

GIDA KATKILARININ ÇOCUK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Bülent KARA*

Öz: Son yıllarda gıda katkı maddelerinin başta endokrin sistemle ilgili bozukluklar olmak üzere, düşük doğum ağırlığı, nörolojik bozukluklar, obezite, kardiyotoksikite, immün baskılanma, karsinojenik etki ve oksidatif stres gibi çok sayıda sistemi ilgilendiren sistemik sağlık sorunlarına yol açabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle gıda katkı maddelerinin kullanımıyla ilgili şüpheler giderek artmaktadır. Gıda katkı maddeleri gıdanın üretilmesi aşamasında kullanılan renklendiriciler, koku vericiler ve çeşitli kimyasallar gibi direkt etki gösterebileceği gibi, gıdaların paketlenmesinde veya satışa sunum aşamalarında kullanılan, gıdayla teması olan boyalar, adhezivler, kâğıt, mukavva, plastik ve diğer polimer yapıda malzemenin neden olabileceği indirekt etkilenmeler de söz konusudur. Günümüzde yaygın kullanım alanı bulmuş olan 10.000'den fazla direkt veya indirekt gıda katkı maddesi olduğu bilinmektedir. Bunların her birinin ayrı ayrı insanlardaki sistemik etkileri, yol açtığı bozukluklar açık bir şekilde bilinmemekle birlikte, bu yazıda sık kullanılan gıda katkı maddeleri ve bunların insanlarda gösterilmiş sistemik olumsuz etkilerinin kanıta dayalı olarak tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: gıda katkıları, direkt gıda katkıları, indirekt gıda katkıları, çocuk sağlığı

The Effects of Food Additives on Child Health

Abstract: In recent years, it has been shown that food additives cause endocrine disruption and also adverse health effects on other systems, such as low birth-weight, neurodevelopmental abnormalities, obesity, cardiotoxicity, immunosuppression, carcinogenic effect and oxidative stress. So, concerns about use of food additives are gradually increasing. Food additives are categorized in two groups; direct or indirect food additives. Direct food additives are added to food during processing, such as colorings, flavorings and various chemicals. Indirect food additives contaminate food during packaging or manufacturing, such as adhesives, dyes, coatings, paper, paperboard, plastic and other polymers. Nowadays, there are more than 10.000 chemicals which contaminate food, as direct or indirect food additives. The adverse health effects of all of these substances on different systems are not well-known, however evidence-based health effects of some common food additives would be discussed in this manuscript.

Key words: food additives, direct food additives, indirect food additives, child health

Giriş

Doğal gıdalara ulaşmanın giderek zorlaşması, tarım alanlarının küçülmesiyle birlikte, gıdaya erişimde yaşanan zorluklar endüstriyel gıda üretimi sürecini başlatmıştır. Endüstriyel gıda üretiminin küçük çaplı, lokal gıda üretimine oranının giderek artması beraberinde gıda katkısı kullanımında belirgin bir artışa neden olmuştur. Bu maddelerin kullanımındaki temel amaç gıdaların üretim merkezlerinden marketlere ve sonuçta tüketicilere kadar uzanan sürecinde bozulmadan kalabilmelerini sağlamaktır (www.who.int). Günümüzde gıda endüstrisinde 10.000'den fazla gıda katkı maddesi kullanıldığı bilinmektedir (**Trasande ve ark., 2018a**). Bunların her birinin ayrı ayrı insanlardaki sistemik etkileri, yol açtığı bozukluklar açık bir şekilde bilinmemekle birlikte, bu yazıda sık kullanılan gıda katkı maddeleri ve bunların insanlarda gösterilmiş sistemik olumsuz etkilerinin kanıta dayalı olarak tartışılması amaçlanmıştır.

Gıda katkısı nedir?

Gıdaların güvenilirliğini, tadını, rengini, dokusunu ve görünümünü idame ettirmek veya iyileştirmek için gıdalara eklenen maddeler gıda katkıları olarak adlandırılır. Pastırma ya da kurutulmuş balık elde etmek için ete veya balığa tuz katılması, marmelata şeker katılması ya da şarap üretilirken sülfür dioksit katılması yüzyıllardır kullanılan geleneksel gıda katkılarıdır. Gıda katkı maddeleri bitki veya hayvanlardan elde edilebileceği gibi, bazı mineraller de katkı maddesi olarak kullanılabilir. Ancak, sentetik yapıda gıda maddeleri de mevcuttur ve sayıları giderek artmaktadır (**WHO web sayfası**). *Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği*'nde gıda katkıları, besleyici değeri olsun veya olmasın, tek başına gıda olarak tüketilmeyen ve gıdanın karakteristik bileşeni olarak kullanılmayan, teknolojik bir amaç doğrultusunda üretim, muamele, işleme, hazırlama, ambalajlama, taşıma veya depolama aşamalarında gıdaya ilave edilmesi sonucu kendisinin

*Prof. Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Nörolojisi BD (ORCID No: 0000 0003 3780 6596)

Geliş Tarihi / Received : 20.05.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 25.06.2019

ya da yan ürünlerinin, doğrudan ya da dolaylı olarak o gıdanın bileşeni olması beklenen maddeler olarak tanımlanmıştır (**Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği**).

