



T.C.

TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI

Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü

BİLİMSEL GÖRÜŞ

Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu

ÖZET

Yeni bir gıda katkı maddesinin izin işlemlerine veya izinli bir gıda katkı maddesi ile ilgili değişikliklere ilişkin başvurular hakkında, Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu (GKMK) tarafından bir bilimsel kılavuz hazırlanması talep edilmiştir.

Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Başvuru Kılavuzu; Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri, Gıda Enzimleri ve Gıda Aroma Vericilerine İlişkin Ortak İzin Prosedürü Hakkında Yönetmelik (Resmi Gazete Tarihi: 24 Şubat 2017 Resmi Gazete Sayısı: 29989) kapsamında, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA)'nin Gıda Katkı Maddeleri ve Gıdalara Eklenen Besin Öğeleri Paneli (ANS) tarafından hazırlanarak yayınlanmış olan Bilimsel Görüş (EFSA Journal 2012; 10(7):2760) temel alınarak hazırlanmıştır.

Bu kılavuz belgesi, yeni bir gıda katkı maddesinin izin işlemlerine veya izinli bir gıda katkı maddesi ile ilgili değişikliklere, veri gereksinimlerinin ve içeriklerinin tek bir belgede birleştirilmesine ve ayrıca uygulanan risk değerlendirme yaklaşımının tanımlanmasına ilişkindir. Belge dört bölümde düzenlenmiştir: **Kimya ve spesifikasyonlar (teknik özellikler)** bölümü; gıda katkı maddesini, üretiminden gelen potansiyel tehlikeleri (safsızlıklar, kalıntılar vb.) ve spesifikasyonları aracılığıyla deneye tabi tutulan malzemeyi tanımlamayı amaçlar. **Mevcut izinler ve değerlendirmeler** bölümü; katkı maddesinin geçmiş risk değerlendirmeleri ve sonuçları üzerine genel bir bakış sunmayı amaçlar. **Önerilen kullanımlar ve maruz kalma değerlendirmesi** bölümü; beslenme yoluyla maruz kalmanın değerlendirmesini, söz konusu toplumda önerilen kullanımlar ve kullanım düzeyleri ile çeşitli yaş grupları için önerilen gıdaların tüketimi temelinde yapmayı amaçlar. **Toksikolojik çalışmalar** bölümü ise; tehlikelerin tanımlanması ve karakterizasyonunda kullanılabilecek yöntemleri tanımlamayı (üretim ve bileşim verileri ile birlikte) amaçlar. Belge ayrıca, Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu tarafından kullanılan risk değerlendirme yaklaşımını (tehlikenin tanımlanması, tehlikenin karakterizasyonu, maruz kalmanın değerlendirilmesi, riskin karakterizasyonu da dâhil) tanımlar. Sonuç olarak bu kılavuz, uygun bir risk değerlendirmesine olanak sağlamak için sunulması gereken ilgili veri ve bilgileri tanımlar. Bu kapsamda, başvuru sahiplerince hazırlanan dosyalar, sağlam bilimsel bir temele ve risk değerlendirme alanındaki güncel ilkelere dayandırılmalıdır.

Gıda katkı maddelerine maruz kalmanın değerlendirilmesi; insanın, katkı maddesine gıdadan veya katkı maddesinin toksikolojik olarak ilgili bileşenlerinden bilinen ya da tahmin edilen maruz kalması hakkındaki bilgiler temelinde, besinsel kaynaklar ve diğer herhangi potansiyel besinsel kaynakların (ör: gıdadaki doğal oluşum, takviye edici gıdalarda katkı olmayan kullanım, besleyici olarak kullanım, aroma verici olarak kullanım, gıda ile temas eden madde olarak kullanım, ilaçlarda veya kozmetik ürünlerinde kullanım) göz önünde bulundurulmasıyla gerçekleştirilir.



Toksikolojik çalışmalar için bu kılavuz, riske karşı veri gerekliliklerini dengeleyen aşamalı bir yaklaşımı tanımlar. Aşamalı yaklaşım ile tehlike verisinin elde edilmesinde ilk olarak daha az kompleks testler kullanılıp risk değerlendirme için yeterli olup olmadıkları belirlenir ve yetersiz bulunurlarsa ileri aşama çalışmaları tasarlanır. Toksikolojik çalışmalar için aşamalı yaklaşım; test gerekliliklerini, anahtar konuları ve tetikleyicileri tanımlayan 3 aşamayı içerir. Bu aşamalı yaklaşıma göre; tüm bileşiklere uygulanabilen asgari veri seti 1. aşamada geliştirilir. 2. aşama testleri ise; 1. aşama testlerinde emilen, toksisite veya genotoksisite gösteren bileşikler için daha kapsamlı veri üretilmesi adına gereklidir. 3. aşamadaki değerlendirmeler ise, 2. aşama testlerindeki bulguların ileri araştırma gerektiren spesifik son noktalarının aydınlatılması için mevcut tüm veriler göz önünde bulundurularak durum bazında gerçekleştirilmelidir.

Aşamalı yaklaşım özellikle, toksikokinetik, genotoksisite, toksisite (subkronik toksisite, kronik toksisite ve karsinojeniteyi kapsayan) ve üreme ve gelişim toksisitesi gibi temel alanların değerlendirilmesi için kurgulanır. Her bir temel alanın değerlendirmesinde, genel konular ve aşamalı test yaklaşımı ana hatlarıyla belirtilir. Bu temel alanların değerlendirmesine ek olarak, uygun bir risk değerlendirme için diğer testlere de ihtiyaç duyulabilir. Bir katkı maddesinin riskinin değerlendirilmesi ve güvenilirliğinin tesis edilmesi için ilgili ve yararlı olabilen diğer çalışmalar; immünotoksisite, aşırı duyarlılık ve gıda intoleransı, nörotoksisite çalışmaları, endokrin aktivitesi ve mekanizmaları ve etki tiplerini kapsar. Tüm toksikolojik çalışmaların kurgulanması, yürütülmesi ve yorumlanmasına ilişkin bir dizi konuya belge içerisinde yer verilmiştir.

Başvuru sahibi, maddeye ilişkin fizikokimyasal verileri, yapısal olarak ilişkili maddelerin toksisite verisini ve yapı aktivite ilişkisi üzerine mevcut tüm bilgileri göz önünde bulundurarak doğru test etmeyi kurgulamalıdır. Aşamalı test etme yaklaşımının temelinde, ileri aşamadaki test sonuçlarının önceki aşamalardaki test sonuçlarının yerini alması ilkesi bulunmaktadır. Başvuru sahipleri için dosyaların geliştirilmesinde amaç, hedeflenen kullanımdan kaynaklanan insanlara yönelik risklerin yeterli ve bilimsel temeli güçlendirecek şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayacak veri ihtiyaçlarının daha kolay belirlenebilmesidir. Ek olarak bu yaklaşım, deney hayvanı test stratejilerinde 3R'yi (ikame/alternatif yöntem, azaltma ve iyileştirme) uygulayarak, hayvan refahını göz önünde bulundurmaktadır. Bilimsel Komisyon, risk değerlendirmesinin daha fazla desteklenmesinde, alternatif yaklaşımları da içerebilecek bütünlük test stratejisinin kullanılmasını önermektedir.

Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü-Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2020

ANAHTAR KELİMELELER: Gıda katkı maddeleri, Başvuru, Aşamalı Yaklaşım, Risk Değerlendirme, Toksikolojik Çalışmalar



İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İÇİNDEKİLER	3
Giriş.....	5
Risk Değerlendirme Yaklaşımı	6
1. KİMYA VE SPESİFİKASYONLAR	8
1.1. Maddenin Tanımlanması.....	9
1.1.1.Basit Maddeler (ör: sorbik asit, sodyum askorbat, propil gallat, gliserol vb.)	9
1.1.2.Basit Karışımlar (ör: sorbitol şurubu, lesitinler vb.)	10
1.1.3.Bitkisel Kaynaklardan Elde Edilmeyen Kompleks Karışımlar (ör: mineral hidrokarbonlar, balmumu, şellak, vb.)	10
1.1.4.Polimerler (ör: anyonik metakrilat, agar, aljinat, ksantan gamlar, pektinler, modifiye nişastalar, selülozlar, polivinilpirolidonlar, vb.)	11
1.1.5.Bitkiler, Mantarlar, Algler ve Likenlerden Elde Edilen Katkı Maddeleri (Steviya kaynaklı glikozitler veya biberiye özütleri).....	11
1.1.6.Nanomalzemeler	12
1.1.7.Mikroorganizmalardan elde edilen ya da mikroorganizmaları içeren maddeler	14
1.2. Spesifikasyonlar.....	14
1.3. Üretim Süreci.....	15
1.4. Gıdadaki Analiz Yöntemleri	16
1.5. Bileşenin Stabilitesi ve Eklendiği Gıdadaki Değişimi ve Sonucu	16
2. MEVCUT İZİN VE DEĞERLENDİRMELERE İLİŞKİN BİLGİLER.....	17
3. ÖNERİLEN KULLANIMLAR VE MARUZ KALMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17
3.1. Gıdada önerilen kullanımlar ve karşılık gelen kullanım düzeyleri	19
3.1.1. Yeni bir gıda katkı maddesinin izni (1.Senaryo).....	20
3.1.2. Mevcut iznin değişikliği (2.Senaryo)	20
3.2. Maruz kalma verisi	21
3.2.1. Gıda katkı maddesine maruz kalmanın değerlendirilmesi.....	21
3.2.1.1.Farklı kaynaklardan gelen aynı bileşiğe toplam maruz kalmanın değerlendirilmesi	21
3.2.1.2. Kalıntılara ya da bulaşanlara maruz kalmanın tahmini	22
3.2.2. Verilerin sunulması.....	22
4. TOKSİKOLOJİK ÇALIŞMALAR (TOKSİKOKİNETİK VE TOKSİSİTE)	22
4.1. Toksikokinetik (ADME)	26
4.1.1.Genel Değerlendirmeler	26
4.1.2.Toksikokinetik Testte Aşamalı Yaklaşım.....	27
4.2. Genotoksiste.....	29
4.2.1.Genel Değerlendirmeler	29
4.2.2 Genotoksiste Testinde Aşamalı Yaklaşım.....	31
4.3. Toksisite Testi (Subkronik, kronik ve karsinojenite)	34
4.3.1. Genel Değerlendirme	34
4.3.2. Toksisite Testinde Aşamalı Yaklaşım.....	37
4.4.1 Genel Değerlendirme	37
4.4.2 Üreme ve Gelişim Toksisitesi Testlerinde Aşamalı Yaklaşım	38
4.5 İlave Çalışmalar.....	40
4.5.1 İnsan Çalışmaları.....	40
4.5.2 İmmünotoksiste, Aşırı Duyarlılık/Alerji ve Gıda İntoleransı.....	41
4.5.3 Nörotoksiste	43



5. EK BİLGİ	44
5.1 Bütünleşik Test Stratejileri	44
5.2 Mekanizmalar ve Etki Şekli	45
5.3 Yayımlanmış Literatür İncelemesi	45
5.4 Çalışmaların raporlanması ve referanslanması	45
KAYNAKLAR	47
EKLER	50
GIDA KATKI MADDESİNE MARUZ KALMA TAHMİNLERİNİN HESAPLANMASINA İLİŞKİN ÖRNEK	57
TERİMLER LİSTESİ	59
KISALTMALAR	63



Giriş

Bu kılavuz, yeni bir gıda katkı maddesinin izni için veya mevcut aşamada izinli bir gıda katkı maddesinin izin süresinin uzatılması için yapılan başvurulara ilişkindir. Ayrıca bu belge, bir gıda katkı maddesinin önerilen kullanımının güvenilirliğinin, risk değerlendirme için oluşturulan çerçeveye ve Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu tarafından kullanılan risk değerlendirme yaklaşımına göre değerlendirilmesine olanak sağlayacak gerekli bilimsel verileri tanımlanmaktadır.

Risk değerlendirme yaklaşımının tanımı, aşağıda dört temel bölümde düzenlenen kılavuzu takiben verilmiştir.

- 1. Kimya ve Spesifikasyonlar (Teknik Özellikler)** bölümünde test edilen maddenin tanımlanması için; gıda katkı maddesinin, teknik özelliklerinin ve üretiminden gelen potansiyel tehlikelerinin (ör: safsızlıklar, kalıntılar) belirlenmesi amaçlanır.
- 2. Mevcut İzinler ve Değerlendirmeler** bölümünde gıda katkı maddesi hakkında önceki risk değerlendirmeleri ve sonuçlarına ilişkin genel bir değerlendirme amaçlanır.
- 3. Önerilen Kullanımlar ve Maruz Kalma Değerlendirmesi** bölümünde; ülke genelinde farklı yaş grupları için önerilen kullanım ve kullanım düzeylerine ve önerilen gıda tüketimine dayanarak gıda katkı maddelerine maruz kalmanın tahmini amaçlanır.
- 4. Toksikolojik Çalışmalar** bölümünde; tehlikelerin tanımlanması (üretim ve bileşim verisi ile birlikte) ve karakterizasyonunda kullanılabilecek yöntemleri tanımlama amaçlanır.

Bu kılavuz, hayvan kullanımı ve refahı gibi göz önünde bulundurulmuş diğer faktörlerle dengeli olacak şekilde, veri gereksinimlerinde aşamalı bir yaklaşımı tanımlar. Bu aşamalı yaklaşım, başlangıçta tehlike verisini elde etmek için karmaşık olmayan testler kullanır; sonrasında bu veriler, risk değerlendirme için yeterli olup olmadıklarının belirlenmesi ve eğer yeterli değilse de üst aşamalarda çalışmaların planlanması amacıyla değerlendirilir. Başvuru sahipleri için dosyaların geliştirilmesinde amaç, öngörülen kullanımdan kaynaklanan insanlara yönelik risklerin yeterli ve bilimsel temeli güçlendirecek şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayacak veri ihtiyaçlarının daha kolay belirlenebilmesidir. Bunun yanı sıra, bu yaklaşım; ikame/alternatif yöntem, azaltma ve iyileştirme ilkeleri doğrultusunda, hayvan testleri stratejisini benimseyerek hayvan refahını dikkate alır. Risk değerlendirmesine ileriki aşamalarda destek vermesi amacıyla, alternatif yaklaşımları da içerebilecek bütünlük test stratejisinin kullanılması önerilmektedir.

Aşamalı yaklaşım kullanılırken tüm bileşiklere uygulanabilen asgari veri seti 1. aşamada geliştirilmiştir. 2. aşama testi ise, 1. aşamada sistematik olarak emilen ya da toksisite veya genotoksisite gösteren bileşikler için daha kapsamlı veri üretilmesi adına gereklidir. 3. aşamadaki değerlendirmeler ise, 2. aşamadaki bulguların ileri araştırma gerektiren spesifik son



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

noktalarının aydınlatılması için mevcut tüm veriler göz önünde bulundurularak vaka bazında gerçekleştirilmelidir. Aşamalı yaklaşım diyagramı EK-1’de verilmiştir.

Başvuru sahiplerine; yapısal olarak ilişkili bileşiklerin toksisite verisini, bileşiğin fizikokimyasal verisini ve yapı aktivite ilişkisi üzerine tüm mevcut bilgiyi dikkate alarak vaka özeli temelinde doğru testi planlamaları önerilir. Aşamalı test etme yaklaşımının temelinde, ileri aşamadaki test sonuçlarının, önceki aşamalardaki test sonuçlarının yerini alması ilkesi bulunmaktadır.

Mevcut aşamada izinli gıda katkı maddelerinin önerilen kullanımlarının ve kullanım düzeylerinin değiştirilmesi için yapılan başvurularda, yalnızca ilave maruz kalma verisi ve mevcut izin üzerine bilgi aranır.

Bu kılavuz, şu üç ek belgeyi içerir: Gıda katkı maddeleri için aşamalı toksisite testinin ana hatlarını belirleyen diyagram (Ek-A), öncesinde yayımlanan genel veri gereksinimleri (EK-B) ve Komisyon tarafından talep edilen spesifikasyonlar (EK-C).

Risk Değerlendirme Yaklaşımı

Risk değerlendirme süreci; tehlikenin tanımlanması, tehlikenin karakterizasyonu, maruz kalmanın değerlendirilmesi ve riskin karakterizasyonu olmak üzere dört adımdan oluşur. Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu, risk değerlendirmesinde tüm popülasyon için uygulanabilir, kabul edilebilir günlük alım miktarı (ADI) gibi bir sağlık temelli kılavuz değerleri tanımlamayı amaçlar.

ADI; mevcut veriler ışığında, toksisitesi eşik değer mekanizması gösterilebilen ya da tahmin edilebilen bileşikler için belirlenir. ADI değeri, 12 haftalıktan küçük bebekler için uygulanmaz. Gıda katkı maddelerinin bebek mamalarında kullanımı özel bir durumu temsil eder. Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu böyle durumlarda, EFSA tarafından yayımlanan “*On altı Haftalıktan Küçük Bebeklere Yönelik Gıdalarda Bulunan Maddelerin Risk Değerlendirmesine İlişkin Kılavuz*”daki değerlendirmeler ile Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü/ Dünya Sağlık Örgütü (FAO/WHO) Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzman Komitesi (JECFA) gibi uluslararası otoritelerin yaklaşımlarını dikkate alır. Benzer etki şekli olan ya da farz edilen bileşikler için grup ADI değeri, grup içerisindeki tek bir bileşiğe ya da gruptaki bütün bileşiklere uygulanmak amacıyla belirlenebilir. Verilerin eksik olduğu durumlarda Komisyon rutin olarak, yeni bir gıda katkı maddesinin kullanımına izin verebilmek için geçici ADI (tADI) belirlemez. Ancak tekrar değerlendirme sürecinde ilave veri gerektiğinde geçici ADI belirleyebilir.

Bir gıda katkı maddesinin genotoksik veya genotoksik-karsinojenik olmadığı durumlarda, mevcut verilerde belirli eksiklikler olsa da, bu eksiklikler Komisyonun katkı maddesinin güvenilirliği konusunda bir karara varmasını engellemiyorsa, önerilen kullanımda ve kullanım düzeylerinde bir risk oluşturup oluşturmayacağına ilişkin karara varmak için Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu, Güvenlik Sınırı (MoS) yaklaşımını dikkate alır. Maruz kalmanın güvenlik sınırı tahmin edilemeyen, örneğin genotoksik karsinojenler gibi bileşikler için ADI belirlenmeyebilir. Katkı maddelerinde kaçınılmaz genotoksik ve karsinojenik etkili bulaşan veya kalıntı düzeylerinden kaynaklanan riskin değerlendirilmesinde Komisyon, genel olarak



Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'nin görüşünde (EFSA, 2005; EFSA, 2012a) tarif edilen Maruz Kalma Sınırı (MoE) yaklaşımını kullanır.

Tehlikenin Tanımlanması ve Niteliklerinin Belirlenmesi

Kimyasal ve teknolojik değerlendirme; katkı maddesinin, sonraki aşamalarda biyolojik ve toksikolojik doz-yanıt ilişkileri yoluyla nitelikleri belirlenecek olan tehlikelerini tanımlar. Genel yaklaşım, bir dizi toksikolojik tehlike ve doz-yanıt ilişkisinden en hassas son noktayı belirleyerek Referans Noktası ya da Hareket Noktası (PoD) adı verilen eşik değerlerin tanımlanmasıdır. Belirlenen PoD değerlerine, bireyler ve türler arasındaki toksikokinetik ve toksikodinamik farklılıkların dikkate alındığı belirsizlik faktörlerinin uygulanması ile ADI düzeyleri türetilir. Gözlenebilen Hiçbir Yan Etki Göstermeyen Seviye (NOAEL) ya da Referans Dozunun Alt Güven Sınırı (BMDL), PoD olarak en fazla kullanılan eşik değerler arasındadır. Toksikolojik çalışmalar planlanırken Komisyon, ADI'nın belirlenmesinde NOAEL veya BMDL değerlerini kullanabilir. Bireysel toksik eşdeğerlerin tanımlanmasına olanak tanıyan potansiyel verinin yokluğunda, grup ADI için en düşük NOAEL temel alınır ve grubun tüm öğelerinin eşdeğer olduğu kabul edilir.

Fare ve sıçana ilişkin olarak varsayılan belirsizlik faktörleri, Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu tarafından, bireyler arasındaki farklılıklar için 10; türler arasındaki toksikokinetik ve toksikodinamik farklılıklar için de 10 olarak kullanır. Veri tabanının tamamına ve/veya türüne bağlı olarak diğer veya ek belirsizlik faktörleri uygulanabilir. Ayrıca uygun veri varsa, risk değerlendirmesinde kimyasala özel düzeltme faktörlerinin (CSAF)elde edilmesinde de potansiyel olarak kullanılabilirler. CSAF varsayılan belirsizlik faktörlerinin yerine geçebilir ve onlardan daha düşük ya da yüksek olabilir.

Toksikokinetik veri, ortak fiziksel veya kimyasal karakteristikleri veya toksikokinetik veya toksikodinamik yolları paylaşan ilgili kimyasal grupları için düzeltme faktörlerinin geliştirilmesinde kullanılabilir.

Maruz Kalmanın Değerlendirilmesi

Gıda katkı maddelerine maruz kalmanın değerlendirilmesi; mümkün olan tüm beslenme kaynakları hesaba katılarak, popülasyonun katkı maddelerini olası tüketiminin nitel ve/veya nicel olarak değerlendirilmesidir. Maruz kalmanın değerlendirilmesi, gıda katkı maddesinin popülasyon için bir risk oluşturup oluşturmadığının belirlenmesi ve riskin nicelleştirilmesi için gerekli bir bileşendir. Maruz kalmanın değerlendirilmesinde, ülke çapında, özellikle; bebekler, çocuklar, yetişkinler, ergenler ve yaşlılar gibi farklı yaş grupları arasındaki gıda tüketim farklılığının oluşturduğu maruz kalma değişkenlikleri de göz önünde bulundurularak, bütün popülasyonun kapsanması amaçlanır. Bu noktada asıl amaç; yüksek düzeyde tüketimi olanlar da dâhil olmak üzere, tüketiciler tarafından aşılmayacak güvenlik düzeylerinin (ör: ADI, vb.) belirlenmesidir.

Gıda katkı maddesine beslenme yoluyla maruz kalmayı belirlemek için; katkı maddesinin içinde kullanıldığı her bir gıdanın katkısı toplanır. Gıdalardaki ya da gıda kategorisindeki katkı maddesinin konsantrasyonu ile bu gıdaların ya da gıda kategorisinin tüketimi çarpılarak sonuca ulaşılır. Gıda katkı maddesinin konsantrasyonu, eğer mümkünse, analitik olarak belirlenen



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

normal kullanım düzeylerinden veya sektörün beyanından, ya da mevzuatta belirtilen önerilen kullanım düzeylerinden veya maksimum izin verilen düzeylerden elde edilebilir. Bu sonuç, günlük bazda ve kg vücut ağırlığı başına maruz kalmanın hesaplanması amacıyla etkilenen popülasyon içerisindeki ilgili bireyin vücut ağırlığına bölünür.

Risk değerlendirme başlangıçta, önerilen kullanım düzeylerinden veya popülasyonun %95' ini kapsayan, yüksek düzeyde tüketimi olanlar için izin verilen maksimum düzeylerden kaynaklanan maruz kalma tahminlerini temel alır.

Maruz Kalmanın Değerlendirilmesi ve Risk Değerlendirme Sonuçları

İnsana yönelik potansiyel risk için gıda katkı maddesinin kapsamlı değerlendirmesi; uygun bir belirsizlik faktörünün uygulanmasıyla, PoD'dan türetilmiş ADI ile insanın katkı maddesine bilinen ya da olası maruz kalmasının karşılaştırılması yoluyla yapılmalıdır. İnsanın bu gıda katkı maddesine, önerilen kullanımdan ve kullanım düzeylerinden kaynaklanan maruz kalmasının tahmini, sonraki değerlendirmede ADI ile karşılaştırılır. Eğer maruz kalma açısından ilişkili olabilecek farklı kaynaklar da söz konusu ise, bu kaynaklar karşılaştırmaya dâhil edilir. Güvenlik Sınırı (MoS) yaklaşımı kullanıldığında, NOAEL ya da BMDL ile tahmin edilen maruz kalma düzeyi arasındaki MoS'un 100 veya daha fazla saptanması Komisyon tarafından yeterli kabul edilir. Bu şekilde bireyler ve türler arası farklılıkları uyarlamak için kullanılan belirsizlik faktörlerinin sağlandığı ortaya koyulmuş olur. Ancak, Komisyon veri tabanında tanımlanan belirsizlikleri dikkate aldığına, önerilen kullanım ve kullanım düzeylerinden beklenen maruz kalma düzeyleri ile NOAEL veya BMDL değerlerinden elde edilen MoS büyüklüğünün güvenilirlik endişesi oluşturmaksızın yeterli olup olmadığı kararına varabilmek için her bir MoS'u vaka bazında değerlendirir.

