Bir Çoklu Organ Toksini: Akrilamit

A Multiple Organ Toxicant: Acrylamide

Sedat Kaçar ,Varol Şahintürk
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir,Türkiye

Özet: Akrilamit, kullanımı yaygın bir kimyasaldır. Çeşitli sanayi dallarından laboratuvara, yiyeceklerden sigara dumanına kadar birçok yerde mevcuttur. 20. yüzyıl ortalarından beri nörotoksik bir ajan olduğu bilinen akrilamitin 2002 yılında yiyeceklerde de oluştuğu saptanmıştır. Akrilamit yüksek ısıya maruz kalan yiyeceklerde früktoz ve glikoz gibi şekerlerin asparajin aminoasiti ile reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır. Yiyeceklerin içeriği, asparajin oranı, yiyeceklerin maruz kaldığı işlem, sıcaklık ve diğer etmenler oluşacak akrilamit miktarını etkilemektedir. Bu anlaşılınca akrilamitin nörotoksik etkileri dışında diğer etkileri de araştırma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda akrilamitin testis, ovaryum, karaciğer, akciğer, böbrek ve bağırsak gibi organlara etkisi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından insanda kanser yapma olasılığı olan maddeler arasında sayılmaktadır. Akrilamitin kanserojen özelliği deney hayvanlarında kanıtlansa da insanlarda henüz kesin kanıtlar mevcut değildir. Günlük yaşamda akrilamit ile karşılaşma kaçınılmaz bir durumdur. Yiyeceklerde uygulanan işlemlerin çoğunda akrilamit oluşmaktadır. Böylece akrilamit içeren gıdalarla daha fazla karşı karşıya kalanlar, özellikle de çocuklar için bir risk oluşabilir. Bu derlemede, zararlı olduğu önceden gösterilen, ancak zarar potansiyeli henüz tam olarak anlaşılamamış bir madde olan akrilamitin bedendeki etkileri tartışılarak korunma önlemleri hakkında önerilerde bulunulmuştur.
Anahtar Kelimeler: akrilamit, organ toksisitesi, kanserojen, nörotoksisite

Kaçar S , Şahintürk V. 2018, Bir Çoklu Organ Toksini: Akrilamit, *Osmangazi Tıp Dergisi* 2018, 40(1):94-100
Doi: 10.20515/otd.323209

Abstract: Acrylamide is a chemical substance, the utilization area of which is widespread. It is available in many places from various industries to laboratories, from daily food to cigarette smoke. Acrylamide, known as a neurotoxic agent since the middle of the 20th century, was found to form in foods in 2002. Acrylamide forms as a result of the reaction between asparagine and the reducing sugars such as fructose and glucose in the high-temperature processed foods. The food ingredients, asparagine amount, food processing method, temperature and other factors affect the amount of acrylamide to form in foods. After the discovery of acrylamide formation in foods, other effects of acrylamide became the subject of research. As a result of these studies, the effect of acrylamide on the testis, ovaries, liver lung, kidney, bowel organs has been revealed. Acrylamide is also categorized in the substances that are probably carcinogenic to human by the International Agency for Research on Cancer. Although acrylamide was proven to be carcinogenic for experimental animals, there is no more definitive evidence for humans. Acrylamide exposure is inevitable in daily life. Acrylamide forms as a result of the majority of food processes. This may pose a risk for who exposes more to acrylamide-containing foods, especially for children. In this review, the bodily effects of acrylamide were discussed and suggestions for its protection modalities were provided, which was previously shown to be harmful but its exact potential toxicity has not yet been fully understood.
Keywords: acrylamide, organ toxicity, carcinogen, neurotoxicity

Kaçar S ,Şahintürk V. 2018, A Multiple Organ Toxicant: Acrylamide, *Osmangazi Journal of Medicine* 2018, 40(1):94-100
Doi: 10.20515/otd.323209

