

GIDA ENDÜSTRİSİNDE NANOTEKNOLOJİNİN KULLANILMASI VE GÜVENLİK SORUNU

Bensu Karahalil*

Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

Geliş tarihi / *Received*: 07.08.2012

Düzeltilerek Geliş tarihi / *Received in revised form*: 04.11.2012

Kabul tarihi / *Accepted*: 08.11.2012

Özet

Nanoteknoloji birçok alandaki uygulamalarından dolayı yüksek bir potansiyele sahip bir alandır. Nanoteknolojik araştırma ve uygulamalar için yapılan yatırımlar günden güne artmaktadır. Bu artış, aynı zamanda toplumda güvenlik konusunda endişelere de neden olmaktadır. Nanomateryaller (NM) küçük boyutları nedeniyle benzersiz fizikokimyasal özelliklere sahiptir. Nanoteknoloji tıptan çevresel bilimlere kadar birçok alanda uygulanmaktadır Ancak, NM'lerin gıda endüstrisinde kullanılma risk algısı, diğer alanlardan farklıdır. Gıdanın üretilmesinden paketlenip, tüketiciye ulaştırılmasına kadar çeşitli uygulama alanlarında kullanılabileceği öngörülmektedir. NM'leri teknolojik olarak avantajlı kılan özellikler aynı zamanda onları insan sağlığı ve çevre için sorun haline de getirmektedir. Nanotoksikoloji bilim alanı toksikolojinin bir alt dalı olarak bu sorunların gerçekleşme olasılığını ortaya çıkarmayı hedeflemektedir. Doğru, güvenilir ve karşılaştırılabilir bir toksisite tayini için NM'lerin karakterizasyonu ve organizmadaki kinetiği hakkında yeterli bilgiye sahip olunmalıdır. NM'lerin toksisite tayininde kullanılan metotların çoğu kimyasal toksikoloji için kullanılan klasik toksisite metotlardır. NM'lerin toksisite tayini için kullanılması yeterli değildir ayrıca sorunlara neden olmaktadır. NM'lerin toksisite tayini için yapılan hayvan deneyleri ile gösterilmiştir ancak toksisite/güvenliklerini kanıtlamak için yapılan çalışmalarda karşılaşılan sorunlardan dolayı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Şu ana kadar nanoteknoloji için uygulamaya konulmuş bir yönetmelik yoktur. Gelişen yeni teknolojileri değerlendirmek, topluma sunduğu olanaklardan yararlanmalıyız ancak teknolojiyi uygulamadan önce yasalarla insan sağlığı ve çevreyi korumaya yönelik sınırlarını belirlemeliyiz.

Anahtar kelimeler: Nanoteknoloji, gıda, toksisite

NANOTECHNOLOGY IN FOOD INDUSTRY AND SAFETY ISSUE

Abstract

Nanotechnology has a high potential for applications in many fields. Investments in nanotechnology research and applications are increasing day by day. This increase leads concerns about safety. Due to the small size, Nanomaterials (NMs) have unique physicochemical properties. Nanotechnology has many applications from medicine to environmental sciences. However, public perception for nanotechnology in food industry is different from the other industries. NMs are expected to be used in different applications in the food industry, from production, packing to the consumer nutrition. The same properties making NMs so advantageous can make them problem to human health and environment. Nanotoxicology as a sub-branch of toxicology aims to reveal the likelihood of these problems. There should be detailed information on the characterization and kinetics of the NMs in the organismfor

*Yazışmalardan sorumlu yazar / *Corresponding author*;

✉ bensuka@gmail.com, ☎ (+90) 312 202 3085, 📠 (+90) 312 222 2326

accurate, reliable and comparable toxicity assessment. Most of the methods used for toxicity assessment are classical toxicity assay used for chemical toxicology. However, while it is not enough to use these assays, they also cause problems. NMs have been shown to produce mutagenicity, cytotoxicity, genotoxicity, immunotoxicity in vitro, in vivo and in the animal experiments. However there is still a need for further studies that conclusively establish their safety/toxicity, due to the many experimental challenges and issues encountered. Up to now, there are no specific regulations on nanotechnology. Although the emerging technologies and their opportunities are desirable to be implemented into daily life, before their applications, regulations should be defined to protect human health and environment.

Keywords: Nanotechnology, food, toxicity

GİRİŞ

Nanoteknoloji birçok alandaki uygulamalarından dolayı yüksek bir potansiyele sahiptir. Nanoteknolojik araştırma ve uygulamalar için yapılan yatırımlar ve bunun için ayrılan bütçe günden güne artmaktadır. Nanoteknolojik uygulamalardaki bu artış aynı zamanda toplumda güvenlik konusunda endişeler, yasal ve etik problemlere de neden olmaktadır (1). Nanoboyutta (0. 2-100nm) olmanın yarattığı yeni ve benzersiz fizikokimyasal özellikler (nano boyut, yüksek yüzey kütle oranı ve kuantum etkileri) güvenlik sorunlara neden olan temel özelliklerdir (2, 3). Nanoteknoloji tıptan çevresel bilimlere kadar birçok alanda (elektronik, kozmetik, gıda, tarım, ilaç endüstrisi vs gibi) uygulanmaktadır (4). Ancak, gıda endüstrisinde uygulanmasındaki risk algısı diğer alanlardan (boya endüstrisinde, elektronik ya da tekstil gibi) farklı olmaktadır. NM'lerin gıdada kullanımının doğrudan maruziyete ve olası advers sağlık etkilerine neden olacağı ancak diğer uygulama alanlarında bunun olmadığı şeklinde yanlış bir algılama söz konusudur (5). Halbuki nanopartiküllere (NP) kısa süreli maruziyetin ağız, solunum ve deri yoluyla, uzun süreli maruziyetin ise topraktan adsorpsiyon, suda çözünme ve parçalanmayla gerçekleştiği bilinmelidir. (6) Farklı kaynaklardan maruziyetin farklı maruziyet yollarıyla gerçekleşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

NEDEN GIDA ENDÜSTRİSİNDE NANOATERYAL KULLANILMAK İSTENMEKTEDİR?

