

Tartrazinin Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi: Geleneksel Derleme

Assessment of Tartrazine from a Toxicological Perspective: Traditional Review

^{1b} Merve BAYSAL^a, ^{1b} Büşra KORKUT ÇELİKATEŞ^a, ^{1b} Merve GÜVEN^a

^aAnadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Eskişehir, Türkiye

ÖZET Gıda katkı maddelerinin kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Gıdalarda kullanılan en yaygın katkı maddeleri antioksidanlar, renklendiriciler, emülgatörler, asit-baz dengeleyiciler, jelleştirici maddeler ve koyulaştırıcılar, koruyucular ve tatlandırıcılardır. Gıdalara renk vermek, istenmeyen renkleri maskeleyerek, gıdanın rengini uzun süre korumak gibi amaçlarla gıda boya kullanılmaktadır. Gıda boya elde edilmişlerine göre; doğal ve sentetik olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. Sentetik gıda boya, genel olarak azo (N çift bağ) fonksiyonel grup ve aromatik halka içeren kimyasallardır. En yaygın kullanılan sentetik gıda boya mono ve diazo boya. Tartrazin (sinonimleri: E102, FD&C Sarı No:5, C.I. No:19140) gıdalarda, kozmetik ve farmasötik ürünlerde yaygın olarak kullanılan sentetik bir azo boya. Tartrazinin toksisitesine ait veriler tartışmalıdır. Her ne kadar düzenleyici otoritelerce kullanımı, kabul edilebilir günlük alım miktarlarında (0-10 mg/kg/gün) güvenli bulunsun da Finlandiya, Norveç, Avusturya gibi bazı ülkelerde tartrazin ve bazı diğer renklendirici maddelerin kullanımı kısıtlanmış ya da yasaklanmıştır. Bununla birlikte tartrazinin çok çeşitli hedef organlarda neden olduğu toksik etkilere ait veriler bildirilmeye devam etmektedir. Tartrazinin sistemik toksisiteyi indükleyebileceği, DNA ve hormon reseptörleri ile etkileşime girebileceği, oksidatif strese yol açabileceği belirlenmiştir. Ayrıca tartrazinin alerjik reaksiyonları tetiklemektedir. Tartrazin duyarlılığıyla bağlantılı en yaygın semptomların ürtiker ve astım olduğu bildirilmiştir. Bu derleme kapsamında tartrazin hakkında genel bilgiler paylaşılmış ve toksisitesi üzerine yapılan çalışmalar mümkün olduğunca tüm sistemler açısından örneklenilerek sunulmuştur.

ABSTRACT The use of food additives is increasing day by day. The most common additives used in food include antioxidants, colorants, emulsifiers, acidifiers, gelling agents and thickeners, preservatives, and sweeteners. Food dyes are used for purposes such as giving color to foods, masking undesirable colors, and preserving the color of food for a long time. Food colorants are classified into 2 main groups based on their sources of derivation: natural and synthetic. Synthetic food colorants typically consist of chemicals containing azo (N double bond) functional groups and aromatic rings. The most commonly used synthetic food colorants are mono and di-azo colorants. Tartrazine (synonyms: E102, FD&C Yellow No. 5, C.I. No: 19140) is a synthetic azo dye widely used in foods, cosmetics and pharmaceutical products. Data on the toxicity of tartrazine are controversial. Although regulatory authorities deem the use of tartrazine and certain other colorants acceptable within safe daily intake levels (0-10 mg/kg/day), its usage has been restricted or banned in some countries like Finland, Norway, and Austria. Furthermore, ongoing reports continue to document data concerning the toxic effects induced by tartrazine across a wide range of target organs. It has been determined that tartrazine can induce systemic toxicity, interact with DNA and hormone receptors, and lead to oxidative stress. Additionally, tartrazine triggers allergic reactions. The most common symptoms associated with tartrazine sensitivity are reported to be urticaria and asthma. In this review, general information about tartrazine has been provided, and studies on its toxicity have been exemplified from as many systems as possible.

Anahtar Kelimeler: Gıda renklendirici ajanlar; tartrazin; toksisite

Keywords: Food coloring agents; tartrazine; toxicity

Tarih öncesi çağlardan beri, özel işlevleri yerine getirmek için gıdalara kimyasallar eklenmiştir. Tuz, şeker veya kükürt dioksit gibi bazı gıda katkı maddeleri gıdaları koruma amacıyla yüzyıllardır kulla-

nılmaktadır.¹ Dünya Sağlık Örgütü'ne [World Health Organization (WHO)] göre gıda katkı maddeleri; gıdaların güvenliğini, tazelikliğini, tadını, dokusunu veya görünümünü korumak veya iyileştirmek için gıdalara

