükler ve hücrenin apoptoz sürecini başlatır (Redza-Dutordoir vd., 2016).

GKM'lerin sağlık üzerine etkileri tüketim miktarına, maruz kalma süresine, tüketen kişinin yaşına, cinsiyetine, sağlık durumuna ve kalıtsal faktörlere bağlı olarak değişebilir (Abo-EL-Sooud vd., 2018). Ancak, GKM'lerin potansiyel genotoksik etkilerini değerlendiren çalışmaların sonuçları hala karışıktır. Bazı çalışmalar genotoksik etkilerin olmadığını öne sürerken, diğerleri bu etkilerin mevcut olabileceğini belirtmektedir.

GKM'lerin genotoksik etkilerini değerlendiren çalışmalar incelenirken, bazı çalışmaların sınırlı metodolojiye sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum, GKM genotoksitesiyile ilgili kapsamlı bir değerlendirme yapmayı zorlaştırmaktadır. GKM'lerin genotoksik potansiyelini netleştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Bu derleme, yaygın kullanılan bazı GKM'lerin genotoksik etkilerini araştırarak güncel çalışmaların bir özetini sunmaktadır. PubMed veri tabanı kullanılarak gerçekleştirilen bu derlemede, "gıda katkı maddeleri" ve "genotoksitesite" gibi anahtar kelimelerle ilgili güncel makaleler araştırılmış ve genotoksik etkilerin olumsuz sağlık etkileriyle ilişkisine yönelik yayınlar incelenmiştir.

GIDA KATKI MADDELERİNİN GENOTOKSİK ETKİLERİNİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

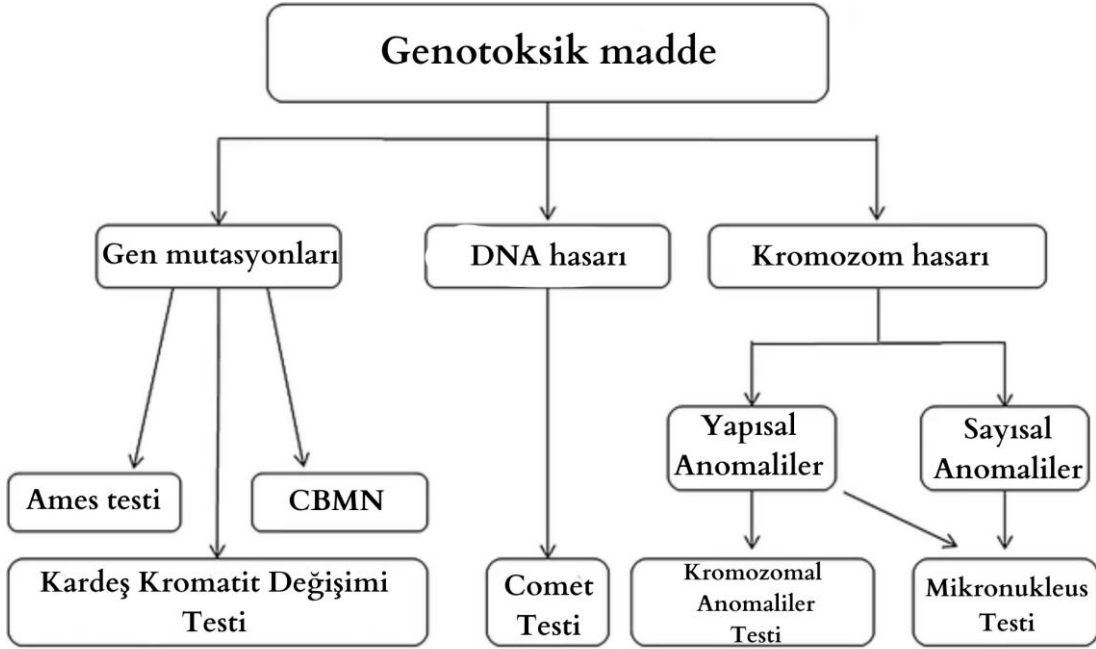
İnsan somatik ve germ hücrelerinde kimyasal maruziyetin potansiyel genetik etkilerini değerlendirmek için çeşitli testler geliştirilmiştir. Bu önerilen testler, nokta mutasyonlarından kromozomal anomalliklere kadar genotoksik etkilerin çeşitli moleküler mekanizmalar aracılığıyla tespit edebilir (Dusinska vd., 2019).

GKM'lerin genotoksik etkilerini değerlendirmek için Ames testi, kromozomal anomaliler (CA) testi, mikronukleus (MN) testi, kardeş kromatit değişimi testi (SCE), kuyuklu yıldız (comet) testi, *Allium cepa* L. testi ve Sitokinezi Engelli Mikronukleus (CBMN) tekniği gibi yöntemler kullanılmaktadır (Şekil 3) (Du vd., 2019; Algarni, 2021).

Bu testlerin her biri, genotoksik etkilerin belirlenmesinde farklı yaklaşımlar sunmaktadır. Örneğin, Ames testi, gen mutasyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılırken, mikronukleus testi kromozomal hasarı izlemek için tercih edilmektedir. Aynı şekilde, SCE genetik değişimleri araştırmak için kullanılmaktadır.

Ames testi (*Salmonella Typhimurium* ters mutasyon deneyi), kanserojenlerin tespiti için kullanılan kısa bir bakteriyel deneydir ve bakterilerin mutajenitesini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu test, histidin gereksinimi olan bir bakteri türünün genlerinde meydana gelen mutasyonları inceleyerek histidinden bağımsız bir türün üretilmesini sağlamaktadır. Ames testi, toksikoloji alanında kullanılmaktadır (Zeiger, 2019).

Kromozom analizi veya karyotipleme olarak adlandırılan kromozomal anomallikler testi, vücuttan alınan bir hücre örneğindeki kromozomların sayısını, boyutunu ve yapısını inceleyen bir genetik test yöntemidir. Bu test, bir bireyin doğuştan normal sayıda kromozoma sahip olup olmadığını veya kromozomlarda herhangi bir sayısal veya yapısal değişikliğin olup olmadığını belirleyebilmektedir (Anonymous, 2020).



CBMN: Sitokinezi Engelli Mikronükleus Tekniği

Şekil 3. Genotoksik maddelerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan test yöntemleri

MN testi, genotoksisite değerlendirmesi için kullanılan bir testtir. Bu test, hücre bölünmesi sırasında kromozomların veya kromozom parçalarının normal hücre çekirdeğine dahil edilmediği durumlarda ortaya çıkan mikronükleus adı verilen küçük ek çekirdeklerin varlığını tespit etmek amacıyla hücreleri incelemeyi içermektedir. MN testi, *in vitro* veya *in vivo* koşullarda uygulanabilmektedir ve kimyasal maddeler, radyasyon, nanopartiküller gibi çeşitli ajanların genetik materyale olan etkilerini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu test, sağlık risklerini belirlemek ve çevresel faktörlerin genetik yapıya olan potansiyel etkilerini anlamak için önemli bir araştırma aracı olarak kabul edilmektedir (Canedo vd., 2021).

CBMN testi, hücrelerin bölünmesi sırasında sitokinezin engellendiği mikronükleus testinin bir modifikasyonudur. Bu test, mikronükleusların yanı sıra, hücrenin bölünme yeteneğini değerlendirmek için de kullanılmaktadır. CBMN testi, hücrelerin kromozomal anormalliklerini ve sitotoksik etkileri değerlendirmek amacıyla genotoksik maddelerin etkilerini daha ayrıntılı bir

şekilde incelemek için kullanılmaktadır (Franzke vd., 2020).

Allium cepa L. testi, bitkilerin özellikle soğanların köklerini kullanarak, hücrelerde kromozomal anormalliklerin ve DNA hasarının varlığını değerlendirmek için kullanılan bir genotoksisite testidir. Bu test, bitki hücrelerinin maruz kaldığı çevresel etkileri incelemek ve genetik hasarın izlerini tespit etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Salazar Mercado vd., 2020).

Comet testi, diğer *in vivo* genotoksisite test modellerine kıyasla avantajlar sunmaktadır. Bu test, DNA migrasyonuna dayalı elektroforez koşullarında gerçekleştirilmektedir ve çeşitli doku tiplerinde uygulanabilmektedir (Abo-EL-Sooud vd., 2018). Comet testi, fiziksel ve kimyasal etkenler veya DNA hasarının onarım süreci sırasında meydana gelen DNA kırıklarının veya AP bölgelerinin tespit etmek amacıyla kullanılan çok yönlü bir genotoksisite testidir (Cordelli vd., 2021). Hem *in vitro* hem de *in vivo* genotoksisite testlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Bajpayee vd., 2019). *In vivo* Comet testi, canlı

organizmalardan elde edilen hücrelerdeki DNA tek-sarmal kırıklarının tespit ederek maddelerin genotoksik potansiyelini değerlendirmek için kullanılmaktadır (Jiang vd., 2023). Comet testi, in vitro olarak oluşturulan DNA hasarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan tek hücreli jel elektroforezi (SCGE) testi olarak da bilinmektedir (Hozayen vd., 2020).

BAZI GIDA KATKI MADDELERİNİN GENOTOKSİTESİ ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR

GKM'lerin insan sağlığına olan etkileri üzerine yapılan araştırmalar, tüketici sağlığının korunması açısından büyük bir öneme sahiptir. GKM'lerin güvenliğini değerlendirilmesine ilişkin araştırmalar, bu maddelerin GKM olarak kullanımı onaylanmadan önce başlar ve GKM olarak kullanıldığı sürece devam eden bir süreklilik gösterir.

Bu çalışmada, GKM'lerin potansiyel genotoksik etkileri üzerine odaklanılmış ve son beş yılda literatürde daha fazla yer bulan ve yaygın olarak kullanılan GKM'ler incelenmiştir.

Monosodyum glutamat (MSG), aspartam, benzoatlar, terbütil hidrokinon (THBQ) ve bazı renklendiriciler gibi bu çalışmada ele alınan GKM, genotoksik etkileri açısından hem in vivo hem de in vitro çalışmalarla ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir.

Lezzet Arttırıcılar

Lezzet arttırıcılar, yiyeceklerin aromasını ve lezzetini arttırmak için kullanılan katkı maddeleridir, ancak besin değerine katkı sağlamazlar (Nixon vd., 2023). Lezzet arttırıcılar doğal, doğaya uygun veya yapay olarak kategorilere ayrılabilir. Yapay lezzet arttırıcılar, istenen tatları ve aromaları sağlar, ancak sağlık profesyonelleri arasında kullanım dozları açısından tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar, yapay lezzet arttırıcıların potansiyel olarak alerjik reaksiyonlara ve sindirim bozuklukları gibi sağlık sorunlarına yol açabileceğini belirtmişlerdir (Valluzzi vd., 2019; Czarnecka vd., 2021).

MSG (E 621), en sık kullanılan lezzet arttırıcı özellikteki bir GKM'dir. Yüzyıllardır bir lezzet arttırıcı olarak kullanılan MSG, esansiyel olmayan bir amino asit olan glutamatın sodyum tuzudur (Zanfirescu vd., 2019). MSG, insan vücudu tarafından doğal glutamatla benzer şekilde işlenir. Gün içinde yaklaşık olarak 10-12 g glutamat tüketilirken, bu miktarın 0.5-1.0 g'ı MSG veya diğer glutamat içeren lezzet arttırıcılarla alınmaktadır (Tomé, 2018).

MSG'nin sağlık üzerine etkileri hala tartışmalıdır. Önerilen dozlarda kullanıldığında genel olarak güvenli kabul edilmektedir, bununla birlikte bazı çalışmalarda özellikle uzun süre maruziyetin güvenliği sorgulanmıştır (Chakraborty, 2019; Abu-Elfotuh vd., 2022). Çeşitli çalışmalar, MSG'nin fetal gelişimden yetişkinliğe kadar bir dizi yaş grubunda potansiyel toksik etkilere neden olabileceğini ileri sürmektedir (Chakraborty, 2019). MSG'nin potansiyel komplikasyonları arasında hipertansiyon, obezite, sindirim sorunları, sinir sistemi bozuklukları, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), üreme sorunları ve endokrin sistem fonksiyonlarında bozulmalar bulunmaktadır (Chakraborty, 2019; Abu-Elfotuh vd., 2022).