Gıda endüstrisinde NM'lerin kullanımında hedefler, (i) gıdanın raf ömrünü uzatmak, (ii) tazeliğini, rengini, kokusunu, tadını muhafaza etmek, (iii) dış etkenlerden gelebilecek kontaminasyonları önlemek, (iv) olası kontaminasyon ve bozunmaları daha önceden fark edebilmek, (v) gıdada besin değeri yüksek moleküllerin tüketiciye ulaşana

kadar değerini kaybetmemesi ve tüketici tarafından alındığında maksimum biyoyararlanım sağlanacak bir uygulamaya sahip olmak, (vi) ortam sıcaklığındaki ciddi değişikliklerde dahi (çok sıcak ya da çok soğuk gibi) gıdanın özelliklerini muhafaza edecek şekilde tüketiciye ulaştırmaktır (7).

GIDA ENDÜSTRİSİNDE NANOMATERYALLER NASIL KULLANILIR?

Nanoteknolojinin gıdanın üretilmesinden paketlenip, tüketiciye ulaştırılmasına kadar farklı aşamalarda uygulanabileceği öngörülmektedir. Bu uygulama alanları temel olarak 4 ana grup altında toplanmaktadır.

Gıda kalitesini geliştirme: Aroma, renk ve görünüş ile besin öğeleri eklenerek yeni ve fonksiyonel gıdalar geliştirilmektedir. Enzimler, gıdalarda biyopolimerlerin parçalanmasını (nişasta hidrolizi gibi) sağlayarak, bulanıklık ve yoğunluğun azaltılması, lezzet geliştirme, besin değeri ekleme ve ürün geliştirmeyi sağlayan proteinlerdir. Nanokalsiyum ve nanomagnezyum tuzları gıda takviye maddesi, nanoselenyum gıda katkı maddesi olarak gıda kalitesini geliştirmede kullanılmaktadır. Nanoboyuttaki organik materyallerin (domatesteki karoten ve likopen, proteinler, yağ ve şeker molekülleri, bitkiden izole edilen nürosötikler) absorpsiyon ve biyoyararlanımı arttırmaktadırlar (8).

Biyoaktif maddelerin besin değerinin korunması, taşınması ve hedefe yönelik salınması (Artmış biyoyararlılık): NM'ler, gıda ve içeceklerin lezzet veya görünüşünü etkilemeden biyoaktif maddelerin değerlerini kaybetmeden tüketiciye ulaştırılmasını sağlamaktadır. Nanokapsülleme teknolojisi ile biyoaktif maddeler çok küçük olarak paketlenip kontrollü olarak salınımını sağlamaktadır. NM'ler biyoaktif maddeleri kapsül içinde kan dolaşımına taşımaktadır. Bu sistemle vitaminler değerini kaybetmeden

kan dolaşımına ulaştırılır ancak kapsülleme tekniği olmadan çoğu midede değerlerini kaybetmektedir (9). Gıda kapsülleme ile biyoaktif maddeler (aktif besin içerikleri) oksidasyondan korunmakta, istenmeyen tatları önlenip, biyoyararlılıkları artırılmaktadır. Vitaminler, antioksidanlar, proteinler, lipidler ve karbonhidratlar gibi biyoaktif maddeler bu teknolojiyle korunmakta fonksiyon ve stabilitelelerinin artması sağlanmaktadır (10). Demir ve demir/çinko içeren nano bileşikler, nanoşelatlar (nano sarmal partiküller), nanoemülsiyonlar, lipid bazlı kapsülleme ile antioksidanların çözünürlük, biyoyararlılık ve stabilitesi geliştirilmekte ve diğer gıda bileşenleriyle istenmeyen etkileşimleri önlenerek verimi artırılmaktadır (11).

Olası kontaminasyon ve bozunmaları daha önceden fark edebilmek (Nanosensörler)

Gıda güvenliği için, gıdaların içindeki gıda kaynaklı patojen mikroorganizmaların hızlı tespit edilmesi nanosensörler kullanılarak sağlanmaktadır. Floresan organik boya partikülleri Salmonella antikorlarına eklenir, bu antikorlar Salmonella bakterine tutturulur ve floresan partiküllerinin ışık gibi yanmasıyla bakterinin görülmesi sağlanmaktadır. Bu nanosensörler diğer gıda kaynaklı patojenler için de uygulanabilmektedir (12). Nanosensörler gözle görülemeyecek kadar küçük çipler halinde gıdanın içine yerleştirilir ve elektronik barkod gibi rol oynarlar.