Geliş Tarihi / Received
22.06.2017

Kabul Tarihi / Accepted:
06.09.2017

Yazışma Adresi / Correspondence Address
Sedat KAÇAR - mail: skacar@ogu.edu.tr

1. Giriş

Akrilamit veya akrilik amit beyaz renkli, kokusuz, suda çok kolayca çözünebilen, C3H5NO formülüyle bilinen ve oda sıcaklığında kristalize olan kimyasal bir maddedir. Akrilamitin Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) adlandırma sistemindeki adı prop-2-enamittir. Akrilamit ilk kez 1893 yılında Almanya'da üretilmiştir. 1954 yılında ticari olarak kullanılmaya başlamıştır (1). Daha sonraki yıllarda akrilamitin kullanımı gittikçe yaygınlaşmıştır. Polimer, kozmetik, kâğıt, plâstik ve tekstil gibi sanayilerde ve boya yapımı ile atık su işlenmesi gibi sektörlerde kullanılmaktadır. Araştırma laboratuvarlarında akrilamitten aynı zamanda poliakrilamit jel olarak faydalanılmaktadır (2). 2002 yılında yapılan çalışmada sadece sanayi sektöründe üretildiği ve kullanıldığı bilinen akrilamitin yiyeceklerde de oluştuğu saptanmıştır (3). Bu saptamadan sonra akrilamite daha çok önem verilmeye başlanmış ve akrilamit çokça araştırma konusu olan bir madde haline gelmiştir. Çünkü daha çok işçilerin maruz kaldığı düşünülen akrilamite aslında yıllardır tüm insanların maruz kaldığı gerçeği ortaya çıkmıştır.

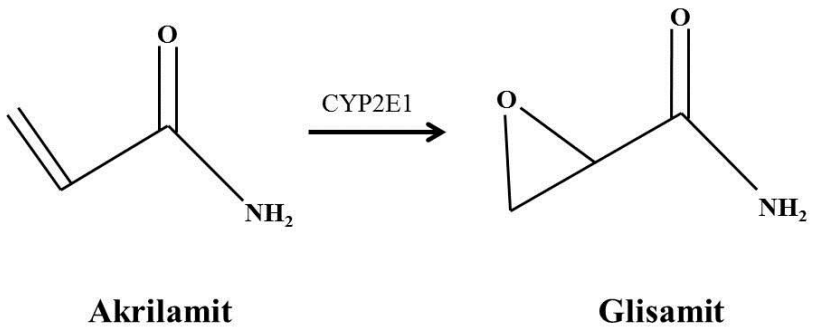
Akrilamit normal koşullarda işlenmemiş gıdalarda genellikle bulunmamaktadır. Fırınlama, pişirme, tost yapma ve kızartma gibi işlemlerde yüksek ısı ile muamele edilen yiyeceklerde (>120 °C) glikoz ve früktoz gibi indirgen şekerler ve asparajin başta olmak üzere aminoasitlerin Maillard reaksiyonu ile oluşmaktadır (4). Isı, karbonhidrat miktarı çokluğu ve protein miktarı azlığı ile akrilamit oluşumu doğru orantılı bir şekilde artmaktadır.

Günlük hayatımızdaki birçok besin yukarıda anılan işlemlerden dolayı akrilamit içermektedir. Ekmek, bisküviler, krakerler, kahvaltılık tahıllar, kızarmış patates, patates cipsi ve kahve gibi pek çok üründe çeşitli düzeylerde akrilamit bulunduğu bildirilmektedir (5). Ayrıca patates, tahıl, hindistancevizi, mercimek ve kuşkonmaz gibi bitkisel kaynaklı besinlerde daha fazla akrilamit oluşurken, hayvan kaynaklı et ve balık gibi ürünlerde daha az miktarda oluşmaktadır (6). Yiyeceklerin dışında akrilamitin bir diğer önemli kaynağı da sigara dumanıdır (7). Sigara dumanı akrilamit maruziyeti için yiyeceklerden sonra ikinci sırada bir etkendir.