Gıda katkısı çeşitleri

Dünya Sağlık Örgütü ("World Health Organization"- WHO) ve Gıda ve Tarım Organizasyonu ("Food and Agriculture Organization"- FAO) gıda katkı maddelerini temel olarak 3 gruba ayırmayı uygun görmüştür; tatlandırıcılar, enzim preparatları ve diğer katkı maddeleri (**WHO web sayfası; Food and Agriculture Organization web sayfası**). Tatlandırıcılar gıdanın aromasını veya tadını iyileştirmek için gıdalara katılan maddelerdir ve günümüzde en sık kullanılan gıda katkıları bu gruptadır. Tatlandırıcıların bir kısmı fındık, baharatlar, meyve ve sebze gibi doğal kökenli olabileceği gibi, doğal tatları taklit eden sentetik tatlandırıcılar da kullanılabilir. Enzim preparatları bitkisel veya hayvansal ürünlerden ya da çeşitli mikroorganizmalardan elde edilmektedir. Gıda endüstrisinde en sık hamur kalitesinin, meyve suyu üretim veriminin, şarap fermentasyonunun ve peynir üretiminde lor oluşumunun artırılması amacıyla kullanılmaktadır. Bunların bir kısmı üretim aşamasında gıdaya eklenmekle birlikte, gıdanın tüketilmesi aşamasında gıda içinde bulunmayabilir. Diğer gıda katkı maddeleri gıdaların üretimi, paketlenmesi, taşınması ve depolanması aşamalarında gıdaya eklenen, gıdanın içeriği hâline dönüşen koruyucular, renklendiriciler, şeker dışı tatlandırıcılar gibi gıda katkılarıdır. Koruyucular gıdaların küf, mantar, bakteri ve havayla teması sonucu bozulmasını önlerler, aynı zamanda gıdanın kontaminasyonuna da engel olurlar. Renklendiriciler gıdanın üretim sürecinde bozulan rengini yeniden kazanması için eklenebileceği gibi, gıdanın daha cazip bir şekilde sunulabilmesi için de eklenmektedir. Şeker olmayan tatlandırıcılar gıdanın kalori içeriğini azaltmak amacıyla şeker yerine kullanılan gıda katkılarıdır.

Gıda katkılarının insanlarda kullanımı

WHO ve FAO gıda katkılarının insan sağlığına etkilerini değerlendirmek üzere JECFA ("Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives") adında uluslararası, bağımsız bir bilimsel grup oluşturmuştur. Buna göre, sadece JECFA tarafından risk değerlendirilmesi yapılan ve insanlarda bilinen bir sağlığı bozucu etkisi olmayan gıda katkı maddelerinin kullanılabilirliği önerilmiştir (**WHO web sayfası; Food and Agriculture Organization web sayfası**). Ülkeler bazında ulusal gıda otoritelerinin de önerileri olabilmektedir. JECFA değerlendirmesinde mevcut

güncel, bilimsel, biyokimyasal ve toksikolojik veriler yanında, zorunlu hayvan çalışmaları, bilimsel araştırmalar ve insanlardaki gözlemlerin de katkısı olmaktadır. Bir gıda katkı maddesinin sağlığı bozmadan kullanılabilir olup olmadığı "*kabul edilebilir günlük alım*" ("acceptable daily intake- ADI") kavramıyla anlatılır. "*Kabul edilebilir günlük alım*" bir gıda veya suda bulunan katkı maddesinin belli bir yaşam süresinde sağlığı bozucu etki yapmadan kullanılabilirliği tahmini miktarını belirtir.

JECFA tarafından risk değerlendirmesi yapılan gıda katkı maddelerinin güvenilir olarak gıda veya sıvılarda kullanılacakları en üst düzeyler *Gıda Kodu Komisyonu* ("Codex Alimentarius Commission") tarafından hazırlanan kodekste yer almaktadır (**Food and Agriculture Organization web sayfası**). Kodeks ("Codex General Standard for Food Additives") standartları aynı zamanda ulusal standartlar için de referanstır, dolayısıyla bir gıda başka bir ülkede üretilmiş bile olsa, gıdanın içerdiği katkı maddeleri kodeks tarafından onaylanmışsa ve düzeyi önerilen düzeyin altındaysa güvenli bir şekilde tüketilebileceği söylenmektedir.

Gıdalardaki katkı maddesi içeriği nasıl bilinebilir?

Gıda Kodu Komisyonu standartları gereği gıda üreticileri gıdaların içindeki gıda katkı maddelerini ürünün üzerinde belirtmekle yükümlüdür. Örneğin, Avrupa Birliği ülkelerinde gıda katkı maddeleri için E numarasının ürünün üzerinde görülebilir olması zorunlu tutulmuştur. Türkiye'de de Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2008 yılında hazırladığı tüzüğe paralel olarak hazırlanan ve aralıklı olarak güncellemesi yapılan ve *Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği* olarak adlandırılan bir mevzuat ile gıda katkılarının kullanımı düzenlenmeye çalışılmıştır. *Türk Gıda Kodeksi Etiketleme Yönetmeliği*'ne göre gıda katkı maddelerinin etiketinde E kodu, "gıdada kullanım içindir" veya "gıdada kullanımı sınırlıdır" ifadesi, gıda katkı maddesinin elde edildiği kaynağın adı ve hayvansal gıda katkı maddesinin elde edildiği hayvanın türü bilgilerinin kolayca görülebilir, açıkça okunabilir ve silinmez bir şekilde yer alması zorunlu tutulmuştur (**Türk Gıda Kodeksi Etiketleme Yönetmeliği**).

Gıda katkılarının güvenilirliği

ABD'de 1.000 kadar kimyasal maddenin FDA onayı veya önerisi olmaksızın *genellikle güvenilir olarak tanımlanan* ("generally recognized as safe- GRAS") kapsamında kullanıldığı tahmin edilmektedir (**Neltner ve ark., 2011**). ABD'de gıdalara katılan

3.941 katkı maddesinden sadece 263'ünün (%6.7) üremeye ilişkili toksikolojik verilerinin olduğu, gelişimsel toksikolojik verilerin daha da küçük oranda (%2) olduğu görülmüştür (Neltner ve ark., 2013). Hayvan çalışmaları ve insanlar üzerindeki gözlemler sonucunda, direkt ve indirekt gıda katkı maddelerinin bazı hastalıklarla ilişkili olabileceğine ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Çocuklar metabolik (detoksifikasyon, vb.) sistemlerinin tam gelişmemiş olması, tartılarına göre daha büyük oranda maruziyet yaşamaları ve maruziyet döneminde temel organ sistemlerinin gelişim aşamasında olması nedeniyle olasılıkla bu etkilere daha açıktır (Landri-gan ve Goldman, 2011). Azınlıklar ve düşük gelir düzeyi olan insanların da özellikle bazı gıda katkıları açısından daha fazla risk taşıdıkları gösterilmiştir (Trasande ve ark., 2018b). Çocuklarda idrar bisfenol bileşiklerinin konsantrasyonunun aile geliriyle ters orantılı olduğu gösterilmiştir (Nelson ve ark., 2012). Sağlığı bozucu etkisinden en çok kuşku edilen gıda katkıları bisfenoller, fitalatlar, non-persistan pestisitler, perfloroalkilli kimyasal bileşikler, perklorat, nitrat ve nitritler ile suni gıda renklendiricileridir. Yanlışlıkla gıdalara veya sulara karışan ya da uygun koşullar sonucu gıdalarda oluşan bazı maddeler (mikotoksinler, poliklorinize bifeniller, dioksinler, metaller, pestisit kalıntıları, vb.), genetiği değiştirilmiş gıdalar, kafein veya diğer uyarıcılar gibi istemli olarak gıdalara katılan ve sağlığı bozucu etki yapabilecek gıdalar ya da içecekler bu tartışma kapsamında yer almayacaktır.