Paketleme/ambalaj malzemelerinde kullanımı

Nanoteknolojinin gıda ambalajlarına uygulanmasının temel 3 avantajı vardır. i) Bariyer direnci ii) Fonksiyonel performans sağlamak için biyoaktif maddelerin eklenmesi iii) İlgili bilgileri algılama (13). Ambalaj malzemelerinde NP'lerin kullanılması, gıdanın tazeliğini, rengini, kokusunu, tadını muhafaza etmek, dış etkenlerden gelebilecek kontaminasyonları önlemek, atmosfer sıcaklığın yüksek olduğu ya da çok düşük olduğu ortamlarda gıdanın imalattaki özelliklerinin kaybetmeden tüketiciye ulaştırmasını sağlamaktır (14). Örneğin gümüş NP'lerle mikroorganizmaların yok edilmesi, silika NP'lü polimerlerle oksijen girişi ve nem çıkışı engellenerek gıdanın oksidasyonunun önlenmesi, naylon nanokompozitlerle de oksijen-karbondioksit akışında bariyer görevi yapılarak kötü kokular önlenip, gıdanın tazeliğinin muhafaza edilmesini sağlamaktadır (15).

Nanokompozitlerden yapılan şişeler, karbondioksit sızıntısını azaltır, böylece ağır cam şişe ya da pahalı kutu kullanmak zorunda kalmadan, gazlı içeceklerin raf ömrü arttırılmaktadır. Plastiğe gömülmüş gümüş NP'lü gıda saklama kapları da gümüş NP'leri sayesinde bakterileri öldürerek gıdaları korumaktadır (16). Titanyum dioksit, çinko ve çinko oksit NP'leri de antimikrobiyal ve gıda katkısı olarak gıda ambalajlarında kullanılmaktadır (17, 18). Nanosensörlerin ambalaj malzemelerinde kullanılmasıyla (akıllı nano ambalaj sistemi) gıdaların farklı özellikleri (gıdanın bozulmasıyla ürettiği gazlara karşı duyarlılık gösteren, renk değiştirmesiyle gıdanın taze olup olmadığı hakkında bilgi veren, gıdada gelişen patojenleri renk değişimiyle tespit eden, sıcaklık ve nem değişimi ölçebilen sensörler gibi) takip edilebilmektedir (8) Ayrıca, zaman-sıcaklık göstergeleri gıdanın taşınması ya da stoklanma süreci için gıda etiketlerine ilave olarak eklenmektedir. Gıda için önerilen saklama sıcaklığı aşıldığında mikroplar oluşmakta ve bu göstergelerde farklı mekanizmalarla renk değişimine neden olarak bilgi vermektedir. Oksijen indikatörleri de (metilen mavisi gibi redoks boyası, sodyum hidroksit gibi alkali bileşik ya da redükleyici şeker gibi) gıdaya oksijen sızıntısı olduğunda renk değişimi yapmaktadır. Renk indikatörü sıcaklık, patojen indikatörü mikrobik bulaşma, kırılma indikatörü ambalajındaki hasarı, tazelik indikatörü mikroorganizma üremesini, sızıntı indikatörleri ambalajın bütünlüğünü mufaza edip-etmediğini test eden indikatörlerdir (19) ve tüm bu indikatörler gıda paketinin ortamı hakkında bilgi vermektedir ve gıda ürününün tüketilmeden önceki durumunun izlenmesi gıda güvenliği için de son derece önemlidir.

GIDALARA NANOMATERYALLER NASIL ULAŞMAKTADIR?

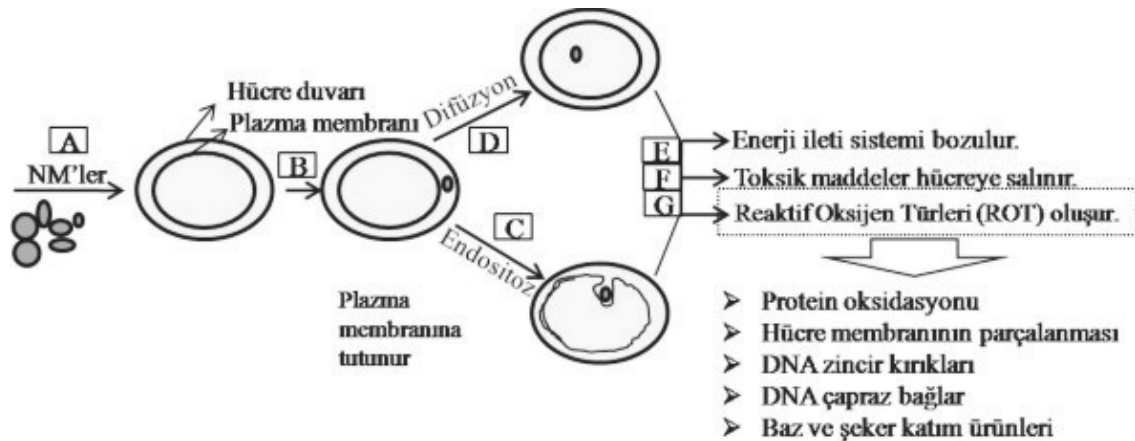
NM'lerin birim kütle başına düşen yüksek yüzey alanı nedeniyle aynı kimyasal yapıya sahip diğer partiküllere kıyasla biyolojik olarak daha aktiftir. Bir gıda maddesi ambalajlandıktan sonra "gıda-ambalaj-çevre"den oluşan bir model oluşur ve birbiriyle etkileşim sırasında oluşan ilişkiler ve madde geçişleri gerçekleşir. "Kimyasal göç" yoluyla ambalaj malzemesinin üretiminde kullanılan kimyasal maddelerin temasta bulunduğu gıda maddesi ile etkileşerek gıdaya geçmesi söz konusu olmaktadır (20). Temas süresi, sıcaklığı,