Genel olarak bedendeki etkisine bakıldığında akrilamit hücre glutatyon stoklarını bitirmekte, oksidatif strese yol açmakta ve proteinlerdeki sistein kısımlarıyla reaksiyona girerek zarar vermektedir.

Akrilamitin Metabolizması

Akrilamit bedene hızlıca geçer ve tüm vücuda yayılır. İlk önce karaciğerde CYP2E1 (P450 2E1) tarafından okside edilerek glisamite dönüştürülür (Şekil-1). Bu dönüşüm miktarı canlılara göre değişmektedir. Akrilamit ve glisamitin her ikisi de glutatyon-S-transferaz enzimleri aktivitesiyle glutatyonla konjuge olurlar ve merkaptürik asit türevlerine dönüşerek çoğu idrar yoluyla 24 saatte atılır. Fakat testis ve deride daha uzun süre kalır (8).



Şekil 1. *Akrilamitin glisamite dönüşümü.*

Akrilamitin nörotoksik etkileri

Akrilamitin nörotoksik etkisiyle ilgili ilk çalışma 1958 yılında yayınlanmıştır (9). Yani akrilamitin nörotoksik etkisi yaklaşık 60 yıldır bilinen bir gerçektir. Akrilamit aksonların distaline bağlanarak santral ve periferik sinir sistemine hasar vermektedir. Bu şekilde beyin korteksi, talamus ve hipokampüse zararlı etkileri olduğu gözlenmiştir (10).

Akrilamitin hayvanlarda ataksi, iskelet kaslarında ve kavrama güçlerinde zayıflama, duruş bozukluğu ve özellikle de arka bacakları dik tutamamaya neden olduğu görülmüştür (11). Akrilamite maruz kalan işçilerde ise bacaklarda zayıflık, ayak parmaklarında titreşim hissi bozukluğu, ayak bileği refleksi ve duyu alımında kaybolma, ellerde uyuşma ve beyincik işlevlerinde bozulma gözlenmiştir (12, 13). Bilimsel raporlarda akrilamitin çoğunlukla periferik nöropatiye yol açtığından söz edilmektedir (14).

Akrilamitin nörotoksik etkisi için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalardan birisi *dye-back* nöropati veya distal aksonopati mekanizması olup retrograd taşınmanın bozulmasından dolayı aksonun distal uçtan başlayan ve nöron merkezine doğru ilerleyen dejenerasyona uğramasıdır (15). Bir diğer mekanizma akrilamitin sinapslarda vezikül oluşumunu sağlayan SNARE proteinlerine bağlanarak bu proteinleri inhibe etmesi ve sonrasında nörotransmitter salgılanmasının durmasıdır (11). Üçüncü bir mekanizma, aksonun nörofilamanlara zarar vererek dolaylı yoldan sinir sistemine hasar vermesidir. Bunların dışında akrilamitin oksidatif stresi arttırarak serbest radikallerle zarar verdiği ve nöronlarda glutatyon miktarını azalttığından söz edilmektedir. Ayrıca, Purkinje nöronlarına etki ederek bu nöronları dejenere ettiği, dolayısıyla motor işlev bozukluklarının buna bağlı olarak görüldüğü belirtilmektedir (11).

Akrilamitin kanserojen etkisi

Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda akrilamitin akciğer, beyin, plasenta, karaciğer, deri ve birçok farklı bezlerde kanseri tetiklediği bildirilmiştir (16). Akrilamitin kanserojen etkisi akrilamitin ara ürünü olan glisamite bağlanmaktadır. Her ne kadar akrilamit mutajenik ve genotoksik bir etkiye sahip olup DNA'ya afinite gösterse de glisamit bu açıdan akrilamitten kat kat fazla bir şekilde bu etkileri göstermektedir (16).