Kaçınılmaz Genotoksik ve Karsinojenik Safsızlıklar

EFSA Bilimsel Komitesi, MoE (Maruz Kalma Sınırı) yaklaşımının, kökeni ne olursa olsun, hem genotoksik hem de karsinojenik etkili safsızlıklara uygulanabileceği kanısındadır. Bu tip kalıntı düzeyleri spesifikasyonlarda belirtilirken, mümkün olduğu sürece uygulanabilecek en düşük düzeylerin sağlanması daha ihtiyatlı olacaktır. Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu, kaçınılmaz genotoksik ve karsinojenik kalıntılar için önerilen tüm spesifikasyonlarda; MoE'nin en az 10.000'le sonuçlanmasını ve tercihen, önerilen maksimum izin verilen düzeylerde yüksek düzeyde tüketimi olanlara ait maruz kalma tahminlerinin kullanılmasını ve bunun spesifikasyonlarda yansıtılmasını bekler.

Karsinojenite verisi bulunmayan kaçınılmaz genotoksik kalıntılar için Toksikolojik Kaygı Eşiği(TTC) yaklaşımı dikkate alınabilir. Böylesi durumlarda Komisyon, önerilen maksimum kullanım düzeylerinde, yüksek düzeyde tüketimi olan bireyler için maruz kalmanın, genotoksik bileşikler için 0,15 µg/kişi/gün olarak belirlenen TTC'nin altında olmasını beklemektedir.

1. KİMYA VE SPESİFİKASYONLAR

Kimyasal yapı(lar) ve fiziko-kimyasal özellikler bakımından maddenin (ya da madde karışımları) kimyası ve spesifikasyonları, risk değerlendirme ve sonrasındaki risk yönetimi için



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

gerekli olan kritik bir bilgidir. Saf (yalın) maddelerin safsızlığı, spesifikasyonlar yoluyla tanımlanmalı ve basit karışımlar da en uygun kimyasal yöntemlerle karakterize edilmelidir. Kompleks karışımların her zaman tam anlamıyla karakterize edilmesi mümkün olmayabilir ancak bileşimdeki değişkenliğin üretim sırasında ne ölçüde kontrol edildiğini anlamak için mümkün olduğunca fazla bilgi gereklidir. Tanımlamaya ilişkin detaylı bilgi 1.1.1-1.1.7 alt bölümlerinde bulunmaktadır. Ayrıca 1.2, 1.3 bölümlerinde de spesifikasyonlar üzerine tamamlayıcı bilgilerle, üretim sürecine ilişkin kurallar verilmiştir. Üretim süreci hakkındaki bilgiler risk değerlendirmesinde, toksikolojik incelemede etkili olabilecek safsızlıkları, kalıntıları, reaksiyon ara maddelerini, öncüllerini ve reaktiflerini tanımlamak için kullanılır. Ticari malzemede kontrol edilmesi gereken tehlikelerin (örneğin genotoksik bileşikler, ağır metaller) tanımlanması ve belirtilmesi gerekir. Bölüm 1.4'te, gıdadaki katkı maddesini tespit etmek ve ölçmek için kullanılan analitik yöntemlere ilişkin kurallar verilmiştir. Bölüm 1.5'te ise, farklı gıda türlerinde kullanılan katkı maddesinin depolama sürecinde ve sonrasındaki stabilitesini değerlendirmeye ilişkin gerekli kurallar açıklanmıştır. Bozunma ürünlerinin tanımlanması, herhangi ilave tehlikeleri ve riskleri karakterize etmek için bir veya daha fazla bozunma ürününün toksikolojik değerlendirmesini gerektirebilir. Validasyon kriteri, analitik tekniklere ve/veya yöntemlere ilişkin bilgiler; duyarlılığın, spesifisite (ör: LOD, LOQ, aralık) ve ilgili belirsizliğin gösterilmesi amacıyla sağlanmalıdır.

1.1. Maddenin Tanımlanması

1.1.1. Basit Maddeler (ör: sorbik asit, sodyum askorbat, propil gallat, gliserol vb.)

- Uygun hallerde, IUPAC terminolojisi kurallarına göre kimyasal adı.
- ChemIDplus veri tabanından CAS numarası (verilmişse), E numarası (uygun hallerde), EINECS numarası (uygun hallerde) ve diğer tanımlama numaraları.
- Eş anlamlılar, ticari isimler, kısaltmalar.
- Molekül ve yapı formülü.
- Molekül kütlesi (g/mol) ve atom kütlesi (elementler için).
- NMR veya MS spektrumları gibi spektroskopik veriler (yazılı çıktı baskı) veya diğer veriler.
- Fiziksel ve kimyasal özelliklerin tarifi: görünüş, erime noktası, kaynama noktası, özgül ağırlık, sterokimya (varsa).
- Suda ve diğer genel çözücülerdeki çözünürlük (referans ö: JECFA, 2016-çözünürlük için genel yöntem).
- pH'ın çözünürlük üzerine etkisi- iyonlaşma sabit(ler)i.
- Oktanol: su dağılım oranı.
- Uygunsa partikül (parçacık) boyutu, şekli ve dağılımı.
- Başvuru sahibince, maddeyi tanımayı kolaylaştıracak düşünülen diğer yararlı veriler.



1.1.2. Basit Karışımlar (ör: sorbitol şurubu, lesitinler vb.)

Basit karışımlar, bileşenleri kimyasal olarak tam anlamıyla karakterize edilebilen karışımlardır.

- Uygun hallerde, IUPAC terminolojisi kurallarına göre kimyasal adı.
- Madde 1.1.1.'de talep edildiği gibi karışımı oluşturan bileşenlerin kimyasal bileşimi-tanımı.
- ChemIDplus veri tabanından CAS numarası (verilmişse), E numarası (gerektiğinde), EINECS numarası (gerektiğinde) ve diğer tanımlama numaraları.
- Eş anlamlılar, ticari isimler, kısaltmalar.
- Karışımdaki her bir bileşenin oranı.
- Karışımdaki her bir bileşenin molekül ve yapı formülü.
- Karışımdaki her bir bileşenin molekül kütlesi (g/mol).
- Karışımdaki bileşenlerin tanımlanmasını sağlayan spektroskopik ve kromatografik veriler (spektrum/kromatogram çıktısı).
- Fiziksel ve kimyasal özelliklerin tarifi: görünüş, her bileşenin sterokimyası (geçerliyse).
- Suda ve diğer genel çözücülerdeki çözünürlük (referans ör: JECFA, çözünürlük için genel yöntem (JECFA, 2006)).
- Uygunsa partikül boyutu, şekli ve dağılımı.
- Başvuru sahibince, karışımı ve bileşenlerini tanımayı kolaylaştıracağı düşünülen diğer yararlı veriler.

1.1.3. Bitkisel Kaynaklardan Elde Edilmeyen Kompleks Karışımlar (ör: mineral hidrokarbonlar, balmumu, şellak, vb.)

Bitkisel kaynaklardan elde edilemeyen kompleks karışımlar, kimyasal olarak her zaman tam anlamıyla karakterize edilemeyen karışımlardır. Gereken kimyasal karakterizasyon seviyesi, önerilen kullanıma ve kullanım düzeylerine bağlıdır.

- Başlangıç maddeleri ya da kaynak maddeler.
- Türler (hayvansal orijin olması durumunda).
- Uygun hallerde, IUPAC terminolojisi kurallarına göre kimyasal adı.
- ChemIDplus veri tabanından CAS numarası (verilmişse), E numarası (uygun hallerde), EINECS numarası (uygun hallerde) ve diğer tanımlama numaraları.
- Eş anlamlılar, ticari isimler, kısaltmalar.
- Kimyasal tanım, bilinen ana bileşenlerin seviyesi ve tanımlanamayan bileşenlerin seviyesi.
- Fiziksel ve kimyasal özelliklerin açıklaması.
- Suda ve diğer genel çözücülerdeki çözünürlük (referans ör: JECFA, çözünürlük için genel yöntem (JECFA, 2006)) .
- Uygunsa, partikül boyutu, şekli ve dağılımı.
- Başvuru sahibince, karışımı ve bileşenlerini tanımayı kolaylaştıracağı düşünülen diğer yararlı veriler.



1.1.4. Polimerler (ör: anyonik metakrilat, agar, aljinat, ksantan gamlar, pektinler, modifiye nişastalar, selülozlar, polivinilpirolidonlar, vb.)

- Uygun hallerde, IUPAC terminolojisi kurallarına göre kimyasal adı.
- ChemIDplus veri tabanından CAS numarası (eğer verilmişse), E numarası (gerekliyse), EINECS numarası (gerekliyse) ve diğer tanımlama numaraları.
- Eş anlamlılar, ticari isimler, kısaltmalar.
- Kimyasal ve yapısal formül, molekül ağırlığı veya sayıca ortalama molekül ağırlığı ve ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (mümkünse).
- Monomerlerin ve başlangıç maddelerinin, polimerizasyona dâhil olan diğer maddelerin yapısal formülü.
- İkame derecesi, ikame edilmiş grupların yüzdesi (gerekliyse).
- Fiziksel ve kimyasal özelliklerin tarifi.
- Suda ve diğer genel çözücülerdeki çözünürlük (referans ör: JECFA, çözünürlük için genel yöntem (JECFA, 2006)).
- Uygunsa partikül boyutu, şekli ve dağılımı.
- Başvuru sahibince, polimer ve bileşenlerini tanımayı kolaylaştıracak diğer düşünülen diğer yararlı veriler.

1.1.5. Bitkiler, Mantarlar, Algler ve Likenlerden Elde Edilen Katkı Maddeleri (Steviya kaynaklı glikozitler veya biberiye özütleri)

Bölüm 1.1.1-1.1.4'te listelenen kimyasal bilgilere ek olarak, bitkisel kaynaklardan elde edilen katkı maddeleri için aşağıdaki bilgiler aranır.

Katkı maddesi kaynağı olarak kullanılacak bitkinin aşağıdakileri içermesi gerekir:

- Bilimsel (Latince) ismi (aile, cins, tür, alt tür, otör ismi, kemotip (uygun hallerde)).
- Tercih edilen bilimsel isim yerine alternatif olarak kullanılabilecek eş anlamları(botanik bilimindeki ismi).
- Yaygın isimler (monografta sıradan ya da yaygın bir isim kapsamlı şekilde kullanıldıysa, kullanılan kısım ve bilimsel isim ile kesin olarak eşleştirilmelidir.)
- Kullanılan kısım (ör: kök, yaprak, tohum, vb.)
- Coğrafik kökeni (kita, ülke, bölge)
- Yetiştirme ve hasat şartları (yabani veya kültür; kültür uygulamaları, bitkinin yetişme dönemi ve mevsimine ilişkin hasat zamanı).

Bunun yanı sıra, bitkilerden elde edilen katkı maddelerinin kimyasal bileşimine ait veri, ilgili bileşenlerin konsantrasyonlarını da içerecek şekilde sağlanmalıdır. Bu veri aşağıdakilerin konsantrasyonlarını içerir:

- Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılan bileşikler (ör: flavanoidler, terpenoidler, alkaloidler vb.)
- Katkı maddesine özgü bileşenler (kimyasal parmak izi, belirteçler).
- Kimyasal, farmakolojik veya toksikolojik özellikleri nedeniyle endişe verici bileşenler.



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

Mikroorganizmaların maksimum düzeyleri ve örneğin; ağır metaller, mikotoksinler, pestisit kalıntıları ve polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) kalıntıları gibi muhtemel bulaşanlara ilişkin bilgi de sağlanmalıdır.

1.1.6. Nanomalzemeler

Bölüm 1.1.1-1.1.4.’teki kimyasal bilgilere ek olarak, Tablo 1’den üretilen ve tasarlanmış nanomalzemeler (TNM) için aşağıdaki bilgiler de gereklidir.

Tablo 1: TNM karakterizasyonu ve tanımlanması için parametreler

Parametre	Gereklilik	Açıklama
Kimyasal bileşim/tanımı	Zorunlu	Saflık, safsızlıkların cinsi, kaplamalar veya yüzey kısımları, kapsülleme malzemeleri, işlem kimyasalları, dağıtma ortamı ve/veya stabilizörler gibi diğer formül bileşenleri de dâhil olmak üzere TNM’lerin kimyasal bileşimi hakkında bilgi.
Partikül boyutu (Birincil/İkincil)	Zorunlu (biri elektron mikroskobu olmak üzere iki yöntem)	Birincil partikül boyutu, boyut aralığı, sayıca boyut dağılımı (mümkünse partiden partiye değişimi gösterecek şekilde). İkincil partikül (kümelenme ve yığılmalar) varsa aynı bilgiler aranır.
Fiziksel form ve morfoloji	Zorunlu	Fiziksel form ve kristal yapı/şekil bilgisi. Bilgi; TNM şeklinin partikül, tüp ya da çubuk mu olduğu, formunun kristal ya da amorf mu olduğu, serbest partiküller ya da kümelenmiş topaklanmış durumda mı olduğu, aynı zamanda da hazırlanışının toz, çözelti, süspansiyon ya da dispersiyon biçiminde mi olduğunu ortaya koymalıdır.
Partikül ve kütle konsantrasyonu	Dispersiyonlar ve kuru tozlar için zorunlu.	Dispersiyonda partikül sayısı ve hacim başına kütle (kuru tozsa kütle başına kütle) cinsinden konsantrasyon bilgisi.
Spesifik yüzey alanı	Kuru tozlar için zorunlu.	TNM’nin spesifik yüzey alanı bilgisi.
Yüzey kimyası	Yüzey modifikasyonlu TNM’ler için zorunlu.	Yüzey reaktivliğini değiştirebilen veya yeni bir işlevsellik



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

		kazandırabilen herhangi bir kimyasal/biyokimyasal değişiklikte dâhil TNM yüzey bilgisi.
Yüzey yükü	Zorunlu	TNM'nin zeta potansiyeli bilgisi.
Redoks potansiyeli	İnorganik TNM'ler için zorunlu.	Redoks potansiyeli bilgisi. Redoks potansiyelinin ölçüldüğü şartlar belgelendirilmelidir.
Çözünürlük ve dağılım özellikleri ^a	Zorunlu	TNM'lerin ilgili çözücülerde çözünürlüklerine ve ayrıca sulu ve organik fazlar arasında dağılım özelliklerine ilişkin bilgi (mümkünse log oktanol/su dağılım katsayısı (kow) olarak).
pH	Sıvı dispersiyonlar için zorunlu.	Sulu süspansiyonların pH değeri.
Viskozite	Sıvı dispersiyonlar için zorunlu.	Sıvı dispersiyonların viskozitesine ilişkin bilgi.
Yoğunluk ve dökme yoğunluğu	Tanecikli maddeler için zorunlu.	Formüle edilmemiş TNM'lerin yoğunluğu/porozite ve akma yoğunluğu bilgisi.
Tozluluk	Kuru tozlar için zorunlu.	Toz ürünlerin (ör; baharatlar ve hazır çorbalar) tozluluk bilgisi.
Kimyasal reaktiflik/katalitik aktiflik ^b	Zorunlu	TNM'lerin ve TNM'lerin herhangi bir yüzey kaplamasının ilgili kimyasal reaktifliği veya katalitik aktifliğine ilişkin bilgi.
Fotokatalitik	Fotokatalitik maddeler için zorunlu	Gıda ambalajlarında, baskı mürekkeplerinde, kaplamalarda ve iç reaksiyonlarda kullanılan ilgili maddelerin fotokatalitik aktivitelerine ilişkin bilgi.

- a) Dispersiyon, çözelti, çözünmüş: Çözünmeyen TNM'nin, sıvı formdaki dispersiyona bırakıldığında sıvının ve TNM'nin birlikte bulunma hali. Gerçek bir çözeltide TNM çözünmüş haldedir (dolayısıyla bulunmaz).
- b) Eğer bir TNM katalitik özellikte ise; bir redoks tepkimesini veya katalitik olarak aktif TNM'nin küçük miktarlarıyla bile daha fazla biyolojik tepki verebilen diğer reaksiyonu katalizleyebilir.

Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu, gıda katkı maddesi olarak kullanılan tasarlanmamış nanomalzemelere ilişkin olarak, TNM'ler için gerekli kılınan benzer karakterizasyonun yapılmasını ve sunulmasını talep eder.



1.1.7. Mikroorganizmalardan elde edilen ya da mikroorganizmaları içeren maddeler

Mikrobiyal kökenli katkı maddeleri için aşağıdaki bilgiler talep edilir:

- Fermantasyon ya da kültür yoluyla üretilen gıda katkı maddesinin;
 - Mikroorganizmanın adı,
 - Mikroorganizmanın taksonomik sınıflandırması,
 - Üretim organizmasının değişikliğinin tarihçesi de dâhil olmak üzere mikrobiyal kökeni.
- Mikroorganizmanın EFSA tarafından uygulanan Yeterli Güvenilirlik Yaklaşımı(QPS) kurallarına uygun olup olmadığı bilgisi.(Uyması durumunda, mikroorganizmanın kendisine ait daha fazla bilgi talep edilmez).
- Toksinlerin kalıntı limitlerine ilişkin bilgi.
- Üretim sürecine ilişkin bilgi (kullanılan mikroorganizma seviyesi, ortam pH'sı vb.)
- Kalıntı ara ürünlerinin ya da son ürünlerdeki mikrobiyal metabolitlerin tanımına ilişkin bilgi.

1.2. Spesifikasyonlar

Bir katkı maddesinin spesifikasyonları, katkı maddesinde bulunan herhangi bir safsızlığın tanımı, saflığı ve sınırları ile ilgili gereklilikleri tanımlar ve uygun analiz yöntemlerini gösterir. Spesifikasyonların asıl ticari ürünü temsil etmesini sağlamak için, spesifikasyonları destekleyen analitik veriler, bağımsız olarak üretilen (yani bağımsız hammadde grupları ile ve farklı tarihlerde üretilen) birkaç partiden elde edilmelidir. Uygulamada, her bir üretim yöntemi için, üretim yöntemine göre üretilen ve tarif edilen analitik yöntemleri kullanarak üretilen, önerilen katkı maddesinin bağımsız olarak üretilen en az 5 partisine ilişkin analitik bilgiler, katkı maddesinin önerilen spesifikasyonlarda sürekli olarak üretilebildiğinin gösterilmesi amacıyla sunulmalıdır.

Katkı maddesinin spesifikasyonlarına ilişkin olarak aşağıdaki bilgiler gereklidir:

- Ticari ürünün tanımı.
- Önerilen spesifikasyonlar; yüzde olarak saflığı ve maddenin tanımlanmasına izin vermek için tayin yöntemini içermelidir (kromatogramlar, spektrumlar, vb.).
- Önerilen spesifikasyonlar safsızlıkları içermelidir: türü, limitleri (münferit ağır metal limitleri ve gerekliyse; mikroorganizmalar, mikotoksinler ve çözücü kalıntıları için limitler dâhil).
- Spesifikasyonlar tablo formatında ya da uluslararası kabul gören formatlarda sunulmalıdır.
- Önerilen spesifikasyonlar uluslararası geçerliliği olan spesifikasyonlardan farklı ise, önerilen spesifikasyonların yanı sıra mevcut spesifikasyonlar da verilmeli ve aralarındaki farklılıklar belirtilmelidir.
- Bitkisel kaynaklardan elde edilen katkı maddelerinin spesifikasyonları; beslenmeye yönelik ya da biyolojik aktif bileşenleri ya da bunlar bilinmiyorsa, seçilmiş



kimyasal belirteçlere dayandırılabilir. Bitkisel kaynakların spesifikasyonları aşağıdakileri içerir:

- a) Ticari ürünün tanımı.
 - b) Ticari ürünün yüzde saflığı; bitkisel preparatta bulunan bileşenlerdeki baskın grupların konsantrasyonu (ör; aminoasitler, yağlar, polisakkaritler, uçucu yağ, inorganik iyonlar, polifenoller, alkaloidler, terpenler, alkenilbenzenler, lignin, saponinler, vb.) ve bu sınıflar içerisindeki majör bileşenler. Tayin yöntemleri (kromatogramlar, spektrum vb.).
 - c) Bitkide bulunduğu bilinen spesifik istenilmeyen/toksik maddelerin limitleri. Analiz için valide yöntemler sağlanmalıdır.
 - d) Mikroorganizmaların, çözücü kalıntılarının ve örneğin; ağır metaller de dâhil muhtemel bulaşanların maksimum düzeylerine ilişkin bilgi. Spesifikasyonlarda belirtilen maddelerin analizleri için valide yöntemler sağlanmalıdır.
 - e) Gerekliyse, mevcut AB veya diğer uluslararası kabul görmüş spesifikasyonlarla uyum.
 - f) Önerilen spesifikasyonlar uluslararası geçerliliği olan spesifikasyonlardan farklı ise, önerilen spesifikasyonların yanı sıra mevcut spesifikasyonlar da verilmeli ve aralarındaki farklar belirtilmelidir.
- Spesifikasyonlar malzemeyi eksiksiz olarak tanımlamalı ve spesifikasyonlarda özel olarak tanımlanmayan malzemenin yüzdesini belirtmelidir (tanımlanmış materyalin yüzdesinin, %100'den çıkarılması şeklinde).
 - Üretim süreci(örneğin, ekstraksiyon, çözücü, sıcaklık), bitki kaynaklı gıda katkı maddelerinin bileşimini etkileyebileceğinden, takibi kolaylaştırmak için önerilen her bir üretim prosesi için bileşim tanımlanmalıdır.

1.3. Üretim Süreci

Üretim sürecine ilişkin bilgiler; tehlike oluşturabilecek safsızlıkları, tepkime ara ürünlerini, öncül maddeleri ve reaktantları tanımlamak için kullanılmaktadır. Tehlikeli maddelerin tespit edildiği durumlarda, ticari ürünün yapısında bulunan bu maddelerin (genotoksik bileşikler, ağır metaller vb.) kontrol edilebilir olması gerekmektedir. Bu yüzden, bileşenin üretim süreci aşağıdaki bilgileri içerecek şekilde ayrıntılı olarak açıklanmalıdır:

- Üretim yöntemi, (ör; hammaddeler, ham maddelerin son ürüne dönüştürülmesini sağlayan süreç), üretim kontrolleri ve kalite yönetimi.
- Kimyasal olarak sentezlenen bileşenler için aşağıdaki hususlar da dikkate alınmalıdır:
 - Muhtemel safsızlıkların ve bunların toksikolojik değerlendirmeye etkisinin belirlenmesine yardımcı olabilecek hususlar (kimyasal zincir tepkimeler, yan tepkimeler, ürünün ticarileşmeye konu olacak saflaştırma ve hazırlanma bilgisi gibi).



- Üretim sürecine giren maddelere ilişkin bilgiler (ekstraksiyon çözücüsünün tanımı, reaktantlar, özel önlemler (ışık ve sıcaklık), kimyasal veya fiziksel bulaşma yöntemleri belirtilmelidir.
- Bitkisel, hayvansal, mikrobiyolojik kaynaklardan türetilmiş maddeler için;
 - Ham maddeden hazırlanma sırasındaki bütün süreç ile ilgili, ekstraksiyon ya da diğer prosedürler gibi, üretim yöntemlerine ilişkin bilgi,
 - Üretim sürecine giren bütün maddelerle ilgili bilgi (ekstraksiyon çözücüsünün tanımı, reaktifler, özel önlemler (ışık ve sıcaklık))
 - Standardizasyon kriteri bilgisini (Avrupa Farmakopesi, botanikler için de EFSA rehberleri göz önünde bulundurulabilir) belirtilmelidir.

Başvuru sahibinin üretim süreci hakkındaki ayrıntılı açıklamaların gizli olarak işleme alınmasını talep etmesi halinde, gizlilik niteliği taşımayan bir üretim sürecinin açıklaması da sunulmalıdır.