ambalaj malzemesindeki kimyasal madde miktarının yoğunluğu ve yüzey alanı arttıkça gıdaya geçişler artmaktadır. Ambalaj malzemelerinde kullanılan gümüş, magnezyum, çinko oksit gibi nano malzemelerin gıdaya doğrudan teması halinde gıda maddelerine bulaşmaktadır. Karbonhidrat, protein ve yağ gibi makromoleküller, yeni nano yapıların oluşturulmasında kullanılmaktadır ve çok küçük boyutları nedeniyle yüksek konsantrasyonlu aktif maddelerin hücre çeperlerinden kolayca geçişine olanak sağlamaktadır (21). NM'ler gıdalara gıda katkı maddelerinin taşınmasında kullanılan protein, karbonhidrat ve yağ kaynaklı sistemler ya da besin destek ürünleri olarak katılmaktadır ve tüketicinin gıda katkı maddelerine yüksek dozda maruz kalmasına neden olmaktadır (22).

Nanomateriyallerin toksisite mekanizmaları

NM'leri avantajlı kılan özellikler aynı zamanda onları insan sağlığı ve çevre için riskli de kılmaktadırlar (23, 24). Bu risklerin gerçekleşme olasılığının anlaşılmasını hedefleyen "nanotoksikoloji bilim alanı" toksikolojinin bir alt dalı olarak son yıllarda hızlı bir gelişim göstermektedir (25). NM'lerin neden olduğu toksisitenin ayrıntılı bir mekanizması henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen temel ve olası mekanizma Reaktif Oksijen Türlerini (ROT) meydana getirerek toksisiteye neden olmalarıdır (26, 27, 28). Oluşan ROT'leri lipidlerin oksidasyonu, proteinlerde yapı değişiklikleri, DNA'nın hasar görmesi, sinyal ileti sistemleri ve gen transkripsiyonunun bozulmasına neden olarak hücrelere hasar vermektedir. Bu hücrel hasara cevap olarak ta oksidatif stres meydana gelmektedir. Ayrıca, NP'ler Fenton

reaksiyonunda katalist olarak rol oynayarak hidroksil radikalini meydana getirmekte ve mitokondriye girerek fiziksel hasarla oksidatif strese katkıda bulunmaktadır. NM'lerin hücre içine alınmalarından toksisite oluşturmalarına kadar geçen süreç Şekil 1'de gösterilmiştir. Hücre duvarı NM'lerin girişi için bariyerdir (29, 30), ancak bazı NM'ler ve özellikle hidrofobik olanlar seçici yarı geçirgen bir yapıya sahip hücre duvarından geçerek (A) plazma membranına tutunurlar (B). Hücre duvarındaki porlar sayesinde difüzyon ve endositoz ile organizmaya alınmaktadırlar (C, D) (Modified by 11 and 31). NM'lerin hücrelerle etkileşimi, hücre duvarında yeni ve daha büyük porların oluşmasına neden olduğundan hücreye girişleri artmaktadır. Hücreyle temas ettiklerinde enerji ileti engellenir (E). Yüz nm'den küçük partiküller reseptörler aracılığıyla endositozla hücrelere, 40nm'den küçük olanlar hücre çekirdeğine, 10-24nm boyutundakiler alveollere, 20-30nm boyutundakiler dermal yoldan, 8-12nm boyuttakiler renal hücrelerden ve 35nm'den küçük boyutta olanlar ise kan-beyin bariyerini kolayca aşmaktadırlar (32). NM'lerin boyutu, çözünürlüğü, topaklanma durumu ve yüzey yükü, hücre duvarından geçişi etkileyen önemli faktörlerdendir. Hücrelere toksik maddeler salınır (F) ya da ROT'leri meydana gelmektedir (G). ROT'leri hücre membran yapısının bozulmasına, stabil olmayan ve oksitlenmiş proteinler ile DNA zincir kırıkları, çapraz bağlar ve baz/ şeker katım ürünlerinin oluşmasına neden olur ve nükleik asitlerde hasar meydana getirirler (33). NP'ler yüksek yüzey alanları nedeniyle daha büyük partiküllerden daha fazla radikal ve ROT



Şekil 1. NP'lerin hücre içine alınmalarından toksisite oluşturmalarına kadar geçen süreç

NM'ler seçici yarı geçirgen hücre duvarından geçerek (A) plazma membranına tutunurlar (B). Difüzyon ve endositoz ile organizmaya alınmaktadırlar (C, D). NM'ler hücreyle temas ettiklerinde enerji ileti engellenir (E). Hücrelere toksik maddeler salınır (F) ya da ROT'leri meydana gelmektedir (G).

oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca, NM'ler fagosite olunca inflamatuvar hücreler aktive olur ve bunlarda ROT oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Hücreye giren NM'ler reseptörler aracılığıyla diğer organellere bağlanır ve metabolik sürece dahil olurlar. Ancak, NM'ler uygun bağlanma yerleri olmadığından ve İyon Taşıma Sistemi (İTS) tarafından taşınamayacak kadar büyük boyutta olduklarından bu sistem aracılığıyla hücre membranını geçemezler (34). Şekil 1. Nanomateryallerin hücreye olası giriş şekli ve toksisite mekanizması.