Ayrıca, bir çalışmada MSG'nin hücre canlılığı üzerindeki etkisi incelenmiş ve sonuçlar, farklı konsantrasyonlarda (0.5, 1.0, 10, 50 ve 100 mM) MSG ile 24 saatlik tedaviden sonra canlı hücre sayısında önemli bir artış olduğunu göstermiştir. MSG'nin kolon kanseri hücreleri üzerinde proliferatif bir etki sağladığı ileri sürülmüştür (Hargan vd., 2021). Ek olarak MSG ile birlikte yüksek yağlı bir diyetin tüketimi dislipidemi ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişimi ve metabolik değişiklikler ve sistemik anomaliler ile ilişkilendirilmiştir (Banerjee vd., 2021). MSG'nin etkisi, kullanılan doz miktarına, uygulama yoluna ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişebilir (Chakraborty, 2019).

MSG'nin genotoksik etkilere neden olup olmadığına dair araştırmalar karışık sonuçlar vermektedir. Bu konuda daha fazla açıklık sağlamak için, 2016 yılında, Uluslararası Glutamat Teknik Komitesi (IGTC), MSG ile ilgili çalışma

sonuçlarının WHO Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (JECFA) tarafından değerlendirildiğini ve genotoksosite yerine bir metabolik yanıt olarak kabul edildiğini belirtmiştir. MSG'nin in vivo genotoksik etkisinin olmamasının nedeni, vücut tarafından metabolize edilmesi ve bağırsak duvarında etkisiz hale getirilmesi olabileceği şeklinde belirtilmiştir (Rogers, 2016).

MSG güvenliği konusunda birçok ülkenin gıda düzenleyici kuruluşları ve bilimsel kurulları, belirli günlük alım limitlerini belirlemiştir. MSG için vücut ağırlığı başına 3200 mg "gözlenen herhangi bir olumsuz etki düzeyi" (NOAEL) belirlenmiştir. Belirsizlik faktörü (100) dikkate alınarak, günlük vücut ağırlığı başına 30 mg glutamik asit ve glutamatlar için ADI olarak belirlenmiştir (Anonymous, 2017).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin "Gıda Katkı Maddeleri ve Gıda Kaynakları Paneli" (EFSA) glutamik asit-glutamatların (E 620-625) güvenliğini 2017 yılında yeniden değerlendirmiştir. Panel, bu maddelerin herhangi bir genotoksosite endişesi oluşturmadığı sonucuna varmıştır (Anonymous, 2017).

Ancak, panel aynı zamanda bazı nüfus gruplarının önerilen günlük alım limitlerini aşabileceğini belirtmiştir. Glutamik asit-glutamat için tüm diyet kaynaklarını dikkate alarak maruziyet tahminlerini değerlendirmiştir. Etiketlenmemiş bir rafine maruziyet senaryosunda, yüksek (95. persentil) ve ortalama seviyelerde (yaşlılar hariç) tüm nüfus gruplarında önerilen ADI'yı önemli ölçüde aşan dozların olduğunu tespit etmiş ve özellikle bebeklerde bu konuda daha fazla araştırma gerekliliğini vurgulamıştır (Anonymous, 2017).

Bununla birlikte, sonraki bir çalışma MSG'nin genotoksik etkilerini değerlendirmiş, MSG'nin herhangi bir bakteri türünde mutajeniteye yol açmadığını, hücrelerde kromozomal anormalliklere neden olmadığını, fare lenfoma hücrelerinde gen mutasyonlarına neden olmadığını, insan lenfositlerinde klastojenik veya anöjenik etkilere sahip olmadığını ve sıçan eritrositlerinde mikronükleus oluşumuna yol açmadığını göstermiştir (Takumi vd., 2019).

Buna karşın çeşitli çalışmalar, yüksek dozlarda MSG tüketiminin genotoksik etkilere yol açabileceğini belirtmektedir (El-Alfy vd., 2020; Mahmoud vd., 2020). Ancak, bu dozlar normal gıda ürünlerinden bulunan MSG düzeylerinin oldukça üstündedir. Bu çalışmalarda genotoksik etkiler, kromozom sapmaları, comet testi, mikronükleus ve kardeş kromatit değişimleri aracılığıyla doğrulanmıştır. MSG tedavisi sonucunda hücre ölümünün arttığı ve antioksidan savunma sisteminin bozulduğu gözlenmiştir (El-Alfy vd., 2020; Mahmoud vd., 2020). Benzer şekilde diğer lezzet arttırıcı GKM olan Monopotasyum glutamat (E 622) ve Magnezyum di glutamat (E 625), özellikle yüksek konsantrasyonlarda (500 ve 1000 µg/mL) insan lenfositlerinde genotoksik olabileceği öne sürülmüştür (Avuloglu-Yılmaz vd., 2020).

Oksidatif stresin, MSG'nin toksisitesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Ko vd., 2022). Bazı çalışmalar MSG'nin çeşitli dokularda oksidatif stresi artırarak, hücre zarı geçirgenliğini bozduğunu ve protein modifikasyonlarına yol açabileceğini öne sürmüştür (Bellani vd., 2020). Ayrıca, MSG'nin erkek üreme sistemi üzerinde çeşitli olumsuz etkilere yol açabileceği ileri sürülmüştür, bunlar histomorfolojik değişiklikler, hormonal işlev bozukluğu ve sperm kalitesinde azalmayı içerebilir (Şekil 2) (Kayode vd., 2020).

Bir çalışmada, MSG'nin bildirilen olumsuz sağlık etkilerinin çoğunun, genellikle normal gıda ürünlerinde bulunan düzeylerle uyumsuz aşırı dozlara dayandığı ve kronik insan maruziyetiyle sınırlı bir ilişkisi olduğu belirtilmiş, mevcut bilgilerin sağlam bir temele dayanmadığı sonucu vurgulanmıştır (Zanfirescu vd., 2019).

Buna ek olarak, bazı araştırmalar kitosan, karabiber, kimyon, acı biber, zencefil gibi besinlerin MSG kaynaklı genotoksositeye karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini öne sürmektedir. Bu doğal besin maddelerinin, MSG'nin olumsuz etkilerini azaltmada potansiyel bir koruyucu rol oynayabileceği belirtilmektedir.

Sonuç olarak, MSG tüketimi ile ilişkili riskleri ve besinlerin ya da doğal katkı maddelerinin

potansiyel koruyucu etkilerini daha iyi değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (El-Alfy vd., 2020).

Tatlandırıcılar

Tatlandırıcılar (E 950-969), yiyecek ürünlerine tatlı bir lezzet katmak amacıyla kullanılırlar (Masithoh vd., 2020). Özellikle diyabetik ürünlerde, şeker yerine düşük kalorili tatlandırıcılar tercih edilmektedir. Yapay tatlandırıcılar, tat değişikliği sağlamak için küçük miktarlarda kullanılır, düşük kalorili ya da kalorisiz olabilirler (Ahmad vd., 2020). Düşük kalorili yiyecek ve içecekler, şeker içermeyen ürünler, sakızlar ve fırıncılık ürünlerinde sıkça kullanılırlar (Masithoh vd., 2020). Ancak, yapay tatlandırıcıların uzun süreli kullanımının sağlık üzerindeki etkileri hala tartışmalıdır (Walbolt vd., 2020). İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar, yapay tatlandırıcıların iştahı, bağırsak hormonlarını, böbrek fonksiyonunu, glikoz metabolizmasını, adipogenez ve bağırsak mikrobiyotasını etkileyebileceğini göstermektedir (Pepino, 2015; Wang vd., 2018; Bridge-Comer vd., 2022).

Aspartam (E 951), yaygın olarak kullanılan bir tatlandırıcıdır ve genotoksik etkileri mikrobiyal, hücre kültürü ve hayvan modellerinde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir (Otabe vd., 2019). Ayrıca bu tatlandırıcı birçok kanserojenlik çalışmasının odak noktası olmuştur (Borghoff vd., 2022). Ancak, mevcut kanıtlar aspartam tüketiminin insanlarda kanserojen olmadığını göstermektedir. Kanserojenite çalışmalarının kapsamlı bir incelemesi sonucunda, çalışmaların tutarsız bulgularının, çalışma tasarımı ve yürütülmesindeki kusurlarla açıklanabileceği ve aspartamın güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (Haighton vd., 2019; Borghoff vd., 2022).

Güncel bir çalışma, aspartamın yanı sıra asesülfam k, advantam, siklamatlar, sakkarin, steviol glikozitler ve sükraloz için genotoksisite ve karsinojenisite verilerini değerlendirmiş, yapay tatlandırıcıların tüketimi ile ilişkili kanser riskine dair herhangi bir kanıt olmadığı sonucuna varılabileceğini ifade etmiştir (Pavanello vd., 2023).

Buna karşın, bazı çalışmalar aspartamın genotoksik etkilere sahip olabileceğini ileri sürmüştür. Bir çalışma, aspartamın hepatositlerde genotoksik etkilere yol açabileceğini ileri sürmüştür (Hamza vd., 2019). Benzer şekilde, aspartamın insan kan hücresi kültürlerinde genotoksik potansiyele ve doza bağlı sitotoksik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Çadirci vd., 2020). Aspartamın sıklıkla birlikte kullanıldığı asesülfam potasyum ile kombinasyon halinde doza bağlı genotoksik etkiler sergilediği gösterilmiştir (Czarnecka vd., 2021). Öte yandan, aspartamın mutajenik etkileri üzerine yapılan derlemelerde, aspartamın genotoksik etkilere sahip olmadığı rapor edilmiştir (Otabe vd., 2019; Lea vd., 2021).

Aspartam çalışmalarındaki tutarsızlık nedenleri arasında farklı test yöntemleri ve protokollerinin kullanılması, zayıf çalışma tasarımları, eksik raporlama kalitesi ve doğal onarım mekanizmalarının göz ardı edilmesi gibi faktörler yer almaktadır (Lea vd., 2021).

EFSA Paneli, 2013 yılındaki raporunda aspartamın mevcut maruziyet tahminlerine ve günde 40 mg/kg vücut ağırlığı ADI değerine dayanarak bir güvenlik endişesi oluşturmadığı sonucuna varmıştır. Bu nedenle, raporda aspartam için ADI'nın değiştirilmesine gerek olmadığı belirtilmiştir (Anonymous, 2013).

Diğer bir yapay tatlandırıcı olan sükraloz (E 955), sükrözdan 600 kat daha tatlıdır ve birçok gıda, içecek ve ilaç ürününde şekerin yerine kullanılmaktadır (Schiffman vd., 2023).

Ancak sükralozun kimyasal bir analogu ve üretiminde bir ara madde olan sükraloz-6-asetat adlı bileşiğin MN testi ile değerlendirilmesi sonucunda, bu bileşiğin genotoksik etkilere yol açtığı ve DNA hasarına neden olduğu bildirilmiştir (Schiffman vd., 2023). Ayrıca bu bileşiğin bağırsaklarda sükralozla asetilleştiği tespit edilmiş ve günlük alımının toksikolojik endişe eşiğini aşabileceği belirlenmiştir (Schiffman vd., 2023). Bu durumun, insan bağırsak epitelinde gen ekspresyonu değişikliklerine neden olarak bağırsak bariyerini bozabileceği ve sitokrom P450 ailesini inhibe edebileceği öne sürülmüştür.

(Schiffman vd., 2023). Ayrıca sükralozun ısıtıldığında DNA ile etkileşime girebilen toksik ürünlerin oluşumuna neden olabileceğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır (Pasqualli vd., 2020a). Bir çalışma sükralozun ısıtılmamış koşullar altında ve normal tüketim konsantrasyonlarında insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceğini, lenfosit kültürlerinde DNA hasarında artışa ve lenfosit kromozomal setlerinde yapısal değişikliklere yol açabileceğini ifade etmiştir (Pasqualli vd., 2020a). Bununla birlikte sükraloz gıda ve içeceklerde kullanımı küresel olarak onaylanmış bir yapay tatlandırıcıdır. Sükraloz ile ilgili çalışmalar incelendiğinde sükraloz tüketiminin ADI değerinin oldukça altında olduğu bulunmuştur (Magnuson vd., 2017).