Sık kullanılan indirekt gıda katkıları

Bisfenoller: Bisfenoller polikarbonat plastik ve polimerik metal kaplama üretiminde kullanılan bileşenlerdir. Bisfenollerin günümüzde biberonlarda kullanımını yasaklanmıştır (Trasande, 2014). Plastik içecek kaplarında bisfenol kullanımı da giderek azalmıştır. Bununla birlikte, polimerik reçine kaplamada, gıda ve içecek kaplarında korozyonun önlenmesi amacıyla bisfenol hâlen kullanılmaktadır (Schecter ve ark., 2010). Bisfenoller östrojen reseptörlerine bağlanarak östrojen benzeri etkilere yol açarlar, bu nedenle endokrin bozucular arasında yer alırlar. Hayvan çalışmaları ve epidemiyolojik insan çalışmalarında bisfenollerin fertilitiyi azaltabildiği, puberte başlangıç yaşını değiştirebildiği, meme dokusunda değişiklik yapabildiği, hatta neoplazi gelişimine neden olabildiği gösterilmiştir. Uygun dozlarda hücrelerin adipositlere dönüşümünü tetikleyip, pankreas beta hücrelerinde in vivo bozulmuşu neden olabilirler ve adipositlerde glikoz transportunu etkilerler (Trasande ve ark., 2018b). İntrauterin dönemde bisfenollere maruz kalma nörolojik gelişimi

bozucu etkide bulunabilir, ayrıca fetus büyüme hızında azalma, çocukluk çağında obezite, düşük düzeyde albüminüriyle ilişkilendirilmiştir (Ejaredar ve ark., 2017). Okul öncesi dönem çocuklarında bisfenol maruziyetinin %99'unun diyet kökenli olduğu gösterilmiştir (Wilson ve ark., 2007). Aynı zamanda diş dolguları ve fotokopi kağıtları da kaynak olabilir. Bisfenollerin biberon ve bebek kapları gibi bazı ürünlerde yasaklanmasından sonra üreticiler alternatif olarak benzer bazı bileşenleri kullanma yoluna gitmiştir. Bisfenol S bunlardan biri olup, fertilité üzerine yan etkileri ve östrojen benzeri etkilerinin bisfenol bileşiklerinden farklı olmadığı, ek olarak doğadan kaybolma açısından bisfenolden daha dirençli olduğu anlaşılmıştır.

Fitalatlar: Düşük moleküler ağırlıklı fitalatlar şampuan, kozmetik ürünleri, losyon ve kişisel bakım ürünlerine kokunun kalıcılığı için katılırlar. Yüksek molekül ağırlıklı fitalatlar gıda üretiminde sıklıkla kullanılan vinil plastik üretiminde kullanılır. Vinil plastikler döşeme, streç film ve kıvrılabilir plastik tüplerin yapımında kullanılır. Yüksek molekül ağırlıklı fitalatlardan di-2-etilheksifitalat (DEHP) gıda üretiminde sık kullanıldığı için diğer fitalatlara göre daha ön plana çıkmaktadır. DEHP, benzil bütil fitalat ve dibütil fitalat antiandrojenik etkilidir, testise toksik etki yaparlar ve erkek genital organ gelişimini olumsuz etkilerler (Sathyanarayana, 2008). İntrauterin dönemde etkilenen yenidoğanlarda kriptorşidi ve hipospadias sıklığı (Meeker ve Ferguson, 2014). Erişkin erkeklerde sperm sayısını ve motilitesini azaltırlar. DEHP metabolitlerinden biri olan mono (2-etilheksil) fitalat lipid ve karbonhidrat metabolizmasında önemli rolü olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptörlerle etkileşerek çocukluk çağı obezitesi ve insülin direncine neden olabilir (Trasande ve ark., 2018c). Epidemiyolojik çalışmalarda idrar fitalat metabolitleriyle oksidatif stres göstergeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Seo ve ark., 2004). Oksidatif stresi artırıcı etkide olmaları pro-enflamatuvar olabileceklerini düşündürmektedir. NHANES ("National Health and Nutrition Examination Survey") verilerine göre DEHP kullanımı azalırken, henüz kullanımlarıyla ilgili kısıtlama getirilmeyen DIDP (di-izodesil fitalat) ve DINP (di-izononil fitalat) kullanımı artmaktadır. 2009-2010 NHANES verilerine göre toplumun sırasıyla %94 ve %98'inde bu maddelerin metabolitleri saptanabilmektedir (Zota ve ark., 2014). NHANES 2009-2012 verileri DIDP ve DINP metabolit konsantrasyonlarıyla çocuklarda ve adolesanlarda insülin direnci ve sistolik kan basıncı z skoru arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Attina ve Trasande, 2015).