NANOMATERYAL TOKSİSİTESİ VE TESTLERİN YETERSİZLİĞİ

Doğal NM'ler Dünya'nın varoluşundan bu zamana kadar çevrede bulunmasına rağmen işlenmiş NM'ler düzenleyici kurumların endişe konusu olmaktadır. Doğal NM'ler çözünmeyle ya da agregatları haline gelerek yeterince büyük boyutlara ulaşarak çevrede yok olurlar. Ancak işlenmiş NM'ler stabiliteyi nedeniyle çevrede kalıcıdır. Ayrıca, bunlar kimyasal olarak toksik bileşikler de içermektedirler. (11) NM'lerin oksidasyona neden olarak son derece reaktif olan hidroksil (OH.) radikali oluşturarak DNA'da hasara neden olduğu *in vitro* ve insan hücre kültür çalışmalarında gösterilmiştir (35, 36, 37). Hayvan deneylerinde NP'lerin doğrudan trake içine verilmesinin akciğerlerde hasar, inflamasyon, sitotoksosite ve epitelyum geçirgenliğinde artışa neden olduğu gözlenmiştir (38). Partikül boyutundaki farklılıklara göre toksisitenin değiştiği, nano boyuttaki partiküllerin mikro boyuttaki partiküllerden daha toksik olduğu *in vitro* hücre kültür çalışmalarıyla (39, 40) kan-beyin bariyerini ve plesantayı geçerek yavruda nörotoksositeye neden olduğu hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (41-43). Şimdiye kadar NM'lerin toksisiteyi tayin etmek amacıyla yapılmış çalışmalar olmasına rağmen, toksisite/güvenliklerini kanıtlamak için yapılan deneylerde karşılaşılan sorunlardan dolayı çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Doğru, güvenilir ve karşılaştırılabilir bir toksisite profili elde edebilmek için NM'lerin organizmadaki kinetiği hakkında yeterli bilgiye sahip olunmalı ve partikül karakterizasyonu çok detaylı yapılmalıdır. NM'lerin toksisite tayininde kullanılan metotların çoğu kimyasal toksikoloji için tasarlanmış ve standardize edilmiş metotlardır. Ancak, NP'ler birçok benzersiz fizikokimyasal özellikler (boyut, şekil, çözünürlük, topaklaşma, element saflığı, yüzey alanı gibi) göstermektedir ve bu özellikleri de klasik toksisite

testlerinde sorunlara neden olmaktadır. Bu sorunları örneklerle açıklayacak olursak, mesela genotoksosite testlerinde kolorimetrik ve floresan boyalar yaygın olarak kullanılmaktadır. Test maddemiz bu boyaların optik özelliklerini değiştirebilecek kapasitede ise elde edilen veri doğru olmayacak ve yanlış bir yorumlamaya neden olacaktır. Özellikle karbon bazlı NM'ler ya da karbon nanotüpler hücre canlılığının tayininde kullanılan formazan boyalarla (3-(4, 5-Dimetiltiyazol-2-il)-2, 5-difeniltetrazolim bromür (MTT), nötral kırmızı, alamar mavisi, komasi mavisi) etkileşim, yanlış absorbanlar vererek güvenilir olmayan sonuçlara neden olmaktadır (44). Sadece karbon nanotüpler değil, gümüş NP'ler de spektral değişikliklere neden olarak yanlış sonuçlara neden olmaktadır. Ayrıca, floresan boyalar oksidatif tayininin de önemli boyalardır, ancak negatif hücresel cevaba neden olmaktadır. Örneğin oksidatif stres tayininde yaygın olarak kullanılan bir propla (2', 7'-diklorofloresin-diasetat (DCFH-DA) NM'ler etkileşerek yanlış yorumlara neden olmaktadır (44). NM'lerin toksisite çalışmalarında çoğunlukla hücre kültür sistemleri kullanılmaktadır. Ancak, NM'ler hücrelerin üremesi/büyümesi için gerekli kültür ortamında bulunan bileşenlerle etkileşmektedir. Kültür ortamındaki biyomoleküller NM'lerin yüzeyine yapışmakta ve NM'lerin çevresi proteinden oluşan bir kabukla sarılır ve NM'in etkisi maskelenmektedir. Hücre içine giriş, hücre içinde yerleşim, hücresel cevap gibi her türlü etkiden NM değil, bu protein kompleksi sorumlu olmaktadır (45, 46). DNA hasarının önemli bir biyogöstergesi olan mikroçekirdek yönteminde de sitokalsin B (hücrede sitokinezi durdurur) NM'lerin endositoz ile hücre içine alınmalarını inhibe etmektedir (44, 47, 48).

Son zamanlarda NP'lerin toksisite tayinleri için mevcut metotlar modifiye edilmekte ve bazı yeni metotlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Şu ana kadar NM'lerin toksisite tayini için sınırlı sayıda hayvan deneyi ve *in vitro* çalışmalar (hücre kültürü gibi) yapılmıştır. Bunlarla birlikte pahalı ve geliştirilmesi zor olan simulasyon çalışmaları da toksisiteyi hakkında veri sağlamıştır. Ancak, uygulanan bu yöntemler tam olarak insan vücudunda olup-biteni yansıtamamaktadır. Simulasyon çalışmaları, gerçek sistemle ilgili sadece tahminde bulunmayı sağlarken, *in vitro* tarama çalışmalarında da, hücre-hücre kompleksi, hücre-matriks etkileşimleri, hormonal etkiler göz