Asesülfam-K (E 950), aspartam ve siklamat gibi yapay tatlandırıcıların toksik potansiyellerini ve nutrasötik özelliklerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, *Drosophila melanogaster* organizması üzerinde in vivo deneyler ve HL-60 hücre hattı kullanılarak in vitro deneyler gerçekleştirilmiştir (Mateo Fernández vd., 2022). Yapılan testler sonucunda, test edilen yapay tatlandırıcıların, kullanılan konsantrasyonlarda genellikle toksik veya genotoksik etkilere yol açmadığı tespit edilmiştir. Ancak, bu bileşiklerin sitotoksik ve antijenotoksik maddelerle etkileşime girdiği ve *Drosophila melanogaster* organizmasının yaşam kalitesini düşürdüğü gözlemlenmiştir. Asesülfam-K ve siklamat'ın HL-60 hücre hattında DNA hasarını artırdığı ve asesülfam-K'nın metilasyon durumunu artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca, DNA fragmantasyonu ve kuyruklu yıldız analizleri, asesülfam-K ve aspartam kullanımının hücre ölümünün nekrotik bir yol izleyebileceğini göstermektedir (Mateo Fernández vd., 2022).

Sonuç olarak, test edilen yapay tatlandırıcıların, kullanılan konsantrasyonlarda genellikle güvenli olduğu ve toksisite veya genotoksisiteye yol açmadığı ortaya konulmuştur (Mateo Fernández vd., 2022). Ancak, bu bileşiklerin hücre ölüm mekanizmalarını etkileyebileceği ve bazı gen ekspresyonlarını modüle edebileceği ve kemopreventif potansiyellere sahip olabileceği vurgulanmıştır (Mateo Fernández vd., 2022).

Stevia tatlandırıcısı (E 960), günümüzde tüketilen fazla şekerin sağlık üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle popülerlik kazanan bir alternatif tatlandırıcıdır. Stevia'nın genotoksik etkilere sahip olup olmadığını değerlendirmek amacıyla bir dizi araştırma yapılmıştır. Örneğin, *Drosophila melanogaster* organizması üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma, stevia'nın fruktoz gibi şekerlerle karşılaştırıldığında genetik rekombinasyonu tetiklemediğini göstermiştir. Bu sonuçlar, stevia tatlandırıcısının fruktozun neden olduğu anormallikleri azaltmak için güvenli bir alternatif olabileceğini öne sürmektedir (Tagorti vd., 2023).

Ancak, stevia'nın genotoksik etkilere sahip olabileceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin, *Stevia urticifolia* Thunb. bitkisinden elde edilen etil asetat ekstraktının DNA hasarına neden olabileceğini gösteren bir çalışma mevcuttur. Bu çalışma, *Artemia salina*, eritrositler, *Allium cepa* ve sarkoma 180 hücreleri ve fibroblastlar üzerinde yapılmıştır. Araştırma, etil asetat ekstraktının bazı koşullarda toksik etkilere yol açabileceğini, ancak bu etkilerin düşük konsantrasyonlarda belirgin olmadığını vurgulamıştır (Ferreira vd., 2022).

Stevia tatlandırıcısının insan sağlığına etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan başka bir çalışma ise steviol glikozitlerin oral alımının fareler üzerindeki etkilerini incelemiştir. Farklı dozlar kullanılarak 4 hafta boyunca farelere steviol glikozitleri verilen çalışmada steviol glikozitlerin kan lipid parametrelerini etkilemediği ancak oksidatif hasarı ve kromozomal hasarı artırabileceği bildirilmiştir. Bu bulgular, steviol glikozitlerinin potansiyel olarak genotoksik etkilere yol açabileceğini ve daha fazla araştırma gerektiğini öne sürmektedir (Yılmaz vd., 2022). Ek olarak, insan lenfosit hücre kültürlerinde stevia tatlandırıcısının sitotoksitesisi, genotoksitesisi ve immünotoksitesisini inceleyen bir başka çalışma, steviol glikozitlerinin lenfosit sayısını azalttığını, DNA hasarı ile kromozom setlerinde yapısal değişikliklere yol açtığını ifade etmiştir (Pasqualli vd., 2020b).

Steviol glikozitlerinin güvenliği üzerine daha önceki değerlendirmelerin yanı sıra, karsinogenlerin temel özellikleri ve mekanistik

verileri temel alan kapsamlı bir inceleme gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamlı inceleme, canlı organizmalardan ve laboratuvar testlerinden elde edilen verilere dayanarak, steviol glikozitlerinin genotoksik ve karsinojenik etkilerinin düşük olduğunu ortaya koymaktadır (Chappell vd., 2021). Bulgulara göre, steviol glikozitleri genellikle anti-inflamatuar, antioksidan ve anti-proliferatif etkiler içermekte ve insanlar için karsinojenik olma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir (Chappell vd., 2021). Bu çalışmanın sonuçları, stevia ile ilgili daha önce alınan düzenleyici kararları desteklemekte ve iki yıllık kemirgen kanser biyo-testlerinde tümör cevabının olmaması ile uyumludur (Chappell vd., 2021). Sonuç olarak, stevia tatlandırıcısının genotoksik etkileri konusundaki veriler karmaşıktır. Bazı çalışmalar genotoksik potansiyel bulamamışken, diğerleri bu potansiyeli işaret etmektedir. Dolayısıyla, stevia tatlandırıcısının insan sağlığına etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Koruyucular

Koruyucu GKM'ler, gıdaların mikroorganizmalardan ve oksidasyondan korunması, renk ve lezzet kaybının önlenmesi ve gıda ürünlerinin raf ömrünün uzatılması amacıyla eklenen kimyasal bileşenlerdir (Pandey vd., 2021).

Bu koruyucu GKM'ler, gıdalardaki kullanım amaçlarına bağlı olarak iki ana kategoriye ayrılabilir: antioksidanlar ve antimikrobiyal ajanlar. Antimikrobiyal koruyucular arasında benzoatlar, sorbatlar, nitritler, sodyum veya potasyum nitratlar, sülfidler gibi farklı bileşenler bulunmaktadır. Antioksidan koruyucular arasında ise askorbik asit, bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), sitrik asit, sülfidler, TBHQ ve tokoferoller gibi çeşitli bileşenler yer almaktadır (García-García vd., 2016).

Benzoatlar (E 210-213), benzoik asit tuzlarından oluşan bir grup kimyasal bileşiktir. Sodyum benzoat, gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bir benzoat türüdür ve gıdalardaki bozulmayı engellemek amacıyla zararlı bakterilerin, mayaların ve küflerin etkisini durdurarak koruyucu bir işlev üstlenir (Sambu vd.,

2022). Ayrıca, gıdalardaki tazeliği korumak amacıyla renk, lezzet, pH ve doku değişikliklerini yavaşlatarak veya önleyerek tazeliğin korunmasına yardımcı olur. Bu koruyucu aynı zamanda bazı ilaçlar, kozmetik ürünler, kişisel bakım ürünleri ve endüstriyel ürünlerde de kullanılmaktadır (Walczak-Nowicka Ł vd., 2022).

Benzoatlar üzerine yapılan çeşitli çalışmalar, benzoik asidin genotoksitesinin yüksek konsantrasyonlarda arttığını ve hayatta kalma süresinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir (Stevenson vd., 2010; Abo-EL-Sooud vd., 2018; Chatterjee vd., 2021).

Ancak, insan hepatoselüler karsinom kanser hücre hattı (HepG2) üzerinde yapılan bir çalışmada, benzoik asit ile tedavi edilen hücrelerde Bcl-2 proteininin artan seviyelerde ifade edildiği gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, benzoik asidin bu hücrelerde anti-apoptotik bir etki sergilediğini göstermektedir (El-Hefny vd., 2020).

Bazı çalışmalarda potasyum sorbat, sodyum benzoat ve potasyum nitratın düşük konsantrasyonlarda genotoksitesite sergilediği gösterilmiştir. Özellikle sodyum benzoat, lenfositlerde mikronükleus oluşumu ve kromozom kırıkları gibi mutajenik ve sitotoksik etkilerle ilişkilendirilmiştir (Mpountoukas vd., 2010; Pongsavee, 2015; Oladele vd., 2020).

Dişi sıçanlarda yapılan bir in vivo çalışmada, sodyum benzoat ve sunset yellow'un (günbatımı sarısı) (E 110) genotoksik etkileri araştırılmıştır. Sıçanlara 12 hafta boyunca değişen dozlarda sodyum benzoat (10 ila 750 mg/kg) ve sunset yellow (5-200 mg/kg) verilmiştir. Çalışmanın sonunda DNA hasarı gözlenmiş ve sodyum benzoat ve sunset yellow'un genotoksik potansiyele sahip olabileceği bildirilmiştir (Ali vd., 2020).

Benzoik asit, sodyum benzoat, potasyum benzoat ve kalsiyum benzoatın yeniden değerlendirilmesine ilişkin EFSA raporuna göre, kısa süreli ve subkronik çalışmalar bu maddelerin düşük toksisiteye sahip olduğunu göstermektedir. Panel, benzoatların genotoksitesitesi ve

karsinojenik potansiyeli hakkında herhangi bir endişe olmadığını belirtmiştir. ADI değeri günde 5 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirlenmiştir. Ancak, bazı gıda kategorilerinde, özellikle küçük çocuklar ve sıkça aromalı içecek tüketen bireyler arasında, benzoik asit ve tuzlarının ADI değerini aştığı kaydedilmiştir (Anonymous, 2016a).

Sorbat, benzoat ve nitrat gibi gıda koruyucuları, genellikle güvenli kabul edilirler, ancak bazı endişeler gündeme gelebilir. Örneğin, benzoat alerjik reaksiyonlara neden olabilir ve bağışıklık sistemini baskılayabilir. Ayrıca, nitritler kanserojen nitrozaminlerin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir ve sorbat, midede nitrit ile reaksiyona girebilir, bu da potansiyel olarak genotoksik bileşiklerin oluşumuna yol açabilir (Javanmardi vd., 2019). Bu nedenle, bu tür GKM'lerin daha yakından incelenmesi ve güvenlikleri konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Benzoik asidin fenolik bir türevi olan parabenler, antimikrobiyal etkileri nedeniyle gıda koruyucuları olarak kullanılmaktadırlar (Güzel Bayülken vd., 2019). Parabenlerin kullanımı sadece gıda endüstrisiyle sınırlı değildir; aynı zamanda kozmetik ve ilaç sektörlerinde de geniş bir kullanım alanına sahiptir (Martins vd., 2023). Parabenlerin yaygın kullanımına rağmen, bu kimyasalların endokrin sistem üzerinde etkili olabileceği, kanser oluşumu, üreme bozuklukları ve sperm üretiminde bozukluklara yol açma olasılığına dair endişeler bulunmaktadır (Martins vd., 2023). Parabenlerin toksik etkileri, alkil zincirlerinin uzunluğuna bağlı olarak değişebilir, bu bağlamda metil parabenin, butil paraben ve izobütil parabenlere göre daha düşük toksisiteye sahip olduğu çeşitli in vitro ve hayvan testlerinde gösterilmiştir (Kizhedath vd., 2019).

Bir çalışma, insan lenfosit kültürlerine farklı paraben dozları uygulayarak CBMN, CA, kardeş kromatit değişimi ve Comet testleri gerçekleştirmiştir. Sonuçlar, yüksek doz paraben maruziyetinin (250-500 µg/mL), 24 saatlik bir süre içinde kromozomal anormallikleri artırdığını gösterirken, 100, 250 ve 500 µg/mL dozlarının 48 saatlik maruziyeti hücrelerde sitokinezin

engellenmesine ve proliferasyon indeksinde anlamlı bir azalmaya yol açtığını belirlemiştir. Ayrıca, Comet testi sadece en yüksek doz paraben maruziyetinin DNA hasarına neden olduğunu göstermiştir (Güzel Bayülken vd., 2019).

Öte yandan, metil ve butil parabenlerin sıçanlara subkutan olarak 100-200 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında uygulandığı ve in vivo etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, testislerin ve seminal veziküllerin ağırlığının azaldığı, SOD düzeylerinin ve katalaz aktivitesinin arttığı ve bu nedenle antioksidan sisteminin etkilendiği gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, bu çalışma parabenlerin sıçan erkek üreme organlarında genotoksisiteye neden olabileceği iddiasını desteklemektedir (Martins vd., 2023).