Mevcut aşamada izinli olan ve üretim yönteminde ya da kullanılan başlangıç maddesinde belirgin bir değişikliğin olduğu yeni bir yöntemle üretilecek olan veya geleneksel kütle malzemeden nano ölçek boyut aralığına kadar formda bir değişikliğin olduğu katkı maddesinin izin talebinin sunulmasında; nihai aşamada yeni safsızlıkların bulunabilme bilgisi ya da tahmini de dâhil olmak üzere, mevcut üretim yöntemi ve yeni üretim yöntemi arasındaki temel farklılıklar belirtilmelidir.

1.4. Gıdadaki Analiz Yöntemleri

Bileşenin ve onun parçalanma ve reaksiyon ürünlerinin, bileşenin ilave edilmek istendiği gıdada tespit edilmesi için en az bir valide analiz yöntemi tanımlanmalıdır. Tanımlanan analiz yöntem(ler)i spesifik, amaca uygun ve bileşenin eklenebileceği tüm gıda kategorilerine uygulanabilir olmalıdır. Önerilen analiz yöntemleri eksiksiz olarak açıklanmalıdır. Kullanılan yöntemler yerleşik yöntemlerse, yöntemin anlatıldığı referansa atıf yapılması yeterlidir.

Nanomalzeme içeren veya nanomalzemelerden üretilen katkı maddeleri için Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu; “*maruz kalma verisinin olmadığı ve gıda/yem matrisinde nanoformun tanımlanma olasılığının bulunmadığı durumda, ilave edilen TNM'lerin nanoformda bulunduğu, tüketildiği ve emildiği varsayılır*” (EFSA, 2009c) şeklinde ifadenin yer aldığı, EFSA’nın gıda ve yem güvenilirliği üzerine nanobilim ve nanoteknolojiler kaynaklı potansiyel riskler konulu bilimsel görüşüne başvurur.

1.5. Bileşenin Stabilitesi ve Eklendiği Gıdadaki Değişimi ve Sonucu

Katkı maddesinin stabilitesi, katkı maddesinin üretildiği hali ve depolama sürecinde gıdadaki durumu açısından değerlendirilmeli ve açıklanmalıdır. Katkı maddesinin depolama süresince



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

farklı gıda türlerindeki stabilitesinin saptanmasına ilişkin bu bilgi, parçalanma ürünlerinden kaynaklanabilecek ilave tehlikeleri ve riskleri tanımlamak için gereklidir. Bu kapsamda verilecek bilgiler aşağıdaki hususları içermelidir:

- Gıda katkı maddesinin kendisinin üretim ve depolama koşullarındaki kimyasal/fiziko-kimyasal stabilitesi ve depolama koşullarında depolama sıcaklığının etkisi, ortam [ışık, oksijen, nem, bağıl nem (su aktivitesi)] veya gıda katkı maddesinin preparatının stabilitesini etkileyebilecek diğer faktörler.
- İşlenmiş gıdanın depolama sürecinde katkı maddesinin kimyasal/fiziko-kimyasal stabilitesi: ör; katkı maddesinin eklendiği gıdanın yapısının etkisi, işleme sıcaklığı, pH, su aktivitesi veya herhangi diğer faktörler.
- Bileşenin parçalanma ürünlerinin niteliği ve reaktifliği; parçalanma ürünlerinin gıda bileşenleri ile etkileşme/reaksiyona girme özelliği.
- Gıda bileşenleri ve gıdada ortaya çıkan ürünlerle teknolojik olarak amaçlanan reaksiyonlar.

2. MEVCUT İZİN VE DEĞERLENDİRMELERE İLİŞKİN BİLGİLER

Mevcut izin ve değerlendirmelere ilişkin bilgiler sunulmalıdır. Sunulan bu bilgiler aşağıdaki hususları içermelidir:

- Değerlendirmeyi gerçekleştiren kurum;
- Değerlendirmenin ne zaman gerçekleştirildiği;
- Kritik çalışmaları ve bu çalışmalara ait NOAEL/LOAEL ve BMDL değerlerini tanımlayan değerlendirmeye ilişkin detaylar ve
- Bu değerlendirmede tanımlanmış belirsizlikler, sağlık-temelli kılavuz değerleri (ör; ADI) ve kullanılan belirsizlik faktörleri.

3. ÖNERİLEN KULLANIMLAR VE MARUZ KALMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş

Tarihsel olarak gıda katkı maddelerinin maruz kalma değerlendirmeleri, kaba tahminlerden (1. Aşama) daha gelişmiş tahminlere (2. ve 3. Aşama) aşamalı bir yaklaşım izlemektedir. 1. Aşama; teorik gıda tüketim verisi ve gıda katkı maddesinin amaçlanan maksimum kullanım düzeyleri temel alınarak, kaba tahminlerle (Bütçe Metodu¹) başlamaktadır. 2. Aşama tahminleri; gerçek gıda tüketimi ve gıda katkı maddesinin amaçlanan maksimum kullanım düzeylerine ilişkin verinin kullanılması ile hesaplanır. Böylelikle 1. Aşama ile karşılaştırıldığında, potansiyel maruz kalmanın iyileştirilmiş tahminini temsil etmektedir. Mevcut aşamada izinli gıda katkı

¹ Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food-Chapter 6 Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food,(WHO,2010)-
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44065/WHO_EHC_240_9_eng_Chapter6.pdf;jsessionid=10665/44065/WHO_EHC_240_9_eng_Chapter6.pdf;jsessionid=10665/44065/WHO_EHC_240_9_eng_Chapter6.pdf;jsessionid=10665/44065/WHO_EHC_240_9_eng_Chapter6.pdf



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

maddelerinin tekrar değerlendirilmesinde, 3.Aşama tahminleri; (2.Aşamadaki maruz kalma tahminlerinin daha da gelişmiş hali)gerçek gıda tüketimine ve gıda katkı maddesinin normal kullanım değerlerine ilişkin verinin kullanılmasıyla hesaplanmaktadır. Normal kullanım düzeyleri; gıda sektöründen ya da piyasaya arz sonrası Bakanlığın kontrol/izleme faaliyetlerinin çıktılarında elde edilmektedir. Sektör tarafından rapor edilen en yüksek normal kullanım düzeyleri, 3.aşama maruz kalma tahmininde kullanılmaktadır.

1.Aşama yaklaşımı (Bütçe Metodu), piyasaya arz sonrası izleme faaliyetleri için geliştirildiğinden, bir gıda katkı maddesi için yeni izin başvurusunda veya var olan iznin değişikliği başvurusunda kullanımına gerek yoktur.3.Aşama tahminleri, yeni bir gıda katkı maddesinin izin başvurularında normal kullanım verisine ulaşılamayacağından, yalnızca mevcut aşamada izinli gıda katkı maddelerine ilişkindir

Bu bilgiler ışığında Komisyon, bu geleneksel aşamalı yaklaşım içerisinde, 1. Aşamanın artık uygun olmadığı kanaatindedir.

Bu kılavuz belgesi uyarınca maruz kalma tahmini için gerekli olan veri

Maruz kalmanın değerlendirilmesi, gıda katkı maddesinin bulunabileceği ilgili tüm beslenme kaynakları dikkate alınarak, söz konusu ülkede yaşayan insanlar tarafından muhtemel tüketimlerin nitel ya da nicel değerlendirilmesidir. Bu değerlendirmenin yapılabilmesi için; kullanımı önerilen katkı maddesine insanların; gıda(doğal beslenme kaynakları dâhil) veya katkı maddesinin toksikolojik olarak bağlantılı bileşenleri ile ve diğer herhangi gıda dışı kaynaklar (içme suyu, kozmetikler, ilaçlar vb.) aracılığıyla bilinen veya ön görülen maruz kalmasına ilişkin bilgiler (epidemiolojik veya biyo-izleme çalışmalarından elde edilen veriler dâhil) ile birlikte, bu kaynaklara maruz kalma verisine ne zaman ulaşıldığı bilgisi Gıda Katkı Maddeleri Komisyonuna sunulmalıdır.

Mevcut aşamada izinli gıda katkı maddesinin kullanım koşullarının değişikliği talep edildiğinde, maruz kalma tahminlerinde tüm mevcut izinler ayrıca dikkate alınmalıdır. Maruz kalma tahminleri, kalıntılara ve bulaşanlara katkı maddesinin kullanılmasıyla ortaya çıkan potansiyel maruz kalmayı da içermelidir.

Bu kılavuz belgesine göre bir maruz kalma tahmini gerçekleştirmek için başvurunun konusuna göre aşağıdaki iki senaryodan birine ilişkin veri sunulmalıdır.

- i. **1.Senaryo;** yeni bir gıda katkı maddesinin izin başvurularına ilişkindir.
- ii. **2.Senaryo;** mevcut aşamada izinli olan gıda katkı maddesinin önerilen kullanımlarının ya da kullanım düzeylerinin değişikliğine ilişkindir.

Ortalama ve yüksek persentildeki tüketiciler için beklenen günlük maruz kalma tahminleri, her bir gıda kategorisi için amaçlanan kullanım düzeyleri dikkate alınarak sırasıyla, ortalama ve yüksek tüketim verileri kullanılarak hesaplanabilir. EFSA tarafından ilgili senaryo(lar)da maruz kalma tahminlerine yardımcı olabilecek “Gıda Katkı Maddesi Alım Modeli (FAIM)²” geliştirilmiştir.

² EFSA-Gıda Katkı Maddesi Alım Modeli (FAIM)

<http://www.efsa.europa.eu/en/applications/foodingredients/tools>



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

Geliştirilen bu model, Avrupa toplumunun tüketim verilerini ve katkı maddesinin amaçlanan kullanım düzeylerini temel alarak, ortalama ve yüksek persentildeki farklı tüketici grupları için günlük maruz kalma tahmininin yapılmasına olanak tanımaktadır. Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu başvuru sahiplerine EFSA tarafından geliştirilen FAİM modelinin incelenmesini önermektedir. Ülkemizde, toplumumuzun tüketim verilerini temel alarak, benzer hesaplamaların yapılabilmesini sağlayan bir model/uygulama henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, başvuru sahibi tarafından yapılacak maruz kalma tahminlerinde, tüketim verileri için öncelikle Sağlık Bakanlığı tarafından gerçekleştirilen güncel “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması³”nda elde edilen veriler kullanılmalıdır. Bu araştırma kapsamında uygun verilere ulaşılamaması durumunda, diğer kaynaklardan (örneğin, TÜİK, sektör raporları, bilimsel yayınlar, vb.) ulaşılan tüketim verileri kullanılabilir. Örnek hesaplama yöntemi Ek-D’de verilmiştir.

Başvuru sahibi, değerlendirme ile ilgili belirsizlikleri, özellikle, olduğundan düşük veya yüksek tahminlerin kaynaklarını ele almalı ve irdelemelidir. Bu amaçla, beslenme yoluyla maruz kalmanın değerlendirilmesindeki belirsizlikler konusunda EFSA tarafından yayımlanan kılavuz dikkate alınmalıdır.

3.1. Gıdada önerilen kullanımlar ve karşılık gelen kullanım düzeyleri

Yeni bir gıda katkı maddesinin izin başvurusunda talep edilen veri; gıda katkı maddesinin hangi gıdalara/gıdalarda eklenmesinin/kullanılmasının önerildiğini ve gıda katkı maddesinin amaçlanan kullanım düzeyini (**1.Senaryo**) içermelidir. Önerilen kullanımların veya kullanım düzeylerinin değişikliğine ilişkin talep edilen veri; önerilen yeni kullanım düzeyleri ile birlikte, mümkünse, hem izin verilen maksimum düzeyleri, hem de mevcut aşamada izinli kullanım için normal kullanım düzeylerini içermelidir (**2.Senaryo**). Normal kullanım düzeyi verisine; gıda sektöründen ya da Bakanlığın kontrol/izleme faaliyetlerinin çıktılarından ulaşmak mümkündür. Uygulamada normal kullanım düzeyi, gıda katkı maddesinin, gıdayı temsil eden birkaç numunede belirlenen ortalama seviyesidir. Ülke çapında aynı gıda kategorilerinde genel anlamda farklı seviyelerde gıda katkı maddelerinin bulunma olasılığı vardır. Böylesine bir durum söz konusu olduğunda, maruz kalma tahmini için rapor edilen maksimum kullanım düzeyleri veya mümkünse, rapor edilen kullanım düzeyini yeterince temsil edebilen veri kullanılmalıdır. Birçok durumda, gıda kategorisindeki normal kullanım düzeylerinin, maksimum izin verilen kullanım düzeyinden düşük olması beklenir. Yalnızca *quantum satis* (yeteri kadar) kullanımı önerilecek olursa, bu durumda bir maruz kalma tahmini hesaplanamayacağı için Komisyon, gıda katkı maddesinin güvenilirliğine ilişkin olarak bir karara varamayacaktır.

³ Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf>



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

En gelişmiş maruz kalma tahmini hesaplamalarına katkıda bulunmak amacıyla, gıda katkı maddesinin kullanılacağı ya da kullanılması önerileceği her bir gıda veya gıda kategorisi, Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliğinin (Resmî Gazete Tarihi: 30.06.2013 Resmî Gazete Sayısı: 28693) EK-2’inde yer alan Gıda Kategorilerine İlişkin Kılavuz⁴dikkate alınarak mümkün olduğunca detaylı bir şekilde tanımlanmalıdır.

Her zaman bir gıdayı ya da gıda kategorisini bu sınıflandırma sistemi içerisine net olarak yerleştirmek mümkün olmasa da yapılan varsayımlarla, gıdanın bu sistem içerisinde karşılık gelebileceği grupla eşleştirilmesi sağlanacaktır.

3.1.1. Yeni bir gıda katkı maddesinin izni (1.Senaryo)

Yeni bir gıda katkı maddesinin izin işlemleri için aşağıdaki bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır.

- Her bir gıda veya gıda kategorisi için gıda katkı maddesinin önerilen kullanımı ve kullanım düzeyine ilişkin bilgi sunulmalıdır. Doğal kaynaklardan (ör; biberiye ekstraktları, vb.) ekstraksiyon yoluyla hazırlanan gıda katkı maddeleri için sunulan kullanım düzeyleri;
 - i) Katkı maddesinin kendisiyle,
 - ii) Karışımdaki diğer bileşenlerin (ör; ekstraksiyondan gelen kalıntılar) karşılık gelen konsantrasyonu ile ilişkilendirilmelidir.
- Eğer amaçlanan kullanıma gıda katkı maddesinin farklı kimyasal formları ile (ör; potasyum nitrat/sodyum nitrat, lutein/lutein esterleri) ulaşılabiliyorsa, katkı maddesinin her bir kimyasal formu için önerilen kullanım düzeyi ve bunların bir arada mı, yoksa birbirinin alternatifi olarak mı kullanımının önerildiği bilgisi sunulmalıdır.

3.1.2. Mevcut iznin değişikliği (2.Senaryo)

Mevcut iznin değişikliği işlemleri için aşağıdaki bilgilere ihtiyaç duyulmaktadır.

- Uygunsa, gıda katkı maddesinin yeni önerilen kullanımları için, her bir gıda ve gıda kategorisinde önerilen kullanım düzeylerine ilişkin bilgi sunulmalıdır. Doğal kaynaklardan (ör; biberiye ekstraktları, vb.) ekstraksiyon yoluyla hazırlanan gıda katkı maddeleri için sağlanan kullanım düzeyleri;
 - i) Katkı maddesinin kendisiyle,
 - ii) Karışımdaki diğer bileşenlerin (ör; ekstraksiyondan gelen kalıntılar) karşılık gelen konsantrasyonu ile ilişkilendirilmelidir.
- Uygunsa, kullanımına izin verilmiş katkı maddesinin, her bir gıda ve gıda kategorisinde, izin verilen en yüksek düzeyinin yerine önerilen kullanım düzeyi

⁴ Gıda Kategorilerine İlişkin Kılavuz

(https://www.tarimorman.gov.tr/Konu/2024/TGK_Katki_Maddeleri_Yonetmeligi_Gida_Kategorileri_Kilavuz)



verilmelidir. Doğal kaynaklardan (ör; biberiye ekstreleri, vb.) ekstraksiyon yoluyla hazırlanan gıda katkı maddeleri için sağlanan kullanım düzeyleri;

- i) Katkı maddesinin kendisiyle,
 - ii) Karışımındaki diğer bileşenlerin(ör; ekstraksiyondan gelen kalıntılar) karşılık gelen konsantrasyonu ile ilişkilendirilmelidir.
- Gıda katkı maddesinin mevcut aşamada izinli kullanımları için normal kullanım düzeyleri.
 - Gıda katkı maddesinin mevcut aşamada izinli kullanımları için ilgili mevzuatta belirtilen maksimum izin verilen düzeyler.
 - Eğer amaçlanan kullanıma gıda katkı maddesinin farklı kimyasal formları ile (ör; potasyum nitrat/sodyum nitrat, lutein/lutein esterleri) sağlanabiliyorsa, katkı maddesinin her bir kimyasal formu için önerilen kullanım düzeyi ve bunların bir arada mı, yoksa birbirinin alternatifi olarak mı kullanımının önerildiği bilgileri sunulmalıdır.

Gıda katkı maddesinin kendisinin ya da toksikolojik olarak ilgili başka bir kalıntının taşınması durumunda, (ör; başvuru sahibi, vitamin preparatlarının stabilizasyonu için katkı maddelerine yönelik Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliğinin EK-3'ünde değişiklik önerdiğinde) gıda katkı maddesinin taşınma prensibiyle gelen kalıntısına ve son ürünlerdeki nihai konsantrasyonuna ilişkin bilgi sunulmalıdır. Benzer kalıntı tahminleri, katkı maddesinin bileşen olarak kullanılabildiği gıdalarda (ör; şeker) kullanılması durumunda da yapılmalıdır.

3.2. Maruz kalma verisi

3.2.1. Gıda katkı maddesine maruz kalmanın değerlendirilmesi

Gıda katkı maddesinin güvenilirliğinin değerlendirmesinde, tüm kaynakların dâhil edildiği toplam maruz kalma temel alınır. Dolayısıyla, gıda katkı maddesine maruz kalmada diğer potansiyel kaynaklar veya katkı maddesinin toksikolojik olarak ilişkili bileşenleri dikkate alınmalıdır (ör; gıdadaki doğal oluşumu, takviye edici gıdalarda katkı niteliğinde olmayan kullanımı, besin ögesi olarak kullanımı, tatlandırıcı olarak kullanımı, gıda ile temas eden madde ve malzeme olarak kullanımı, ilaç veya kozmetik ürünlerde kullanımı).

Bu kaynaklar için, yukarıda da belirtildiği üzere, yaş grupları bazında (küçük çocuklar, çocuklar, ergenler, yetişkinler ve yaşlılar) ortalama öngörülen maruz kalma ve 95. persentildeki maruz kalma verisi aranır. Sonrasında Komisyon, ilgisine bağlı olarak, ilave kaynaklardan gelen maruz kalmaya ilişkin başka bir veri talebinde bulunabilir.

3.2.1.1. Farklı kaynaklardan gelen aynı bileşiğe toplam maruz kalmanın değerlendirilmesi

Yukarıda belirtilen yaş gruplarında katkı maddelerine toplam maruz kalmanın tahmini için, tüm kaynaklardan gıda katkı maddesine toplam maruz kalma verisi gereklidir.

Toplam maruz kalma aşağıda sıralanan verilerin toplanmasıyla elde edilir:



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

- Gıda katkı maddesine, önerilen kullanımında ve karşılık gelen kullanım düzeylerinde gıda katkı maddesi olarak kullanımından gelen ortalama maruz kalma verisi.
- Gıda katkı maddesinin ilgili doğal kaynaklarından gelen ortalama maruz kalma verisi.
- İlgili takviye edici gıdalardan gelen ortalama maruz kalma verisi.
- Diğer kullanımlardan gelen ortalama maruz kalma verisi.

Toplam maruz kalmanın yüksek persentilleri yalnızca bireysel veriden hesaplanabildiği için, aşırı tahminlerden kaçınmak adına, her bir gıda kategorisi veya başka bir kaynak için yüksek persentil tahminleri sağlanmalı ama bu hesaplama için kullanılmamalıdır. Komisyon, tüm kaynaklardan veya farklı kaynaklardan toplam maruz kalmanın aşırı değerlerinin nasıl hesaplanacağını durum bazında değerlendirecektir.

Katkı maddelerine besin yoluyla maruz kalmaya katkıda bulunan temel gıda grupları, başvurunun maruz kalma bölümünde asıl metin içerisinde tanımlanmalıdır.

3.2.1.2. Kalıntılara ya da bulaşanlara maruz kalmanın tahmini

Gıda katkı maddesinin kullanılmasıyla gıdaya dahil olan toksikolojik olarak ilişkili herhangi bir bileşene (örn; katkı maddesinin kullanımından kaynaklanan potansiyel bozunma ürünlerinin, reaksiyon ürünlerinin kalıntıları veya bulaşanlar gibi) maruz kalma verisi, uygun hallerde spesifik yasal saflık kriteri dikkate alınarak sunulmalıdır. Yukarıda belirtilen yaş gruplarında ortalama ve 95.persentilde tüketiciler için beklenen maruz kalmayı tanımlamaya yönelik değerlendirme yapılır.

3.2.2. Verilerin sunulması

Başvuru sahipleri; maruz kalma verilerini kullandıkları hesaplama yöntemleri ile sunmalıdır.

4. TOKSİKOLOJİK ÇALIŞMALAR (TOKSİKOKİNETİK VE TOKSİSİTE)

Aşağıda belirtilen aşamalı yaklaşım, şu temel alanların değerlendirilmesi amacıyla tasarlanmıştır:

- Toksikokinetik
- Genotoksisite
- Subkronik, kronik toksisite ve karsinogeniteyi kapsayan toksisite
- Üreme ve gelişim toksisitesi

Bu testler normalde laboratuvar hayvanları üzerinde *in vivo* ve *in vitro* olarak gerçekleştirilen toksikolojik çalışmalar temelinde değerlendirilmektedir. Bu temel alanlara ilişkin daha fazla detay aşağıda verilmiştir. Deneysel çalışmalar (ör; toksikokinetik veri, SAR (yapı-aktivite ilişkisi), diğer toksisite ve nörotoksisite çalışmalarından gelen veri) ve insanlara ait veriler (bulunması dâhilinde, epidemiyolojik çalışmalar ve vaka raporları) yapılan bu değerlendirmeye dâhil edilmelidir.



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

Bu kılavuzda toksikolojik çalışmalar için risk için veri gereksinimlerini sağlayan aşamalı yaklaşım tanımlanmaktadır. Aşamalı yaklaşım, başlangıçta tehlike verisini elde etmek adına daha az karmaşık testleri kullanır. Bu verilerin sonrasında risk değerlendirme için yeterli olup olmadığı değerlendirilir, eğer değilse, daha üst aşamalar için çalışmalar planlanır. Toksikolojik çalışmaların aşamalı yaklaşımı; test gerekliliklerinin, temel konularının ve tetikleyicilerinin tanımlandığı 3 aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalı yaklaşıma göre, tüm bileşikler için geçerli olabilecek asgari veri seti 1. aşamadan elde edilir. Buna karşın, 1. aşama testlerinde; emilen, toksisite veya genotoksisite gösteren bileşikler için, daha kapsamlı veriyi oluşturmak adına, 2. aşama testleri gereklidir. 2. aşama testlerinin bulgularına ait olan ve ileri bir araştırmaya ihtiyaç duyan özgün son noktaların aydınlatılması amacıyla, bütün veriler dikkate alınarak vaka bazında 3. aşama testleri uygulanmalıdır. Temel alanlardan birinde ortaya çıkan sonuçlara bağlı olarak, daha üst aşama testlerine gerek duyulabilir. Ancak böylesine bir test, yalnızca konu ile ilişkisi bulunan temel alanlarda yapılır. Örneğin; emilim ya da 90-günlük çalışma sonuçları ileri düzey 2. aşama testlerini gerektirebilir, buna karşın 1. aşamada *in vitro* genotoksisite negatif ise, 2. aşamada genotoksisiteye gerek duyulmaz.

Tüm toksikolojik çalışmaların planlanmasına ve yürütülmesine ilişkin hususlar sonraki bölümde ele alınmıştır.

TOKSİKOLOJİK ÇALIŞMALARIN PLANLANMASINDA VE GERÇEKLEŞTİRİLMESİNDE ÜZERİNDE DURULMASI GEREKEN HUSUSLAR

Gıda katkı maddelerinin toksikolojik çalışmalarının planlanmasına, gerçekleştirilmesine ve yorumlanmasına ilişkin olarak aşağıdaki hususlar dikkate alınmalıdır.