ardı edilmekte en önemlisi kronik etkiler *in vitro* hücre kültürlerinde ölçmek mümkün olamamaktadır (23, 24, 35). NM'lerin eksik karakterizasyonu ve kinetik bilgisi, biyolojik etkiler ve partikül özellikleri arasında korelasyon kurmayı engellemekte, partikül sentezinde sonucu etkileyen birçok parametrenin oluşması göz ardı edilebilmekte, yüksek adsorbsiyon kapasiteleri, farklı optik özellikleri ve artmış katalitik aktiviteleri birçok *in vitro* toksisite metodlarının sonucunu etkileyebilmekte (yanlış pozitif); bu da sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olmaktadır. Ayrıca, toksisite tayininde standardize metot ve rehberlerin olmayışı farklı araştırma gruplarının güvenlik/toksisite ile ilgili verilerini karşılaştırmalarını zorlaştırmaktadır. Toksikitenin tayin edilebilmesi ve güvenilirlik verilerinin elde edilebilmesi için laboratuvarlar ve metotlar arasında standardizasyon olmalıdır. Birçok uzmanlık alanının (gıda, kimya, çevre, toksikoloji gibi) bir arada ortak çalışması teşvik edilmelidir.

NANOTEKNOLOJİNİN YASAL BOYUTU

NM'ler için mevzuat gereği, ihtiyati yaklaşımlar bilimsel akademi tarafından tavsiye edilmiştir (1). NM'lerin toksisitesi hakkında genelleme yapmak mümkün olmayacağından NM'lerin her bir formu için bireysel olarak toksisite ve sağlık riski değerlendirmesi yapılmalıdır. Mevcut NM'lerin bileşimi ve yüzey özellikleri çok çeşitli olmasına rağmen mevcut testler toksik etkileri tayin etmek için uygulanabilir olmalıdır (49). Yeni yöntemler kullanılarak üretilen gıda ve içerikleri yeni ürünlerin piyasa öncesi değerlendirmesini belirleyen "Yeni Gıdalar Hakkında Yönetmelik" ((EC) No 258/97) uyarınca düzenlenmektedir. Yeni gıda bileşenleri olarak NM'lerin durumu için fırsat sağlayan bu mevzuat şu anda inceleme altındadır (1). Avrupa Birliğinin REACH gibi kimyasal risk analizi için önerilmiş yeni düzenleyici sisteminin NM'ler için de uyarlanması uygun olabilir (50). NM'lerin üretimi ve kullanımı, biyolojik sistemdeki akıbetleri açısından halk, bilimsel çevre ve yasal otoriteler arasında endişeler yaratmakta ve bu konudaki tartışmalar artmaktadır. Şu ana kadar nanoteknoloji için uygulamaya konulmuş bir regülasyon yoktur ve yapılması zorunlu tutulan toksisite raporları mevcut değildir. Ancak, kimyasallar için geliştirilmiş ve 1 Haziran 2007'de yürürlüğe girmiş Avrupa Birliği mevzuatı'nın [(Kimyasallarda Kayıt, Değerlendirme ve İzin (REACH; Registration, Evaluation, Authorisation/ Restriction, Chemicals),

kimyasalların kaydı (*Registration*), değerlendirilmesi (*Evaluation*), izni ve kısıtlanmasını (*Authorisation / Restriction*)] "gıdalarla temas eden materyaller" için 27 Ekim 2004 tarihli, 1935/2004 (EC) sayılı Tüzük'ü kapsamında NM'ler isim olarak değil ancak dolaylı olarak girmiştir. Bu düzenleme özellikle NM'ler için değildir ancak gıdada bulunan ya da temasta olan materyaller olarak değerlendirilebilir. Ancak bu düzenleme gereği, AB'de yılda bir tonun üzerinde malzeme üretimi yapan (ya da ithal eden) her üretici (ya da ithalatçı) bir kayıt dosyası (registration dossier) oluşturmak zorundadır. Şayet bu miktar yılda 10 tonun üzerindeyse, ek olarak bir de Kimyasal Güvenlik Raporu (Chemical Safety Report (CSR) hazırlama zorunluluğu vardır. Kimyasal güvenlik raporunun bu madde ve malzemelerin nihai kullanımları nedeniyle insan sağlığına karşı ortaya çıkan risklerin ele alınmasını içermesi gerekmektedir. Bu yönetmelikte temel ilke gıdalla doğrudan ya da dolaylı olarak temas eden madde ve malzemeler insan sağlığını tehlikeye sokacak veya gıdanın veya organoleptik özelliklerinde bir bozulma, kabul edilemez bir değişikliği gıdaya aktarmayacak kadar inert olmadır (51). Ayrıca Yeni gıdalar (Novel foods and novel food ingredients) için uyulması gereken Regulation 258/97 ve gıda ambalaj malzemelerinde uyulması gereken Regulation (EC) No. 1935/2004 de, REACH benzeri kayıt zorunlulukları getirmektedir. Gıda İlaç Teşkilatı-Gıda Güvenliği ve Uygulamalı Beslenme Merkezi (FDA-Center for Food Safety and Applied Nutrition) tarafından 15 Nisan 2012'de gıda endüstrisi için taslak bir rehber yayınlanmıştır. Bu rehber uygulamaya konulmuş bir rehber değildir sadece NM'lerin gıda endüstrisinde kullanımıyla ilgili öngörülen her türlü bilgiyi içeren bir rehber olup, toplumun yorumuna sunulmuştur. Rehberle ilgili yorumlar, internet sayfasından (52) elektronik olarak ya da ilgili sayfada belirtilen yazışma adresine yazılı olarak bildirilebilmektedir.