Elde edilen sonuçlar, parabenlerin genotoksik etkileri üzerine yapılan çalışmalarda antioksidan sistemi etkileyebileceğini göstermektedir. Benzer bir çalışma, 500 mM konsantrasyonda uygulanan parabenin *Allium cepa* L. soğanlarında kromozomal aberasyonların sıklığında artışa neden olduğunu ve yüksek bir genotoksik etki gösterdiğini ifade etmiştir. Ayrıca, hücre içi antioksidan/oksidan dengesi bozarak malondialdehit seviyelerini artırmış, glutatyon seviyelerini düşürmüştü ve SOD ile CAT gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinde anormalliklere yol açmıştır (Kurt vd., 2023). Benzer bir çalışmada metil veya butil parabenin (5-1000 µM) hepatokarsinoma hücre hattında (HepG2) ve yenidoğan insan dermal fibroblastlarında (HDFn) hücre canlılığını azalttığı, yüksek konsantrasyonlarda glutatyon düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (Kizhedath vd., 2019).

TBHQ (E 319) gıda, kozmetik ve ilaç endüstrilerinde yaygın olarak kullanılan bir koruyucu GKM'dir (Khezerlou vd., 2022). Ancak, yüksek dozlarda TBHQ'ya maruz kalmanın apoptozu ve karsinojeniteyi tetikleyebileceği rapor edilmiştir (Ousji vd., 2020). Özellikle uzun süre yüksek dozlarda (0.7 mg/kg) TBHQ'ya maruz kalmak bir dizi sağlık sorununa yol açabilir. Bu sorunlar arasında sitotoksik, genotoksik,

karsinogenik ve mutajenik etkiler yer almaktadır (Khezerlou vd., 2022). Ayrıca, TBHQ'nun metaboliti, lipid peroksidasyonunu artırırken P53 seviyelerini yükseltebilir ve SOD seviyelerini azaltabilir (Meng vd., 2020b). Bununla birlikte, TBHQ'nun antioksidatif ve antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu ve bazı çalışmalarda terapötik etkileri olduğu bulunmuştur. Ancak, uzun süreli kullanımı, oksidatif stresi artırabileceği ve potansiyel sağlık sorunlarına yol açabileceği için gıdalarda yalnızca yasal olarak izin verilen düzeylerde kullanılması önerilmektedir (Meng vd., 2020b; Khezerlou vd., 2022).

BHA (E 320) ve BHT (E 321) tahıllar, sakız, patates cipleri ve bitkisel yağlar gibi gıdalarda sıklıkla kullanılan koruyucu GKM'lerdir. Bu koruyucuların *Allium cepa* bitkisinin somatik hücreleri üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma, farklı konsantrasyonlara maruz bırakılan bitkilerin kök uçlarında büyüme geriliği, kök dokusunda değişiklikler ve kromozomal aberasyonların sıklığında artış tespit etmiştir. Genotoksisite açısından değerlendirildiğinde, en yüksek konsantrasyonun (2500 ppm), kontrol grubuna göre genetik olarak belirgin bir farklılık gösterdiği bulunmuştur (Pandey vd., 2021).

Kısa zincirli bir yağ asidi olan propiyonik asit (E 280) ve propiyonatlar gıdalarda koruyucu olarak eklenmektedir. *Drosophila melanogaster* hemositleri üzerindeki bazı etkilerini inceleyen güncel bir çalışma, farklı konsantrasyonlarda (0.1 ila 10 mM) propiyonik asidin genotoksik etkilerini Comet testi kullanarak değerlendirmiştir. Bulgular, 5 ve 10 mM konsantrasyonlarında belirgin genotoksik etkilerin gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Turna Demir vd., 2023). Bununla birlikte propiyonik asit ile ilgili çalışmalar sınırlıdır, potansiyel genotoksik etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

EFSA, propiyonik asit ve propiyonatların güvenliğinin değerlendirildiği 2014 yılındaki raporunda, izin verilen kullanım miktarları için herhangi bir güvenlik endişesinin olmadığını bildirmiştir (Anonymous, 2014).

Sonuç olarak, özellikle benzoatlar, nitritler, parabenler ve bazı antioksidanlar gibi koruyucu maddelerin potansiyel genotoksik etkileri konusunda endişeler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, bu maddelerin yüksek konsantrasyonlarda genetik hasara neden olabileceğini ileri sürmüştür. Bununla birlikte, koruyucu maddelerin düşük konsantrasyonlarda ve yasal olarak izin verilen sınırlar içinde kullanılmasının güvenli olduğu kabul edilmektedir. Ancak, koruyucu GKM'lerin kullanımı ve güvenliği konusunda daha fazla araştırma ve düzenlemeler gerekebilir. Gıda endüstrisinde bu tür maddelerin kontrollü ve bilinçli bir şekilde kullanılması hem gıdaların kalitesini koruma hem de tüketici sağlığını güvence altına alma açısından büyük önem taşımaktadır.

Renklendiriciler

Azo boyalar, maliyetlerinin düşük olması nedeniyle gıda endüstrisinde sıkça kullanılmalarına rağmen, alerjik reaksiyonlar, kanserojenik etkiler, genotoksisite, sitotoksisite gibi birçok sağlık sorunuyla ilişkilendirilmektedir (Kaya vd., 2021). Bu çalışmada yaygın olarak kullanılan ve son beş yılda genotoksik etkileri araştırılan, sağlık üzerine etkileri daha sıklıkla tartışılan yapay renklendiriciler ele alınmıştır.

Tartrazin (E 102), birçok içecek, cips, reçel, kozmetik ve farmasötik üründe bulunan ve yaygın olarak kullanılan, sarı bir gıda boyasıdır (Hobbs vd., 2012). Bazı çalışmalar, tartrazinin sağlık üzerinde potansiyel zararlı genotoksik etkilerine işaret ederek, uzun süreli kullanımının karsinogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Proquin vd., 2018). Bir çalışma, tartrazinin lökositlerde DNA hasarına yol açarak genotoksisiteye neden olabileceğini ortaya koymuştur (Hobbs vd., 2012). Ayrıca, tartrazin, amarant (E 123) ve eritrosin (E 127) gibi yapay renklendiricilerin, insan periferik kan hücrelerine karşı in vitro toksik potansiyele sahip olduğu ve DNA'ya doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (Gičević vd., 2020).

Tartrazin'in değerlendirilmesi sırasında EFSA, kılavuzlara uygun olmayan bir genotoksisite

çalışmasının potansiyel genotoksisite endişelerini artırması nedeniyle bu konuda endişelerini dile getirmiştir. Bu endişelerin üzerine, EFSA ilgili çalışmanın yanı sıra hayvanlar üzerinde yapılan bir in vivo genotoksisite çalışmasının da talep edilmesine karar vermiştir. Yapılan in vivo çalışmanın bulguları, tartrazin için kemik iliği mikronükleus testi ve karaciğer, mide ve kolon gibi dokuları içeren comet testi ile yapılan testlerde belirgin bir genotoksik aktivite olmadığını göstermiştir. JECFA da 2016 yılında bu verileri gözden geçirmiş ve tartrazin ile ilişkili herhangi bir genotoksisite endişesi olmadığı sonucuna varmıştır. Benzer şekilde, allura red AC (E 129) ve ponceau 4R (E 124) gibi diğer azo boyalarıyla yapılan paralel çalışmalarda da genotoksisite bulunmaması, gıda renklendiricisi olarak kullanılan azo boyalarının genotoksik olmadığına dair anlayışla uyumludur (Anonymous, 2009a).

Güncel bir çalışmada in vivo mikronükleus testinde tartrazinin genotoksisitesi değerlendirilmiş, incelenen tüm dozlar için tartrazinin genetik hasara veya mikronükleasyon oluşumuna neden olmadığı sonucuna varılmıştır (Akhal'tseva vd., 2022). Benzer şekilde bir in vitro çalışmada, kısa süreli tartrazin maruziyetinin genotoksik etkisi olmadığı bildirilmiştir (Nasri vd., 2021). Bununla birlikte, bazı güncel çalışmalar tartrazinin DNA hasarına neden olabileceğini öne sürmektedir (Floriano vd., 2018; El-Desoky vd., 2020; Vega-Cabanillas vd., 2021; Dos Santos vd., 2022). Tartrazinin genotoksik ve mutajenik etkilerini değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (Dos Santos vd., 2022).

Allura red ve sunset yellow gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan yapay renklendiricilerdir (Khayyat vd., 2018). Bir çalışmada allura red ve sunset yellow'un beyaz kan hücreleri üzerindeki genotoksik etkileri incelenmiş ve sunset yellow'un genotoksik potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmüştür. Ancak allura red'in genotoksik etkilere sahip olmadığı bildirilmiştir (Khayyat vd., 2018). Benzer şekilde, bir diğer çalışmada sunset yellow'un insan lenfositlerinde genotoksik etkisi olduğu rapor edilmiştir (Haveric vd., 2018). Sunset yellow'un genotoksisitesi canlı mikronükleus testinde incelenmiş ve en yüksek

dozda kullanıldığında, mikronükleasyonlu polikromato-filik eritrositlerin sıklığında anlamlı bir artışın olduğu tespit edilmiştir. Bu etkinin dozla birlikte arttığı gözlenmiştir (Akhal'tseva vd., 2022).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışma ise, allura red'e önerilen maksimum dozda maruz kalmanın genotoksik etkilere neden olmadığını göstermiştir (Honma, 2015). Ayrıca, yapılan çalışmalar doğal bir renklendirici olan kurkuminin genotoksik olmadığını göstermiştir (Haveric vd., 2018; Phipps vd., 2023).

Titanyum dioksit TiO₂ (E 171) gıda, kozmetik ve ilaçlarda yaygın olarak kullanılan bir renklendiricidir (Rolo vd., 2022). Ancak, son çalışmalar, bu maddenin ağız yoluyla alınmasının potansiyel sağlık sorunlarına yol açabileceğini göstermektedir (Bellani vd., 2020). Hayvan çalışmaları, TiO₂ maruziyetinin belirli bakteri türlerindeki popülasyon değişikliklerine yol açarak, bağırsak işlev bozukluklarına neden olabileceğini göstermiştir (Rinninella vd., 2021). Ayrıca, TiO₂'nin kolon tümörlerinin büyümesini teşvik edebileceği ve hücrel DNA'da oksidatif hasara neden olabileceği bulunmuştur (Bischoff vd., 2022; Maddah vd., 2023). TiO₂'nin DNA üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar, kolorektal kanserle ilişkili gen ifadesinde değişikliklere işaret etmektedir (Rencüzoğulları vd., 2001; Dorier vd., 2017; Proquin vd., 2017). Bu nedenle, TiO₂'nin oksidatif stres ve DNA hasarı oluşturma potansiyeli, gıda ürünlerindeki kullanımıyla ilgili endişeleri artırmıştır (Proquin vd., 2017; Fadoju vd., 2019; Chen vd., 2022).

İnsan Caco-2 ve HCT116 hücre hatları kullanılarak yapılan bir in vitro çalışma, TiO₂'ye maruziyetin ROS oluşumu ve DNA hasarı üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Çalışma, TiO₂'nin ROS oluşumunu uyardığını ve hücrel bir sistemde genotoksik potansiyele sahip olduğunu göstermiştir (Proquin vd., 2017). Bununla birlikte, 2016 yılında yayınlanan bir raporla TiO₂'nin genotoksik etkileri değerlendirilmiş ve herhangi bir endişe bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Bu panel değerlendirmesi, kapsamlı bir çalışmanın

olmaması nedeniyle sonuçsuz kalmıştır. Sonuç olarak, TiO₂ için herhangi bir ADI belirlenememiştir (Anonymous, 2016b). TiO₂ ile ilgili olarak EFSA'nın son güvenlik değerlendirmesinde, TiO₂ partiküllerinin gastrointestinal sistemde düşük bir emilim oranına sahip olmalarına rağmen vücutta birikebileceği sonucuna varmıştır. Üreme ve gelişimsel toksisite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiş olsa da TiO₂ nanopartiküllerinin kullanımı ile ilişkili potansiyel immünotoksisite, inflamasyon ve potansiyel nörotoksisite gibi olumsuz etkiler rapor edilmiştir. Genotoksisite ile ilgili endişeler ve belirsizlikler göz önüne alındığında, uzman paneli TiO₂'nin güvenli bir GKM olarak kabul edilemeyeceği sonucuna varmıştır. Türkiye'de 13.10.2023 tarihinde yayınlanan 32338 sayılı resmî gazeteyle TiO₂ kullanımı yasaklanmış ve 1 Nisan 2024 tarihinden itibaren bu katkı maddesiyle gıda üretilmeyeceği belirtilmiştir (Anonymous, 2023).