Perfloroalkil Kimyasallar (PFC): Sentetik organik florlu bileşikler olup yapısındaki karbon-flor bağı dayanıklılığını ve ısıya direncini artırır. Halı ve yer döşemesi için leke giderici spreylere, yangın söndürme köpüklerinde, yanmaz tencere ve tavalarda, yanmayan kağıtlarda ve paketlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. NHANES 2003-2004 verilerine göre ABD’de yaşayan insanların %98’den fazlasının kanında anlamlı derecede PFC olduğu gösterilmiştir (**Calafat ve ark., 2007**). PFC bileşiklerden perflorooktan sulfonik asit (PFOS) ve perflorooktanoik asidin (PFOA) cilt teması ve inhalasyon yoluyla da bulaşabileceği bilinmekle birlikte, temel kontaminasyon yolunun gıdalar olduğu saptanmıştır (**Trudel ve ark., 2008**). PFOS ve PFOA maruziyetlerinin aşılara immün yanıtın baskılanması, metabolik değişiklikler ve düşük doğum tartısıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. PFC’lerin fertilitede azalma ve tiroid işlev bozuklukları gibi endokrin bozucu etkileri üzerinde durulmaktadır. Bu bileşiklerin yarılanma ömrü 2-9 yıl arasında olduğundan birikici etkileri de olabilmektedir. Sağlık üzerine ve çevreye olası etkileri nedeniyle PFOS 2002, PFOA 2015 yılından itibaren aşamalı olarak ABD’de kullanımdan kaldırılmıştır. Ancak, bu iki maddenin yerini alan PFNA (perflorononanoik asit) gibi aynı grubun diğer bileşikleri de benzer etkilere sahiptir. FDA 2016 yılında uzun zincirli 3 Pfc bileşiğinin (PFOS, PFOA ve PFNA) gıdalarda kullanımını yasaklamıştır, ancak yapısal olarak benzer kısa zincirli PFHxS kullanımını hâlen devam ettirmektedir (**Trasande ve ark., 2018b**). İsveç’te yapılan bir çalışmada gıdalarda perfloroalkilbütan sülfonat (PFBS) içeriğinin gide rek arttığı gösterilmiştir (**Glynn ve ark., 2012**). Kısa zincirli PFC bileşiklerinin insan sağlığı üzerine etkileri yeterince araştırılmamış olmakla birlikte, yapısal benzerlikleri nedeniyle zararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Perklorat: Gıdalara genellikle kontamine su veya nitratlı gübrelerin kullanımıyla girer, ancak gerçekte indirekt bir gıda katkısıdır. Şeker, un, nişasta gibi kuru gıdaların saklandığı plastik ambalajlarda “*antistatik ajan*” (çepere yapışmaya engel olan) olarak kullanılır. Tahta döşemelerin temizlenmesinde kullanılan hipoklorit ağartıcıların degradasyonu da bulaşabilmektedir. Tiroid bezine iyod alımından sorumlu sodyum iyodür eş taşıyıcısıyla etkileşime girerek tiroid hormon sentezini engeller (**Rogan ve ark., 2014**). Tiroid hormonu yaşamın erken döneminde beyin gelişimi açısından önemli bir rol oynadığından, olumsuz sonuçları yaşam boyu devam edecektir. Perklorata maruz kalan gebe kadınlarda, özellikle iyot eksikliği de eşlik ediyorsa, gelişmekte

olan fetus ilk trimestrdeki tek tiroid hormon kaynağından yararlanamamış olacaktır. Gebelikteki maternal hipotiroidizmin çocukta bilişsel geriliğe neden olduğu bilinmektedir (**Haddow ve ark., 1999**). Formül mama kutularında da perklorat kullanıldığından süt çocukları perklorattan etkilenmesi olası başka bir gruptur. Perklorat ve diğer kontaminantların yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde saptanan hipotiroidizmin önemli bir nedeni olabileceği düşünülmektedir. Tiroid hormonu büyüme üzerine de etkili olduğundan etkilenen çocuklar hedef boylarına ulaşamayabilir.

Pestisitler: Çocuklarda pestisit maruziyetinde temel yol diyetle alımdır. Konvansiyonel tarımsal yöntemlerin kullanımından elde edilen ürünler organik ürünlere göre pestisit bulaşı açısından daha büyük risk taşırlar. Kronik pestisit maruziyeti yaşayan tarım işçilerinde solunum problemleri, hafıza sorunları, depresyon, Parkinson sendromu gibi nörolojik sorunlar, depresyon, cilt sorunları, düşük ve doğumsal defektler ve kanserin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Prenatal organofosfat bileşik maruziyeti yaşayan bebeklerde doğum tartısı, boyu ve baş çevresinin gestasyon haftasına göre düşük olduğu gösterilmiştir. Gebelik döneminde pestisit maruziyeti yaşayan annelerin bebekleri doğum sonrası uzun dönem izlendiklerinde 24 aylıkken mental işlevlerinin yaşitlarına göre daha geri olduğu, 3 ve 5 yaşlarındaysa dikkat problemi yaşadıkları saptanmıştır (**Marks ve ark., 2010**).

Sık kullanılan direkt gıda katkıları

Suni Gıda Boyaları: Gıda boyaları yiyecek ve içeceklerle katıldıklarında katıldıkları gıdalara parlak ve cezbedici bir renk vererek, özellikle çocuk-adolesan yaş grubu tarafından tüketilme isteğini uyarırlar. Bazen boyalar ve diğer katkı maddeleri doğal gıdanın yerini alır, örneğin meyve sularında doğal meyve hiç olmayabilir ya da çok düşük oranlarda bulunabilir. ABD’de kullanımı onaylanan 9 gıda boyası vardır; mavi 1, mavi 2, yeşil 3, sarı 5, sarı 6, kırmızı 3, kırmızı 40, narenciye kırmızısı 2 ve turuncu B (**Food and Drug Administration web sayfası**). FDA verilerine göre gıda boyalarının kullanımında 1950-2012 yılları arasında 5 kat artış saptanmıştır (**Stevens ve ark., 2014**). Son yıllarda gıda boyalarının çocuklarda davranış bozukluklarına yol açabildiği, özellikle dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu semptomlarını artırdığı gözlenmiştir (**Millichap ve Yee, 2012**). Diyetinden gıda boyaları çıkarılan çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bulgularının azaldığı dikkati çekmiştir. Etki mekanizmaları tam anlaşılammakla birlikte, en azından mavi 1 kod numaralı gıda

boyasının kan-beyin bariyerini geçebildiği saptanmıştır. Patent koruma yasası nedeniyle gıda içeriği hakkında yeterli veri elde edilemediğinden mevcut literatür bulguları şüpheyle değerlendirilmelidir. FDA her gıda boyası için günlük sınır değer belirlemiştir. Ancak, bu değerler hayvan çalışmalarına göre belirlenmiş olup, nörolojik ve davranışsal bozukluklar açısından değerlendirme yapılmamış olması önemli bir eksikliklerdir.