Gelişen yeni teknolojileri değerlendirmek, topluma sunduğu olanakları değerlendirmeliyiz ancak teknolojiyi uygulamadan önce yasalarla insan sağlığı ve çevreyi korumaya yönelik sınırlarını belirlemeliyiz. Günümüze kadar tecrübe edilen daha önceden olumsuz örneklerini yaşadığımız (Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar gibi) risk iletişimsizliğinden kaynaklanan problemlere neden olmadan halkı yeni teknolojinin her aşamasından haberdar edip bilgilendirmeliyiz.

KAYNAKLAR

1. Royal Society and Royal Academy of Engineering Report. 2004. Nanoscience and Nanotechnologies: Opportunities and Uncertainties. <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>, (Accessed 27 July 2012).
2. U. S. Environmental Protection Agency (U. S EPA), Ex-ternal Review Draft Nanotechnology white paper, December 2, Washington DC 20460, 2005.
3. Rasdtogi ID. 2012. Nanotechnology: Safety paradigms. *J. Toxicol. Environ. Health Sci.* 4: 1-12.
4. Risks, Lloyd's Emerging Risks Team Report, Nanotechnology, Recent Developments, Risks and Opportunities, 2007, www.lloyds.com, (Accessed 27 July 2012).
5. Abbas KA, Saleh AM, Mohamed A, MohdAzhan N. 2009. The recent advances in the nanotechnology and its applications in food processing: A review. *J Food Agriculture Env.* 7: 14-17.
6. Whitesides GM. 2003. "The "right" size in nanobiotechnology," *Nature Biotech*, 21, 1161-1165.
7. Das M, Saxena N, Dwivedi PD. 2009. Emerging trends of nanoparticles application in food technology: Safety paradigms. *Nanotoxicology*, 3, 10-18.
8. Sekhon BS. 2010. Food Nanotechnology-Overview, *Nanotec. Sci Appl*, 3, 1-15.
9. Poncelet D, Picot A, El Mafadi S, Capsula. 2011. Encapsulation: an essential technology for functional food applications, *Inn. Food Tech.* www.innovationsfood.com (Accessed 27 July 2012).
10. Weiss J, Takhisto P, McClements J. 2006. Functional Materials in Food Nanotechnology. *J Food Sci*, 71, R107-116.
11. Bhatt I, Tripathi BN. 2011. Interaction of engineered nanoparticles with various components of the environment and possible strategies for their risk assessment. *Chemosphere*, 82, 308-317.
12. Byrne J. 2009. Nanosensors offer rapid detection of Salmonella, claims ARS, <http://www.foodproductiondaily.com/Quality-Safety/Nano-sensors-offer-rapid-detection-of-Salmonella-claims-ARS>, (Accessed 27 July 2012).
13. Yilmaz G. Sustainable packaging; role of nanotechnology, Food biobased Research, Jongboom Wageningen UR, NL. [http://www.costfa0904.eu/public/files/espoo_\(fi/gulden_yilmaz.pdf](http://www.costfa0904.eu/public/files/espoo_(fi/gulden_yilmaz.pdf) (Accessed 27 July 2012).
14. Kale G, Kijchavengkul T, Auras R, Rubino M, Selke SE, Singh SP. 2007. Compostability of bioplastic packaging materials: an overview. *Macromol Biosci*, 7, 255-277.
15. Duncan TV. 2011. Applications of nanotechnology in food packaging and food safety: barrier materials, antimicrobials and sensors. *J Colloid Interface Sci*, 363, 1-24.
16. Asadi G, Mousavi M. 2006. Application of Nanotechnology in Food Packaging. IUFoST World Congress 13th World Congress of Food Science & Technology DOI: 10. 1051/IUFoST:20060739, <http://dx.doi.org/10.1051/IUFoST:20060739>, (Accessed 27 July 2012).
17. White pigments for flexible packaging inks, Great Solutions with Small Particles, Sachtleben. <http://www.chemcam.it/rdis%20rodi%20inks.pdf>, (Accessed 27 July 2012).
18. Alfadul SM, Elneshwy AA. 2010. Use of Nanotechnology In Food Processing, Packaging and Safety- Review. *African J Food Agr Nutr Dev*, 10, 2719-2739.
19. Otles S, Yalcin B. 2008. Intelligent Food Packaging, Log Forum, ISSN 1734-459X, 2008, Vol. 4, Issue 4, No 3. URL: <http://www.logforum.net/vol4/issue4/no3>.
20. Migration of chemicals from plastic into food, <http://www.foodsmart.govt.nz/whats-in-our-food/chemicals-nutrients-additives-toxins/plastic-packaging/> (Accessed 27 July 2012).
21. Chen H, Weiss J, Shadidi F. 2006. Nanotechnology in nutraceuticals and functional foods. *Food Technol*, 60, 30-36.
22. Tarhan Ö, Gökmen V, Harsa Ş. 2010. Nanoteknolojinin gıda bilim ve teknolojisi alanındaki uygulamaları. *GIDA* 35, 219-225.
23. Dhawan A, Sharma V. 2010. Toxicity assessment of nanomaterials: methods and challenges, *Anal Bioanal Chem*, 398, 589-605.
24. From presentation entitled "Developing *In Vitro* Tools and Models for Understanding Nanotoxicology", Life Science Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Life Science Division. Erişim tarihi: 27. 07. 2012.
25. Arora S, Rajwade JM, Paknikar KM. 2012. Nanotoxicology and *in vitro* studies: The need of the hour *Toxicol Appl Pharmacol*, 258, 151-165.
26. Buzea C, Blandino IIP, Robbi K. 2007. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, 2, MR17 - MR172.
27. Sohaebuddin SK, Thevenot PT, Baker D, Eaton JW, Tang L. 2010. Nanomaterial cytotoxicity is composition, size, and cell type dependent. *Part Fibre Toxicol.* 7, 22.
28. Jones CF, Grainger DW. 2009. *In vitro* assessments of nanomaterial toxicity. *Adv Drug Deliv Rev.* 61, 438-456.