TiO₂'nin mutajenik ve kanserojenik potansiyelini değerlendiren yeni bir inceleme, mevcut kanıtların TiO₂'nin doğrudan bir DNA hasarı mekanizmasına neden olmadığını gösterdiğini ileri sürmüştür (Kirkland vd., 2022). Ancak *Allium cepa* üzerinde yapılan bir çalışma, doza bağlı genotoksisite bildirmiştir (Bellani vd., 2020). Ayrıca birçok çalışmada, TiO₂ nanopartiküllerinin insanlar üzerinde genotoksik etkileri olduğu rapor edilmiştir (Shi vd., 2022). Son zamanlarda yapılan bir sistemik inceleme, TiO₂'nin potansiyel olumsuz etkilerini içeren bir dizi etkiyi bildirmiştir. Bu etkiler arasında kolorektal kanser, karaciğer hasarı, üreme toksisitesi, kardiyak ve renal hasar, hematolojik etkiler yer almaktadır (Rolo vd., 2022).

Karmozin (E 122) yaygın olarak kullanılan bir yapay renklendiricidir. Ancak, bu renklendiricinin genotoksik etkisi hala tartışmalıdır. *Allium cepa* bitkisi kullanılarak yapılan bir çalışmada, bu renklendiricinin genotoksik etkileri farklı dozlar ve 24-48 saat maruziyet süreleriyle değerlendirilmiştir. Bulgular, karmozinin mitotik indeksi önemli ölçüde azalttığını ve özellikle yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli maruziyetlerde çeşitli kromozomal anormalliklere

yol açtığını göstermektedir. Bir çalışmada, karmozinin genotoksik aktivite taşıdığını ve potansiyel risklerin en aza indirilmesi için sıkı denetim altında ve sınırlı miktarlarda kullanılması gerektiği önerilmiştir (Khan vd., 2020).

Azorubin/karmozin (E 122) adlı renklendirici madde için gerçekleştirilen bir yeniden değerlendirme raporu, bu gıda renklendiricisinin güvenliğini değerlendirmiştir. Önceden belirlenen 0-4 mg/kg vücut ağırlığı/gün ADI değerinin hala geçerli olduğu sonucuna varılmıştır. Panel ayrıca azorubin/karmozin'in genotoksisitesi açısından herhangi bir endişeye neden olmadığı sonucuna ulaşmıştır. Bununla birlikte, rapor edilen maksimum kullanım düzeylerinde, azorubin/karmozin'in tahmini alımının ADI'nın altında olduğu belirlenmiştir. Ancak, özellikle 1 ila 10 yaş arasındaki çocuklarda, özellikle 95. persentilde, üst düzey maruziyetin ADI'dan biraz daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Anonymous, 2009b).

Brilliant blue FCF (parlak mavi) (E 133), çeşitli gıda ürünlerinde yaygın olarak kullanılan bir mavi renkli gıda boyasıdır. Bir çalışmada, sunset yellow ve brilliant blue'un *Allium cepa* kök meristem hücrelerinde genotoksik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Koç vd., 2018). Panel, brilliant blue FCF için ADI değerini günlük vücut ağırlığı başına 10 mg'den günlük vücut ağırlığı başına 6 mg'ye yenileme kararı almıştır. Brilliant blue FCF'nin bildirilen maksimum kullanım miktarları, günde 6 mg/kg yeni ADI'ya dayanan rafine alım tahminlerinden daha düşüktür. Panel, yaptığı değerlendirmede, ikinci seviyedeki alım tahminlerini, yetişkinler için biraz daha yüksek olmakla birlikte hem yetişkinler hem de çocuklar için genel olarak ADI'nın altında, ancak çocuklar için ADI'nın üst sınırının (95. persentil) üzerinde bulmuştur (Anonymous, 2010).

GIDA KATKI MADDELERİNİN SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİ DEĞERLENDİRMENİN KARMAŞIKLIĞI
GKM ile ilgili çalışmalarda genellikle hayvan modelleri kullanılmakta ve sağlıklı hayvanlara belirli bir süre ve kontrollü bir diyetle sınırlı sayıda GKM verilmektedir. Bununla birlikte, insanların

günlük yaşamlarında farklı GKM'ye çok daha fazla maruz kalabilmeleri söz konusudur (Miller, 1985; de Moura e Dias vd., 2021). Dolayısıyla, farklı GKM karışımlarının birleşik etkilerini inceleyen çalışmaların değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu tür çalışmalar, GKM'lerin karma etkilerini anlamamıza ve daha güvenli bir şekilde kullanmamıza yardımcı olabilir. Bununla birlikte, GKM'lerin güvenlik değerlendirilmesinde, her bir madde için ayrı ayrı değerlendirme yapılmakta ve maruz kalınan miktarlar göz önünde bulundurulmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, benzoik asit, potasyum sorbat, klorofil, tartrazin gibi GKM'ler uzun bir süre boyunca oral yoldan sıçanlara belirlenen günlük kabul edilebilir seviyenin 10 katına eşdeğer dozlarda verilmiştir. Kan, karaciğer ve böbrek örnekleri toplanarak hematolojik, biyokimyasal, histopatolojik ve genotoksik değişiklikler değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları, klorofil ve tartrazin ile tedavi edilen sıçanlarda lökosit sayısında ve lenfosit yüzdesinde önemli azalmalar olduğunu ifade etmiştir. Tüm tedavi gruplarında ise 60 gün sonra trombosit sayısında önemli artışlar gözlenmiştir. Ayrıca, bütillenmiş hidrosianisol dışındaki tüm tedavi gruplarında transaminaz enzimleri (ALT, AST), alkalın fosfataz (ALP) ve kreatinin serum seviyelerinde anlamlı bir yükselme olduğu tespit edilmiştir. Ancak, 60 günlük sürenin sonunda idrar örneklerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın sonuçları ayrıca DNA hasarının varlığını ortaya koymuş ve karaciğer ve böbreklerin histopatolojik değerlendirmeleri yıkıcı ve dejeneratif değişikliklerin var olduğunu belirtmiştir. Bu bulgular, test edilen GKM'lerin genotoksikite ve hepato-nefropatiye neden olma potansiyeline sahip olabileceğini ve insan sağlığı için önemli riskler oluşturabileceğini göstermektedir (Abo-EL-Sooud vd., 2018). Bir başka çalışmada, sıçanlarda uzun süreli düşük dozlarda birçok GKM'ye maruz kalmanın genotoksik ve sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla, sıçanlara 18 ay boyunca metomil, triadimefon, dimetoat, glifosat, karbaril, metil parathion, aspartam, sodyum benzoat, EDTA, etilparaben, bütılparaben, bisfenol a ve akasya sakızı karışımı verilmiştir. Genotoksik etkiler sadece dişilerde gözlenmişken,

birçok farklı dokuda dejeneratif değişiklikler rapor edilmiştir (Tsatsakis vd., 2019).

EFSA raporları, değerlendirilen GKM'lerin önerilen dozlarda tüketildiğinde genotoksik etki göstermediğini belirtmektedir. Bununla birlikte, bazı GKM'lere veya toksik bileşenlerine maruz kalan nüfusun ADI değerini aştığına dair raporlar bulunmaktadır. Özellikle, gıda boyaları ile ilgili olarak, çocuklar arasında önerilen düzeylerin üzerinde tüketim gözlemlenmiştir (Kraemer vd., 2022). Ek olarak, GKM'ler için ADI seviyeleri belirlenmiş olmasına rağmen, gıda ürünlerinde bulunan katkı maddelerinin spesifik miktarları gıda etiketlerinde belirtilmemekte, bu da bireylerin bu katkı maddelerine gerçek maruziyetini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca bazı GKM'lerin birlikte tüketimi genotoksik etkilerini değiştirebilmektedir.

GKM'lerin sağlık üzerindeki olumsuz etkileri sadece genotoksik özelliklerle sınırlı değildir. Bu bileşiklerin güvenli kullanımını sağlamak için, toksikolojik analizleri genellikle hedef organlarda doğrudan toksisiteye ek olarak genotoksik etkileri de içerecek şekilde karaciğer, böbrek gibi organlara odaklanmaktadır. Ancak, bağışıklık sistemi hücreleri üzerindeki potansiyel etkilerine yönelik çalışmalar çok daha az yapılmıştır. Artan kanıtlar, GKM'lerin metabolik düzensizliklere önemli katkıda bulunabileceğini göstermektedir. GKM'lerin obezite ve metabolik sendrom riskini artırma potansiyeli göz önüne alındığında, GKM'lerin kullanımının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve hatta yeniden değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Neto vd., 2017).

SONUÇ

Elde edilen verilere göre bazı GKM'lerin genotoksik etkileri konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Önerilen dozlarda kullanıldıklarında genotoksik etkilere neden olmayacakları kabul edilse de bazı GKM'lerin tüketimi önerilen günlük alım miktarını aşabileceği ve vücutta birikime neden olabileceği gösterilmiştir. Bu birikimin DNA üzerinde toksik etkilere yol açabileceği ve dolayısıyla sağlık açısından olumsuz sonuçlara neden olabileceği belirtilmiştir. GKM'lerin olumsuz etkilerini

belirlemek için hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların çeşitli eksiklikleri vardır. Çalışmalarda farklı yöntem ve dozların kullanılması, çalışmaların bir arada değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. İnsanlarda GKM'lerin alım düzeyinin belirlenmesi ve aşırı tüketiminin sağlık üzerindeki etkilerinin belirlenmesi de zorluklar içermektedir. Bu nedenle, daha fazla araştırma yapılması ve kesin mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir. Bununla birlikte, özellikle hastalar, yaşlılar, çocuklar, alerjisi olanlar ve hamileler gibi özel durumu olan bireyler için GKM'lerin potansiyel sağlık etkilerinin değerlendirilmesinde daha büyük bir hassasiyet gösterilmelidir.

GKM'lerin kullanımı temel ilkelere dayandırılmalıdır. Üreticiler, GKM'lerin önerilen miktarlarda kullanımı konusunda bilinçli olmalı ve tüketicileri bu konuda bilgilendirmelidir. Etiket talimatlarına uyulması ve işlenmiş gıdaların diyetle tüketimi konusunda dikkatli olunması önemlidir. Bu şekilde, GKM'lerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri azaltılabilir.

Sonuç olarak, GKM'lerin genotoksik etkileri ve sağlık üzerindeki etkileri konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. GKM'lerin tüketim miktarının kontrol altında tutulması ve bilinçli tüketimleri önemlidir. GKM'lerin kullanımıyla ilgili temel ilkelere uyulması, insan sağlığını korumak açısından önemlidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

YAZAR KATKILARI

Ece ÇELİK ATALAY: Kavramsallaştırma, metodoloji, kaynaklar, veri küratörlüğü, yazı-orijinal taslak hazırlama, yazı-inceleme ve düzenleme, görselleştirme. Adviye Gülçin SAĞDIÇOĞLU CELEP: Yönetim, denetim, kavramsallaştırma, metodoloji, yazım-inceleme ve düzenleme. Tüm yazarlar makalenin yayınlanan versiyonunu okumuş ve kabul etmiştir.

TEŞEKKÜR

Ece ÇELİK ATALAY'a 100/2000 özel burs programı kapsamında burs sağlayan

Yükseköğretim Kurulu'na (YÖK) teşekkür ederiz. Ece ÇELİK ATALAY BİDEB/2211-A doktora burs programı kapsamında Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından sağlanan mali desteğe teşekkür eder. Ayrıca Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

Abo-EL-Sooud, K., Hashem, M. M., Badr, Y. A., Eleiwa, M. M., Gab-Allaha, A. Q., Abd-Elhakim, Y. M., Bahy-EL-Dien, A. (2018). Assessment of hepato-renal damage and genotoxicity induced by long-term exposure to five permitted food additives in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 25: 26341-26350, doi:10.1007/s11356-018-2665-z.