Akrilamit toksik etkisi bakımından 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından 2A grubu maddeler arasına eklenmiştir. 2A grubu maddeler insanlarda kanserojen etkisi ispatlanmamış ama kanser yapma olasılığı olan maddeler kategorisidir (17). Her ne kadar kemirgenlerde akrilamitin kanserojen olma özelliği kanıtlanmışsa da insanlarda kesin verilere ulaşılamamıştır. Biz bunun akrilamitin insanlarda glisamite dönüşme oranının hayvanlara göre daha az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Akrilamitin glisamite dönüşüm reaksiyonu diğer kemirgenlere göre insanlarda daha yavaş gerçekleşir. Bu türe özgü metabolik enzim ifade farklarından kaynaklanmaktadır (18).

Organlara göre akrilamitin toksik etkisi

Bu bölümde akrilamitin kanserojen etkisi dışındaki yayınlanmış araştırmalar irdelenmiştir.

a. Testis

Testis akrilamit çalışmalarında sinir sistemi organlarından sonra 2. sırada gelmektedir. Farede sperm sayısında azalma, anormal sperm morfolojisinde artış, spermatogenik hücrelerde vakuolleşme ve yuvarlak spermatidlerde şişme gibi bozukluklara yol açmaktadır (19, 20). Seminifer tübül spermatojenik hücrelerinde DNA ile konjuge olmaktadır (21). Aynı zamanda Leydig hücrelerine zarar vermekte ve testosteron miktarını azaltmaktadır (22). Sperm bozukluklarına yol açtığı ve testiküler hücreleri apoptoza götürdüğü de gözlenmiştir. Seminifer tübüllerde çok çekirdekli dev hücreler ve vakuolleşme görülmektedir. Akrilamit verilen erkek farelerde çiftleşmede, gebe kalmada, verimlilikte ve hatta uterus içerisinde sperm transportunda önemli azalmalar olmaktadır (23). Ayrıca, spermatositlerde hücre döngüsünün gecikmesine yol açmaktadır (24).

b. Ovaryum

Mahmood ve arkadaşlarının çalışmasında 8 hafta boyunca sıçanlara 2, 10 ve 30 mg/kg akrilamit uygulanmış ve ovaryumda dozla orantısal olarak ovaryan folikül sayısında azalma, atretik folikül oluşumu ve ovaryumda küçülme görülmüştür (25). Duan ve arkadaşları farelerde içme suyuyla 6 hafta boyunca 10 ve 50 mg/kg akrilamit vermişler ve ovaryum ağırlığında azalma, oositlerde apoptoz artışı, oosit iskeletinde anormallik, serbest oksijen radikallerinde artış ve epigenetik değişiklikler saptamıştır (26). Wei ve arkadaşlarının çalışmasında yine farelere 30 gün boyunca oral olarak 20 ve 40 mg/kg akrilamit verilmiş ve sonuçta ovaryum ağırlığında, korpus luteum sayısında, granülosa hücre canlılığında ve progesteron hormonunda azalma gözlenmiştir (27). Diğer bir çalışmada ise hamster oositlerinde akrilamit maruziyeti sonucunda glutatyonun tükendiği gösterilmiştir(28).

c. Karaciğer

Karaciğer akrilamit ile ilk karşılaşan organlardan ve sitokrom P450 enzim sistemi ile akrilamitin değişikliğe uğratıldığı organ olduğundan akrilamit toksisitesinde önemli bir yere sahiptir ve akrilamit toksisitesi çalışmalarında 3. sırada olan organdır. Akrilamit ve karaciğer çalışmalarında ortak bulgular olarak akrilamitin aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) miktarlarını yükselttiği, kan total protein oranını düşürdüğü ve çeşitli histopatolojik bulgulara neden olduğu gösterilmiştir. El-Bohi ve arkadaşları 21 gün süreyle 50 ve 100 mg/kg dozlarında akrilamit verdikleri sıçanlarda AST ve ALT'nin yükselmesi, total protein, albümin ve globülin miktarının azalması gibi biyokimyasal; hidropik dejenerasyon, nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu ve Kupffer hücre hipertrofisi gibi histopatolojik bulgular gözlemişlerdir (29). Rawi ve arkadaşları ise sütten kesilmiş erişkin olmayan sıçanlara 28 gün boyunca 15 mg/kg dozunda akrilamit vermiş ve sıçan karaciğer dokusunda Kupffer hücre çoğalması, lökosit infiltrasyonu, hepatositlerde dejenerasyon, apoptoz ve vakuolleşmeler gibi histopatolojik değişiklikler saptamışlardır (30).