29. Petersen EJ, Nelson BC. 2010. Mechanisms and measurements of nanomaterial-induced oxidative damage to DNA. *Anal Bioanal Chem.* 398, 613-650.
30. Zemke-White WL, Clements KD, Harris PJ. 2000. Acid lysis of microalgae by marine herbivorous fishes: effects of acid pH on cell wall porosity. *J Exp Mar Biol Ecol*, 245, 57-68.
31. Moore MN. 2006. Do nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of the aquatic environment? *Environ Int*, 32, 967-976.
32. Mtijevic E, Ed. 2010. *Fine Particles in Medicine and Pharmacy*, Potsdam, Newyork, 13699-5184, USA, e-ISBN 978-1-4614-0379-1.
33. Song MF, Li YS, Kasai H, Kawai K. 2012. Metal nanoparticle-induced micronuclei and oxidative DNA damage in mice. *J Clin Biochem Nutr.* 50, 211-216.
34. Elsaesser A., Howard CV. 2012. Toxicology of nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64, 129-137.
35. Dunford R, Salinaro A, Cai L, Serpone N, Horikoshi S, Hidaka H, Knowland J. 1997. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Lett*, 418, 87-90.
36. Rouabhia M, Mitchell DL, Rhainds M, Claveau J, Drouin R. 2002. A physical sunscreen protects engineered human skin against artificial solar ultraviolet radiation-induced tissue and DNA damage. *Photochem Photobiol Sci*, 1, 471-477.
37. Ma H, Brennan A, Diamond SA. 2012. Photocatalytic reactive oxygen species production and phototoxicity of titanium dioxide nanoparticles are dependent on the solar ultraviolet radiation spectrum. *Environ Toxicol Chem.* 2012 Jun 15. doi: 10.1002/etc.1916. [Epub ahead of print]
38. Zhang Q, Kusaka Y, Sato K, Nakakuki K, Kohyama N, Donaldson K. 1998. Differences in the extent of inflammation caused by intratracheal exposure to three ultrafine metals: role of free radicals. *J Toxicol Environ Health A*, 53, 423-438.
39. Rahman Q, Lohani M, Dopp E, Pemsel H, Jonas L, Weiss DG, Schiffmann D. 2002. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environ Health Perspect*, 110, 797-800.
40. Karlsson HL, Gustafsson J, Cronholm P, Möller L. 2009. Size-dependent toxicity of metal oxide particles-a comparison between nano- and micrometer size. *Toxicol Lett*, 188, 112-118.
41. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. 2005. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect*, 113:823-839.
42. Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, Mimura K, Morishita Y, Nozaki M, Yoshida T, Ogura T, Nabeshi H, Nagano K, Abe Y, Kamada H, Monobe Y, Imazawa T, Aoshima H, Shishido K, Kawai Y, Mayumi T, Tsunoda S, Itoh N, Yoshikawa T, Yanagihara I, Saito S, Tsutsumi Y. 2011. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nat Nanotechnol*, 6:321-328.
43. Ema M, Kobayashi N, Naya M, Hanai S, Nakanishi J. 2010. Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials. *Reproductive Toxicology*, 30, 343-352).
44. Doak SH, Griffiths SM, Manshian B, Singh N, Williams PM, Brown AP, Jenkins GJ. 2009. Confounding experimental considerations in nanogenotoxicology. *Mutagenesis* 24, 285-293.
45. Lynch I, Dawson KA. 2008. Protein-nanoparticle interactions. *NanoToday*, 3, 40-47.
46. Lynch I, Cedervall T, Lundqvist M, Cabaleiro-Lago C, Dawson KA. 2007. The nanoparticle-protein complex as a biological entity; a complex fluids and surface science challenge for the 21st century. *Adv. Colloid Interface Sci*, 134-135, 167-174.
47. Kazimirova A, Magdolenova Z, Barancokova M, Staruchova M, Volkovova K, Dusinska M. 2012. Genotoxicity testing of PLGA-PEO nanoparticles in TK6 cells by the comet assay and the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutat Res.* 2012 Jul 17. [Epub ahead of print]
48. Fischer HC, Chan WC. 2007. Nanotoxicity: the growing need for in vivo study. *Curr Opin Biotechnol* 18, 565-571.
49. Hoet PH, Brüske-Hohlfeld I, Salata OV. 2004. Nanoparticles - known and unknown health risks. *J Nanobiotechnology*, 2, 12.
50. <http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/reach.htm> (Accessed 27 July 2012).
51. Regulation (EC) No 1935/2004 of the European Parliament and of the Council of 27 October 2004, on materials and articles intended to come into contact with food and repealing, Directives 80/590/EEC and 89/109/EEC.
52. <http://www.regulations.gov> (Accessed 27 July 2012).