- Toksikolojik çalışmalar, başvuruda tanımlandığı şekliyle üretilen ve istenilen spesifikasyonları karşılayan katkı maddesi ile gerçekleştirilmelidir. Eğer bu şart karşılanamıyorsa, sebebi bilimsel olarak açıkça, yeterince tanımlanmalı ve gerekçelendirilmelidir.
- Hayvan ve insan çalışmaları için etik izin ve hayvan refahı standartları, bilimsel amaçlarla kullanılan insanlar ve hayvanlarla ilgili geçerli mevzuat düzenlemeleri ile uyumlu olmalıdır.
- Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik gereğince hayvanlar gereksiz yere kullanılmamalı ve bu konuda gerekli özen gösterilmelidir. Gerçekleştirilen çalışmalar ikame/alternatif yöntem, azaltma ve iyileştirme ilkeleri çerçevesinde planlanmalı ve katkı maddesinin güvenilirliğini göstermelidir. İnsanlara ilişkin yeterli veriye ulaşılması olası görünmediğinden, insanların gıda katkı maddelerini tüketmesinin potansiyel riskini değerlendirirken insana uyumlu uygun hayvan türlerinin deneysel kullanıldığı *in vivo* çalışmalara hala ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konuda bazı istisnalar bulunmakla birlikte, (ör; *in vitro* çalışmalar yoluyla genotoksik potansiyelin başlangıç değerlendirmesi),



toksisteki diğer son noktalar için daha az sayıda hayvan kullanılan ya da hiç kullanılmayan valide alternatif yöntemler geliştirilmektedir. Alternatif test yöntemleri kullanılarak sunulan çalışmalarda Komisyon vaka bazında değerlendirme yapar.

- Hayvanlarda gıda katkı maddelerinin toksikokinetik ve toksisite çalışmaları, uluslararası kabul görmüş kılavuzlar kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Bu konuya ilişkin olarak Kimyasalların Kaydı, Değerlendirmesi, İzni ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmelik (Resmi Gazete Tarihi:23.06.2017, Resmi Gazete Sayısı:30105), test yöntemlerinin belirlendiği EC/440/2008 sayılı Konsey Tüzüğü veya OECD test kılavuzlarında tarif edilen yöntemler önerilmektedir. Tüm test kılavuzlarında en güncel yayım takip edilmelidir. Ancak bu kılavuzların, çalışmaların kabulü için minimum kriterleri sağladığı unutulmamalı ve bu minimum kriterlerin üzerinde ilave gerekliliklere ihtiyaç duyan her bir çalışma için spesifik bir protokol elde edilmelidir. Bunlar, daha özel son noktalar için seçici olabilirken, sonuçları da ek özelleşmiş çalışmaları (ör; nörotoksikite ve immünotoksikite) gerektirebilir. Özel çalışmalar da dâhil olmak üzere, uluslararası kabul görmüş test kılavuzları haricindeki tüm yöntemler gerekçelendirilmelidir, ayrıca bu yöntemlerin kabulü vaka bazında değerlendirilmelidir.
- Klinik olmayan çalışmalar “İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmelik”(Resmî Gazete Tarihi: 09.03.2010 Resmî Gazete Sayısı: 27516)prensipleri çerçevesinde yürütülmelidir. Başvuru sahipleri, uluslararası kabul görmüş test kılavuzlarındaki gereklilikleri karşılayamamış veya 1987 sonrası gerçekleştirilen ve GLP uyumluluğu olmayan çalışmaların, bu temelde reddedilebileceğinin farkında olmalıdırlar. Fakat Komisyon genel olarak bu işlemi, yeniden değerlendirilen tarihi çalışmalara veya etki şekli analizlerini desteklemek için kullanılan mekanistik çalışmalara uygulamaz.
- Bileşenler normalde ağız yoluyla uygulanmalıdır. Uygulama şeklinin tercihi dikkate alınmalı ve insanların bileşeni tükettiği formun emilim oranı ve sonrasında sistemik yararlanım üzerine etkisinin olabileceği unutulmamalıdır. Sadece katı gıdalara ya da hem katı gıdalara, hem de içeceklere eklenen bileşenlerde uygulama normalde diyet yoluyla yapılmalıdır. Yüksek konsantrasyonların diyetle ilavesiyle meydana gelen lezzet problemlerinde, ağızdan gavaj yoluyla uygulama veya ilave çiftli besleme kontrol gruplarının kullanımı değerlendirilmelidir. Sadece içeceklerde kullanılan bileşenler için, içme suyu yoluyla uygulama bir tercih şekli olabilir. Ancak bu, pratik nedenlerden dolayı uygulanabilen maksimum miktarı sınırlayabilir ve insanların kısa süre içerisinde kayda değer miktarda alkolsüz içecekler gibi su dışındaki içecekleri daha fazla miktarda tüketebileceği gerçeğini yeterince



yansıtamayabilir. Dolayısıyla bu şekilde bileşenler için, gavaj gibi, bolus uygulamasının alternatif yöntemleri kullanılabilir. Takviye edici gıdalarda kullanılan ve kapsül veya tablet formunda pazarlanan bir katkı maddesi gibi, insanlar tarafınca bolus olarak tüketilen bileşenler için ağız yoluyla gavaj uygulaması (veya kemirgen olmayanlar için kapsül aracılığıyla) değerlendirilmelidir. Uygulama yönteminin toksikokinetik ve lokal etkiler üzerindeki etkisi değerlendirilmelidir.

- Tasarlanmış nanomalzemeler (TNM) ile ilgili toksikolojik test yöntemleri, test edilen TNM'lerin toksikokinetik çalışmaları ve karakterizasyonu için değişiklikler gerektirebilir. Nanoform olmayan izinli gıda katkı maddelerinin, nanoformları üzerinde yapılan sınırlı sayıda ektest, nanoform olmayandan elde edilen verilerin daha karmaşık testler için uygulanabilir olup olmadığını belirler. Yeni nanomalzemeler için tüm toksikolojik testler, nano boyuta özel karakterizasyon ve ek son noktaları kapsamalıdır.
- Özel bir durum olarak, uzun süredir gıdalarda kullanılan geleneksel gıda kaynaklarından elde edilen bitkisel kökenli gıda katkı maddeleri, yeterli bilgi bulunuyorsa belirli şartlar altında “güvenilirlik varsayımı”ndan yararlanabilir. Bu durum vaka bazında ayrı ayrı değerlendirilmelidir. ‘Bitkilerin güvenilirlik değerlendirmesi ve takviye edici gıdalarda kullanılması amaçlanan bitkisel preparatlar kılavuzu’ (EFSA) gereğince; eldeki mevcut veriler, bitkisel bileşenin bilinen düzeylerine maruz kalan popülasyon grubunda yıllardır herhangi bir yan etki rapor edilmediği gösterebiliyorsa, güvenilirlik varsayımı bitkilere ve bitkisel preparatlara uygulanabilir. Kılavuza göre; teknik veri, maruz kalma verisi, mevcut toksikolojik veri sunulmalıdır ve geçmişte kullanılan düzeyler ile kıyaslandığında, amaçlanan kullanım düzeyleri kaynaklı alımda belirgin bir artış olmaması beklenmektedir. Ancak bu noktada, Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu, geçmişte kullanılan seviyelerle kıyaslandığında neyin belirgin bir artış olarak tanımlanacağını vaka özelinde değerlendirecektir. Bu, bitkilerin yalnızca kullanım seviyelerinin değil aynı zamanda kemotiplerinin ve de bitkisel preparatların kimyasal bileşimlerinin geçmişte kullanıldıkları şekliyle uyumlu olması anlamına gelmektedir. Gıda hazırlamanın geleneksel yöntemlerinden farklı süreçler bileşimde farklılıklara ve arzu edilmeyen bileşenlere yol açabileceğinden, gıda katkı maddesi olarak kullanılan bitki preparatının ekstraksiyon yöntemlerine dikkat edilmelidir. Toksik, bağımlılık yapan, psikotrop ya da endişe uyandırıcı diğer bileşenleri içermesi olası bitkisel preparatlar için güvenilirlik varsayımı yalnızca, kaynak materyalde, spesifik bitki kısımları ve bitki preparatlarının her ikisindeki arzu edilmeyen bileşenlerin bulunmadığı ispatlanabiliyorsa ya da bertaraf edilemeyip büyük oranda azaltılabiliyorsa veya üretim süreci esnasında etkisizleştirilebiliyorsa uygulanabilir. Olası ilaç etkileşimine ilişkin her veri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Ayrıca, güvenilirlik varsayımı yaklaşımı yalnızca



amaçlanan kullanımlar kaynaklı alım, ülkemizdeki ortalama diyetlerden ya da alt gruplarda yapılan spesifik çalışmalardan elde edilen alım düzeyleri aralığında olursa uygulanabilir. Güvenilirlik varsayımı yaklaşımının uygunluğu, esasında maruz kalmanın, geçmiş süreçteki kullanıma ilişkin düzeylerin belirgin bir şekilde üzerinde olmamasının hedeflenmesi şeklinde kabul edilmiştir.

DEĞERLENDİRME İÇİN TEMEL ALANLAR

4.1. Toksikokinetik (ADME)

4.1.1. Genel Değerlendirmeler

Toksikokinetik (ADME), insana yönelik sağlık riskinin değerlendirmesinde önemli bir araçtır. Gelişmiş bir değerlendirmenin parçası olarak toksikokinetik daha yüksek düzeyde uygulandığı takdirde verimi artırır, daha az sayıda hayvanın kullanılmasını sağlar ve risk değerlendirmenin amaçları için daha iyi veri sunar. Toksikokinetik veri, toksisite testlerinde uygun türlerin ve dozların seçilmesi için ve ayrıca, deney hayvanları ve insanlarda içsel dozun karşılaştırması yoluyla risk değerlendirme için kıymetli bir bilgi sunar. Kimyasal uygulanması ile uygulanan dozun tamamının sistemik olarak biyoyararlı olması anlamına gelmemektedir. Bu sebeple, kimyasala ve metabolitlerine sistemik olarak maruz kalma verisi, bunun yanı sıra emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyonu içeren ana süreçlerin anlaşılması, hayvandan insana ya da hayvan türleri arasındaki farklılıkların veya benzerliklerin tahmin edilmesinde ve toksisite çalışmalarının yorumlanmasında yardımcı olabilir. Toksikokinetik süreçler ve metabolizma, amaçlanan kullanım ve kullanım düzeyi ile ilgisi bulunmayan bir toksisite ile sonuçlanabilen insanın maruz kalmasıyla ilişkili olması beklenen dozlardan daha yüksek düzeyde doyumluğa ulaşabilir.

- Toksikokinetik veri *in vitro*, *in siliko* ve *in vivo* çalışmaları ve tek ve tekrarlı doz kinetiği de dâhil ADME'yi kapsayan birkaç çalışmadan elde edilebilir. Toksikokinetik parametreleri tanımlamak için tek veya tekrarlı dozlama kullanılan tüm hayvan çalışmalarına gerek olabilir. Ancak testi yapılacak maddeye göre toksikokinetik çalışmaların tasarımı esnek olmalıdır.
- Ana bileşiğe ya da metabolitlerine maruz kalma miktarı; plazma (veya tam kan veya serum) konsantrasyonlarının, idrar metabolit numunelerinin ve bununla birlikte bazı durumlarda doku konsantrasyonlarının da ölçülmesiyle değerlendirilir. Yaygın olarak ölçülen parametreler; ağız yoluyla uygulamadan sonra zamana karşı bileşiğin plazma konsantrasyonunun eğrisi altında kalan alanı, maksimum konsantrasyonu (C_{max}), maksimum konsantrasyona ulaşmak için geçen zamanı (T_{max}) ve yarılanma süresini (T_{1/2}) kapsamaktadır. Sistemik uygunluk tahminleri intravenöz uygulamadan elde edilen sonuçlarla, oral uygulama sonuçlarının karşılaştırılmasını gerektirir. Özellikle, sistemik maruz kalmanın değerlendirilmesi, bileşiğin ADME'sine dâhil olan süreçlerin indüksiyonu, değişikliği veya doyumluğu sebebiyle doğrusal olmayabilen doz-



yanıt ilişkilerinin yorumlanmasına fazlasıyla yardımcı olur. Bunun yanı sıra toksikokinetik bilgi, bir toksikolojik yanıt eksikliğinin sistemik bir maruz kalma eksikliğinden kaynaklanmadığının belirlenmesinde de kullanılabilir.

- *In vitro* çalışmalar; proteinler, taşıyıcı proteinler, enzimler, hücre içi fraksiyonlar, hücre kültürleri ve organ banyoları kullanılarak emilimi, dağılımı, metabolizması ve toksisite mekanizması, enzimler üzerine etkileri ve diğer spesifik yönlerinin değerlendirilmesinde ayrıca yararlı bilgi sağlar. Bu tip *in vitro* çalışmalar, olası tür farklılıklarının tanımlanmasında özellikle faydalı olabilir.
- İnsanlar üzerinde çalışmalar, yalnızca hayvanlardan yeterli veri mevcutsa ve diğer ilgili çalışmalar önerilen maruz kalma düzeyinde insanlarda olası güvenilirliği gösteriyorsa gerçekleştirilmelidir. İnsanlardaki toksikokinetik bilgi metabolizmaya ilişkin kullanılan hayvan modellerinin geçerliliğini onaylamakla kalmaz, ayrıca hayvan verisinden tahmin edilen toksikokinetik parametrelerin insanlar için uygulanabilir olup olmadığını gösterir. Bu bilgi kimyasal spesifik düzenleme faktörlerinin de tanımlanmasında kullanılabilir.
- Sınırlı sistemik yararlanımı olan maddeler için, katkı maddesinin dağılımı ve metabolik geleceği üzerine çalışmalar, radyoaktif veya kararlı izotop işaretli bileşiklerin kullanılmasını gerektirebilir.
- Kompleks karışımlar gibi bazı gıda katkı maddeleri için geleneksel metabolizma ve toksikokinetik çalışmalar, karışım içerisindeki tüm bileşenler için olmasa da, toksikolojik olarak ilişkili tüm bileşenler için uygulanabilir olmalıdır.
- Temel bileşenler ve bunların biyolojik veya toksikolojik etkinlik gösterebilen bileşenleri, toksikolojik olarak ilişkili bileşenler şeklinde dikkate alınır ve vaka bazında bilimsel kanıta dayalı olarak ayrı ayrı tanımlanması gerekir.
- Matris etkisinin bileşenin spesifik düzeylerinin güvenilirliği üzerine etki edeceğinin düşünüldüğü bazı durumlarda, uygun test ve/veya başka veri, matrisin etkinin toksikokinetik üzerine etkilerinin ve oluşumunun hazırlanması ile birlikte gösterilmesi amacıyla sunulmalıdır. Matris etkisi her bir vaka için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

4.1.2. Toksikokinetik Testte Aşamalı Yaklaşım

1. Aşama Emilim çalışmaları ve *in vitro* gastrointestinal sistem metabolizması

- 1.Aşama toksikokinetik testin amacı; bileşiğin ya da parçalanma ürünlerinin gastrointestinal(sindirim) sisteminde emilip emilmediğinin tespit edilmesidir. Emilim çalışmaları (*in vitro*, *in vivo* ve *ex vivo* modelleri-emilim ve biyoyararlanım modelleri de dâhil) için birkaç tane kabul edilmiş model bulunmaktadır. Emilimi etkileyen fizikokimyasal faktörler; moleküler ağırlık, iyonlaşma sabiti ve hidrofilité/lipofilitédir. Deneysel çalışmalarla veya teorik değerlendirmelerle ihmal edilebilir emilimin gösterilmesi, katkı maddesi için daha üst aşama toksikolojik çalışmaların yürütülmemesine bilimsel bir gerekçe



olabilir. İhmal edilebilir emilim düzeylerinin belirlenmesi için gerekli hassasiyet genel olarak izotop etiketli bileşiklerin kullanıldığı *in vivo* çalışmaları gerektirir. Genellikle, ihmal edilebilir emilimin belirlenmesinde vaka bazında değerlendirme yapılması gereklidir.

- Bileşiğin stabilitesinin araştırılması, gastrointestinal sistem içerisinde bileşiğin parçalanıp parçalanmadığının, ya da emilebilecek bileşenlerin metabolize olup olmadığının anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Bağırsak florası da dâhil olmak üzere, *in vitro* gastrointestinal metabolizma modelleri bu değerlendirmede yardımcı olabilir. Ussing Haznesi ve Ters Kese Modeli gibi emilim ve biyoyararlanım modellerinin kullanılması, gastrointestinal sistem boyunca emilim farklılıkları ve nicel emilim bilgisi sağlar.

Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu ihmal edilebilir emilimin değerlendirilmesinde fizikokimyasal, çalışma planı ve diğer parametrelerin hesaba katılmasını dikkate almaktadır. Fizikokimyasal parametreler; kimyasal yapı, moleküler ağırlık, oktanol su partiyon katsayısı, suda çözünürlük, moleküler şekil, yük ve ayrılma sabitlerini içerir. Çalışma planı parametreler; emilim yüzdesini, performansının sağlamlığını, saptama yönteminin hassasiyeti ve spesifikliğı, saptama limitleri, atık miktarı ve doz kaydını içerir. Diğer parametrelerse; dokulardaki kalıcılık olasılığı, öngörülen metabolik stabilite ve 1. aşama testlerinin sonuçlarıdır.

Komisyon TTC'nin bu değerlendirmede faydalı bir karşılaştırma aracı olabileceğini değerlendirmiştir.

Eğer katkı maddesinin ihmal edilebilir emilimi, kalıntıları ve intestinal parçalanma ürünleri gösterilebiliyorsa, sınırlı sayıda toksisite çalışması kabul edilebilir. 1. aşamada toksisite üzerine gerekli daha ileri detaylar aşağıda ilgili bölümde verilmiştir. Bileşiğin, metabolitlerinin ve parçalanma ürünlerinin (yani; mikroflora veya kimyasal) gastrointestinal sistem tarafından emildiği durumda, 2. Aşama toksisite testleri gerçekleştirilmelidir.

2. Aşama Tek bir dozu takiben dağılım, metabolizma, atılım ve diğer temel toksikokinetik parametreleri tanımlama çalışmaları

Bazı katkı maddeleri için (yani yüksek moleküler ağırlıklı polimerler ve karışımlar) düşük moleküler ağırlıklı bileşenlerin emilmesi durumunda, bu bileşenlerin 2. Aşama çalışmaları (hem toksikokinetik hem de diğer son noktalar), katkı maddesinin kendi üzerine yapılan çalışmalara kıyasla risk değerlendirme açısından daha yerinde ve aydınlatıcı olabilir.

- ADME'nin *in vivo* değerlendirmesi
- 2. Aşama toksikokinetik çalışmaları; bileşiğin metabolitlerinin tanımlanması ve miktarlarının ölçülmesi (OECD TG 417) de dâhil; emilim, dağılımın, metabolizmanın ve atılımın *in vivo* değerlendirmesi ile birlikte, bileşiğe sistemik maruz kalma ve temel tek doz toksikokinetik parametrelere ($T_{1/2}$, AUC, biyoyararlanım, Cmax ve Tmax) ilişkin veri sağlamalıdır. Kinetik parametrelerin doğrusallığını ve bu parametrelerin doyumluğa ulaştığı dozu belirleyebilmek için, çeşitli doz seviyelerinde parametrelerin çalışılması genellikle tercih edilir.



- Tercih edilen hayvan modelinin geçerliliğinin değerlendirilmesi, uygun gelen hayvan ve insan enzimlerinin, alt-selüler fraksiyonların ve/veya hücrelerin kullanılarak, karşılaştırmalı *in vitro* metabolizma çalışması yapılmasını gerektirebilir.

3.Aşama Tekrarlanmış uygulama sonrasında toksikokinetik parametrelerin tanımlanması çalışması

Sınırlı ya da yavaş atılan veya olası biyo-birikime neden olan herhangi bir mekanizma 3.Aşama çalışmalarının talep edilmesine neden olur. Böylesi durumlarda mevcut veri tabanının genişletilmesi için aşağıdaki veriler dikkate alınmalıdır. İnsan çalışmalarına ilişkin daha ileri detaylar İlave çalışmalar bölümü altında bulunmaktadır.

- Deney hayvanlarında tekrarlanan dozlarla yapılan 3. Aşama toksikokinetik çalışmalar, normal olarak yaklaşık beş terminal yarılanma ömrünü kapsayan kararlı durum çalışmalarını içerir.
- İnsanlardaki bileşiğin; emiliminin, dağılımının, metabolizmasının ve atılımının tahmin edilmesine yardım edecek ilave veri.
- Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen insan kinetik verisi. Vaka bazında yapılmalıdır.

Yaş, psikolojik durum, hastalık durumu nedeniyle toksikokinetikte oluşan farklılıkları, risk değerlendirmesi için spesifik toksikokinetik çalışmaların dikkate alınmasını gerektirebilir.

4.2. Genotoksisite

4.2.1.Genel Değerlendirmeler

Somatik ve üreme hücresindeki genetik değişiklikler, prensipte düşük maruz kalma düzeylerinde bile meydana gelebilecek ciddi sağlık etkileriyle ilişkilidir. Somatik hücrelerdeki mutasyonlar eğer proto-onkojenlerde, tümör baskılayıcı genlerde ve/veya DNA hasar yanıt genlerinde meydana gelirse kansere neden olabilirler ve çok çeşitli genetik hastalıkların da sorumlusudur. Somatik hücrelerde DNA hasarı birikiminin de ayrıca; hızlı yaşlanma, bağışıklık sisteminde fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi dejeneratif durumlarda rol oynadığı ileri sürülmektedir. Üreme hücrelerindeki mutasyonlar yavruda ve muhtemelen daha sonraki jenerasyonlarda kendiliğinden oluşan düşüklere, kısırlığa veya kalıtsal hasara yol açabilir.

Genetik hasarın insan sağlığında oluşturduğu istenmeyen sonuçlar göz önünde tutulursa, mutajenik potansiyelin değerlendirilmesi kimyasal risk değerlendirmenin temel bir bileşenidir. Bu amaçla, mutasyon indüklenmesi (*mutajenisite*) çalışmalarının ve genetik materyalin diğer etkilerinin araştırılması için yürütülen tüm testlerin sonuçları dikkate alınır. “Mutajenisite” ve “genotoksisite” terimlerinin tanımlanması için EFSA Bilimsel Komitesinin 2011 yılında yayımlanan genotoksisite test stratejileri bilimsel görüşü veya ECHA tarafından 2008 yılında



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu
yayımlanan “Kimyasal Güvenlik Değerlendirmesi ve Bilgi Gereksinimleri Kılavuzu”
incelenebilir.

Genotoksisite testinde aşağıdakiler amaçlanır:

- İnsanlarda kalıtsal hasar bırakabilecek maddeleri tanımlanmak,
- Karsinojenite verisinin bulunmadığı durumlarda potansiyel genotoksik etkili karsinojenleri tahmin etmek,
- Kimyasal karsinojenlerin etki mekanizmasının anlaşılmasına katkı sağlanmak.

Kimyasal bileşenin genotoksik etki potansiyelinin yeterli değerlendirmesinde, farklı son noktalar (gen mutasyonlarında indüklenme, yapısal ve sayısal kromozomal değişimler) karsinogenez ve kalıtsal hastalıklarla ilişkilendirildiklerinden değerlendirilmelidir.

Değerlendirme sürecinin bir bölümü olarak tüm yeni katkı maddelerinin genotoksik etki potansiyeli değerlendirilmelidir. Genotoksisite testine ilişkin bu teknik kılavuzdaki öneriler EFSA Bilimsel Komitesinin 2011 yılında yayımladığı genotoksik test stratejileri bilimsel görüşüne dayanmaktadır.

EFSA Bilimsel Komitesi, genotoksik potansiyeli üzerine veri üretilmesi ve değerlendirmesi için aşamalı yaklaşım önermiştir. Bu aşamalı yaklaşım aşağıdakileri kapsamaktadır:

- Gen mutasyonlarının indüklenmesi, yapısal ve sayısal kromozomal değişiklikleri değerlendirerek maddenin genotoksik etki potansiyelini değerlendirmeyi amaçlayan *in vitro* testler.
- Test maddesinin spesifik özelliklerinin, önerilen *in vitro* testlerin birinin veya daha fazlasının, temel test dizisindeki diğer *in vitro* veya *in vivo* testlerle değiştirilmesi gerektirip gerektirmeyeceğinin değerlendirilmesi
- Temel test dizisinde pozitif sonuçların bulunması durumunda, test maddesinin ulaşılabilen tüm genotoksisite verisinin tekrar gözden geçirilmesi,
- Gerekli durumlarda, *in vitro* gözlemlenen genotoksik etki potansiyelinin *in vivo* olarak ifade edilip edilmediğinin değerlendirmesi için uygun bir *in vivo* çalışmasının (ya da çalışmalarının) yürütülmesi.