Correspondence: Merve BAYSAL

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Eskişehir, Türkiye

E-mail: mbaysal@anadolu.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 24 Apr 2024

Received in revised form: 15 Nov 2024

Accepted: 29 Dec 2024

Available online: 10 Mar 2025

2630-5569 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



eklenen maddelerdir. İşlenmiş gıdaların fabrikalardan tüketicilere ulaşma süresi boyunca güvenli ve iyi durumda kalmasını sağlamak için de gıdalara katkı maddeleri eklenmektedir.²

Gıdalara renk vermek, istenmeyen renkleri maskeleyerek, rengi homojenleştirmek, gıdanın rengini uzun süre korumak veya gıdanın rengini daha canlı hale getirmek için gıda boyaları kullanılmaktadır.³ Gıda boyalarının sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir.⁴⁻⁶

Avrupa Birliği içerisinde tüm gıda katkı maddelerinin tanımlanması amacıyla bir E kodu sistemi uygulamaya konmuştur. Bu kodlar E harfinden (Avrupa için) ve ardından gelen 3 haneli Uluslararası Numaralandırma Sistemi sayısından oluşur. E koduna sahip renklendiriciler, beklenen maruziyetlerde insan sağlığı üzerinde zararlı etkileri olmadığı kanıtlanmış maddelerdir.⁵




Tartrazin gibi sentetik renklendiriciler, birçok ülkede kullanımına izin verilen ve günlük kabul edilebilir alım miktarları belirlenmiş katkı maddeleri arasında yer almasına rağmen, bazı ülkelerde yasaklanmıştır ve toksisite potansiyelleri hala tartışılmaktadır. Özellikle tartrazinin metabolitlerinin toksik etkileri ve alerjik reaksiyonları tetikleyici rolü önemli

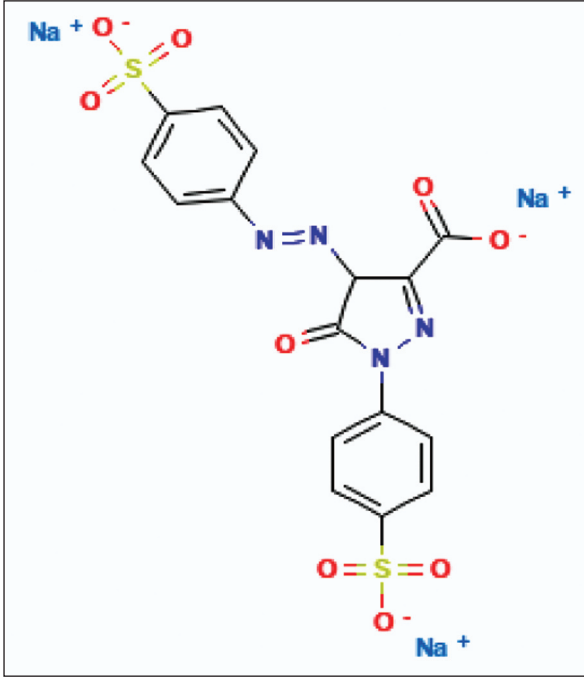
bir endişe kaynağıdır.⁷ Bu derlemenin amacı, tartrazinin potansiyel toksik etkilerini ve hedef organlarda yol açabileceği olumsuz sonuçları, mevcut bilimsel veriler ışığında değerlendirmek ve olası sağlık risklerine dair farkındalığı artırmaktır.

TARTRAZİN HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Tartrazin, yaygın kullanılan azo yapısındaki sentetik boyalardan biridir. Kömür katranı boyasından sentezlenen yapay bir boya olan tartrazin (sinonimleri: E102, FD&C Sarı No:5, C.I. No:19140), 3-karboksi-5-hidroksi-1-(p-sülfofenil)-4-(sulfofenilazo) pirazon tuzu yapısına ve $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ kimyasal formülüne sahiptir. Tartrazinin kimyasal yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir.⁸ 1884’te patenti alınan ilk sentetik pigmentlerden biridir. İlaç ve kozmetik ürünlerinin (vitamin kapsülleri, antiasitler, sabunlar, saç ürünleri vb.) yanı sıra gıda endüstrisinde birçok kullanım alanına sahiptir. Günlük tüketilen ürünler olan tatlılarda, jölelerde, meyve sularında, soslarda, reçel-lerde, hardalda, gazlı ve alkolsüz içecekler ile spor içeceklerinde sarı tonları elde etmek için kullanılmaktadır. Ayrıca, birçok gelişmekte olan ülkede saf- ran baharatının düşük maliyetli bir alternatifi olarak benimsenmiştir.^{9,10}