Nitrat ve Nitritler: İşlenmiş et, balık ve peynire koruyucu olarak katılmaları konusunda şüpheler devam etmektedir. Süt çocuklarında daha sık olmak üzere methemoglobinemiye yol açma riskleri vardır. Nitrat ve nitritler kendileri karsinojenik olmamakla birlikte, sekonder amin ve amidlerle reaksiyona girerek karsinojenik etkisi olan N-nitroz bileşiklerine dönüşürler. Gastrointestinal ve nörolojik kanser gelişimine zemin hazırladıkları düşünülmektedir. 2006 yılında *Uluslararası Kanser Araştırmaları Enstitüsü* nitrat ve nitritleri olası karsinojenik maddeler (grup 2A) içinde bildirmiştir. Aynı kurum 2015 yılında işlenmiş etleri insanlar için karsinojen (grup 1) olarak açıklamış ve kolorektal kanserlerle ilişkileri açısından güçlü kanıtlar olduğunu açıklamıştır (**Bouvard ve ark., 2015**). Yüksek oranda işlenmiş etle beslenen annelerin çocuklarının beyin tümörleri, özellikle astrositom, açısından riskli oldukları gösterilmiştir (**Pogoda ve ark., 2009**). Süt çocukları veya çocuklar için üretilen gıdalarda nitrat veya nitrit kullanılması önerilmemektedir. Nitratlar perklorata benzer etkiyle sodyum iyodür eş taşıyıcısıyla etkileşime girerek tiroid işlevini baskılayabilir. Son yıllarda nitrat ve nitrit koruyucularına alternatif olarak kullanılan kereviz tozu gibi maddeleri içeren gıdaların "doğal" veya "organik" etiketiyle satışa sunulması giderek artmış olup, bu gıdaların da en az eski ürünlerdeki kadar nitrat veya nitrit içerdiği görülmüştür. Tüketicilerin bu konuda bilinçli olması gerekmektedir.

Monosodyum glutamat (MSG): Birçok işlenmiş gıdada tatlandırıcı olarak bulunabilmektedir. Sıçan çalışmalarında nörolojik etkileri gözlenmiş olmakla birlikte, insanlarda kan-beyin bariyerini geçemediğinden nörolojik sorunlara yol açması beklenmez. Bazı insanlarda MSG duyarlılığı olabilir ve bu katkı maddesini içeren gıda aldıklarında terleme, baş ağrısı ve uyuşma gibi yakınmalar ortaya çıkabilmektedir.

Aşırı fruktozlu mısır şurubu ("high fructose corn syrup"- HFCS): HFCS mısır nişastasından elde edilir. Mısır nişastası kendini oluşturan glukoz

moleküllerine yıkıldığında sonuç ürün mısır şurubudur ve %100 oranında glukozdan oluşur. HFCS elde etmek için mısır şurubuna bazı enzimler eklenerek bir kısım glukoz fruktoza dönüştürülür. HFCS mısır şurubundan farklı olarak glukoz ve su yanında değişen oranlarda fruktoz içerir (%42 veya %55 fruktoz içeren HFCS, vb.). En sık kullanılan tatlandırıcı olan sükröz (sofra şekeri) bire bir oranlarda glukoz ve fruktoz içerir, ancak HFCS su içermesiyle ve içerdiği glukoz ve fruktoz molekülleri arasında kimyasal bağ olmamasıyla sükrözden ayrı bir yapıdadır. HFCS içeren gıdalarla benzer oranlarda diğer tatlandırıcıları içeren gıdaların tüketiminde sağlık açısından bir farklılık olduğunu gösteren kanıta dayalı bir çalışma olmamakla birlikte, obezite ve diyabetten korunmak amacıyla hem HFCS hem de sükröz içeren gıdaların alımında kısıtlama yapılması önerilmektedir (**Food and Agriculture Organization web sayfası**).

Suni tatlandırıcılar: Sofra şekerine alternatif olarak kullanılan tatlandırıcılarıdır. Sofra şekerinden çok daha tatlı olmalarına karşın, kalori içeriklerinin çok daha düşük veya sıfır olması ve kan şekerini yükseltmemeleri sık kullanımlarına neden olmuştur. Marketlerde "şekersiz" veya "diyet" etiketiyle sunulan içeceklerde, suyla karıştırılarak içecek hâline getirilen tozlarda, şekerlemelerde, pudingte, reçellerde, süt ürünlerinde sıklıkla kullanılırlar. Sakarin, aspartam, Ace-K, sükraloz, neotam ve advantam adlarındaki 6 tatlandırıcı gıda katkısı olarak FDA onayı almış ve özel durumlar dışında (fenilketonüri olgularında aspartam kullanımının uygun olmaması, vb.) güvenilir olarak kullanılabilirler belirtilmiştir. Günümüzde günlük tüketimi FDA tarafından önerilen "kabul edilebilir günlük alım" miktarını geçmiyorsa, güvenilir olduklarına inanılmaktadır (**Food and Agriculture Organization web sayfası**).

Sodyum benzoat: Gıda endüstrisinde tatlandırıcı ve antimikrobiyal koruyucu olarak kullanılmaktadır. Doğada bulunmayıp benzoik asidin sodyum hidroksitle birleşmesi sonucu sentezlenir. Suyla etkileştiğinde benzoik aside dönüşür. Benzoik asit erik, kızılçık, elma gibi meyvelerde doğal olarak da bulunur. Turşu ve salata sosu, karbonatlı içecekler, bazı meyve suları gibi asidik pH'daki yiyeceklerde sodyum benzoat bulunabilmektedir. FDA gıdalardaki sodyum benzoat için maksimum düzeyi % 0.1 olarak belirlemiştir, bu düzeydeki alımlar genel olarak güvenilir kabul edilir. Özellikle C vitamini içeren içeceklerde mevcut olan sodyum benzoat benzen oluşumuna neden olarak kanserojen etki gösterebilir. Bu içeriğe sahip içeceklerde benzen düzeyinin saptanması gerekir (**Food and Drug Administration web sayfası**).