Mutasyona neden olmayabilen birincil DNA hasarını tespit eden gösterge testleri, temel test bataryasının parçası değildir; buna karşın, böylesi testler *in vitro* pozitif sonuçların takip edilmesinde faydalı olabilir.

Herhangi bir teste başlamadan önce, testlerin en uygun şekilde yürütülmesi için maddeye ilişkin diğer ilgili bilgilerin de dikkate alınması önemlidir. Destekleyici bilgiye yapı-aktivite ilişkisinden (SAR) ve yapısal olarak benzer maddelerden elde edilen verilerden çıkarımlardan (read across) ulaşılabilir. Bu bilgi ayrıca genotoksisite test sonuçlarının yorumlanması ve özellikle herhangi bir *in vivo* çalışmasının tercihi açısından önemlidir.

Nadiren, *in vitro* testlerde negatif sonuçlanan durumlarda bile *in vivo* testleri gerektiren bilimsel temeller (ör; *in vitro* da yetersiz metabolik aktivasyon, gastrointestinal kanaldaki reaksiyonlar



gibi özel durumların dâhil olması veya bilinen mutajenler/karsinojenlerle yapısal benzerlikler) olabilir.

EFSA Bilimsel Komitesinin genotoksisite test stratejileri üzerine görüşüne; genotoksisite test kapsamı, terimlerin tanımlanması, veri yorumlanması ve kuşkulu/ikna edici olmayan sonuçların izlenmesi gibi durumlarda başvurulabilir.

EFSA Paneli, Bilimsel Komitenin yakın zamanlardaki açıklamasında safsızlıklar, metabolitler ve kasten ilave edilen genotoksik ve karsinojenik maddelerin bozulma ürünleri gibi düşük düzeyde maruz kalınan maddeler için Maruz Kalma Sınırının(MoE) kullanılması üzerine kılavuzunu netleştirdiğini belirtmiştir. Panel, Bilimsel Komite görüşünün AB mevzuatında toksisite verisi sunulması gereken maddeler için TTC (Toksikolojik Kaygı Eşiği) kullanımına olanak tanımadığını, bu sebeple tüm gıda katkı maddeleri için genotoksisite verisinin gerekli olduğunu ifade etmiştir. Panel ayrıca, TTC yaklaşımının genotoksisite verisine ulaşamayan safsızlıklar, metabolitler ve bilerek ilave edilen maddelerin bozunma ürünleri gibi düşük düzeyde maruz kalınan maddelerin genotoksisite değerlendirmesinde faydalı olabileceğini belirtmiştir. Panel, Bilimsel Komite'nin 0.15 µg/gün TTC'nin, karsinojenik genotoksik etkilere karşı yüksek bir koruma olasılığı olduğu ve bunun kalıtsal etkileri de kapsayabileceği sonucuna vardığını belirtmiştir. Bu sebeple Panel, safsızlıklar, metabolitler, gıdaya ve yeme kasten ilave edilen maddeler gibi insanlarda maruz kalma düzeyinin 0,15 µg/gün'den az olan maddeler için genotoksisite verisine ihtiyaç duyulmayabileceğini değerlendirmiştir.

4.2.2 Genotoksisite Testinde Aşamalı Yaklaşım

In vitro genotoksik etki potansiyelinin ya da bunun *in vivo* olarak ifade edilip edilmediğinin incelenmesi amaçlı aşamalı test prensibi, genotoksisite test stratejilerinde iyi yapılandırılmıştır. *In vitro* testlerinde olası genotoksisite tehlikelerini belirlemek için önerilen bir test dizisi (*battery*) vardır. 1.Aşama testi, tüm gıda katkı maddeleri için zorunludur, buna karşın yukarıda da bahsedildiği üzere MoE ve TTC; safsızlıklar, metabolitler ve gıda katkı maddelerinin bozunma ürünleri için uygun olabilir. 1.Aşamadaki pozitif sonuç, 2.aşamada izleme gerektirir. Bu 2. aşama, tehlikenin *in vivo* olarak da kendini gösterip göstermediğini ortaya koyar. Genotoksik etki potansiyelinin *in vivo* olarak gözlenemeyebileceğinin birçok nedeni vardır ve negatif sonuçlu durumlarda dokunun maruz kalmasının doğrudan toksisite yoluyla ya da kinetik veri ile gösterilmesi zorunludur. 2.Aşamadaki negatif sonucun, *in vivo* genotoksik etkisinin bulunmadığını gösterdiği kabul edilir. Eğer 2.Aşama sonucu pozitif ise sıklıkla; bileşiğin somatik hücrelerde genotoksik etkili olduğu ve üreme hücrelerinde de potansiyel olarak karsinojenik ve mutajenik olacağı kabul edilir. Böylesine bileşikler gıda katkı maddesi olarak kabul edilmez.

1.Aşama Temel Test Dizisi

EFSA Bilimsel Komitesinin önerileri uyarınca (EFSA, 2011d), genotoksisite testinin ilk adımında aşağıdaki iki *in vitro* testi gereklidir:

- Bakteriyel ters mutasyon analizi (a bacterial reverse assay) (OECD TG 471),



- *In vitro* memeli hücre mikroçekirdek testi (OECD TG 487)

Bu iki test ile 3 genetik son noktanın (endpoints) gereklilikleri karşılanmış olur; bakteriyel ters mutasyon testi gen mutasyonunu kapsarken, *in vitro* mikroçekirdek testi hem yapısal hem de sayısal kromozom anormalliklerini kapsar. Temel test dizisine daha fazla *in vitro* memeli hücre testlerinin eklenmesi duyarlılığı artırmadan spesifikliği anlamlı düzeyde azaltacaktır. Yukarıda bahsedilen testlerdeki sapmaların gerekçelendirilebildiği koşullar olabilir. Böylesine durumlarda bir bilimsel gerekçe sağlanmalıdır ve mekanistik çalışmalar ya da ek değerlendirmeler gerekli olabilir. İlgili maddenin standart *in vitro* sistemlerde spesifik metabolik yolların yetersiz olduğunu gösteren indikatörler varsa veya, bu madde için ya da bu maddenin aktivite mekanizması için *in vitro* test sisteminin uygun olmadığı biliniyorsa, test *in vitro* testlerin değişikliğe uğratılmasını ya da, testin ilk aşamalarında *in vivo* test kullanımını gerektirebilir Erken aşamalarda genotoksisitenin *in vivo* değerlendirmesinin dahil edilmesi ve zaten yapılacak olan başka tekrarlı doz toksisite çalışmalarına dahil edilmesi özellikle de test maddesinde limit doz uygulanabildiği durumlarda avantajlı olabilir. Genotoksisite test ile tekrarlı doz toksisite testini bir araya getirirken dikkate alınması gereken bazı pratik yönler, EFSA Bilimsel Komitesinin genotoksisite test stratejileri görüşünde tanımlanmıştır (EFSA, 2011d).

Temel dizi testlerinde pozitif sonuçların alındığı durumlarda, *in vivo* testi optimize etmek amacıyla hemen arkasından *in vitro* testinin yapılması, ya da ilave yararlı mekanistik bilginin sunulması uygun olabilir.

Yeterli düzeyde test edilen tüm *in vitro* son noktaların açıkça negatif sonuçlandığı durumlarda, maddenin genotoksik tehlike olmadığı çıkarımı yapılabilir.

İkna edici olmayan, çelişkili ya da kuşkulu sonuçlar olması durumunda, durumu çözüme kavuşturmayı sağlamak adına, belki farklı koşullar altında aynı testi tekrar ederek veya farklı bir test ile *in vitro* testin tekrarlanması uygun olabilir.

2.Aşama Temel Test Dizi Sonuçlarının Takibi

Pozitif *in vitro* test sonuçlarını *in vivo* test aracılığıyla izlemeden önce, *in vitro* test sonuçlarının yanı sıra maddeye ilişkin, maddenin kimyasal reaktivitesi, biyoyararlılığı, metabolizması, toksikokinetiği ve herhangi bir hedef organa özgüllüğü bilgisi gibi veriler de gözden geçirilmelidir. Fazladan yararlı bilgi yapısal uyarılardan ve yapısal benzer maddelerin ‘çapraz okunması’ndan (*read-across*) sağlanabilir. Ancak bundan sonra maddeye *in vivo* genotoksin olarak davranılabilir. Böylesine bir incelemeden sonra eğer *in vivo* testin gerekli olduğu kararına varılırsa, test tercihinde esneklik bırakılarak, testler madde için ulaşılabilen tüm veri setleri öncülüğünde, uzman görüşünün kullanılmasıyla vaka bazında seçilmelidir.

In vivo testlerin sonuçları, *in vitro* testte pozitif olarak tanımlanan genotoksik son nokta/noktalarla ilgili uygun hedef organlar ve dokularla ilişkilendirilmelidir. Testin kendisinden ya da diğer toksikokinetik ya da tekrarlı doz toksisite çalışmalarından elde edilen hedef doku/dokuların test maddesine ve/veya metabolitlerine maruz kaldığını gösteren kanıt, negatif sonuçların yorumlanması için gereklidir.



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

In vivo test etmede basamaklı yaklaşım olmalıdır. Eğer uygulanan ilk test pozitif ise başka bir teste ihtiyaç duyulmaksızın madde *in vivo* genotoksik etkili kabul edilir. Eğer test negatif ise, maddenin *in vivo* genotoksik etkili olmadığı çıkarımını yapmak mümkündür. Ancak bazı durumlarda, *in vitro* testlerde birden daha fazla son noktanın pozitif olduğu gibi durumlarda, ikinci bir *in vivo* testi gerekli olabilir ve eğer birinci test negatif ise o zaman ikinci son nokta üzerinde *in vivo* test gerekebilir. Örneğin, eğer birinci testte maddenin hedeflenen dokuya ulaşmadığı görünüyorsa, alternatif bir dokuda başka bir *in vivo* testin yürütülmesi de ayrıca gerekebilir. Aynı hayvanda farklı dokulardaki, farklı son noktaların *in vivo* değerlendirmesinin bir arada kullanılması dikkate alınmalıdır.

EFSA tarafından uygun görülen *in vivo* testler aşağıda sıralanmıştır.

- *In vivo* mikroçekirdek testi (OECD TG 474),
- *In vivo* Comet yöntemi (OECD TG 489).
- Transjenik/Gen aktarımlı kemirgen analizi (OECD TG 488).

In vivo mikroçekirdek testi; yapısal ve sayısal kromozomal aberasyonları ortaya koyan son noktaları kapsar ve *in vitro* klastojenleri ve anöjenleri izlemek için uygundur. Kullanımdaki OECD Test Kılavuzu hedef doku olarak yalnızca periferik kanı ve kemik iliğini dikkate almaktadır. *In vivo* memeli kemik iliği kromozom aberasyon testinin (OECD TG 475) alternatif bir izleme testi olarak kullanılabileceği durumlar da olabilir. EFSA Paneli, kemik iliğinde etkisiz olsalar da özellikle doğrudan etkili elektrofilik moleküller gibi etkenler için lokal genotoksik etkilerin (ör; üst gastrointestinal yol) dışlanmaması gerektiğini bildirmiştir. Comet yöntemi; gen mutasyonuna ve/veya *in vitro* yapısal kromozomal anormalliklere yol açan maddelere duyarlılığı nedeniyle yararlı bir göstergedir ve çok sayıda dokuda uygulanabilir. Transjenik kemirgen yöntemleri nokta mutasyonları ve küçük silmeleri doku kısıtlaması olmadan saptayabilir.

In vivo ve *in vitro* testlerde tutarsızlık söz konusu ise o halde farklılıklar vaka bazında aydınlatılmalıdır. Örneğin *in vivo* mikroçekirdek testinde bazı maddeler, düşük biyoyararlanım ya da spesifik doku/organ dağılımı nedeniyle kemik iliğine ulaşamayabilir. Bazı durumlarda, örneğin test maddesinin kendisi kemik iliğine ulaşabilse de karaciğerde metabolize olduğunda ortaya çıkan reaktif metabolitleri kemik iliğine ulaşamayacak kadar kısa ömürlü olduğu için kemik iliği uygun hedef doku olmayabilir. *In vivo* mikroçekirdek testinde elde edilen negatif sonuç ancak etkenin kendisinin ya da toksikokinetik verilere dayanılarak ilgili reaktif metabolitlerinin kemik iliğine ulaşabilmesi ile ilgili kanıt bulunursa anlamlı kabul edilir.

In vivo izleme stratejileri hakkındaki daha ayrıntılı öneriler, EFSA'nın genotoksisite test stratejileri hakkındaki bilimsel görüşünde verilmektedir.

Normal şartlarda, uygun ve gerektiği gibi yürütülen *in vivo* testlerin sonuçları negatif ise, maddenin *in vivo* genotoksini olmadığı sonucuna varılır. *In vivo* testlerin sonucu pozitif ise o zaman maddenin *in vivo* genotoksini olduğuna karar verilir.



2. Aşama Sonuçlarının Karsinojenite Çalışmaları ve Üreme (Germ) Hücre Testleri ile İzlenmesi

Gerektiği şekilde yürütülen etkin bir karsinojenite çalışması, bir *in vivo* genotoksininin karsinojenitede artışa sebep olmadığını gösterebilir. Buna karşın, somatik hücrelerdeki mutasyonlar çeşitli genetik hastalıkların sorumlusu olarak da bilinmektedir. Bununla birlikte, böylesine bir *in vivo* genotoksini, üreme hücresi mutajen olabilir ve standart üreme toksisitesi çalışmalarının tüm üreme hücreleri etkilerini kapsamadığı anlaşılmıştır. Somatik doku *in vivo* testlerinde pozitif sonuç veren maddenin, normal olarak üreme hücresine de ulaştığı ve üreme hücresi mutajeni de olduğu varsayılır, dolayısıyla gelecek nesiller açısından potansiyel olarak tehlikelidir. Tam tersi bir durumda, somatik doku *in vivo* testlerinde negatif sonuç veren maddenin, üreme hücresine özgü bir mutajen bilinmediğinden normal olarak üreme hücresinde de negatif olduğu kabul edilir. Dolayısıyla, üreme hücrelerinde rutin genotoksisite testinin gerekli olmadığı düşünülmektedir. Kansere yönelik yöntemler negatif sonuç verse de somatik hücrelerde *in vivo* genotoksisitenin net kanıtı, tek başına istenmeyen etki olarak dikkate alınmalıdır. Çünkü genotoksisitenin, kanser dışındaki hastalıklara da katkısı olabilir. Daha ileri *in vivo* çalışmaları yürütülmeden önce, hayvan refahı konularında da gerekli özen gösterilmelidir.

Genotoksisite testi için 3. aşama yoktur.

4.3. Toksisite Testi (Subkronik, kronik ve karsinojenite)

4.3.1. Genel Değerlendirme

Gıda katkı maddeleri üzerinde gerçekleştirilen toksisite çalışmasının en önemli amacı, etkene ilgili uygun ağız yolu ile uzun süreli maruz kalmanın etkilerine yönelik, uygulama sonrası kan, idrar ve klinik biyokimya parametreleri, doku ve organlardaki büyüme ve histopatolojik değişikliklere dayanarak bilgi sağlamaktır. Klinik gözlemler, değerlendirilen katkı maddesine ilişkin olarak nörofonksiyonel ve nörodavranışsal etkiler açısından da bilgi sağlayabilir.

Normal şartlarda subkronik toksisite çalışması verisi bildirilmelidir. Bu tür çalışmalar genel olarak maddenin temel toksikolojik profilini; etkilenen hedef organ ve dokular (tehlikenin tanımlanması), herhangi bir etkinin niteliği ve şiddeti, doz-yanıt ilişkisi (tehlikenin karakterize edilmesi) için bilgi sağlayarak ortaya koyar. Bu çalışmalar BMD analizini kullanarak ilgili BMDL'in ya da Gözlenebilen Hiçbir Yan Etki Göstermeyen Seviye (NOAEL) saptanmasına imkân tanınmalıdır. Subkronik toksisite çalışması kronik toksisite çalışmaları için uygun doz düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kullanılır ve nörotoksik veya immünolojik etkiler gibi bazı etkiler için ek çalışmalara gereksinimi ortaya koyabilir.

Subkronik toksisite çalışmaları, genel olarak sıçan olmak üzere, genellikle sadece tek tür üzerinde yapılmasına rağmen alternatif veya ek olarak başka türler de kullanılabilir. Tür seçimi için bilimsel gerekçe, örneğin metabolik farklılıklar sağlanmalıdır. Buna karşın, insan



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

durumunu yansıtmaması için seçilen hayvan modelinin toksikokinetik farklılıklar nedeniyle insanlara uygunluğu sorgulanıyorsa, o zaman test farklı, uygun bir tür ile gerçekleştirilmelidir.

Subkronik, kronik toksisite ve karsinojenite çalışmaları için, en yüksek doz düzeyi, normal olarak başlıca hedef organları ve toksik etkileri tanımlamak için seçilmeli, bununla birlikte; şiddetli toksisiteyi, hastalığı ya da ölümü minimize etmelidir. Belki de nispeten toksik olmayan gıda katkı maddeleri için böylesine bir doz düzeyini anlamlı bir şekilde tanımlamak, hayvan refahı açısından mümkün olmayabilir.

Kronik ve karsinojenite çalışmalarındaki en yüksek doz düzeyi, normal şartlarda, örneğin vücut ağırlığı artışında azalmanın (yaklaşık %10) ortaya çıkması gibi, toksisitenin bazı kanıtlarını ortaya çıkarmak için seçilir ve önceden “Maksimum Toler Edilebilen Doz (MTD)” olarak anılmıştır. Diyet yoluyla verilen gıda katkı maddeleri için en yüksek doz, normal şartlarda, beslenme ile ilgili dengesizlikleri engellemek adına, diyetin %5’ini geçmemelidir. Bu yüksek doz, hiçbir toksisite görülmesi bile kabul edilebilir. OECD’nin 116 numaralı Kılavuz Belgesi, kronik toksisite ve karsinojenite çalışmaları için doz seçimi için ek rehberlik sağlamaktadır.

Subkronik Toksisite

1. aşamadaki subkronik toksisite çalışması kemirgenlerde normal şartlarda en az 90 günlük bir sürede (OECD TG 408) yürütülmelidir. Bu kılavuz, kemirgenlerde 28 günlük tekrarlı oral toksisite çalışması üzerine en güncel kılavuzun (OECD TG 407) ek parametrelerin değerlendirilmesinin de dahil edilmesi amacıyla değiştirilmiş şeklidir.

İlave parametreler, östrus siklusların değerlendirilmesini (bir alternatif olarak) ve endokrin bağlantılı son noktaları daha çok vurgulamaktadır (ör; tiroit hormonlarının belirlenmesi, endokrin bağlantılı etkilerin göstergeleri olan dokuların nekropsisi ve histopatolojisi). Değiştirilmiş 90 günlük çalışma, potansiyel olarak nörotoksik, immünolojik, üreme organı etkilerine veya endokrin aracılı etkilere yol açabilecek ve sonrasında geniş kapsamlı bir incelemeyi gerektirebilecek kimyasalların tanımlanmasına da imkân tanımalıdır. Kısa süreler için yürütülen, önceki doz aralığı bulma çalışmaları, hedef organları da gösterebilmesi ve 90 günlük çalışmalar için uygun dozların seçilmesine yardımcı olabilme özelliği de vardır. Doz aralığı bulma çalışmaları yürütüldüğünde, sonuçlar sunulmalıdır. 90 gün çalışmalarından daha kısa süreli çalışmalar, potansiyel subkronik toksisite değerlendirmeleri için genellikle tek başlarına yeterli değildirler.

Kronik Toksisite ve Karsinojenite

2. aşamada, kronik toksisite çalışması subkronik çalışmada belirgin olmayan etkileri ortaya çıkarabilir veya subkronik çalışmalardaki gözlemlenen etkileri aynı ya da daha düşük dozda doğrulayabilir. Gıda katkı maddesinin kronik toksisitesi, ilgili OECD TG 452 kılavuzu kullanılarak, bağımsız bir çalışma ile incelenebilir. Alternatif olarak, gıda katkı maddesi testlerinde, aynı deneyde kronik toksisite ve karsinojenite çalışmak için birleşik protokolün kullanılması, OECD TG 453’e göre genellikle uygun olacaktır. İki ayrı teste kıyasla birleşik test, hem kronik kısmının, hem de karsinojenite kısmının veri kalitesinden ödün vermeden, zaman ve maliyet anlamında daha fazla verimlilik sağlar. Ancak, birleşik kronik toksisite ve



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

karsinojenite çalışması yürütülürken, doz seçimi ilkelerine özellikle dikkat edilmelidir (OECD TG 453). Böylesine birleşik bir çalışma yürütülürken, çalışmanın karsinojenite bölümünden ödün verilmeksizin, kronik toksisite yönlerinin de çalışılmasına fırsat tanımak adına, çalışma planına yeterli uydu hayvanlar normal olarak eklenir. Kronik toksisite ve karsinojenite çalışmalarının tasarlanmasında ve yürütülmesinde OECD TG 451, 452 ve 453 kılavuzlarını da destekleyen OECD Kılavuz Belgesi (No.116) geliştirilmektedir ve bu tür çalışmaların (OECD GD 116) yürütülmesinde ve doz seçiminde yararlı ilave bilgiler sağlayabilecektir.

Sıçanlarda kronik toksisite çalışmaları normalde 12 aylık sürede gerçekleştirilir. Karsinojenite çalışmaları, OECD TG 453 uyarınca, genellikle sıçanlarda 24 ay ve farelerde 18 veya 24 ay olmak üzere, hayvanların yaşamlarının büyük bir bölümünü kapsamalıdır. Spesifik değerlendirmeler aksini önermedikçe, karsinojenite çalışmalarında *in utero*(rahim içi) maruz kalma gerekmemektedir.

Bu çalışmalardan oluşturulacak bilgi, OECD Test Kılavuzlarında belirtildiği üzere, uygun zaman aralığında yapılan; histopatolojik araştırmaları ve oftalmoloji, vücut kilo ölçümleri, gıda/su tüketimi ve gıda verimliliğinin dâhil edildiği klinik gözlemleri içermelidir. Katkı maddeleri için, önceki sub-akut ve sub-kronik testlerin nörofonksiyonel veya nörodavranışsal etkilere neden olma potansiyelini işaret ettiği durumlarda, uygun yöntem kullanılarak böylesine etkilerin ileri araştırmaları gerçekleştirilmelidir. Mikroskobik inceleme vücuttaki tüm organları ve dokuları kapsamalıdır. Ancak, kontrol ve üst doz grubundaki hayvanların incelenmesi, sadece, değişikliklerin saptanmadığı gözlemlendiği durumlarda kabul edilebilir. Alt doz gruplarının dokuları ileri incelemenin gerekli olması olasılığı için saklanmalıdır.

Karsinojenite ve kronik toksisite çalışmaları sıklıkla tek bir türde, sıçanda araştırılır. Geleneksel olarak, katkı maddeleri için karsinojenite testi, Gıda Bilimsel Komitenin 2001 Kılavuzu tavsiyesince sıçan ve fare olmak üzere iki tür üzerinde yürütülür. Son yıllarda, karsinojenite için iki kemirgen türü yaklaşımının değeri ve farenin ikinci bir tür olarak devam eden kullanımı tartışılmaktadır. Birkaç çalışma, sıçan ve fare karsinojenite çalışmalarının göreceli bireysel katkısını ve sıçan ya da farelerin tek başına kullanımlarının insan risk değerlendirmesi ile ilgili karsinojenite üzerine belirli bir bilgi kaybına yol açıp açmayacağını değerlendirmiştir. Bu tartışma; iki ayrı uzun dönem kemirgen karsinojenitesi çalışmasının rutin olarak yürütülmesine ihtiyaç olmayabileceği, test için sıçanın tercih edilmesi önerisine yol açmıştır. Sonuç olarak, karsinojenite çalışmalarının yalnızca sıçanlar üzerinde yapılmasının uygun olacağı değerlendirilmiştir.