d. Böbrek

Yaptığımız literatür taramasına göre akrilamitle yapılmış böbrek çalışmaları daha azdır. Rajeh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 5 gün boyunca 45 mg/kg dozunda akrilamiti Wistar sıçanlarına vermiş ve böbrekte Bowman kapsülünde genişleme, tübüllerde hyalin materyal birikimi, tübüler epitel hücrelerinde mikrovillüs kaybı ve tübüler dejenerasyon gibi bulgular saptamıştır (31). Yine Totani ve arkadaşları çalışmalarında %7 kızartma yağı içeren bir diyetle hayvanları beslemiş ve böbrekte kanama ve böbrek hücrelerinde hidropik dejenerasyon gibi bulgulara rastlamıştır (32). Ghorbel ve arkadaşları 40 mg/kg akrilamiti 21 gün boyunca verdiği Wistar sıçanlarında böbrek dokusunda laktat dehidrogenaz miktarında azalma, kreatinin, ürik asit ve üre miktarında artma, glomerüler fragmantasyon, Bowman kapsülünde genişleme, kanama ve lökosit infiltrasyonu gibi dejeneratif değişiklikler gözlemişlerdir (33).

e. Akciğer

Akciğerlerde akrilamitin toksik etkisini değerlendiren çalışmalar çok azdır. Bunlardan birisinde Ghorbel ve arkadaşları sıçanlara 21 gün boyunca 20 mg/kg akrilamit ve 50 mg/kg alüminyum kloriti aynı anda vermişler ve akciğerlerinde bağ dokuda amfizem bulguları, damarlarda konjesyon, iltihabi hücre infiltrasyonu ve doku homojenatlarında glutatyon, katalaz, süperoksit dismutaz gibi antioksidanların azalması, malon dialdehitin artması gibi bulgularla karşılaşmışlardır (34). Biz de kendi yaptığımız bir hücre kültürü çalışmasında akrilamitin A549 akciğer kanser hücrelerine doza bağlı olarak toksik etki yaptığını, çekirdek yoğunlaşması ve parçalanması ile apoptotik cisimcik oluşumu gibi apoptotik bulgulara neden olduğunu gösterdik (35).

f. Kalp

Akrilamitin kalpteki etkileri hakkında çok az çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada 11 günlük civciv embriyolarına artan dozlarda akrilamit verilmiş ve kalp miyokardial fibrillerinde artan derecede nekrotik ve dejeneratif değişiklikler, antioksidan seviyelerinde azalma ve oksidatif streste artma gözlenmiştir (36). Başka bir çalışmada 20 mg/kg akrilamit oral yoldan sıçanlara 21 gün boyunca alüminyum klorit ile beraber

verilmiş ve kalp dokusunda küçük damarlarda konjesyon, iltihabi hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik bulgular ile MDA artışı ve antioksidan seviyelerinde düşüş gibi biyokimyasal bulgular gözlenmiştir. Aynı zamanda kalp ağırlığında azalma da saptanmıştır (37).

g. Bağırsak

Altınöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlara 21 gün boyunca 25 mg/kg dozunda akrilamit verilmiş ve bağırsak dokusunda oksidatif hasar oluştuğu ve glutatyon miktarlarının azaldığı, ayrıca bağırsak epitelinde bozulmalar olduğu gözlenmiştir (38). Erdemli ve arkadaşları da içme suyuyla sıçanlara 12 hafta boyunca 500 µg/kg dozunda akrilamit vermiş ve kalın bağırsaklarda oksidatif stresin arttığını ve hasar oluştuğunu bildirmişlerdir (39). Diğer bir çalışmada gebe kobaylara gebeliklerinin son 35 gününde 3 mg/kg dozunda akrilamit verilmiş ve doğan yavruların duodenum ve jejunumlarında villüslerin hasara uğradığı, villüs epitelinde incelme, aktif kripta sayısında ve goblet hücrelerinde azalma gibi değişiklikler bulunmuştur (40).