Trans yağlar: Bitkisel yağlara hidrojen eklenmesiyle elde edilirler. Hidrojenizasyon işlemi oda sıcaklığında sıvı olan bitkisel yağın katılaşmasına neden olur. Bir kısım otçul hayvanın (inek, koyun, vb.) sütü, eti ve süttten elde edilen tereyağ ve peynirde de trans yağ bulunabilmektedir, ancak günümüzde trans yağların temel kaynağı endüstriyel gıdalarda bulunan işlenmiş trans yağlardır. En sık kahve kreması, "fast-food" gıdalar, dondurulmuş pizza, tahıl içerikli tatlılar (kek, kurabiye, vb.), dondurulmuş hamur ürünleri, kraker, patlamış mısır ve margarinlerde bulunur. Trans yağların tüketimi kanda LDL-kolesterol değerlerinin yükselmesine, HDL-kolesterol değerlerinin düşmesine ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. FDA Haziran 2018'den itibaren üretilen gıdalara parsiyel hidrojenize edilmiş yağların (PHO) eklenmemesini, bu tarihten önce onay alan gıdalardan ise 2020 Ocak ayına kadar PHO içeriklerinin uzaklaştırılmasını önermiştir (**Food and Drug Administration web sayfası**).

Bağırsak mikrobiyatası ve intestinal homeostazis

İnsanlarda gastrointestinal sistemde yaklaşık 100 trilyon kadar mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmaların tamamına mikrobiyata adı verilmektedir. Bağırsak mikrobiyatası ile sağlık ve çeşitli hastalıklar arasında ilişki kurulmuş olup, unutulmuş organ olarak da tanımlanmıştır (**Clemente ve ark., 2012**). Diyet alışkanlıkları çocuklarda bağırsak mikrobiyata kompozisyonunu etkiler. Bağırsak florası kompozisyonunun ve/veya işlevinin dengesizliği disbiyozis olarak adlandırılır. Disbiyozis açısından genetik yatkınlık yanında, enfeksiyonlar, antibiyotik tedavisi, stres, yaşam tarzı gibi değişik çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Gıda katkı maddelerinin de disbiyozisten sorumlu olduğu düşünülmektedir (**Saavedra ve ark., 2018**). Disbiyozisin nedeni veya sonucu olarak kronik intestinal enflamasyon gelişir. Kronik intestinal enflamasyon enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi kronik intestinal enflamatuvar hastalıklar yanında, otistik spektrum bozukluğu, nörodejeratif hastalıklar, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve psikiyatrik bozukluklar gibi nörogelişimsel beyin hastalıklarına neden olabilir. Gastrointestinal sistem ile beyin arasındaki bağlantıyı immün sistem sağlar. Bağırsak mikrobiyatasının immün hücrelerin olgunlaşmasıyla ilgili sinyal sisteminde rolü olduğu ve immün işlevlerin normal gelişimine katkı yaptığı bilinmektedir. Mikrobiyatanın IL-12p40, IFN- γ , TGF β , IL- β , IL-6, TNF- α ve MCP-1 gibi dolaşan sitokinler ve lenfosit gelişimi üzerine etkileri vardır. Mikrobiyatadaki bazı alt türlerin T hücre alt tiplerinin farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyata

kompozisyonundaki değişiklikler ve bakteriyel metabolitlerin aşırı üretimi kronik intestinal enflamasyona ve gastrointestinal sistem mukoza geçirgenliğinde artışa neden olur. Hayvan çalışmalarıyla bağırsak mikrobiyata değişikliğinin bağırsak mukozasında geçirgenlik yanında kan-beyin bariyerinde de geçirgenliğe neden olduğu gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyatası tarafından üretilen 3 çeşit kısa zincirli yağ asidinin (propiyonik asid, asetik asid ve bütirik asid) kan-beyin bariyerini geçerek beyin hücrelerindeki nöral karakteristikleri düzenledikleri görülmüştür. Beyin ve immün sistem sürekli iletişim hâlinindedir. İmmün hücre kökenli mediatörler beyin çevresini temel aktörler olan mikroglia ve mast hücreleriyle etkileşime girerek düzenlemeye çalışır (**Garden ve Möller, 2006; Hanisch ve Kettenmann, 2007**).

Gıda katkıları bağırsak mikrobiyatasını nasıl etkiliyor?

Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren işlenmiş gıdaların neredeyse tamamında bulunan gıda katkılarının insan beslenmesinde ön plana çıkmasıyla birlikte, gıda katkı maddeleri daha çok akut toksisite yaratma riski olan konsantrasyonları açısından değerlendirilmiş, akut toksisite riski açısından riskli görülmeyenlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu maddelerin bağırsak mikrobiyatası üzerine etkileri ise çok az insan çalışmasında değerlendirilmiştir. Son çalışmalar nütrisyonel olmayan tatlandırıcıların (aspartam, sakarin, sükraloz, vb.) ve diyet emülsiyonlarının (karboksimetilselüloz, polisorbato-80, vb.) bağırsak mikrobiyatasını değiştirebildiğini ve sonuç etki olarak intestinal enflamasyona ve metabolik sendrom gelişimine neden olduğunu göstermiştir. Sakarin içeren tatlandırıcıların kalorisi sükröze göre çok daha düşük olmakla birlikte, toplam gıda alımını arttırabildikleri gözlenmiştir. Çocuk ve adolesanlarda yapılan birçok gözlemsel çalışmada tatlandırıcı kullanımıyla vücut kitle indeksi artışı arasında bir ilişki olduğu dikkati çekmiştir. Bu gözlemler hayvan çalışmalarıyla doğrulanmıştır. Sekiz hafta boyunca günde 2-3 kez aspartam içeren sıvı tüketen sıçanlarda açlık glikoz düzeylerinin yükseldiği ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir (**Palmnas ve ark., 2014**).