Karsinojenite Test Stratejileri

OECD TG 451, karsinojenite çalışmalarının değerlendirmeye alınmadan, tüm verilerin değerlendirilmesi gerektiğini işaret etmektedir. Bu veriler; katkı maddesinin kimliğini, kimyasal yapısını ve fiziko-kimyasal özelliklerini; genotoksisite testleri de dâhil tüm *in vitro* ve *in vivo* test sonuçlarını; öngörülen kullanım(lar)ı ve insanın potansiyel maruz kalmasını; var olan (Q)SAR verisini, mutajenite/genotoksisite, yapısal-bağılantılı maddeler üzerine karsinojenite ve diğer toksikolojik veriyi; mevcut toksikokinetik veri (tek doz ve ayrıca mümkünse tekrarlı doz kinetik) ve diğer tekrarlı maruz kalma çalışmalarından üretilen veriyi



içerir. Karsinojenite değerlendirmesi ancak 90-gün toksisite ve/veya daha uzun dönemli toksisite testinden, toksisite başlangıç bilgisinin elde edildikten sonra yürütülmelidir. Karsinojenik yanıtın çalışmada gösterilmesi durumunda, toksikokinetik iyi veri ile birlikte ilave mekanistik bilgi genellikle, hem insanlara uyarılma, hem de genotoksik olmayan karsinojenlerin alt sınırının olası belirlenmesi bakımından risk değerlendirme için gereklidir.

4.3.2. Toksisite Testinde Aşamalı Yaklaşım

Toksisite testinin **1.aşaması**, değiştirilmiş 90 gün toksisite testini içerir (OECD TG 407'nin genişletilmiş parametreleri ile OECD TG 408). Bu testte; nörotoksisite, immünolojik veya üreme organı etkilerine veya endokrin-aracılı etkilere neden olabilecek potansiyelde, daha üst aşamalarda, derinlemesine araştırmayı gerektiren kimyasallar tanımlanmalıdır. Tekrarlı doz 90-gün oral toksisite sonuçları, BMDL veya NOAEL değerlerinin belirlenmesinde kullanılabilir.

Gıda katkı maddelerinin 1.aşama toksikokinetik testinin maddenin sistematik kullanılabilirliğinin bulunmadığını gösterdiği durumlarda, 1.aşama çalışması, gastrointestinal yolda patolojik ve fizyolojik etkilere bakmalıdır. Emilmeyen maddelerin gastrointestinal fonksiyonda ve tolerans üzerindeki etkileri ayrıca araştırılmalıdır.

2.Aşama, Kronik toksisite (12 ay) ve tek türde, genellikle de sıçanda karsinojenite çalışmasıdır. Ayrı (sırasıyla OECD TGs 452 ve 451) ya da kombine çalışmadan (OECD TG 453) biri seçilir. İkinci bir türde karsinojenite çalışması yalnızca; öncelikli türdeki sonuçlara ya da gözlemlenmiş karsinojeniteye, ya da toksisite mekanizması, etki şekli (MoE) gibi özelleşmiş çalışmalardaki gözlemlere göre yapılabilir.

3.Aşama Son on yılda, kısa dönem transjenik fare modellerini (p53+/-, rasH2, Tg.AC, Xpa/- ve Xpa/-p53+7-) de içeren çeşitli alternatif modeller klasik karsinojenite biyoanalizine eklemek ya da var olanları iyileştirmek amacıyla geliştirilmiştir ve bunlar 3.aşama için uygun bilgi sunabilirler. Sıçanlar üzerindeki 2-yıllık kanser biyoanalizinin tam olarak yerine geçmese de transjenik fare modelleri deney hayvanlarının kullanımında anlamlı düzeyde azalmaya yol açabilecek bir iyileştirme değildir. 3.Aşama ayrıca; nörotoksisite, immünotoksisite veya endokrin-aracılı etkiler için özelleşmiş test içermektedir. Etki şekli ve mekanizmalara yönelik araştırmalar ise test türlerinde gözlenen etkilerin insanlarla ilgisini belirlemek içindir.

4.4 Üreme ve Gelişim Toksisitesi

4.4.1 Genel Değerlendirme

Sistemik varlık gösteren gıda katkı maddeleri, üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarında test edilmelidir. Üreme toksisitesi çalışmasının amacı; gıda katkı maddesinin erkek ve kadın libidosu, doğurganlığı, kadının hamilelik dönemini geçirme yeteneği, laktasyon ve yavru bakımı, doğum öncesi ve sonrası hayatta kalma, büyüme, yavrunun fonksiyonel ve davranışsal gelişimi, yavrunun üreme kapasitesi üzerine etkisi ve potansiyeli hakkında bilgi sağlamak ve ebeveyn ve yavrudaki toksisite için (üreme organları dâhil) tüm ana hedef organları histolojik olarak tanımlanmaktır. Doğum öncesi gelişim toksisitesi çalışmasının temel amacı; embriyonik muayene ve fetal rezorpsiyon ya da ölümler, cenin ağırlık, cinsiyet oranı ve harici, viseral ve



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

iskelet morfolojisinin incelenmesiyle, bir maddenin embriyo ya da fetus üzerinde ölüme, teratojenik ya da diğer toksik etkilere neden olma potansiyelini tanımlamaktır. Doğum öncesinde anne ya da doğum sonrasında anne sütü yoluyla katkı maddesine maruz kalma; nörolojik fonksiyon ve davranış, immünolojik fonksiyon ve endokrin aktiviteyi de içeren doğum sonrası gelişme ve fonksiyona zarar verebilir.

Üreme ve gelişim toksisitesi testlerinin gerekli olup olmadığının kararı, var olan toksisite verisi ve toksikokinetik bilgi ışığında değerlendirilmelidir. Gelişim toksisitesi çalışmasının gerekli olup olmayacağı kararında, maddenin plasentaya geçip geçemeyeceği ayrıca değerlendirilmelidir. ADME çalışmaları rutin olarak hamile hayvanları içermediğinden böylesine bir bilgiye kolaylıkla ulaşılamayabilir.

4.4.2 Üreme ve Gelişim Toksisitesi Testlerinde Aşamalı Yaklaşım

Aşama 1

Aşama 1 subkronik toksisite testinden elde edilen veriler, Aşama 2’de üreme ve gelişim toksisitesi testinin gerekliliğine karar vermede yardımcıdır.

- 90 günlük tekrarlı doz oral toksisite çalışması (OECD TG 408) üreme toksisitesi üzerine çok sınırlı bilgi önerirken, gelişim toksisitesi hakkında bir bilgi vermez; üreme organlarına ve eğer değerlendirildi ise östrus siklusu üzerine etkisi hakkında bilgi verir, ancak doğurganlığı ve rahim içi maruz kalmadan itibaren seksüel olgunluk üzerinden; gebe kalma, gebelik dönemi, doğum öncesi ve doğum sonrası gelişmeyi değerlendirmez.
- Üreme ve gelişim toksisitesi çalışmasının gerekli olup olmadığı, mevcut toksisite verisi ve toksikokinetik bilgi ışığında değerlendirilmelidir. Eğer 1. aşama toksikokinetik çalışması, test türünde (normal olarak kemirgenler) test maddesinin sistemik olarak kullanılabilir olduğunu ya da insanda sistemik olarak kullanılabilir olma şüphesini gösteriyorsa, üreme ve gelişim toksisitesi için 2.aşama testi gereklidir. 90 günlük oral toksistide; üreme organları ya da parametreleri üzerine etkilerin göstergeleri de ayrıca üreme ve gelişim toksisitesi için 2.aşamayı tetikleyebilir.
- Emilimin göz ardı edilebileceği durumlarda, üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları için 2.Aşama testinin yapılmasına gerek yoktur.

Aşama 2

- Üreme ve gelişim toksisitesi için 2.aşama testleri, Tavşandaki Doğum Öncesi Gelişim Toksisitesi (OECD TG 414) ile Genişletilmiş Tek-Jenerasyon Üreme Toksisitesini (EOGRTS) (OECD TG 443) kapsar. Daha spesifik ek yöntemlerin ön değerlendirme kohortları, gıda katkı maddeleri çalışmaları için rutin olarak EOGRTS bünyesinde toplanmalıdır. Mevcut katkı maddelerinin değerlendirilmesinde, olası nörotoksisite ve immunotoksisite üzerine yeterli bilginin var olması şartıyla Komisyon EOGRTS yerine çoklu-jenerasyon çalışmasını, muhtemel nörotoksisite ve immunotoksisite için kabul edilebilir,



yeterli bilginin var olması durumunda (örneğin; genişletilmiş 90 günlük çalışmadan, OECD TG 408) göz önünde bulundurulabilir.

- EOGRS'ye göre test maddesi, her ikisi de seksüel olarak olgun erkek ve dişi hayvanlara, tanımlanmış çiftleşme zaman dilimini (en az 2 hafta) ve 2 hafta çiftleşme zaman dilimini kapsayacak şekilde parental erkeklerle en azından F1'in sütten kesilmesine kadar en az 10 hafta ve parental dişilere gebelik ve laktasyon boyunca F1'in sütten kesilmesine kadar normal olarak diyetle ya da oral gavajla verilmelidir. F1 yavrunun dozlanması sütten kesilme döneminde başlamalı ve erişkinlikteki planlanan otopsiye kadar sürdürülmelidir. Test yalnızca bir laboratuvar türünde, öncelikle kemirgenler olmak üzere, tercihen sıçanda, diğer tüm mevcut bilgiler ile ilişkinin hassas bir şekilde değerlendirilmesi koşuluyla yürütülmelidir. Buna karşın, diğer mevcut bilgi temelinde, başvuruçunun gerekçesini belirtmesi koşuluyla, alternatif türler de kullanılabilir.
- Sıçanlarda yapılan EOGRS (OECD TG 443), diğer toksisite testleri ile kapsama alınamayan yaşamın her bir evresi ile ilgili bilgi sağlama özelliğindedir. Bu evrelerden olan; fertilite ve üreme fonksiyonu ile gebelik döneminde maruz kalmanın kısa ve uzun dönem gelişimsel etkileri, laktasyon ve prepubertal evreler aynı zamanda juveniller veyetışkin yavrular üzerine etkileri değerlendirmek için, tüm üreme döngüsünü (gametojenezden sonraki neslin olgunlaşmasına kadar) kapsayan etkin entegre pek çok son noktayı sıra daha özgün son noktaların (ör; gelişim nörotoksitesisi ve gelişim immunotoksitesisi) ön değerlendirmesi de gerçekleştirilebilir. OECD kılavuzu (TG 443) uyarınca, ölçülecek parametreler aşağıdaki kategorilere girer,
 - Üreme son noktaları,
 - Gelişimsel (doğum öncesi ve sonrası)son noktalar,
 - Spesifik son noktalar (gelişim nörotoksitesisi, immunotoksitesisi ve endokrin bozulma)

ve maruz kalmış hayvanlarda embriyojenenezin başından erginliğe kadar fiziksel, fonksiyonel ve davranışsal gelişmeye yoğunlaşır. İlgili gözlemler genellikle; yavrunun vücut ağırlığını, refleks gelişimi de dâhil sütten kesme öncesi fiziksel ve fonksiyonel gelişim işaretlerini, dişilerde vajinal açılma ve erkeklerde ise balanoprepusiyal bezin yarılmaması ile ölçülmüş seksüel olgunluk başlangıcını, duyuşsal ve lokomotor fonksiyon ve kavramsal yeteneğin (öğrenme ve hafıza) bazı işaretlerini içerir.

- EOGRS protokolü, "tetikleyici" olarak adlandırılan ve ikinci bir neslin (F2) değerlendirilmesinin gerekli olup olmadığına karar verilmesi aşamasında kullanılabilen son noktaları (ör; P Doğurganlık, F1 ostreus döngüsü değerlendirmesi, F1 yavrulama parametreleri ve gelişimsel işaretler, F1 yavrunun doğum sonrası hayatta kalması ve anormallik ve canlı doğum endeksi ve vücut ağırlığı) içerir. Bu tetikleyicilerin pozitif oldukları durumda, EOGRS, F2 neslini kapsamaması ve bu sayede, F1 çiftleşmesi doğurganlığında ileri karakterizasyonların sağlanması veya tüm kuşku bulguların aydınlatılmasına katkıda bulunulması



amacıyla genişletilebilir. EOGRS'deki F1 neslinde değerlendirilen ilave parametreler ile sınırlı parametrelerin değerlendirildiği F2'nin, risk değerlendirmedeki tehlikenin niteliklerinin belirlenmesini çok az etkileyeceği beklenir. Ancak, insandaki tahmin edilen maruz kalmanın yeterince karakterize edildiği durumlarda, MoE değerlendirmeleri, F2 jenerasyon değerlendirmesini gerekli kılmak amacıyla karara dahil edilebilir. Değerlendirmede mevcut diğer tüm bilgiler dikkate alınmalıdır.

Aşama 3

Uygun 3.Aşama testinin planlanmasında, tüm mevcut verilerin ve hayvan refahının dikkatle göz önünde bulundurulduğu, vaka temelli bir yaklaşım benimsenmelidir. 3.aşama testi 2.Aşama test sonuçları ile tetiklenmekle birlikte; endokrin, gelişim nörotoksitesi (OECD TG 426) ve vaka temelli tasarlanmış deneysel çalışmalar ile kılavuz çalışmalarının her ikisini de içerebilen etki mekanizması (MoE) çalışmaları gibi ilave çalışmaları içerebilir.

4.5 İlave Çalışmalar

Değerlendirmelerdeki temel alanlara ilave olarak, yeterli bir risk değerlendirmeye olanak tanınması adına diğer testlerin de gerekli olabileceği değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar genellikle, temel alanların değerlendirilmesinde tam anlamıyla dikkate alınmamış olması olası spesifik biyolojik süreçleri inceler. Katkı maddesine yönelik riskin değerlendirilmesi ve güvenilirliğin sağlanması için ilgili ve faydalı diğer çalışmalar; immünotoksite, aşırı duyarlılık ve gıda intoleransı, nörotoksite çalışmaları, endokrin aktivitesi ve etki tipi ve mekanizmalarını içerir.

4.5.1 İnsan Çalışmaları

Giriş

Gıda katkı maddesinin pazarlanmasının öncesinde ya da sonrasında yürütülen insan çalışmalarından yararlı bilgi elde edilebilir. Benzer şekilde, insanda tedavi etkenlerinin güvenilirliği araştırmalarından elde edilen deneyim, bazı koşullarda gıda katkı maddelerinin konu alındığı insan çalışmalarına uygulanabilir. 1.aşama testlerinin tümü (kinetik, 90 günlük çalışma ve genotoksite), klinik olarak kontrollü koşullar altında tek ya da kısa dönemli tekrarlı uygulamanın yapıldığı insan çalışmaları için güvenilirlik değerlendirmesinde muhtemelen yeterli veri sağlayacaktır.

Gönüllü insan çalışmaları göstergeleri

İnsanlarda gıda katkı maddeleri çalışmaları yalnızca, insanlarda önerilen maruz kalma düzeylerinde olası güvenilirliği gösteren hayvan ve diğer ilişkili çalışmalardan yeterli veri var ise gerçekleştirilmelidir. Tüm önerilen çalışmaların açık bilimsel hedefleri ve yeterli protokolleri olmalıdır. Ayrıca bu çalışmalar, istenmeyen sonuçların varlığı durumunda yeniden inceleme için provizyonlar içermeli ve ilgili etik ve yasal standartlar ile uyumlu olmalıdır. Bunlar, bilgilendirilmiş onay ilkelerine bağlı kalınarak ve kayıtların incelemeye açık şekilde



tutulmasıyla uygun şekilde oluşturulmuş bir inceleme veya etik organ tarafından onaylanmasını içerir.

Gönüllü insan çalışmaları tipleri

Gönüllü insan çalışmaları genellikle iki tiptir: emilim, metabolizma, dağılım ve eliminasyon çalışmaları ve tolerans çalışmaları. Diğer özel çalışmalar ör; alerji, davranış veya bilişsel fonksiyon bazı durumlarda uygun olabilir. Genel popülasyonun, bazı katkı maddelerine özellikle maruz kalan ya da düşük toleransa genetik olarak yatkın özel alt gruplarına ilişkin bilgiye gerek duyulduğunda, gönüllü insan çalışmaları ayrıca belirtilebilir. İnsanlarda katkı maddesinin emilimi, dağılımı, metabolizması, atılımı (ADME) çalışmaları, güvenilirliği göstermede kullanılan laboratuvar hayvanlarındaki geleneksel kimyasal, biyokimyasal ve toksikolojik araştırmalarının öngörü değerini büyük ölçüde artıracaktır. Böylesine insan çalışmalarının sonuçlarının, laboratuvar hayvanlarından elde edilenler ile karşılaştırılması, hayvan deneylerinde edinilen veri tabanının valide edilmesini ve olağandışı ya da istenmeyen bulguların yorumlanmasında önemli olabilecek hayvanlar ile insanlar arasındaki tüm belirgin farklılıkların tespit edilmesini sağlar. Gastrointestinal emilim, uygulama sonrası, biyoyararlanım için kaynak oluşturabilir ve belli aralıklarla kan düzeylerinin saptanması yoluyla takip edilebilir. Emilimi takiben kinetik ve metabolizma bilgisi, kan ve idrar ölçümleri elde edilebilir. İnsan çalışmaları özellikle, bir maddenin ya da bir gıdanın toleransı araştırmaları için uygun olmakla birlikte örneğin, hayvanlarda çalışılmamış belirtilerin (baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık vb.) araştırılması için de uygundur. Bu çalışmalar; fiziksel muayene, kan kimyası, hematoloji, idrar analizi ve bazı organlarda organ fonksiyonları testlerini kapsar. Aynı zamanda tüm istenmeyen etki reaksiyonları izlenmeli ve nitelikleri, sıklıkları, yoğunlukları ile doz ilişkileri kaydedilmelidir. Birçok yayın, klinik çalışmaların uygulanması üzerine faydalı bilgi içermektedir (EMA,2002).

4.5.2 İmmünotoksisite, Aşırı Duyarlılık/Alerji ve Gıda İntoleransı

Maruz kalmış bireylerde, gıda katkı maddesi immün sistem ile birçok yoldan etkileşime girebilir ve immün yanıtta immünosüpresyon veya immünostimülasyondan herhangi biri ile sonuçlanan değişikliklere neden olur. İmmünostimülasyon; otoimmünite ve alerjiyi de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Katkı maddesine alerjik tepki; kalıntıların, alerjenik bileşenlerin, bilhassa proteinlerin bulunması ya da bunun yerine, katkı maddesinin kendisinin alerjen olması (ör; protein ya da peptit) veya hapten gibi davranabilmesi nedeniyle gerçekleşebilir.

İmmün sistem üzerinde bir etkiye işaret eden ilk deneysel veriler, subkronik toksisite testi için 1.aşama ve 2.aşama test stratejilerinden elde edilebilir ve bunlar, immünotoksisiteyi araştırılan ileri 3. Aşama çalışmaları tetikleyebilir.

İmmünotoksisite

Bu kılavuzda özetlenen teste aşamalı yaklaşım, 1.Aşamada, sıçanlarda 90 günlük çalışmayı içerir (OECD TG 408). Bu çalışma, bir immünotoksisite veya immüno-düzenleyici etkiyi işaret edebilen birkaç parametre üzerinden, gıda katkı maddesinin etkisinin araştırılmasını konu alır.



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

Bunlar: dalaktaki değişiklikleri ve açık bir toksisite olmadığında vücut ağırlığına oranla timüs ağırlıklarını, bunların ve immün sistemin diğer organlarının histopatolojik değişikliklerini ve aynı zamanda, toplam serum proteininde, albümin: globülin oranında, hayvanların hematolojik profilinde, bilhassa lenfosit sayısındaki ve toplam ile diferansiyel kan hücresi sayılarındaki değişiklikleri kapsar.

Etkiler 2.aşama testlerinde, özellikle EOGRS (OECD TG 453) ve aynı zamanda OECD TG 452, 451 veya 453'e göre yürütülen kronik toksisite/karsinojenite çalışmalarında doğrulanabilir veya bunun yerine ilk kez görülebilir. EOGRS'de hayvanların bir kohortu, gelişen immün sistemi üzerine maruz kalmanın potansiyel etkilerinin değerlendirilmesi için özel olarak ayrılır. Subkronik ve kronik çalışmalarda, hematolojik ve klinik kimya verisi genellikle, dalak hücrelerinin fenotip analizi (T-, B-,NK- hücreleri) ve kemik iliği selülaritesi ile birlikte sağlanır. EOGRS, koyun kırmızı kan hücresi (SRBS) veya keyhole limpet hemosiyanin (KHL) gibi T hücre bağlı antijene birincil IgM antikor tepkisi üzerine ilave bilgi sağlar.

Gıda katkı maddesinin immün sistem üzerine potansiyel istenmeyen etkisinin değerlendirilmesi, bu toksisite çalışmalarından (1.aşama ve 2. aşama) elde edilen sonuçların birlikte değerlendirilmesine dayandırılabilir. Eğer bu sonuçlar, gıda katkı maddesinin böylesine bir etkisinin olduğunu gösterirse, vaka bazında ilave Aşama 3 çalışmaları dikkate alınmalıdır. Bunlar normal olarak, görülen etkilerin altında yatan mekanizmayı ve/veya biyolojik önemlerini araştırmak amacıyla tasarlanır.

Aşama 3 çalışmaları özelleşmiş fonksiyon, mekanistik ve hastalık model çalışmalarını içerebilir (Kimyasalların İmmünotoksisite Risk Değerlendirmesi Taslak Kılavuzu- WHO/IPCS, 2012). Bu genişletilmiş özel çalışmalara için OECD kılavuzu bulunmamaktadır, ancak IPCS temel alındığında böylesine çalışmalar aşağıdakileri içerebilir:

- B ve T hücreleri için mitojen stimülasyon testleri,
- Doğal öldürücü hücre fonksiyonu analizi, makrofaj sayımı ve fonksiyonel analiz, interlökin-2 fonksiyonel analizi, lenfositlerde sitokinlerin üretimi
- Tamamlayıcı testler; toplam serum hemolitik aktivite veya bireysel bileşenler (C3a, C5a...)
- T-hücre bağımlı antijene humoral yanıt (SRBC'ye primer ve sekonder yanıtlar, tetanos toksoit veya diğerleri) veya pnömokokkal polisakkaritler, trinitrofenil lipopolisakkaritler veya diğeri gibi T-bağımsız antijen kinetik değerlendirilmesi
- T efektör hücrelerin bilinen bir duyarlayıcısına (sensitizer) gecikmiş-tip yüksek hassasiyet yanıtı veya geri dönüşebilirlik değerlendirmesi
- İnfektivite zorluğu (sıçanda *Trichinella*, Candida veya diğer, farede *Listeria* veya diğer) veya tümör zorluğu (sıçanda MADB106 veya diğer veya farede PYB6 sarkoma)
- Hematopötik progenitor klonojenik testler gibi göbek bağından insan hücrelerini kullanan alternatif yöntemler.

Alerji

Mevcut aşamada laboratuvar hayvanlarında, oral maruz kalma sonrası duyarlı bireylerde alerjik reaksiyonlara neden olabilecek bir maddenin potansiyelinin değerlendirilmesine imkân



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

taniyacak valide çalışmalar bulunmamaktadır. Deri veya solunum hassaslaştırmasını konu alan çalışmalar, katkı maddesine mesleki maruz kalmada, olası tehlikeler ile alakalı bilgi sağlayabilir ve oral alerjenite ile ilişkisi belirsizliğini korusa bile, tüketici güvenilirliği değerlendirmesinde faydalı olabilir. İnsanlardan elde edilmiş her türlü çift körlü, plasebo kontrollü oral gıda testleri ya da prick test verileri kullanılmalıdır. Bu verilere, gıda katkı maddelerinin ilaçlar gibi, hâlihazırda diğer çalışmalarda çalışılmış olması durumunda önceden ulaşılabilir.

Katkı maddesinin potansiyel alerjen (ör; protein veya peptit) olduğu veya proteinlerin kalıntılarını ya da potansiyel alerjen olarak bilinen diğer molekülleri içerdiği durumlar için alerjenik bileşenlerin değerlendirilmesinde; EFSA'nın "Alerjenik Gıdaların ve Gıda Bileşenlerinin Değerlendirilmesi Hakkındaki Bilimsel Görüş (EFSA, 2014)" ünde ve "Alerjenlerin Etiketleme Amacına Yönelik Olarak Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz(EFSA, 2013)"unda tartışılan prensiplere başvurulmalıdır. Alerjenitenin belirlenmesindeki bu prensipler; proteinin ya da peptitin yapısal özelliklerinin, in siliko (veya biyoinformatik) yaklaşımların, IgE bağlama ve hücre temelli yöntemlerin, analitik profillemeye tekniklerinin ve hayvan modellerinin değerlendirilmesini içerir.