Abu-Elfotuh, K., Abdel-Sattar, S. A., Abbas, A. N., Mahran, Y. F., Alshanwani, A. R., Hamdan, A. M. E., Atwa, A. M., . . . El-Din, M. N. (2022). The protective effect of thymoquinone or/and thymol against monosodium glutamate-induced attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-like behavior in rats: Modulation of Nrf2/HO-1, TLR4/NF- κ B/NLRP3/caspase-1 and Wnt/ β -Catenin signaling pathways in rat model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 155: 113799, doi:10.1016/j.biopha.2022.113799.

Ahmad, S. Y., Friel, J., Mackay, D. (2020). The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial. *Nutrients*, 12(11): 3408, doi:10.3390/nu12113408.

Akhal'tseva, L., Yurchenko, V., Yurtseva, N., Konyashkina, M. (2022). Evaluation of the genotoxicity of the food dye tartrazine in a micronucleus test in vivo. *Hygiene and Sanitation*. 2022; 101 (7): 798–801. *Hygiene and Sanitation*, 10: 0016-9900, doi:10.47470/0016-9900-2022-101-7-798-801.

Algarni, A. A. (2021). In vitro effects of Sunset Yellow on Chromosomal Damage and Sister Chromatid Exchanges in Human Peripheral Lymphocytes. *Annual Research & Review in Biology*,

- 36(12): 88-94, doi:10.9734/arrb/2021/v36i1230466.
- Ali, M. Y., Hassan, G. M., Hassan, A. M. S., Mohamed, Z. A., Ramadan, M. F. (2020). In vivo genotoxicity assessment of sunset yellow and sodium benzoate in female rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 43(5): 504-513, doi:10.1080/01480545.2018.1510416.
- Anonymous (2023). Türk gıda kodeksi. Gıda katkı maddeleri yönetmeliği (2023). Tarım ve Orman Bakanlığı. 13 Ekim 2023 tarih ve 32338 sayılı. *Resmî Gazete, Ankara*.
- Anonymous. (2009a). Scientific Opinion on the re-evaluation Tartrazine (E 102). *EFSA Journal*, 7(11): 1331, doi:10.2903/j.efsa.2009.1331.
- Anonymous. (2009b). Scientific Opinion on the re-evaluation of Azorubine/Carmoisine (E 122) as a food additive. *EFSA Journal*, 7(11): 1332, doi:10.2903/j.efsa.2015.4072.
- Anonymous. (2010). Scientific Opinion on the re-evaluation of Brilliant Blue FCF (E 133) as a food additive. *EFSA Journal*, 8(11): 1853, doi:10.2903/j.efsa.2010.1853.
- Anonymous. (2013). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal*, 11(12): 3496, doi:10.2903/j.efsa.2013.3496.
- Anonymous. (2014). Scientific Opinion on the re-evaluation of propionic acid (E 280), sodium propionate (E 281), calcium propionate (E 282) and potassium propionate (E 283) as food additives. *EFSA Journal*, 12(7): 3779, doi:10.2903/j.efsa.2014.3779.
- Anonymous. (2016a). Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives. *EFSA Journal*, 14(3): 4433, doi:10.2903/j.efsa.2016.4433.
- Anonymous. (2016b). Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA Journal*, 14(9): e04545, doi:10.2903/j.efsa.2016.4545.
- Anonymous. (2017). Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. *EFSA Journal*, 15(7): e04910, doi:10.2903/j.efsa.2017.4910.
- Anonymous. (2020). Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics and Gynecology*, 136(4): e48-e69, doi:10.1097/aog.0000000000004084.
- Avuloglu-Yilmaz, E., Yuzbasioglu, D., Unal, F. (2020). In vitro genotoxicity assessment of monopotassium glutamate and magnesium diglutamate. *Toxicology in Vitro*, 65: 104780, doi:10.1016/j.tiv.2020.104780.
- Bajpayee, M., Kumar, A., Dhawan, A. (2019). The comet assay: assessment of in vitro and in vivo DNA damage. *Genotoxicity Assessment: Methods and Protocols*: 237-257, doi:10.1007/978-1-4939-9646-9_12.
- Banerjee, A., Mukherjee, S., Maji, B. K. (2021). Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: An overview. *Toxicology Reports*, 8: 938-961, doi:10.1016/j.toxrep.2021.04.009.
- Bellani, L., Muccifora, S., Barbieri, F., Tassi, E., Ruffini Castiglione, M., Giorgetti, L. (2020). Genotoxicity of the food additive E171, titanium dioxide, in the plants *Lens culinaris* L. and *Allium cepa* L. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 849: 503142, doi:10.1016/j.mrgentox.2020.503142.
- Bischoff, N. S., Proquin, H., Jetten, M. J., Schrooders, Y., Jonkhout, M. C., Briedé, J. J., van Breda, S. G., Jenne, D. G. J., Medina-Reyes, E. I., Delgado-Buenrostro, N. L., Chirino, Y. I., van Loveren, H., Delgado-Buenrostro, N. L. (2022). The effects of the food additive Titanium dioxide (E171) on tumor formation and gene expression in the colon of a transgenic mouse model for colorectal cancer. *Nanomaterials*, 12(8): 1256, doi:10.3390/nano12081256.
- Borghoff, S. J., Cohen, S. S., Jiang, X., Lea, I. A., Klaren, W. D., Chappell, G. A., Britt, J. K., . . . Wikoff, D. S. (2022). Updated systematic

- assessment of human, animal and mechanistic evidence demonstrates lack of human carcinogenicity with consumption of aspartame. *Food and Chemical Toxicology*, 113549, doi:10.1016/j.fct.2022.113549.
- Bridge-Comer, P. E., Vickers, M. H., Morton-Jones, J., Spada, A., Rong, J., Reynolds, C. M. (2022). Maternal intake of fructose or artificial sweetener during pregnancy and lactation has persistent effects on metabolic and reproductive health of dams post-weaning. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 13(5): 642-649, doi:10.1017/s2040174422000022.
- Canedo, A., de Jesus, L. W. O., Bailão, E. F. L. C., Rocha, T. L. (2021). Micronucleus test and nuclear abnormality assay in zebrafish (*Danio rerio*): Past, present, and future trends. *Environmental Pollution*, 290: 118019, doi:10.1016/j.envpol.2021.118019.
- Chakraborty, S. P. (2019). Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 29(6): 389-396, doi:10.1080/15376516.2018.1528649.
- Chappell, G. A., Heintz, M. M., Borghoff, S. J., Doepker, C. L., Wikoff, D. S. (2021). Lack of potential carcinogenicity for steviol glycosides - Systematic evaluation and integration of mechanistic data into the totality of evidence. *Food and Chemical Toxicology*, 150: 112045, doi:10.1016/j.fct.2021.112045.
- Chatterjee, T., Ghosh, S. K., Paik, S., Chakravarty, A., Basak, A. K. (2021). Benzoic acid treated *Drosophila melanogaster*: the genetic disruption of larval brain stem cells and non-neural cells during metamorphosis. *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 13: 215-223, doi:10.1007/s13530-021-00082-w.
- Chazelas, E., Pierre, F., Druesne-Pecollo, N., Esseddik, Y., Szabo de Edelenyi, F., Agaesse, C., De Sa, A., . . . Touvier, M. (2022). Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort. *International Journal of Epidemiology*, 51(4): 1106-1119, doi:10.1093/ije/dyac046.
- Chen, Z., Shi, J., Zhang, Y., Han, S., Zhang, J., Jia, G. (2022). DNA Oxidative Damage as a Sensitive Genetic Endpoint to Detect the Genotoxicity Induced by Titanium Dioxide Nanoparticles. *Nanomaterials*, 12(15): 2616, doi:10.3390/nano12152616.
- Cordelli, E., Bignami, M., Pacchierotti, F. (2021). Comet assay: a versatile but complex tool in genotoxicity testing. *Toxicology Research (Camb)*, 10(1): 68-78, doi:10.1093/toxres/taaa093.
- Czarnecka, K., Pilarz, A., Rogut, A., Maj, P., Szymańska, J., Olejnik, Ł., Szymański, P. (2021). Aspartame-True or False? Narrative Review of Safety Analysis of General Use in Products. *Nutrients*, 13(6), doi:10.3390/nu13061957.
- Çadirci, K., Özdemir Tozlu, Ö., Türkez, H., Mardinoğlu, A. (2020). The in vitro cytotoxic, genotoxic, and oxidative damage potentials of the oral artificial sweetener aspartame on cultured human blood cells. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(2): 448-454, doi:10.3906/sag-2001-113.
- de Moura e Dias, M., Dos Reis, S. A., da Conceição, L. L., Sediya, C. M. N. d. O., Pereira, S. S., de Oliveira, L. L., Gouveia Peluzio, M. d. C., . . . Milagro, F. I. (2021). Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(32): 1-14, doi:10.1186/s13098-021-00647-2.
- Debras, C., Chazelas, E., Srour, B., Druesne-Pecollo, N., Esseddik, Y., Szabo de Edelenyi, F., Agaesse, C., . . . Touvier, M. (2022). Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. *PLoS Medicine*, 19(3): e1003950, doi:10.1371/journal.pmed.1003950.
- Dorier, M., Béal, D., Marie-Desvergne, C., Dubosson, M., Barreau, F., Houdeau, E., Herlin-Boime, N., . . . Carriere, M. (2017). Continuous in vitro exposure of intestinal epithelial cells to E171 food additive causes oxidative stress, inducing oxidation of DNA bases but no endoplasmic reticulum stress. *Nanotoxicology*, 11(6): 751-761, doi:10.1080/17435390.2017.1349203.
- Dos Santos, J. R., de Sousa Soares, L., Soares, B. M., de Gomes Farias, M., de Oliveira, V. A., de Sousa, N. A. B., Negreiros, H. A., . . . de Castro,

- E. S. J. M. (2022). Cytotoxic and mutagenic effects of the food additive tartrazine on eukaryotic cells. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 23(1): 95, doi:10.1186/s40360-022-00638-7.
- Du, X., Gao, S., Hong, L., Zheng, X., Zhou, Q., Wu, J. (2019). Genotoxicity evaluation of titanium dioxide nanoparticles using the mouse lymphoma assay and the Ames test. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 838: 22-27, doi:10.1016/j.mrgentox.2018.11.015.
- Dusinska, M., Mariussen, E., Rundén-Pran, E., Hudecova, A. M., Elje, E., Kazimirova, A., El Yamani, N., Dommershausen, N., Tharmann, J., Fieblinger, D., Herzberg, F., Luch, A., Fieblinger, D. (2019). In vitro approaches for assessing the genotoxicity of nanomaterials. *Nanotoxicity: Methods and Protocols*, 1894: 83-122, doi:10.1007/978-1-4939-8916-4_6.
- El-Alfy, N. Z., Alqosaibi, A. I., Mahmoud, M. F., Emam, A. A. (2020). Role of propolis against monosodium glutamate genotoxicity by chromosomal aberration, micronucleus test and comet assay in males. *Der Pharmacia Lettre*, 12: 13-22,
- El-Desoky, G. E., Wabaidur, S. M., AlOthman, Z. A., & Habila, M. A. (2020). Regulatory Role of Nano-Curcumin against Tartrazine-Induced Oxidative Stress, Apoptosis-Related Genes Expression, and Genotoxicity in Rats. *Molecules*, 25(24), doi:10.3390/molecules25245801.
- El-Hefny, I. M., Al Senosy, N. K., Hozayen, W. G., Ahmed, A. E., Diab, A. Basal, W. T. (2020). Evaluation of the Cytotoxicity and Apoptotic Induction in Human Liver Cell Lines Exposed to Three Food Additives. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, 11(3): 193-201, doi:10.2174/2212798411666200217124630.
- Fadoju, O., Ogunsuyi, O., Akanni, O., Alabi, O., Alimba, C., Adaramoye, O., Cambier, S., Eswara, S., Gutleb, A. C., Bakare, A. (2019). Evaluation of cytogenotoxicity and oxidative stress parameters in male Swiss mice co-exposed to titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 70: 103204, doi:10.1016/j.etap.2019.103204.
- Ferreira, P. M. P., Sousa, I. J. O., Machado, K. N., da Silva Neto, L. A., de Freitas, M. M., Dos Santos, I. L., do Nascimento Rodrigues, D. C., de Sousa, R, W. R., dos Reis, A.C., Do Nascimento, M. L.L.B., de Menezes, A-A. P. M., do Nascimento, A.M., de Oliveira Ferreira, J.R., Peron, A.P., de Castro, E. S. J. M. (2022). Antimitotic and toxicogenetic action of Stevia urticifolia aerial parts on proliferating vegetal and mammalian cells: in vitro and in vivo traditional and replacement methods. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 85(18): 750-766, doi:10.1080/15287394.2022.2081640.
- Floriano, J. M., da Rosa, E., do Amaral, Q. D. F., Zuravski, L., Chaves, P. E. E., Machado, M. M., de Oliveira, L. F. S. (2018). Is tartrazine really safe? In silico and ex vivo toxicological studies in human leukocytes: a question of dose. *Toxicology Research (Camb)*, 7(6): 1128-1134, doi:10.1039/c8tx00034d.
- Franzke, B., Schwingshackl, L., Wagner, K.-H. (2020). Chromosomal damage measured by the cytokinesis block micronucleus cytome assay in diabetes and obesity-A systematic review and meta-analysis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 786: 108343, doi:10.1016/j.mrrev.2020.108343.
- García-García, R. Searle, S. S. (2016). Preservatives: Food Use. In B. Caballero, P. M. Finglas, F. Toldrá (eds.), *Encyclopedia of Food and Health*. Academic Press, Oxford, pp. 505-509.
- Gičević, A., Hindija, L., Karačić, A. (2020). *Toxicity of azo dyes in pharmaceutical industry*. Paper presented at the CMBEBIH 2019: Proceedings of the International Conference on Medical and Biological Engineering, 16–18 May 2019, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina, 581-587 p.
- Güzel Bayülken, D., Ayaz Tüylü, B., Sinan, H., Sivas, H. (2019). Investigation of genotoxic effects of paraben in cultured human lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, 42(4): 349-356, doi:10.1080/01480545.2017.1414834.
- Haighton, L., Roberts, A., Walters, B., Lynch, B. (2019). Systematic review and evaluation of aspartame carcinogenicity bioassays using quality