h. Pankreas

Bizim bilgilerimize göre akrilamitin pankreasa toksik etkisine ilişkin bir çalışma mevcut değildir.

i. Mide

Akrilamit ve mide ile ilgili bir çalışmada sıçanlara 25 ve 50 mg/kg dozlarında akrilamit verilmiş ve 1 veya 3 gün sonra mide yüzey epitelinde hasar, hafif iltihabi hücre infiltrasyonu ve mast hücre degranülasyonuna rastlanmış ve toksik etkinin doz ve süreye bağlı olarak arttığı belirtilmiştir (41). Bir başka çalışmada 30 mg/kg akrilamit 4 hafta boyunca sıçanlara verilmiş ve midede mukozal tabakada incelme, yüzey epitelinde dökülme, iltihabi hücre infiltrasyonu, kanama, paryetal ve şef hücrelerinde sayıca azalma ve vakuolizasyon gibi değişikliklere ve epidermal büyüme faktörü reseptörü ifadesinde azalma, kaspaz 3 ve iNOS ifadesinde artışa rastlanmıştır (42).

j. Dalak

Akrilamitin dalakta toksik etkisine dair bizim saptayabildiğimiz tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada diğer organlarla birlikte dalak da incelenmiş ve dalağın ağırlığında azalma ve beyaz pulpada atrofi gözlenmiştir (43).

2. Sonuç

Çalışma yaşamımızda ve hatta besinlerimizde maruz kalabildiğimiz akrilamit maddesinin toksik etkisi neredeyse sistemiktir. Kolayca bedene geçebilen ve dokulara taşınabilen akrilamitin toksik etkisi konusunda literatürde glutatyonu tüketerek oksidatif strese yol açtığı ve apoptoza neden olduğu konusunda görüş birliği vardır. İnsanlarda kanserojen olduğu kanıtlanamasa da hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilen akrilamitin azaltılmasına yönelik olarak hali hazırda yiyeceklerin daha düşük ısılarda pişirilmesi, asparajinaz ve antioksidan kullanımı gibi yöntemler geliştirilmiş olsa da bu derece geniş spektrumda toksik etki yapabilecek bir maddenin bedene alınımının azaltılması için başka yollar ve yöntemlerin de araştırılması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Smith E. A., Oehme F. W. (1991). Acrylamide and polyacrylamide: a review of production, use, environmental fate and neurotoxicity. Rev Environ Health, 9(4), 215-28.
2. Friedman M. (2003). Chemistry, Biochemistry, and Safety of Acrylamide. A Review. J Agr Food Chem, 51(16), 4504-26.
3. Tareke E., Rydberg P., Karlsson P., Eriksson S., Törnqvist M. (2002). Analysis of Acrylamide, a Carcinogen Formed in Heated Foodstuffs. J Agric Food Chem, 50(17), 4998-5006.
4. Mottram D. S., Wedzicha B. L., Dodson A. T. (2002). Acrylamide is formed in the Maillard reaction. Nature, 419(6906), 448-9.
5. Claus A., Carle R., Schieber A. (2008). Acrylamide in cereal products: A review. J Cereal Sci, 47(2), 118-33.