Tek bir deneysel yöntem, alerjenite ve alerjik tepkiler için belirleyici kanıt vermediğinden, çeşitli test yöntemlerinden elde edilen tüm bilgilerin dikkate alındığı bir kanıt ağırlığı yaklaşımı önerilmektedir.

Gıda katkı maddesinin alerjenitesi tanımladığında, idiyosenkratik reaksiyonlar ile birlikte alerjik tepkinin indüklenmesi ve ortaya çıkarılması için farklı eşik değerleri bulunduğundan, böylesine etki için eşik değer/NOAEL tanımlanmasının, şimdiye kadar genellikle zor olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenden dolayı, Komisyon böylesine istenmeyen etkileri vaka bazında dikkate alacaktır.

İntolerans Reaksiyonları

Gıda katkı maddelerine intolerans reaksiyonları immünolojik kökenli değildir. Bu reaksiyonlar, genetik olarak tanımlanmış metabolik özgülükler veya hala tanımlanmamış diğer nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Biyoaktif aminler, histamin veya tiramin gibi aktif maddeler bu reaksiyonlara aracılık etmektedir. Böylesine reaksiyonlar, tahmin edilmeleri güç olduklarından, çoğunlukla istenmeyen etkilerin gözlemlerini raporlayan insan çalışmalarına dayanır.

Mevcut durumda, oral maruz kalma sonrası duyarlı bireylerde intolerans reaksiyonlarına sebep olabilecek maddelerin değerlendirilmesine imkân tanıyan valide deneysel *in vitro* ve *in vivo* yöntemler bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra, pazarlama öncesinde yeterince güce sahip klinik çalışmaların yürütülmesi mümkün görünmemektedir. Pazarlama sonrası izlemeye ilişkin herhangi bir veri, olası hassas bireyleri tanımlayabilir.

4.5.3 Nörotoksisite

Bir test maddesinin potansiyel nörotoksisiteye ilişkin ilk göstergeleri, 90 günlük toksisite çalışmasından elde edilecektir (1.Aşama).Herhangi bir nörotoksisite potansiyelini gösteren fizikokimyasal özellikler, izleme sonuçları, SARs gibi diğer bilgiler de ayrıca dikkate alınmalıdır.



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Basvuru Kılavuzu

1.Aşamada potansiyel nörotoksitenin ilk göstergesi görüldüğünde, bir başka toksisite testi düşünülmelidir (OECD TG 424). Böylesine bir test, test maddesinin neden olduğu potansiyel nörotoksik tepkinin doğrulanması veya ileri karakterize edilmesini amaçlar ve vaka bazında değerlendirilmelidir.Genel toksisitenin neden olduğu kafa karıştırıcı etkilere değinilmesi amacıyla, doz seçimine ilişkin dizaynın geliştirilmesi için diğer çalışmalardan elde edilen bilgiler ayrıca dikkate alınmalıdır.Risk değerlendirmenin tamamlanması ve ileri karakterizasyonun yapılması ve hayvanlardan insanlara uyarlama yapılması maksadıyla, mekanizmanın açıklığa kavuşturulması için ileri özelleşmiş çalışmalar ayrıca yapılabilir.

Bu kılavuzda özetlenen teste aşamalı yaklaşım 1.Aşamada sıçanlarda 90 günlük çalışmayı içerir (OECD TG 408).Bu çalışma, bir nörotoksik etkiyi işaret edebilen birkaç parametre üzerinden, gıda katkı maddesinin etkisinin araştırılmasını konu alır. Bunlar; klinik belirtilerde, fonksiyonel gözlemsel bataryada, motor aktivitesinde ve aşırı toksisitenin olmadığı durumlarda gözlenen vücut ağırlığına oranla beyin ağırlığındaki değişiklikleri ve bu organdaki histopatolojik değişiklikleri içerir.

Etkiler 2.Aşama testlerinde, özellikle EOGRTS (OECD TG 453) ve aynı zamanda OECD TG's 452.451 veya 453'e göre yürütülen kronik toksisite/karsinojenite çalışmalarında doğrulanabilir veya ilk kez görülebilir. EOGRTS'de hayvanların bir kohortu, gelişen sinir sistemi üzerine maruz kalmanın potansiyel etkilerinin değerlendirilmesi için özel olarak ayrılır. Çalışmalarda veri; ayrıntılı klinik gözlemlerden, işitsel irkilmeden (auditory startle), fonksiyonel bir bataryadan, motor aktivitesinden ve F1-yavruların ve yetişkin hayvanların nöropatoloji değerlendirmelerinden elde edilecektir.

Bir gıda katkı maddesinin sinir sistemini olumsuz etkileme potansiyelinin değerlendirmesi bu toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçların bütünlük bir değerlendirilmesine dayandırılabilir (1 ve 2.Aşama).Eğer bu sonuçlar gıda katkı maddesinin böylesine bir potansiyelinin olduğunu gösteriyorsa, vaka temelinde ilave 3.Aşama çalışması düşünülmelidir. Bu çalışma normal olarak, görülen etkilerin altındaki mekanizmayı ve biyolojik önemini araştırmak üzere tasarlanacaktır.

3.Aşama çalışması gelişim nörotoksitesi çalışmasında daha kapsamlı davranışsal ve morfolojik testleri içerebilir. Bu testler için kılavuza OECD TG 426'dan ulaşılabilir.

5. EK BİLGİ

5.1 Bütünlük Test Stratejileri

Bütünlük test stratejilerinin (ITS) devam eden gelişimi üzerinde durulmuş ve kılavuzda gerekli bulunan verinin tamamlanması amaçlı kullanımı da uygun bulunmuştur. 3R yaklaşımı ile belirlenen hedeflere ulaşılması amacıyla alternatif yöntemler kullanılabilir. ITS'nin mevcut geleneksel toksikolojik yaklaşımları iyileştirmesi, azaltması veya (kısmen) yerine koyması (3R) beklenir. ITS yaklaşımları, hem tehlike tanımlanması hem de risk değerlendirme için verimli bir şekilde toksikolojik veri üretilebilen, böylelikle deney hayvanları gereksinimini azaltarak, maliyetleri azaltmayı amaçlayan yöntemleri içerir. ITS üzerine en yakın zamanda yayımlanan derleme, Avrupa Birliği Kozmetik Direktifinin 7. Değişikliğinin (76/768/EEC20)



gereksinimlerine yönelik olarak bir grup araştırmacı tarafından hazırlanmıştır ve var olan alternatif yöntemleri ve *in vivo* yöntemlerin tamamen yerine geçecek yöntemlerin geliştirilmesi için zaman çizelgesini içermektedir. Bu derleme şu anki kılavuza da uygulanabilir.

5.2 Mekanizmalar ve Etki Şekli

Etki şekli üzerine yapılan çalışmalar insanlar için hayvanlardaki bulguların ilişkisini araştırmak amacıyla kullanılabilir. Bu çalışmalar; endokrin bozulması gibi diğer son noktalar veya karsinojenik etkiler için etki şeklini inceleyebilir ve verilerin değerlendirilmesi aşamasında uygun MOA (etki şekli) yapılarını/çerçevelerini kullanmalıdır.

5.3 Yayınlanmış Literatür İncelemesi

Başvuru sahibi, ilgili referanslar için yayınlanmış literatür bilgisini incelemelidir. Bu, sistematik incelemeleri destekleyen prensiplere dayanmalıdır. İlgili verileri tanımlamada kullanılan yöntemler ve literatür araştırmalarının kapsamı ve kriteri dahil diğer bilgiler tarif edilmelidir.

5.4 Çalışmaların raporlanması ve referanslanması

Toksikolojik verilerin gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi

Dosya sunumunda verilerin derlenmesinde, başvuru verileri yorumlamaya ve sonuç çıkarmaya çalışmalıdır. Her bir çalışmadaki önemli bulgular (hem devreye alınmış hem de yayınlanmış); POD tanımlaması, sürekli veri için BMDL₅ değeri, eğer herhangi biri belirlenmiş ise kuantal veri için BMDL₁₀ veya NOAEL ve diğer tüm ilgili bilgiler ile birlikte öne çıkarılmalıdır. Ayrıca bireysel çalışmalarda POD'un açık bir şekilde tarif edildiği ve kritik çalışmaların tanımlandığı bir dosya değerlendirmesi bulunmalıdır. Dikkate alınmayan tüm bulgular için gerekçeler itina ile açıklanmalıdır. Gerekliğinde, sonuç; gözlemlenen etkilerin altında yatan muhtemel mekanizmaya ilişkin bulguların öneminin yorumlamasını, insanlar ile alakalı olup olmadığının yargısını, eğer öyle ise böylesine bulguların insanlara uyarılmasının olası önemini içermelidir.

Referanslar ve çalışma raporları

1. Referans Listesi

Referanslar aşağıdaki şekilde alıntılanmalıdır.

i. Yayınlanmış Veri

- Dergiler: Yazar(lar) (Tüm isimlerin ve baş harflerin dâhil olduğu tam liste), tarih, makale başlığı, cilt numarası, sayfa numaraları.
- Kitaplar: Yazar(lar), tarih, bölüm/kitap başlığı, editör(ler) (uygunsa), yayımlayan, konum, sayfa numaraları (uygunsa).



ii. Yayımlanmamış Veri

- Dilekçe verenin adı, tarih, rapor başlığı, rapor referansı, araştırmacı adı (uygunsa), laboratuvar adı, laboratuvar adresi.

2. Eklenmiş belgeler ve çalışma raporları

- Bağımsız güvenilirlik değerlendirmesine ihtiyaç duyabilecek atıf yapılan referanslardaki anahtar belgelerin kopyaları dosya ile sunulmalıdır.
- Yayımlanmamış çalışma raporlarının kopyaları tam olarak sunulmalıdır. Yayımlanmamış çalışmaların özetleri kabul edilmemektedir.

TASLAK



KAYNAKLAR

EFSA, 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. EFSA Journal 282, 1-31.

EFSA, 2007. Introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA - Opinion of the Scientific Committee. EFSA Journal 587, 1-16.

ECHA, 2008. Guidance for the Implementation of REACH. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.7.a: Endpoint specific guidance. Section R.7.7 Mutagenicity and carcinogenicity, p377. European Chemicals Agency, Helsinki. Available at: http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r7a_en.pdf?version=02_02_10.

EFSA, 2009a. Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 1150, 1-72.

EFSA, 2009b. Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. EFSA Journal 1249, 1-19.

EFSA, 2009c. The Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety. EFSA Journal 958, 2-39.

EFSA, 2010. Scientific Opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed. EFSA Journal 2011;9(5):2140 [36 pp].

EFSA, 2011a. Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain. EFSA Journal 2010; 8(7):1700

EFSA, 2011d. Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment. EFSA Journal 2011;9(9):2379

EFSA, 2012a. Statement on the applicability of the Margin of Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and carcinogenic in substances added to food/feed. EFSA Journal 2012, 10 (3):2578

EFSA, 2012b. Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. EFSA Journal 2012, 10 (3):2579

EFSA, 2012c. Exploring options for providing preliminary advice about possible human health risks based on the concept of threshold of toxicological concern (TTC). EFSA Journal 2012;10(7):2750

EFSA, 2012d. Guidance for Submission for food additive evaluations. EFSA Journal 2012; 10 (7):2760



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

EFSA, 2017. Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age. EFSA Journal 2017, 15 (5):4849.

Gıda, Tarım ve Orman Bakanlığı, 2013. Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği, Resmi Gazete Tarihi: 30.06.2013, Resmi Gazete Sayısı: 28693.

Gıda, Tarım ve Orman Bakanlığı, 2017. Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri, Gıda Enzimleri Ve Gıda Aroma Vericilerine İlişkin Ortak İzin Prosedürü Hakkında Yönetmelik, Resmi Gazete Tarihi: 24.02.2017, Resmi Gazete Sayısı:29989.

OECD, 1997. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 424, Neurotoxicity Study in Rodents (adopted 21 July, 1997). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 1997. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 471, Bacterial Reverse Mutation test (adopted 21 July, 1997). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 1997. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 474, Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (adopted 21 July, 1997). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 1997. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 475, Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test (adopted 21 July, 1997). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 1998. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 408, Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents (adopted 21 September, 1998). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 2001. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 414, Prenatal Developmental Toxicity Study (adopted 22 January, 2001). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 2007. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 426, Developmental Neurotoxicity Study (adopted 16 October, 2007). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 2008. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 407, Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents (adopted 3 October, 2008). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 2009. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 452, Chronic Toxicity Studies (adopted 7 September, 2009). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 2009. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 453, Combined Chronic Toxicity\Carcinogenicity Studies (adopted 7 September, 2009). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

OECD, 2009. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 451, Carcinogenicity Study (adopted 7 September, 2009). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 2010. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 487, In vitro Mammalian cell Micronucleus Test (adopted 22 July, 2010). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 2010. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 417, Toxicokinetics (adopted 22 July, 2010). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

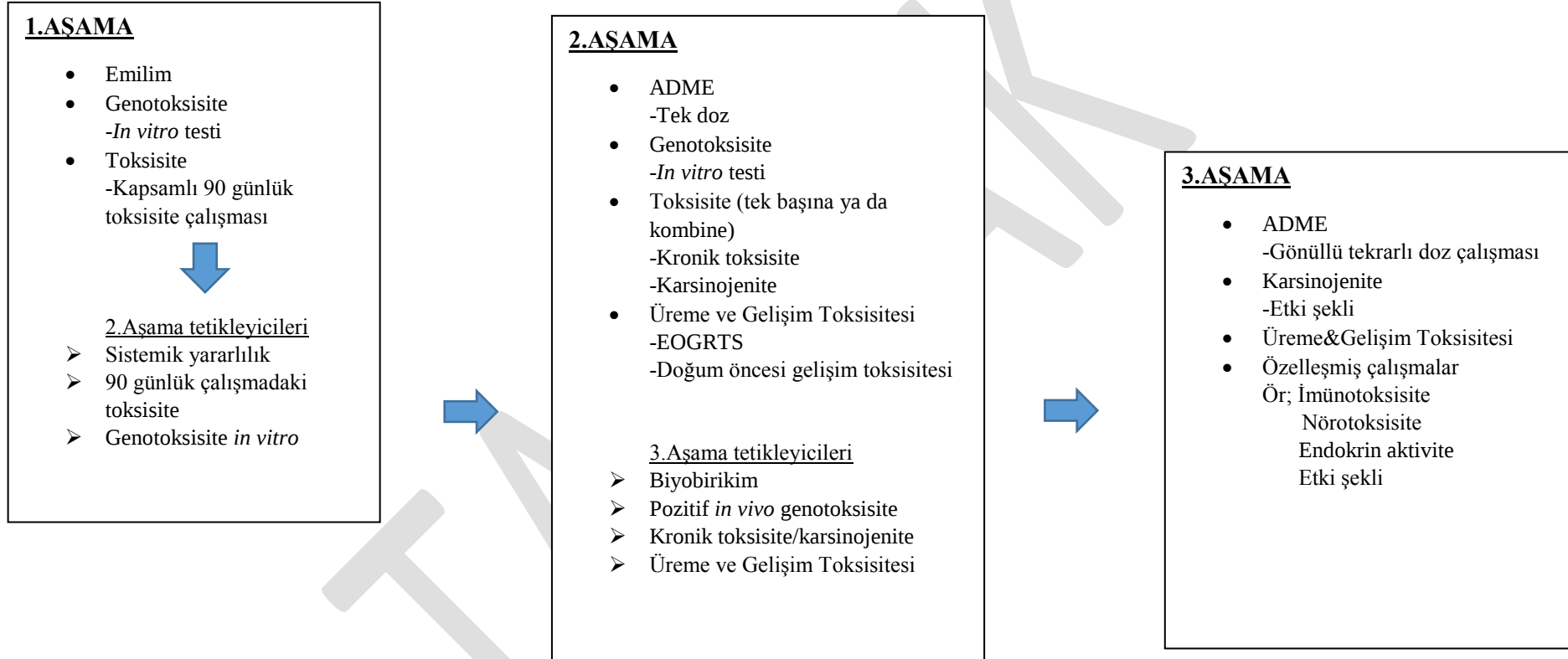
OECD, 2011. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 443, Extended OneGeneration Reproductive Toxicity Study (adopted 28 July, 2011). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.

OECD, 2011. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Test Guideline 488, Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays (adopted 28 July, 2011). Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris.



EKLER

A. GIDA KATKI MADDELERİ İÇİN AŞAMALI TOKSİSİTE TESTİ





B. GIDA KATKI MADDESİ BAŞVURULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN VERİ GEREKSİNİMLERİ

1. Veri Gereksinimleri

Bir gıda katkı maddesinin değerlendirilmesi için yapılan bir başvuruyu desteklemek adına sunulan dosya, mevcut bilgi durumu temel alınarak katkı maddesinin değerlendirilmesine imkân tanımalı ve katkı maddesinin önerilen kullanım düzeyinde ve mevcut bilimsel kanıt temelinde, Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliğinde belirtilmiş olduğu gibi, tüketici sağlığı açısından herhangi bir güvenilirlik kaygısı oluşturmadığının doğrulanmasına izin vermelidir.

Başvuru dosyası risk değerlendirme için mevcut tüm ilgili verileri içermelidir (ör; alıntı yapılan referansların tüm yayımlanmış belgeleri, yayımlanmamış çalışmaların orijinal raporlarının tüm kopyaları ve benzeri bireysel ham veriler). Bu belgelerin ve raporların orijinal olarak İngilizce olmaması durumunda, orijinal dil versiyonu ve tamamının İngilizce çevirisi dosyaya eklenmelidir.

Dosyada kullanılan verilerin toplanması üzerine dokümantasyon sağlanmalıdır. Bu dokümantasyon, gerçekleştirilen veri toplamayı ve bilhassa literatür araştırma stratejisini açıkça belirtmelidir (yapılan varsayımlar, kullanılan anahtar kelimeler, kullanılan veri tabanları, sınırlandırma kriteri vb.).

Literatür araştırmasının kapsamlı çıktısı da ayrıca sağlanmalıdır. Yayımlanmamış çalışmaların bireysel ham verileri Bilimsel Komisyonun talep etmesi durumunda tercihen bilgisayar tarafınca okunabilir formatta hazır bulundurulmalıdır. İncelemelerin bireysel sonuçları ve mikroskopik slaytlar da dâhil ham veriler yine Bilimsel Komisyonun talep etmesi durumunda hazır bulundurulmalıdır. Spesifik çalışmaların dâhil edilmesi ya da hariç tutulması için güvenilirlik değerlendirme stratejisi ve benzeri test stratejisi, gerekçeler ile tanımlanmalı ve gerekçelendirilmelidir.

Aşağıdaki hususlara ilişkin bilgiler dosyada sunulmalıdır:

- Başvuru sahibi ve başvuru dosyası (idari veri)
- Katkı maddesinin kimliği ve karakterizasyonu (önerilen spesifikasyonlar ve analitik yöntem dâhil)
- İşleme süreci
- Katkı maddesinin ekleneceği gıdalardaki stabilitesi, reaksiyonu ve akıbeti
- İhtiyaç durumu ve önerilen kullanımlar
- Mevcut izinler ve değerlendirmeler
- Maruz kalma değerlendirmesi
- Biyolojik ve toksikolojik veriler

Biyolojik ve toksikolojik verilere ilişkin olarak, aşağıdaki çekirdek alanlar normal olarak kapsanmalıdır:



- Toksikokinetik
- Subkronik toksisite
- Genotoksisite
- Kronik toksisite/karsinogenite
- Üreme ve gelişim toksisitesi

Başvuru sahipleri, yapılan her bir çalışma için test materyalinin önerilen ya da mevcut spesifikasyonlar ile uyumlu olup olmadığını belirtmelidir. Test materyalinin bu spesifikasyon ile uyumlu olmadığı durumlarda, başvuru sahibi bu verilerin, incelenen gıda katkı maddesi ile ilişkisini göstermelidir.

Başvuru sahibi tarafından katkı maddesinin önerilen kullanımının güvenilirliği üzerine genel bir sonuç önerilmelidir. Diğer kaynaklar da göz önünde bulundurularak, bilinen ya da olası insan maruz kalması bağlamında, potansiyel insan riskinin genel bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Dosyada verilen bilgilerin bir özeti de ayrıca bulundurulmalıdır. Dosya standart bir şekilde sunulmalıdır. Diğer kurum/kuruluşlara yapılan tüm başvuruların detayları, statüleri ve sonuçları ile birlikte açıklanmalıdır. Değerlendirme sürecinde, Bilimsel Komisyon güvenilirlik değerlendirmesi için gerekli gördüğü her türlü ilave veriyi talep edebilir.

2. İdari Gereksinimler

Bilimsel Komisyonun başvuru dosyasını uygun bir şekilde inceleyebilmesi, yapılan başvurunun değerlendirilmesi amacıyla gerektiğinde başvuru sahibi ile irtibata geçilebilmesi adına aşağıdaki bilgiler de verilmediler.

1. Başvuru sahibinin irtibat bilgileri: başvuru sahibinin ya da firmanın adı, adresi (sokak, numara, posta kodu, şehir), telefon numarası, faks, e-posta (mümkünse).
2. Üreticinin irtibat bilgileri: maddeyi üreten üretici(ler)nin adı (yukarıdan farklı ise), adresi (sokak, numara, posta kodu, şehir), telefon numarası, faks, e-posta (mümkünse).
3. İrtibata geçilecek kişi bilgileri (Bilimsel Komisyon ile tüm yazışmalar için): irtibata geçilecek kişinin adı, pozisyonu, adresi (sokak, numara, posta kodu, şehir), telefon numarası, faks, e-mail (mümkünse).
4. Başvuru tipi (ör; yeni gıda katkı maddesi, izinli gıda katkı maddesinin yeni bir kullanımı)
5. Katkı maddesinin önerilen (ya da mevcut) yaygın adı.
6. IUPAC terminolojisine göre katkı maddesinin kimyasal adı.
7. Katkı maddesinin CAS numarası (eğer tanımlanmış ise).
8. Gıda katkı maddesinin Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliğinde belirtilen E kodu (uygunsa).
9. Katkı maddesinin ELINCS ve/veya EINECS numarası (biliniyorsa).
10. Dosyanın sunum tarihi.
11. Dosyanın içindekiler listesi.
12. Belgeler ve diğer detaylar listesi. Başvuru yararına, başvuru sahibi dosyadaki bölümlerin başlıklarını ve numaralarını tanımlamalıdır.
13. Gerekli durumlarda, gizli olarak ele alınması talep edilen dosyanın bölümlerinin listesi. Liste, dosyanın ilgili bölümüne ve sayfasına atıfta bulunacaktır.



3. İlave Teknik Bilgi

Başvuru sahiplerinin, katkı maddeleri için bilimsel literatür konusundaki değerlendirmelerini sunmaları ve bunları araştırma stratejileri ve araştırma terimleri kriteri ile raporlamaları önerilir. Bu değerlendirmeler ayrıca, tüm kullanımlar için bekletilen ya da başarısız olan başvuruların, ilgili otoritelerin bu kararları alırken kullandığı esas ile birlikte, katkı maddesi için tüm mevcut izinleri özetlemelidir. Bilimsel Komisyon, bu değerlendirmelere tabi olmayacak ve başvurunun özelliklerine göre kendi değerlendirmesini yapacaktır. Diğer değerlendirmeler kararı bilgilendirebilirken, başvuru sahipleri, bulguların öneminin bilimsel yorumunda farklılıklar olabildiğini (olabileceğini), bireysel bulguların kabul edilebilirliğinin risk ve belirsizliğin her ikisini de belirleyen risk yönetimi bağlamı temelinde hükme bağlandığını unutmamalıdır. Sistemik incelemeler, literatür incelemelerini gerçekleştirmek için bir araç sağlar. Bilimsel Komisyon, sistemik inceleme sürecinin anahtar unsurlarının başvurusunu/uygulanmasını teşvik etmektedir. Bir literatür incelemesi için minimum gereklilikler; uygulanan araştırma stratejileri, dahil etme ve hariç tutma kriterinin tanımı ile bunların araştırmalara nasıl uygulandığının belgelendirilmesi ve dahil etme kriterini karşılayan bu belgelerin bir incelemesidir. Bu referansların kopyaları da ayrıca sunulmalıdır. İlk ön pazarlama değerlendirmesinden sonra bu araştırmalar ve incelemeler, gelecekteki tekrar-değerlendirmelerine kolaylık sağlamak adına güncel tutulmalıdır.