- criteria. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 103: 332-344, doi:10.1016/j.yrtph.2018.01.009.
- Hamza, R. Z., Al-Eisa, R. A., Mehana, A. E., El-Shenawy, N. S. (2019). Effect of l-carnitine on aspartame-induced oxidative stress, histopathological changes, and genotoxicity in liver of male rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 30(2): 219-232, doi:10.1515/jbcpp-2018-0064.
- Hargan, A. A., Daghestani, M. H., Harrath, A. H. (2021). Alterations in APC, BECN1, and TP53 gene expression levels in colon cancer cells caused by monosodium glutamate. *Brazilian Journal of Biology*, 83: e246970, doi:10.1590/1519-6984.246970.
- Haverić, A., Haverić, S., Hadžić, M., Lojo-Kadrić, N., Ibrulj, S. (2018). Genotoxicity and cytotoxicity analysis of curcumin and sunset yellow in human lymphocyte culture. *Cellular and Molecular Biology*, 64(3): 87-91, doi:10.14715/cmb/2018.64.3.14.
- Hobbs, C. A., Swartz, C., Maronpot, R., Davis, J., Recio, L., Hayashi, S.-m. (2012). Evaluation of the genotoxicity of the food additive, gum ghatti. *Food and chemical toxicology*, 50(3-4): 854-860, doi:10.1016/j.fct.2011.11.021.
- Honma, M. (2015). Evaluation of the in vivo genotoxicity of Allura Red AC (Food Red No. 40). *Food and Chemical Toxicology*, 84: 270-275, doi:10.1016/j.fct.2015.09.007.
- Hozayen, W., AlSenosy, N., Basal, W., Ahmed, A., Diab, A. (2020). Evaluation of genotoxicity of three food preservatives in drosophila melanogaster using smart and comet assays. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 10(1): 38-41, doi:10.15414/jmbfs.2020.10.1.38-41.
- Jain, S. (2023). Application of Inorganic Anion Sensitive Indicator Electrodes for the Analysis of Food Additives and Preservatives in Food Products. *Research Review International Journal of Multidisciplinary*, 8(5): 22-35, doi:10.31305/rrijm.2023.v08.n05.004.
- Jarmakiewicz-Czaja, S., Piątek, D., Filip, R. (2022). The impact of selected food additives on the gastrointestinal tract in the example of nonspecific inflammatory bowel diseases. *Archives of Medical Science*, 18(5): 1286-1296, doi:10.5114/aoms/125001.
- Javanmardi, F., Rahmani, J., Ghiasi, F., Hashemi Gahruie, H., Mousavi Khaneghah, A. (2019). The Association between the Preservative Agents in Foods and the Risk of Breast Cancer. *Nutrition and Cancer*, 71(8): 1229-1240, doi:10.1080/01635581.2019.1608266.
- Jiang, N., Naz, S., Ma, Y., Ullah, Q., Khan, M. Z., Wang, J., Lu, X., Luosang, D.-Z., Tabassum, S., Chatha, A.M.M., Chatha, A. M. M. (2023). An Overview of Comet Assay Application for Detecting DNA Damage in Aquatic Animals. *Agriculture*, 13(3): 623, doi:10.3390/agriculture13030623.
- Kaya, S. I., Cetinkaya, A., Ozkan, S. A. (2021). Latest advances on the nanomaterials-based electrochemical analysis of azo toxic dyes Sunset Yellow and Tartrazine in food samples. *Food and Chemical Toxicology*, 156: 112524, doi:10.1016/j.fct.2021.112524.
- Kayode, O. T., Rotimi, D. E., Kayode, A. A. A., Olaolu, T. D., Adeyemi, O. S. (2020). Monosodium Glutamate (MSG)-Induced Male Reproductive Dysfunction: A Mini Review. *Toxics*, 8(1), doi:10.3390/toxics8010007.
- Khan, I. S., Ali, M. N., Hamid, R. Ganie, S. A. (2020). Genotoxic effect of two commonly used food dyes metanil yellow and carmoisine using *Allium cepa* L. as indicator. *Toxicology Reports*, 7: 370-375, doi:10.1016/j.toxrep.2020.02.009.
- Khayat, L. I., Essawy, A. E., Sorour, J. M., Soffar, A. (2018). Sunset Yellow and Allura Red modulate Bcl2 and COX2 expression levels and confer oxidative stress-mediated renal and hepatic toxicity in male rats. *PeerJ*, 6: e5689, doi:10.7717/peerj.5689.
- Khezerlou, A., Akhlaghi, A. P., Alizadeh, A. M., Dehghan, P., Maleki, P. (2022). Alarming impact of the excessive use of tert-butylhydroquinone in food products: A narrative review. *Toxicology Reports*, 9: 1066-1075, doi:10.1016/j.toxrep.2022.04.027.

- Kirkland, D., Aardema, M. J., Battersby, R. V., Beever, C., Burnett, K., Burzlaff, A., Czich, A., Donner, E. M., Fowler, P., Johnston, H. J., Krug, H.F., Pfuhrer, S., Stankowski, L. F., Jr. (2022). A weight of evidence review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO₂). *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 136: 105263, doi:10.1016/j.yrtph.2022.105263.
- Kizhedath, A., Wilkinson, S., Glassey, J. (2019). Assessment of hepatotoxicity and dermal toxicity of butyl paraben and methyl paraben using HepG2 and HDFn in vitro models. *Toxicology in Vitro*, 55: 108-115, doi:10.1016/j.tiv.2018.12.007.
- Ko, J., Jang, S., Kwon, W., Kim, S. Y., Jang, S., Kim, E., Ji, Y. R., Park, S., Kim, M-I., Choi, S-K., Cho, D-H., Lee, H-S., Lim, Su-Geun, Ryoo, Z. Y. (2022). Protective Effect of GIP against Monosodium Glutamate-Induced Ferroptosis in Mouse Hippocampal HT-22 Cells through the MAPK Signaling Pathway. *Antioxidants (Basel)*, 11(2): 189, doi:10.3390/antiox11020189.
- Koç, K., Pandir, D. (2018). All aspect of toxic effect of brilliant blue and sunset yellow in Allium cepa roots. *Cytotechnology*, 70(1): 449-463, doi:10.1007/s10616-017-0161-9.
- Kramer, N. I., Hoffmans, Y., Wu, S., Thiel, A., Thatcher, N., Allen, T. E., Levorato, S., Traussnig, H., Schulte, S., Boobis, A., Rietjens, I. M. C. M. (2019). Characterizing the coverage of critical effects relevant in the safety evaluation of food additives by AOPs. *Archives of Toxicology*, 93: 2115-2125, doi:10.1007/s00204-019-02501-x.
- Kraemer, M., Fernandes, A. C., Chaddad, M. C. C., Uggioni, P. L., Rodrigues, V. M., Bernardo, G. L., Proença, R. (2022). Food additives in childhood: a review on consumption and health consequences. *Revista de Saúde Pública*, 56: 32, doi:10.11606/s1518-8787.2022056004060.
- Kumar, N., Singh, A., Sharma, D. K. Kishore, K. (2019). Toxicity of Food Additives. In *Food Safety and Human Health*. Academic Press, pp. 67-98.
- Kurt, D., Yalçın, E., Çavuşoğlu, K. (2023). GC-MS and HPLC supported phytochemical analysis of watercress and the protective role against paraben toxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(3): 6033-6046, doi:10.1007/s11356-022-22380-7.
- Laudisi, F., Stolfi, C., Monteleone, G. (2019). Impact of food additives on gut homeostasis. *Nutrients*, 11(10): 2334, doi:10.3390/nu11102334.
- Le Thanh-Blicharz, J., Lewandowicz, J. (2023). The Role of Food Additives. In *In Chemical and Functional Properties of Food Components*. 4 ed., CRC Press, pp. 401-418.
- Lea, I. A., Chappell, G. A., Wikoff, D. S. (2021). Overall lack of genotoxic activity among five common low- and no-calorie sweeteners: A contemporary review of the collective evidence. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 868-869: 503389, doi:10.1016/j.mrgentox.2021.503389.
- Maddah, A., Danesh, H., Ghasemi, P., Ziamajidi, N., Salehzadeh, M., Abbasalipourkabir, R. (2023). The Effect of Titanium Dioxide (TiO₂) Nanoparticles on Oxidative Stress Status in the HCT116 Human Colon Cancer Cell Line. *BioNanoScience*, 13: 600-608, doi:10.1007/s12668-023-01103-3.
- Magnuson, B. A., Roberts, A., Nestmann, E. R. (2017). Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food and Chemical Toxicology*, 106: 324-355, doi:10.1016/j.fct.2017.05.047.
- Mahmoud, E. F., Mahmoud, M. F., Hegazy, E. (2020). Chitosan Nanoparticles Suppress The Oxidative Stress in Submandibular Salivary Glands and Prevent The Genotoxicity of Monosodium Glutamate in Albino Rats: Histological, Immunohistochemical and Chromosomal Aberrations Analysis Study. *Egyptian Dental Journal*, 64(4-October (Oral Medicine, X-Ray, Oral Biology & Oral Pathology)): 3485-3498, doi:10.21608/EDJ.2020.91761.
- Martins, F. C., Oliveira, M. M., Gaivão, I., R, A. V., Peixoto, F. (2023). The administration of methyl and butyl parabens interferes with the enzymatic antioxidant system and induces genotoxicity in rat testis: possible relation to male infertility. *Drug and Chemical Toxicology*, 8: 1-8, doi:10.1080/01480545.2023.2176512.