6. Capuano E., Fogliano V. (2011). Acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural (HMF): A review on metabolism, toxicity, occurrence in food and mitigation strategies. LWT-Food sci technol, 44(4), 793-810.
7. Mojska H., Gielecinska I., Cendrowski A. (2016). Acrylamide content in cigarette mainstream smoke and estimation of exposure to acrylamide from tobacco smoke in Poland. Ann Agric Environ Med, 23(3), 456-61.
8. Dearfield K. L., Abernathy C. O., Ottley M. S., Brantner J. H., Hayes P. F. (1988). Acrylamide: its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity, and carcinogenicity. Mutat Res-Rev Genet 195(1), 45-77.
9. Kuperman A. S. (1958). Effects of acrylamide on the central nervous system of the cat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 123(3), 180-92.
10. Duda-Chodak A., Wajda L., Tarko T., Sroka P., Satora P. (2016). A review of the interactions between acrylamide, microorganisms and food components. Food Funct, 7(3), 1282-95.
11. LoPachin R. M. (2004). The changing view of acrylamide neurotoxicity. Neurotoxicology, 25(4), 617-30.
12. He F. S., Zhang S. L., Wang H. L., Li G., Zhang Z. M., Li F. L., et al. (1989). Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers. Scand J Work Environ Health, 15(2), 125-9.
13. Hagmar L., xf, rnqvist M., Nordander C., Ros, xe, et al. (2001). Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. Scand J Work Environ Health 27(4), 219-26.
14. Fullerton P. M., Barnes J. M. (1966). Peripheral Neuropathy in Rats Produced by Acrylamide. Br J Ind Med, 23(3), 210-21.
15. Vanitha S., Thiagarajan V. R., Muthuraman A., Krishnan S., Aruna A., Tharabai R. (2015). Pharmacological evaluation of methanolic leaf extract of Swietenia mahagoni on acrylamide-induced neuropathic pain in rats. Toxicol Ind Health, 31(12), 1185-94.
16. Rice J. M. (2005). The carcinogenicity of acrylamide. Mutat Res 580(1-2), 3-20.
17. IARC. (1994). International Agency for Reseach on Cancer. Monographs on the evalution of the carcinogenic risk to humans, 60389-426.
18. Shipp A, Lawrence G, Gentry R, et al. (2006). Acrylamide: review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects. Crit. Rev. Toxicol. 2006; 36: 481-608.
19. Sakamoto J., Hashimoto K. (1986). Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice — effects on fertility and sperm morphology. Arch Toxicol, 59(4), 201-5.
20. Wang H., Huang P., Lie T., Li J., Hutz R. J., Li K., et al. (2010). Reproductive toxicity of acrylamide-treated male rats. Reprod Toxicol, 29(2), 225-30.
21. Sega G. A., Generoso E. E., Brimer P. A., Malling H. V. (1990). Acrylamide exposure induces a delayed unscheduled dna synthesis in germ cells of male mice that is correlated with the temporal pattern of adduct formation in testis DNA. Environ Mol Mutagen, 16(3), 137-42.
22. Yang H. J., Lee S. H., Jin Y., Choi J. H., Han D. U., Chae C., et al. (2005b). Toxicological effects of acrylamide on rat testicular gene expression profile. Reprod Toxicol, 19(4), 527-34.
23. Tyl R. W., Marr M. C., Myers C. B., Ross W. P., Friedman M. A. (2000). Relationship between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. Reprod Toxicol, 14(2), 147-57.
24. Gassner P., Adler I.-D. (1996). Induction of hypoploidy and cell cycle delay by acrylamide in somatic and germinal cells of male mice. Mutat Res-Gen Tox, 367(4), 195-202.
25. Mahmood S. A. F., Amin K., Rahman H. S., Othman H. H. (2016). The Pathophysiological Effects of Acrylamide in Albino Wister Rats. IJMRHS, 5(7), 42-8.
26. Duan X., Wang Q. C., Chen K. L., Zhu C. C., Liu J., Sun S. C. (2015). Acrylamide toxic effects on mouse oocyte quality and fertility in vivo. Sci Rep 5.
27. Wei Q. W., Li J., Li X. M., Zhang L., Shi F. X. (2014). Reproductive toxicity in acrylamide-treated female mice. Reproductive Toxicology, 46121-8.
28. Perreault S. D., Jeffay S. C. (1997). Glutathione depletion in hamster oocytes and ovary by acute exposure to acrylamide. Biol Reprod 56604.
29. El- Bohi K. M., Moustafa G. G., El sharkawi N. I., Sabik L. M. E. (2011). Genotoxic effects of acrylamide in adult male albino rats liver J Am Sci, 7(1).
30. Rawi S. M., Marie M.-A. S., Fahmy S. R., El-Abied S. A. (2012). Hazardous effects of acrylamide on immature male and female rats. Afr J Pharm Pharmacol, 6(18), 1367-86.
31. Rajeh N. A., Al-Dhaheri N. M. (2017). Antioxidant effect of vitamin E and 5-aminosalicylic acid on acrylamide induced kidney injury in rats. Saudi Med J 38(2), 132-7.
32. Totani N., Yawata M., Ojiri Y., Fujioka Y. (2007). Effects of trace acrylamide intake in Wistar rats. J Oleo Sci, 56(9), 501-6.
33. Ghorbel I., Elwej A., Fendri N., Mnif H., Jamoussi K., Boudawara T., et al. (2017).