Gıda katkıları direkt olarak bağırsak mikrobiyata değişiklikleri yapabilecekleri gibi, bağırsak mikroorganizmaları tarafından metabolize edildiklerinde oluşan metabolitleri toksik etkilere neden olabilir. Örneğin, melamin içeren sütle beslenen çocuklarda, *Klebsiella terrigana* gibi çeşitli bağırsak bakterisi türleri, melamin siyanürük aside dönüştürerek böbrek taşına dönüşümü kolaylaştıran kompleks çökelti oluşmasını kolaylaştırır ve böbrek toksisitesine neden olabilirler (**Roca-Saavedra ve ark., 2018**).

Gıda katkılarının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri genellikle hayvan, özellikle de sıçan modellerinde çalışılmıştır. İnsan ve sıçan (hayvan) mikrobiyota kompozisyonu, immün işlevleri, diyetleri, metabolizmaları değişkenlik gösterebildiğinden sıçan çalışmalarından elde edilen sonuçların aynı şekilde insana uyarlanması mümkün değildir. Bu nedenle, in vitro insan bağırsak modellerinde veya etik sorunlar giderildikten sonra yapılacak in vivo insan çalışmalarıyla gıda katkılarının insan bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerinin ortaya konmasına büyük ihtiyaç vardır (**Roca-Saavedra ve ark., 2018**).

Gıda katkılarıyla ilgili bilinmeyenler

Gıda katkı maddeleriyle ilgili toksikolojik değerlendirmeler daha çok akut etkiler ve genotoksisite üzerinden yapılmakta, kronik etkiler, nörolojik gelişim ve davranış bozuklukları yeterince değerlendirilmemektedir. Gıda katkılarının sinerjistik ve kümülatif etkileri de yeterince bilinmemektedir. Dolayısıyla, birçok gıda katkısının insan sağlığı üzerine etkisi bazı yönlerden bilinmekte, bütüncül bir yan etki değerlendirmesi yapılamamaktadır. Toksikolojik test önerileri günümüz bilimsel gelişmelerinin uzağında kalabilmektedir. Daha önce güvenilir olarak kabul edilen bazı gıda katkı maddelerinin günümüzde kanserojen olduğu anlaşılmıştır. Gıda katkı maddelerinin toksikolojik çalışmalarının genellikle üretici şirketler tarafından yürütülüyor olması ise gıda güvenliği açısından şüphe yaratan başka bir durumdur.

Gıda katkılarının zararlarından nasıl korunulabilir?

Korunma için çeşitli aşamalarda çok sayıda önlemler alınabilir, ancak burada sadece günlük yaşamda daha kolay uygulanabilecek korunma yöntemlerinden bahsedilecektir.

- Gıdaların mümkün olduğunca taze tüketilmesi gerekir.
- Maddi geliri düşük olan aileler gıda katkısı maruziyeti açısından daha riskli olduğundan, ucuz taze meyve ve sebze tüketebilmelerinin sağlanması açısından gerekli maddi destek ve yönlendirilmeleri önemlidir.
- İşlenmiş et tüketiminden kaçınılmalıdır, bu konuda özellikle gebe kadınlar daha dikkatli olmalıdır.
- Gıdaların mikrodalga fırınlarda ısıtılmasından, süt veya mamaların plastik biberonlarda saklanmasından kaçınılmalıdır. Bulaşık makinesine plastik mutfak malzemesi koymamalıdır. Plastik kaplar yerine cam veya paslanmaz çelikten yapılmış kap kullanılmalıdır.

- Ürünlerin altında yazılı olan "geri dönüşüm" koduna bakarak plastik tipi hakkında bilgi edinmek, geri dönüşüm kodu olarak 3 (fitalatlar), 6 (stiren) ve 7 (bisfenoller) belirtilmiş plastik kapların kullanımından kaçınmak gerekir. "Biobased" veya "greenware" yazılı olanların kullanımında sakınca olmadığı düşünülmektedir, bunlar mısırdan yapılmış olup, bisfenol içermezler.

- Gıda veya içeceklerle temas etmeden önce eller yıkanmalıdır. Soyulması mümkün olmayan meyve ve sebzelerin yıkanmadan yenmemesi gerekir.

- Gıdaların güvenilir olarak kullanılabilmesine ilişkin çalışmalar yeni teknolojik gelişmeler ışığında revizyona tabi tutulmalı ve şeffaf olmalıdır. Bu çalışmaların üretici firma kontrolünde yapılması önerilmelidir.

- Ürünler markete sunulmadan önce ayrıntılı toksikolojik çalışmaların yapılmış olması zorunlu hâle getirilmelidir. İlaçların insanlarda kullanımı öncesinde yapılması zorunlu olan faz I-II-III çalışmalarına benzer şekilde, gıda katkıları için de piyasaya sunulmadan önce ayrıntılı toksik etki ve yan etki çalışmalarının tamamlanmış olması, bu konuda üretici firma dışında bağımsız ve yetkili kurumlar tarafından denetim yapılması sağlanmalıdır.

- Daha önce onaylanmış gıda katkıları öncelikli olmak koşuluyla, yeni bilimsel bulgular eşliğinde tüm gıda katkılarının insan sağlığı üzerine hem akut hem de kronik etkileri yeniden değerlendirilmelidir.

- Birden fazla gıda katkısı içeren gıda ürünlerinde gıda katkılarının sinerjistik ve kümülatif etkileri belirlenmelidir.