Özet Belge

- Bir gıda katkı maddesinin önerilen kullanımını desteklemek adına sunulan verileri özetleyen bir belge ayrıca sunulmalıdır.
- Bu özet başvuru sahibinin, katkı maddesinin güvenilirlik değerlendirmesi için gerekli olduğunu düşündüğü unsurları tanımlamalıdır.
- Özet belge, bağımsız bir belge olmalı ve yararlanılan kaynaklardaki ilgili bilgilerin bir özetini içermelidir.
- Başvuru sahibi, önerilen katkı maddesinin güvenilirlik değerlendirmesine ilişkin önemli parametrelere dikkat çekmelidir.
- Özet belge, talep üzerine kamu ile paylaşılacağından, hiçbir gizli bilgi içermemelidir.
- Özet belge esas olarak aşağıdaki unsurları içermelidir.

Teknik Bilgi

1. Önerilen katkı maddesinin kimyasal/fiziko-kimyasal kimliği ve karakteristikleri.
2. Katkı maddesinin bitki kaynaklı, mikrobiyal veya nanomalzeme orijinli olup olmadığı da dâhil olmak üzere, üretim sürecinin ve kaynak materyallerin tanımı.
3. Önerilen katkı maddesinin stabilitesi ile gıdadaki reaksiyonu ve akıbeti üzerine bilgi.
4. Önerilen katkı maddesinin geçmişteki değerlendirmeleri ve izinleri hakkında bilgi.
5. Önerilen katkı maddesine tahmin edilen maruz kalma hakkında bilgi.

Toksikolojik Bilgi

1. Gıda katkı maddesinin toksikolojik değerlendirmeleri hakkında bilgi.
2. Bireysel çalışmaların sonuçlarının tanımları da dâhil olmak üzere, toksikolojik verilerin tanımlanması.



3. Sonuç ve değerlendirmelerin incelenmesi.

Başvuru sahipleri, dosyadaki tüm olağandışı özelliklere dikkat çekmek, maddenin olası güvenilir kullanımına ilişkin kendi değerlendirmelerini sunma konularında davetlidirler.

4. Prosedür

Gıda katkı maddesi başvurusunun değerlendirilmesinde ilk adım Bilimsel Komisyon tarafından yapılan idari kontroldür. Bu aşamada, dosyada gerekli verilerin olup olmadığı ya da mevcut olmayan verilere ilişkin bir gerekçenin sunulup sunulmadığı kontrol edilir. Bu gereklilikleri sağlayamayan dosyalar reddedilir ve statüleri o yönde güncellenir. Bazı durumlarda, bu kararın alınmasından önce gerekçelerin esası hakkında Komisyona ya da bir Çalışma Grubuna başvurulması/danışılması gerekebilir. İlk inceleme sonrası, dosya bir Çalışma Grubunun iş programına yerleştirilir ve bilimsel verilerin ilk değerlendirmesinin yapılması için bir raportör/raportörler atanır. Raportör, Çalışma Grubu ve sonrasında Bilimsel Komisyon tarafından tartışılmak üzere taslaklar geliştirir. Bu iş akışının herhangi bir aşamasında, bir hususun aydınlatılması veya ilave veriler (sonuçların yorumları veya gerekçeleri için destek veren kanıt dâhil) talep edilebilir.



C. BİLİMSEL KOMİSYONUN TALEP ETTİĞİ SPESİFİKASYONLAR

E Numarası	
Eş Anlamlılar	
Tanımı	
EINECS	XX-XX-X
Renk İndeks No	
Kimyasal İsimleri	
Kimyasal Formülü	
Moleküler/Atomik Ağırlık/Ağırlık ortalaması moleküler ağırlık	
Tozun partikül büyüklüğü	
Yöntem	
Tanımlama	
Solüsyonun görünümü	
Teşhis/Karakteristik Özellikler	
Spektrofotometre, spektrometre, kromatografi, Infra Red, X-ray kırılım	
Yoğunluk/spesifik yer çekimi	
Refraktif indeks	
Spesifik rotasyon	
pH	
Hidroliz derecesi/dekompozisyon/yanma esnasındaki özellikler	
Çökelme reaksiyonu	
Renk reaksiyonu	
Erime aralığı veya noktası	
Vizkosite	
Çözünürlük	
Kaynama noktası	
Spesifik tanımlama testleri ve parametreler	
Donma aralığı	
Distilasyon aralığı	
Düşme noktası	
İzoelektrik nokta	
Katılma noktası	
Süblimleşme noktası	
Bahar basıncı	
Mikroskopik gözlem/muayene	
Saflık	
Kurutmada kayıp	
Tutuşma kaybı	
Su veya HCl çözünmez madde	
Su içeriği	
İletkenlik	
Asit/Hidroksil değeri	
Asitlik/Alkalilik	
Sıvı Yağ içeriği	
Katı Yağ	
Protein	
Toplam Şeker	



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

Nişasta	
Sodyum klorür	
Kül	En fazla % XX (XXX °C)
Viskozite	En fazla / En az XXX mPa.s
Mum	
Çözücü kalıntısı	En fazla XX mg/kg
Yakma kalıntısı	
Uçucu olmayan kalıntı	
Organik uçucu safsızlıklar	
Aldehitler	
Sabunlaşmayan madde	
Sabunlaşma değeri (sabunlaşma sayısı)	
Ester değeri	
İyot değeri (iyot sayısı)	
Peroksit değeri / Peroksitler	
Yükseltgen / İndirgen maddeler	
Kolay karbonize olabilen maddeler	
Safsızlıklar için spesifik parametreler	
Saflık derecesini gösteren diğer spesifik parametreler	
Klorlanmış bileşikler	
3-Monokloropropan-1,2-diol (3-MCPD)	
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)	
Renklendirici maddeler dışındaki organik bileşikler	
Pentaklorofenol	
Epoksitler	
Civa	En fazla XX µg/kg
Kadmiyum	En fazla XX µg/kg
Arsenik	En fazla XX µg/kg
Kurşun	En fazla XX µg/kg
Alüminyum / Alüminyum oksitler	En fazla XX µg/kg (Al cinsinden)
Bakır	
Nikel	
Antimon	
Krom	
Selenyum	
Florür	
Mikrobiyolojik kriterler	
<i>Salmonella</i> spp.	
<i>Escherichia coli</i> (koliformlar)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Mayalar ve küfler	
Toplam bakteri sayımı	
Toplam koloni sayımı	
Güvenilirlik veya saflık ile ilgili diğer mikrobiyolojik kriterler	



D. GIDA KATKI MADDESİNE MARUZ KALMA TAHMİNLERİNİN HESAPLANMASINA İLİŞKİN ÖRNEK

Gıda katkı maddesine maruz kalma miktarı, katkı maddesinin eklenmesinin amaçlandığı farklı gıda grupları için önerilen kullanım düzeylerine göre ülkemizde yaşayan tüketicilere özgü tüketim verileri temel alınarak tahmini olarak hesaplanmalıdır.

Aşağıda belirli gıda gruplarında kullanılması amaçlanan yeni bir katkı maddesine ilişkin **örnek** verilmiştir.

Gıda Kategorileri Kılavuzuna Göre Gıda Kategorisinin Adı	Katkı Maddesinin Eklenmesi Önerilen Gıdalar	Katkı Maddesinin Önerilen Kullanım Düzeyi (mg/kg)
04.2.6 İşlenmiş Patates Ürünleri	Patates Kızartması	70
15.1 Patates, Un veya Nişasta Bazlı Atıştırmalıklar	Patates Cipsleri	80
07.2 Hafif Fırıncılık Ürünleri	Bisküvi	50

Katkı maddesinin eklenmesinin önerildiği; Patates Kızartması, Patates Cipsleri ve Bisküvi ürünlerinin ülkemizde yaşayan farklı tüketici grupları tarafından günlük tüketim miktarlarını gösteren aşağıdaki bilgiler **varsayım** olarak verilmiştir.

Katkı Maddesinin Eklenmesi Önerilen Gıdalar	Varsayılan Tüketim Miktarları (g/gün)									
	1-3 yaş		3-10 yaş		10-18 yaş		18-64 yaş		+65 yaş	
	50. Per.	95. Per.	50. Per.	95. Per.	50. Per.	95. Per.	50. Per.	95. Per.	50. Per.	95. Per.
Patates Kızartması	2,80	3.25	5,20	8.52	8,40	9.70	9,60	11.72	8,70	12.45
Patates Cipsi	1,64	2.12	8,80	11.64	14,20	16.42	13,40	17.63	12,60	14.74
Bisküvi	4,40	5.55	11,60	13.72	12,60	15.70	14,80	18.42	12,40	14.62

Yukarıdaki tabloda **varsayım** olarak verilen ortalama (50.Persentil) ve yüksek tüketim (95.Persentil) verileri ve katkı maddesinin önerilen kullanım düzeyi bilgileri kullanılarak ilgili katkı maddesine tahmini maruz kalma miktarları aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

Katkı Maddesinin Eklenmesi Önerilen Gıdalar	Katkı Maddesine Maruz Kalma Miktarı (mg/gün)									
	1-3 yaş		3-10 yaş		10-18 yaş		18-64 yaş		+65 yaş	
	50.Per.	95.Per.	50.Per.	95.Per.	50.Per.	95.Per.	50.Per.	95.Per.	50.Per.	95.Per.
Patates Kızartması	0,196	0,228	0,364	0,596	0,588	0,679	0,672	0,820	0,609	0,872
Patates Cipsleri	0,131	0,170	0,704	0,931	1,136	1,313	1,072	1,410	1,008	1,179
Bisküvi	0,220	0,278	0,580	0,686	0,630	0,785	0,740	0,882	0,620	0,731
TOPLAM	0,547	0,676	1,648	2,213	2,354	2,777	2,484	3,112	2,237	2,782



Burada dikkat edilmesi gereken üç husus bulunmaktadır:

- 1) Maruz kalma tahmini hesaplamalarında öncelikli olarak tercih edilen, katkı maddesinin kullanımının öngörüldüğü gıdaların ayrıntılı tüketim verilerinin kullanılmasıdır. Tüketim verileri ne kadar ayrıntılı olursa, hesaplanan maruz kalma tahminleri de o kadar gerçeğe yakın olacaktır. Bu nedenle, mümkün olduğunca ayrıntılı veriye ulaşılmaya çalışılmalıdır.
- 2) Yukarıda verilen örnekte, katkı maddesinin eklenmesinin amaçlandığı “Bisküvi” ürününe ilişkin olarak TBSA 2010 raporunda “Bisküvi-Kraker” ürün grubunun tüketim verisi bulunmaktadır. Daha ayrıntılı veriye ulaşamadığı böylesine durumlarda, maruz kalma tahminlerinin hesaplanması ile ilgili belirsizlikler ve bunların tahminlere etkisi, sonuç değerlendirme bölümünde irdelenmelidir.
- 3) Maruz kalma tahminleri sadece ortalama tüketim miktarları için değil, yüksek günlük alım miktarları (en az 95. persentil) için de hesaplanmalıdır.



TERİMLER LİSTESİ

Emilim (Oral):

Ağız yoluyla alınan bir kimyasalın bağırsaktan bağırsak duvarını kaplayan hücrelere trans-selüler süreçlerle alımı ve/ya da kana ya da lenfe trans-selüler süreçlerle bağırsak epitelinden ve/ya da para-selüler yollarla (persorpsiyon gibi) alımıdır. Potansiyel pre-sistemik eliminasyon nedeniyle, emilim ile de sistemik geçerliliğe neden olmaz, ancak emilim, bir kimyasalın sistemik geçerli olması için gereklidir.

Sistemik yararlanım, emilimden sonra sistemik kan sirkülasyonuna ulaşan (post-hepatik) ana bileşiğin oranıdır. Bu yüzden, emilen ve hepatobilyer sirkülasyon aracılığıyla tamamıyla elimine edilen (hepatik türevli tüm metabolitler dahil) bir bileşik, sistemik geçerli olarak değerlendirilmez. Toksikolojide, biyoyararlanım terimi sıklıkla sistemik yararlanım terimi ile alternatifli kullanılır. Çoğu durumda, sistemik yararlanım toksisite ile ilişkilendirilir (eğer metabolitler aktif türler değilse). Ancak, bir kimyasal toksisitesi için hedef organ karaciğer ise, o zaman sistemik yararlanım toksisite için ön gereksinim değildir.

Emilim; kimyasalın bağırsaklardan temizlenmesinin belirlenmesi, kimyasal ve metabolitlerinin idrar ve safra içinde kümülatif atılımının ölçülmesi ve oral uygulamanın damar içi uygulamaya karşı, konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın karşılaştırılması yoluyla belirlenebilir (bağırsak duvarındaki ilk geçiş metabolizmasının ve safra atılımının hariç tutulması şartıyla).

Sistemik yararlanım; oral uygulamanın damar içi uygulamaya antrasyon-zaman eğrisi altında kalan alanın karşılaştırılması yoluyla belirlenebilir.

ADI:

Bir etkenin, sub-populasyondaki bireylerin (standart insan 70 kg) yaşamlarında herhangi bir sağlık riskine neden olmaksızın vücut ağırlığı başına günlük maruz kalabilecekleri, en fazla alım miktarıdır. ADI birim olarak vücut ağırlığı/gün için mg/kg şeklinde listelenir.

Grup ADI, ortak etki şekline sahip (ya da olması beklenen) kimyasal grupları için belirlenen ADI değeridir.

Geçici ADI (tADI), daha ileri güvenilirlik verilerinin üretilmesi ve değerlendirilmesi için gerekli nispeten kısa bir zaman periyodunda, bir maddenin kullanımının güvenilir olduğunun



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu
değerlendirilmesi için yeterli verilerin bulunduğu durumlarda kullanılır.

ADI “belirtilmemiş” terimi mevcut veriler bazında; maddenin gıdalarda arzu edilen etkiye ulaşılması için gerekli düzeylerdeki kullanımından kaynaklanan toplam beslenme yoluyla alımının ve kendi kabul edilebilir arka planının tehlike oluşturmadığı ve anlamlı maruz kalma tahmininin çoğunlukla ilişkili olmadığı, çok düşük toksisitede gıda maddeleri için uygundur.

Parti:

Tek bir operasyonda üretilen maddenin miktarıdır.

BMD:

Referans doz; tahmin edilen doz-yanıt eğrisinden elde edilen, yanıtta spesifik bir değişiklik (genellikle %1-10 aralığında düşük risk insidansı), Referans Yanıt (BMR) ile ilişkilendirilmiş bir doz düzeyidir. BMD yaklaşımı, deneysel hayvanlarda yapılan çalışmalardan veya gözlemsel epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen doz-yanıt verilerinin, potansiyel risklerin daha iyi karakterize edilmesi ve ölçülmesi amacıyla, geniş kapsamlı kullanımını sağlar. BMD yaklaşımı; i) NOAEL tanımlamasının belirsiz olduğu durumlar için ii) maddenin hem genotoksik hem de karsinojenik olduğu durumda Maruz Kalma Sınırı (MoE) için bir Referans Nokta oluşturulması için ve iii) gözlemsel epidemiyolojik verilerin doz-yanıt değerlendirmesi için önemli bir değerdir. BMD yaklaşımı geleneksel olarak kullanılan NOAEL yaklaşımına bir alternatif olarak kullanılır.

BMDL:

Referans dozundaki güven aralığının (*confidence interval*) alt sınırıdır. BMDL; örnek boyutu gibi, deneysel tasarım karakteristiklerinin sorumlu olduğu doz-yanıt tahminindeki belirsizliği açıklar. BMDL, bir sağlık-temelli kılavuz değer veya maruz kalma sınırının üretilmesinde, Referans Nokta (Point of Departure) olarak kullanılabilir.

BMDL₅:

%5 alt güven limitli referans doz, yanıtın %5’ten daha az olmasının muhtemel olduğu dozdur (istatistiksel güven düzeyi genellikle %95-güveni tanımlar). BMDL₅, devamlı veriler için kullanılır.

BMDL₁₀:

%10 alt güven sınırlı referans doz, kemirgenlerde %10’dan daha fazla kanser insidansına neden olmayacağı %95 kesin olan en düşük dozun tahminidir. BMDL₁₀, kuantal veriler için kullanılır.

CSAFs:

(Kimyasala-Spesifik Düzenleme Faktörü) Toksikokinetikte veya toksikodinamikte, tür farklılıkları ya da insan değişkenlikleri hakkında uygun verileri içeren değiştirildiği varsayılan (default) 10-kat belirsizlik faktörüdür.



Gıda Katkı Maddesi:	Gıda katkı maddeleri, kendileri normalde gıda olarak tüketilmeyen ancak bir teknolojik amaç için gıdaya kasten eklenen maddelerdir.
Gıda Kategorisi:	Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği Ek'in de yer aldığı gibi, gıda katkı maddelerinin hâlihazırda izinli olduğu ya da aynı maksimum arzu edilen kullanım düzeyinde veya maksimum izin verilen düzeyde izin verildiği bir dizi gıdadır. Örneğin: alkollü içkiler, alkolsüz içecekler, unlu mamuller vb.
Gıda İntoleransı:	Herhangi bir spesifik mekanizmayı belirtmeksizin, her türlü gıdanın ya da besleyici bileşenin tüketilmesi nedeniyle gerçekleşen her türlü hastalık veya biyokimyasal ya da metabolik anormalliktir. Gıda intoleransları, gıdaya karşı immünolojik olmayan (ya da her hangi bir imün mekanizma içermeyen) reaksiyonlar yoluyla gerçekleşir. Gıda intoleransları nadiren, gıda alerjisinde oluşan semptomlara (sözde-alerjik reaksiyonlar) benzer semptomlara neden olurlar. Sözde-alerjik reaksiyonlar, merkezi veya periferik sinir sistemi, mediatörlerin spesifik olmayan salınımı, kalıtsal ya da farmakolojik olarak başlatılmış enzim yetersizlikleri ve bazı doğal gıda bileşenlerinin (ör: biojenik aminler) farmakolojik özellikleri kaynaklı enzim inhibisyonu gibi çeşitli yollarla tetiklenebilir. Diğer sinonimler; sözde-aşırı duyarlılık reaksiyonlarını veya alerjik olmayan aşırı duyarlılık içerir.
LOAEL:	Aynı tanımlanmış maruz kalma şartlarında, aynı türlerin ve ailenin normal (kontrol) organizmalarından ayırt edilebilen hedef organizmanın, gelişiminin veya yaşam süresinin, morfolojisinin, fonksiyonel kapasitesinin, büyümesinin, istenmeyen şekilde değişimine yol açan, deney ya da gözlem yoluyla bulunmuş bir maddenin, en düşük konsantrasyonu ya da miktarıdır (İstenmeyen Etkinin Gözlendiği En Düşük Düzey).
MOE:	Teorik, ön görülen ya da hesaplanan maruz kalma dozuna veya konsantrasyonuna, kritik etki için bir hareket noktasından (PoD) (Referans Noktası) orandır. Bileşiklerin genotoksik ve karsinojenik olması durumunda, maruz kalmanın bir Benchmark doz ile karşılaştırılması için, Maruz Kalma Sınırı (MoE) terimi, Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu tarafınca risk değerlendirmede kullanılır.
MoS:	Teorik, ön görülen ya da hesaplanan maruz kalma dozuna veya konsantrasyonuna, kritik etki için bir hareket noktasından (PoD) orandır. Eşik değer yaklaşımının uygulanabileceği genotoksik olmayan bileşikler için Güvenirlilik Sınırı (MoS) terimi, Gıda



Katkı Maddeleri Komisyonu tarafınca risk değerlendirmede kullanılır.

- NOAEL:** Aynı tanımlanmış maruz kalma şartlarında, aynı türlerin ve ailenin normal (kontrol) organizmalarından ayırt edilebilen hedef organizmanın, gelişiminin veya yaşam süresinin, morfolojisinin, fonksiyonel kapasitesinin, büyümesinin, istenmeyen şekilde değişimine yol açmayan, deney ya da gözlem yoluyla bulunmuş bir maddenin, en yüksek konsantrasyonu ya da miktarıdır. (İstenmeyen Etkinin Gözlenmediği En Yüksek Düzey).
- TNMS Olmayan:** (veya doğal Nanomalzemeler) doğasında nanoyapı özellikler bulunan mineral ya da hayvan kökenli materyallerdir.
- TNM:** Gıda ve yem alanında kullanılmak üzere, bilerek ya da kazara (üretim süreci nedeniyle) üretilen bir nanomalzemedir. Yaklaşık 1 ve 100 nm arasında en az bir ebat ölçümü olan bir materyali ifade eder. EFSA'nın TNM Kılavuzu uyarınca, diğer raporlarda da kullanıldığı üzere, "tasarlanmış" terimi, "üretilmiş" ve/veya "önerilen" terimine eşdeğerdir.



KISALTMALAR

ADI	Kabul Edilebilir Günlük Alım Miktarı
ADME	Emilim, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon
AUC	Eğrinin altında kalan alan
B cell	B lenfosit
BMD	Referans doz
BMDL	Referans dozunun alt güven sınırı
CAS	Kimyasal Kuramlar Servisi
CSAF	Kimyasala-Spesifik Uygulama Faktörü
DCM	Besinsel ve Kimyasal İzleme Birimi
EC	Avrupa Komisyonu
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
EINECS	Avrupa Mevcut Ticari Kimyasal Maddeler Envanteri
ELINCS	Avrupa Bildirimi Yapılan Kimyasal Maddeler Listesi
EMA	Tıbbi Ürünler Değerlendirme Ajansı
EOGRS	Genişletilmiş Tek-Nesil Üreme Toksisitesi Çalışması
EU	Avrupa Birliği
FAIM	Gıda Katkı Maddeleri Alım Modeli
GD	Kılavuz Belgesi (OECD)
GKMK	Gıda Katkı Maddeleri Komisyonu
GLP	İyi Laboratuvar Uygulamaları
ICH	İnsan Kullanımına Yönelik İlaçların Kaydı için Teknik Gerekliliklerin Uyumlaştırılması Üzerine Uluslararası Konferans
IgE	İmmünoglobulin E
IgM	İmmünoglobulin M
IPCS	Uluslararası Kimyasal Güvenliği Programı



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

ITS	Bütünleşik Test Stratejileri
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
JECFA	Gıda Katkı Maddeleri FAO/WHO Ortak Uzman Komitesi
KLH	Keyhole Limpet Hemosiyanin
LOAEL	İstenmeyen Etkinin Gözlemlendiği En Düşük Düzey
LOD	Tespit Sınırı
LOQ	Ölçüm Sınırı
MOA	Etki Şekli
MADB106	Sıçan Meme Adenokarsinoma Kaynaklı Hücre Hattı
MoE	Maruz Kalma Sınırı
MoS	Güvenilirlik Sınırı
MS	Kütle Spektroskopisi
MTD	Maksimum Tolere Edilen Doz
NK	Doğal Öldürücü Hücre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NOAEL	İstenmeyen Etki Gözlenmeyen En Yüksek Düzey
OECD	Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı
PAH	Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
POD	Hareket Noktası
PYB6	Fare poliyomavirüs-nedenli tümör hücre hattı
QPS	Yeterli Güvenilirlik Yaklaşımı
(Q)SARs	(Nicel) yapı-aktivite ilişkisi
REACH	Kimyasalların Kaydı, Değerlendirmesi, İzni ve Kısıtlanması
3-Rs	İkame/alternatif yöntem, azaltma ve iyileştirme
SAR	Yapı aktivite ilişkisi



Gıda Katkı Maddesi Değerlendirmeleri İçin Bilimsel Başvuru Kılavuzu

SC	EFSA Bilimsel Komitesi
SCF	Gıda Bilimsel Komitesi
SCOOP	Bilimsel İşbirliği
SRBC	Koyun Kırmızı Kan Hücresi
tADI	Geçici ADI değeri
Taşınma Prensibi	TGK Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliğine göre Yönetmeliğin EK-II'sinde belirtilen gıdalar dışında, bir bileşik gıdanın bileşenlerinin birinde kullanımına izin verilen bir gıda katkı maddesinin, bu bileşik gıdada da bulunmasına izin verilmesi durumu
T cell	T lenfosit
TG	Test Kılavuzu (OECD)
TNM	Tasarlanmış Nanomalzemeler
TTC	Toksikolojik Kaygı Eşiği