Olive oil abrogates acrylamide induced nephrotoxicity by modulating biochemical and histological changes in rats. Ren Fail 39(1), 236-45.
34. Ghorbel I., Chaabane M., Boudawara O., Kamoun N. G., Boudawara T., Zeghal N. (2016). Dietary unsaponifiable fraction of extra virgin olive oil supplementation attenuates lung injury and DNA damage of rats co-exposed to aluminum and acrylamide. Environ Sci Pollut Res, 23(19), 19397-408.
35. .Kacar S., Vejselova D., Kutlu H. M., Sahinturk V. (2017). Acrylamide-derived cytotoxic, anti-proliferative, and apoptotic effects on A549 cells. Hum Exp Toxicol, 960327117712386.
36. Swamy M., Subbaiah K., Aumau B., Kamala K., Rao K., Raju K. (2013). Toxic effect of acrylamide on body weight, the study of antioxidants and histoarchitecture of heart in the developing chick embryo. Indian J Appl Res, 327-30.
37. Ghorbel I., Khemakhem M., Boudawara O., Marrekchi R., Jamoussi K., Ben Amar R., et al. (2015). Effects of dietary extra virgin olive oil and its fractions on antioxidant status and DNA damage in the heart of rats co-exposed to aluminum and acrylamide. Food Funct, 6(9), 3098-108.
38. Altinoz E., Turkoz Y., Vardi N. (2015). The protective effect of N-acetylcysteine against acrylamide toxicity in liver and small and large intestine tissues. Bratisl Lek Listy, 116(4), 252-8.
39. Erdemli M. E., Dogan Z., Cigremis Y., Akgoz M., Altintoz E., Gecer M., et al. (2015). Amelioration of subchronic acrylamide toxicity in large intestine of rats by organic dried apricot intake. Turk J Biol 39(6), 872-8.
40. Tomaszewska E., Dobrowolski P., Puzio I., Prost L., Kurlak P., Sawczuk P., et al. (2014). Acrylamide-induced prenatal programming of intestine structure in guinea pig. J Physiol Pharmacol, 65(1), 107-15.
41. Sabo J. I., Djolai M., Zivojinov M., Fejsa A. L., Mocko-Kacanski M., Amidzic J. (2016). Effects of acute exposure to orally administrated acrylamide on histological structure of stomach tissue in Wistar rats. Virchows Archiv, 469S158-S.
42. El-Mehi A. E., El-Sherif N. M. (2015). Influence of acrylamide on the gastric mucosa of adult albino rats and the possible protective role of rosemary. Tissue and Cell, 47(3), 273-83.
43. Fang J., Liang C. L., Jia X. D., Li N. (2014). Immunotoxicity of acrylamide in female BALB/c mice. Biomed Environ Sci, 27(6), 401-9.

©Copyright 2018 by Osmangazi Tıp Dergisi - Available online at tip.ogu.edu.tr ©Telif Hakkı 2018 ESOGÜ Tıp Fakültesi - Makale metnine dergipark.gov.tr/otd web sayfasından ulaşılabilir.