- Masithoh, R. E., Rondonuwu, F., Setyabudi, F. M. C. S., Cho, B.-K. (2020). Development of calibration model for determination of sweeteners additives in Indonesia rice flour-based food by FT-NIR spectroscopy. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 542, doi:10.1088/1755-1315/542/1/012017.
- Mateo Fernández, M., González Jiménez, M. J., Celestino, M. D. R., Font, R., Alonso Moraga, A., & Merinas Amo, T. (2022). Toxicological and Nutraceutical Screening Assays of Some Artificial Sweeteners. *Processes*, 10(2): 410, doi:10.3390/pr10020410.
- Meng, F., Jiao, X. F., Chen, F., Zhang, X. Y., Duan, Z. Q., Ding, Z. M., Wu, D., Wang, Y.-S., Zhang, S.-X., Miao, Y.-L., Huo, L. J. (2020a). Isobutylparaben Negatively Affects Porcine Oocyte Maturation Through Increasing Oxidative Stress and Cytoskeletal Abnormalities. *Environmental Molecular Mutagenesis*, 61(4): 433-444, doi:10.1002/em.22356.
- Meng, X., Xia, C., Ye, Q., Nie, X. (2020b). tert-Butyl-p-benzoquinone induces autophagy by inhibiting the Akt/mTOR signaling pathway in RAW 264.7 cells. *Food and Function*, 11(5): 4193-4201, doi:10.1039/d0fo00281j.
- Miller, M. (1985). *Danger!: Additives at Work; a Report on Food Additives; Their Use and Control*. London: London Food Commission.
- Mpountoukas, P., Pantazaki, A., Kostareli, E., Christodoulou, P., Kareli, D., Poliliou, S., Mourelatos, C., Lambropoulou, V., Lialiaris, T. (2010). Cytogenetic evaluation and DNA interaction studies of the food colorants amaranth, erythrosine and tartrazine. *Food and Chemical Toxicology*, 48(10): 2934-2944, doi:10.1016/j.fct.2010.07.030.
- Nasri, A., Pohjanvirta, R. (2021). In vitro estrogenic, cytotoxic, and genotoxic profiles of the xenoestrogens 8-prenylnaringenin, genistein and tartrazine. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(22): 27988-27997, doi:10.1007/s11356-021-12629-y.
- Neto, H. A. P., Ausina, P., Gomez, L. S., Leandro, J. G. B., Zancan, P., Sola-Penna, M. (2017). Effects of Food Additives on Immune Cells As Contributors to Body Weight Gain and Immune-Mediated Metabolic Dysregulation. *Frontiers in Immunology*, 8: 1478, doi:10.3389/fimmu.2017.01478.
- Nixon, E. J., Sakthivel, R., ALOthman, Z. A., Ganesh, P. S., Chung, R.-J. (2023). Lanthanum nickelate spheres embedded acid functionalized carbon nanofiber composite: An efficient electrocatalyst for electrochemical detection of food additive vanillin. *Food Chemistry*, 409: 135324, doi:10.1016/j.foodchem.2022.135324.
- Oladele, J. O., Oladele, O. T., Ademiluyi, A. O., Oyeleke, O. M., Awosanya, O. O., Oyewole, O. I. (2020). Chaya (*Jatropha tanjorensis*) leaf protect against sodium benzoate mediated renal dysfunction and hepatic damage in rats. *Clinical Phytoscience*, 6(1): 1-8, doi:10.1186/s40816-020-00160-5.
- Otabe, A., Ohta, F., Takumi, A., Lynch, B. (2019). Mutagenicity and genotoxicity studies of aspartame. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 103: 345-351, doi:10.1016/j.yrtph.2018.01.023.
- Ousji, O., Sleno, L. (2020). Identification of In Vitro Metabolites of Synthetic Phenolic Antioxidants BHT, BHA, and TBHQ by LC-HRMS/MS. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24): 9525, doi:10.3390/ijms21249525.
- Pandey, H., Kumar, S. (2021). Butylated hydroxytoluene and Butylated hydroxyanisole induced cyto-genotoxicity in root cells of *Allium cepa* L. *Heliyon*, 7(5): e07055, doi:10.1016/j.heliyon.2021.e07055.
- Pasqualli, T., Chaves, P. E. E., Pereira, C., Serpa É, A., Oliveira, L. F. S., Machado, M. M. (2020b). Steviol, the active principle of the stevia sweetener, causes a reduction of the cells of the immunological system even consumed in low concentrations. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 42(5): 504-508, doi:10.1080/08923973.2020.1811309.
- Pasqualli, T., PE, E. C., da Veiga Pereira, L., Adílio Serpa, É., de Oliveira, L. F. S., Machado, M. M. (2020a). Sucralose causes non-selective CD4 and CD8 lymphotoxicity via probable regulation of the MAPK8/APTX/EID1 genes: An in vitro/in silico study. *Clinical and*

- Experimental Pharmacology and Physiology*, 47(10): 1751-1757, doi:10.1111/1440-1681.13362.
- Pavanello, S., Moretto, A., La Vecchia, C., Alicandro, G. (2023). Non-sugar sweeteners and cancer: Toxicological and epidemiological evidence. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 139: 105369, doi:10.1016/j.yrtph.2023.105369.
- Pepino, M. Y. (2015). Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiology & behavior*, 152: 450-455, doi:10.1016/j.physbeh.2015.06.024.
- Phipps, K. R., Bali, V., Kukadia, D., Patel, C., Muchhara, J. (2023). Safety assessment of a solid lipid curcumin particle preparation: In vitro and in vivo genotoxicity studies. *Journal of Applied Toxicology*, 43(6): 929-939, doi:10.1002/jat.4434.
- Pongsavee, M. (2015). Effect of sodium benzoate preservative on micronucleus induction, chromosome break, and Ala40Thr superoxide dismutase gene mutation in lymphocytes. *BioMed Research International*, 2015, doi:10.1155/2015/103512.
- Proquin, H., Rodríguez-Ibarra, C., Moonen, C. G., Urrutia Ortega, I. M., Briedé, J. J., de Kok, T. M., van Loveren, H., Chirino, Y. I. (2017). Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. *Mutagenesis*, 32(1): 139-149, doi:10.1093/mutage/gew051.
- Proquin, H., Jetten, M. J., Jonkhout, M. C. M., Garduño-Balderas, L. G., Briedé, J. J., de Kok, T. M., Chirino, Y. I., van Loveren, H. (2018). Gene expression profiling in colon of mice exposed to food additive titanium dioxide (E171). *Food and Chemical Toxicology*, 111: 153-165, doi:10.1016/j.fct.2017.11.011.
- Redza-Dutordoir, M., Averill-Bates, D. A. (2016). Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1863(12): 2977-2992, doi:10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.
- 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, doi:10.1016/s1383-5718(00)00142-x.
- Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., Mora, V., Gasbarrini, A., Mele, M. C. (2021). Impact of Food Additive Titanium Dioxide on Gut Microbiota Composition, Microbiota-Associated Functions, and Gut Barrier: A Systematic Review of In Vivo Animal Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4): 2008, doi:10.3390/ijerph18042008.
- Rogers, M. D. (2016). Monosodium glutamate is not likely to be genotoxic. *Food and Chemical Toxicology*, 94: 260-261, doi:10.1016/j.fct.2016.05.001.
- Rolo, D., Assunção, R., Ventura, C., Alvito, P., Gonçalves, L., Martins, C., Bettencourt, A., Jordan, P., Vital, N., Pereira, J., Pinto, F., Matos, P., Silva, M.J., Louro, H. (2022). Adverse Outcome Pathways Associated with the Ingestion of Titanium Dioxide Nanoparticles-A Systematic Review. *Nanomaterials (Basel)*, 12(19): 3275, doi:10.3390/nano12193275.
- Salazar Mercado, S. A., Quintero Caleño, J. D., Rojas Suárez, J. P. (2020). Cytogenotoxic effect of propanil using the *Lens culinaris* Med and *Allium cepa* L test. *Chemosphere*, 249: 126193, doi:10.1016/j.chemosphere.2020.126193.
- Sambu, S., Hemaram, U., Murugan, R., Alsofi, A. A. (2022). Toxicological and Teratogenic Effect of Various Food Additives: An Updated Review. *BioMed Research International*, 2022: 6829409, doi:10.1155/2022/6829409.
- Schiffman, S. S., Scholl, E. H., Furey, T. S., Nagle, H. T. (2023). Toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate and its parent sucralose: in vitro screening assays. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 26(6): 307-341, doi:10.1080/10937404.2023.2213903.
- Shi, J., Han, S., Zhang, J., Liu, Y., Chen, Z., Jia, G. (2022). Advances in genotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in vivo and in vitro. *NanoImpact*, 25: 100377, doi:10.1016/j.impact.2021.100377.
- Stevenson, J., Sonuga-Barke, E., McCann, D., Grimshaw, K., Parker, K. M., Rose-Zerilli, M. J., Holloway, J. W., Warner, J. O. (2010). The role of

- histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 167(9): 1108-1115, doi:10.1176/appi.ajp.2010.09101529.
- Tagorti, G., Yalçın, B., Güneş, M., Burgazlı, A. Y., Kaya, B. (2023). Comparative evaluation of natural and artificial sweeteners from DNA damage, oxidative stress, apoptosis, to development using *Drosophila melanogaster*. *Drug and Chemical Toxicology*: 1-12, doi:10.1080/01480545.2023.2228522.
- Takumi, A., Kawamata, Y., Sakai, R., Narita, T. (2019). In vitro and in vivo genotoxicity studies on monosodium L-glutamate monohydrate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 107: 104399, doi:10.1016/j.yrtph.2019.05.024.
- Tomé, D. (2018). The roles of dietary glutamate in the intestine. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 73(5): 15-20, doi:10.1159/000494777.
- Tsatsakis, A., Docea, A. O., Constantin, C., Calina, D., Zlatian, O., Nikolouzakis, T. K., Stivaktakis, P. D., Kalogeraki, A., Liesivuori, J., Tzanakakis, G., Neagu, M. (2019). Genotoxic, cytotoxic, and cytopathological effects in rats exposed for 18 months to a mixture of 13 chemicals in doses below NOAEL levels. *Toxicology Letters*, 316: 154-170, doi:10.1016/j.toxlet.2019.09.004.
- Turna Demir, F., Demir, E. (2023). Genotoxicity mechanism of food preservative propionic acid in the in vivo *Drosophila* model: gut damage, oxidative stress, cellular immune response and DNA damage. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 33(4): 327-336, doi:10.1080/15376516.2022.2137871.
- Valluzzi, R. L., Fierro, V., Arasi, S., Mennini, M., Pecora, V., Fiocchi, A. (2019). Allergy to food additives. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 19(3): 256-262, doi:10.1097/ACI.0000000000000528.
- Vega-Cabanillas, R., Sisniegas, M., Zavala, F. (2021). Tartrazine induces genotoxicity in lymphocytes of BALB/c *Mus musculus*. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 38(4): 587-594, doi:10.17843/rpmesp.2021.384.9356.
- Veltman, C. H., Pennings, J. L., van de Water, B., Luijten, M. (2023). An Adverse Outcome Pathway Network for Chemically Induced Oxidative Stress Leading to (Non) genotoxic Carcinogenesis. *Chemical Research in Toxicology*, 36(6): 805-817, doi:10.1021/acs.chemrestox.2c00396.
- Walbolt, J., Koh, Y. (2020). Non-nutritive sweeteners and their associations with obesity and type 2 diabetes. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 29(2): 114, doi:10.7570/jomes19079.
- Walczak-Nowicka Ł, J., Herbet, M. (2022). Sodium Benzoate-Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. *Nutrients*, 14(7), doi:10.3390/nu14071497.
- Wang, Q.-P., Browman, D., Herzog, H., Neely, G. G. (2018). Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice. *PloS one*, 13(7): e0199080, doi:10.1371/journal.pone.0199080.
- Wu, L., Zhang, C., Long, Y., Chen, Q., Zhang, W., Liu, G. (2022). Food additives: From functions to analytical methods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(30): 8497-8517, doi:10.1080/10408398.2021.1929823.
- Yılmaz, Ş. G., Uçar, A., Yılmaz, S. (2022). Do steviol glycosides affect the oxidative and genotoxicity parameters in BALB/c mice? *Drug and Chemical Toxicology*, 45(1): 464-469, doi:10.1080/01480545.2020.1716000.
- Zanfirescu, A., Ungurianu, A., Tsatsakis, A. M., Nițulescu, G. M., Kouretas, D., Veskoukis, A., Tsoukalas, D., Engin, A. B., Aschner, M., Margină, D. (2019). A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(4): 1111-1134, doi:10.1111/1541-4337.12448.
- Zeiger, E. (2019). The test that changed the world: The Ames test and the regulation of chemicals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 841: 43-48, doi:10.1016/j.mrgentox.2019.05.007.