Sonuç

Sanayileşme, şehir yaşamına geçiş ve nüfus artışıyla birlikte doğal gıdalarla beslenme olanağı azalmış ve gıda katkılarının kullanımı giderek artmıştır. Bununla birlikte, çok sayıda gıda katkı maddesinin insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olabileceğinin gösterilmiş olması, bu maddelerin yaygın ve kontrolsüz kullanımı konusunda şüphelere neden olmuştur. Günümüzde gıda katkılarının kullanılması kaçınılmaz bir hâle gelmiş olmakla birlikte, bu maddelerin sağlığa zararlı etkilerinden korunmak mümkündür. Önümüzdeki süreçte bir yandan olanaklar elverdiğince katkısız, doğal gıdalarla beslenme konusunda bireysel ve toplumsal çaba göstermek, diğer yandan gıda katkılarının akut ve kronik toksik etkilerini güncel bilimsel veriler ışığında araştırmak ve insan sağlığına olumsuz etki potansiyeli taşıyan gıda katkılarının kullanımını engellemek zorunlu gözükmektedir.

Kaynaklar

- Attina TM, Trasande L.** (2015) Association of exposure to di-2-ethylhexylphthalate replacements with increased insulin resistance in adolescents from NHANES 2009-2012. *J Clin Endocrinol Metab*, 100:2640-2650.
- Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group.** (2015) Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*, 16:1599-1600.
- Calafat AM, Wong LY, Kuklenyik Z, Reidy JA, Needham LL.** (2007) Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and comparisons with NHANES 1999-2000. *Environ Health Perspect*, 115:1596-1602.
- Clemente JC, Ursell LK, Wegener Parfrey L, Knight R.** (2012) The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148:1258-70.
- Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D.** (2017) Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 27:175-183.
- Food and Agriculture Organization web sayfası,** Erişim Tarihi 27 Mart 2015, <http://www.fao.org>.
- Food and Drug Administration web sayfası,** Erişim Tarihi 21 Şubat 2018, <http://www.fda.gov>.
- Garden GA, Möller T.** (2006) Microglia biology in health and disease. *J Neuroimmune Pharmacol*, 1:127-37.
- Glynn A, Berger U, Bignert A, ve ark.** (2012) Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environ Sci Technol*, 46:9071-9079.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, ve ark.** (1999) Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 341:549-555.
- Hanisch UK, Kettenmann H.** (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci*, 10:1387-94.
- Landrigan PJ, Goldman LR.** (2011) Children's vulnerability to toxic chemicals: a challenge and opportunity to strengthen health and environmental policy. *Health Aff*, 30:842-850.
- Marks AR, Harley K, Bradman A, ve ark.** (2010) Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health*, 118:1768-1774.
- Meeker JD, Ferguson KK.** (2014) Urinary phthalate metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NHANES 2011-2012. *J Clin Endocrinol Metab*, 99:4346-4352.
- Millichap JG, Yee MM.** (2012) The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 129:330-337.
- Nelson JW, Scammell MK, Hatch EE, Webster TF.** (2012) Social disparities in exposures to bisphenol A and polyfluoroalkyl chemicals: a cross-sectional study within NHANES 2003-2006. *Environ Health*, 11:10.
- Neltner TG, Kulkarni NR, Alger HM, ve ark.** (2011) Navigating the U.S. Food Additive Regulatory Program. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 10:342-368.
- Neltner TG, Alger HM, Leonard JE, Maffini MV.** (2013) Data gaps in toxicity testing of chemicals allowed in food in the United States. *Reprod Toxicol*, 42:85-94.
- Palmnas MS, Cowan TE, Bomhof MR, ve ark.** (2014) Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rats. *PLoS One*, 9:e109841.
- Pogoda JM, Preston-Martin S, Howe G, ve ark.** (2009) An international case-control study of maternal diet during pregnancy and childhood brain tumor risk: a histologyspecific analysis by food group. *Ann Epidemiol*, 19:148-160.
- Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabrille V, Miranda JM, ve ark.** (2018) Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota. *J Physiol Biochem*, 74:69-83.
- Rogan WJ, Paulson JA, Baum C, et al; Council on Environmental Health.** (2014) Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem. *Pediatrics*, 133:1163-1166.
- Sathyanarayana S.** (2008) Phthalates and children's health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 38:34-49.
- Schechter A, Malik N, Haffner D, ve ark.** (2010) Bisphenol A (BPA) in U.S. food. *Environ Sci Technol*, 44:9425-9430.
- Seo KW, Kim KB, Kim YJ, Choi JY, Lee KT, Choi KS.** (2004) Comparison of oxidative stress and changes of xenobiotic metabolizing enzymes induced by phthalates in rats. *Food Chem Toxicol*, 42:107-114.
- Stevens LJ, Burgess JR, Stochelski MA, Kuczek T.** (2014) Amounts of artificial food colors in commonly consumed beverages and potential behavioral implications for consumption in children. *Clin Pediatr*, 53:133-140.
- Trasande L, Shaffer RM, Sathyanarayana S, Council on Environmental Health.** (2018a) Food additives and child health. *Pediatrics*, 142:e20181408.
- Trasande L, Shaffer RM, Sathyanarayana S, Council on Environmental Health.** (2018b) Food additives and child health. *Pediatrics*, 142:e20181410.
- Trasande, L.** (2014) Further limiting bisphenol A in food uses could provide health and economic benefits. *Health Aff*, 33:316-323.
- Trasande L, Attina TM, Sathyanarayana S, Spanier AJ, Blustein J.** (2013) Race/ethnicity-specific associations of urinary phthalates with childhood body mass in a nationally representative sample. *Environ Health Perspect*, 121:501.
- Trudel D, Horowitz L, Wormuth M, Scheringer M, Cousins IT, Hungerbühler K.** (2008) Estimating consumer exposure to PFOS and PFOA. *Risk Anal*, 28:251-269.
- Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği,** Erişim Tarihi 30 Haziran 2013, <http://www.mevzuat.gov.tr>.
- Türk Gıda Kodeksi Etiketleme Yönetmeliği,** Erişim Tarihi 26 Ocak 2017, <http://www.mevzuat.gov.tr>.
- Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS.** (2007) An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. *Environ Res*, 103:9-20.
- World Health Organization web sayfası,** Erişim Tarihi 31 Ocak 2018, <http://www.who.int>.
- Zota AR, Calafat AM, Woodruff TJ.** (2014) Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect*, 122:235-241.