TABLO 1: Gıda boyalarının elde edilişlerine göre sınıflandırılması ve örneklendirilmesi

| Gıda boyaları | | | | | | | |
|---------------------|------------------|---|----------------|------------------------|-------------------|---|----------------|
| Doğal gıda boyaları | | | | Sentetik gıda boyaları | | | |
| E kodu | Boya ismi | Renk | Kimyasal yapı | E kodu | Boya ismi | Renk | Kimyasal yapı |
| E 140 | Klorofil |  | Tetrapiroloid | E 102 | Tartrazin |  | Azo |
| E 160 a | β -karoten |  | İzoprenoid | E 129 | Allura kırmızısı |  | Azo |
| E 160 b | Biksin |  | İzoprenoid | E 110 | Gün batımı sarısı |  | Azo |
| E 160 d | Likopen |  | İzoprenoid | E 155 | Kahverengi HT |  | Azo |
| E 100 | Kurkumin |  | İzoprenoid | E 151 | Parlak siyah bn |  | Azo |
| E163 | Antosiyanın |  | Benzopiren | E 124 | Ponso 4R |  | Azo |
| E120 | Karmin |  | Kinon | E 127 | Eritrosin |  | Ksanten |
| E162 | Betalain |  | N-heterosiklik | E 132 | İndigo karmin |  | İndigo |
| E 101 | Riboflavin |  | N-heterosiklik | E 133 | Parlak mavi FCF |  | Trifenil metan |



ŞEKİL 1: Tartrazinin kimyasal yapısı.

Gıda ve Tarım Örgütü [(Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)) ve WHO Ortak Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi [Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)] tarafından gıda boyalarının kimliğini, safılık kriterlerini ve toksikolojik değerlendirmesini belirleyen bir programda yürütülen ilk tartrazin risk değerlendirmesinde, kabul edilebilir günlük alım miktarı (Acceptable Daily Intake-ADI) değeri 0-7,5 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirlenmiştir.¹¹ 2009 yılında Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi tarafından yapılan yeni değerlendirmede ADI değerinin aynı kalmasına karar verilmiştir.¹² Daha sonra ise JECFA tarafından 2016 yılında güncel ADI değeri 0-10 mg/kg olarak belirlenmiştir.¹³

Ülkeler ve çalışma yöntemlerindeki farklılıklarla birlikte, genel popülasyonda günlük tartrazin alımının kişi başı 0,000671 mg'dan 14 mg'a kadar değişkenlik gösterdiği ifade edilmiştir. Tartrazin üretim verilerine göre ise kişi başına alım miktarı ortalama 0,523 mg/gün olarak belirlenmiştir.¹¹

Tartrazinin tüketim düzeyi, ADI'ya göre kontrol edilmesine rağmen gıda güvenliğini nasıl etkilediği konusunda yeterli bilgi yoktur.⁹ Bununla birlikte, Finlandiya, Norveç, Avusturya gibi bazı ülkelerde

tartrazin ve bazı diğer renklendirici maddelerin kullanımını potansiyel toksik etkileri nedeniyle kısıtlanmış ya da yasaklanmıştır.^{7,14}

TARTRAZİNİN ABSORPSİYON, DAĞILIM, METABOLİZMA VE ELİMİNASYON ÖZELLİKLERİ

Yapılan toksikokinetik çalışmalar, alınan tartrazinin sadece %2'sinin doğrudan emildiğini ve çoğunlukla kolonda bakteriler tarafından salınan elektron taşıyıcıların varlığının ve anaerobik koşulların, tartrazinin sülfanilik asit ve aminopirazolona indirgenmesine yol açtığını göstermiştir.^{11,15} Bakteri suşuna bağlı olarak, bu indirgeme bir enzimatik reaksiyon ile katalize edilebilir. Aminopirazolon daha sonra bağırsakta 4-hidrazinobenzensülfonik aside parçalanır ve sülfanilik aside indirgenir. Bu metabolitlerin emilimi tartrazinden daha iyidir ve farklı vücut sistemlerine dağılarak advers reaksiyonlara neden olabilir.^{11,16} Tartrazin ve metabolitleri çoğunlukla idrar yoluyla vücuttan atılır.¹²

TARTRAZİN TOKSİSİTESİ

Tartrazin, toksisitesi açısından tartışmalı renklendirici maddelerden biridir.¹¹ Bu gıda boyasıyla ilgili ne insanlarda ne de deneysel modellerde hiçbir tehlikeli etkinin görülmediği ve ADI düzeyinde tüketiminin güvenli olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra tartrazinin sistemik toksisiteyi indükleyebileceğini, vücut gelişimini etkileyebileceğini, histamin reseptörleri ve hücre DNA ile etkileşime girebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{15,17-23}

Birçok çalışma, azo grubuna dâhil olan boyaların aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilen nitro türevleri olduğunu, bağırsak mikroflorası tarafından metabolize edilmesi ile oluşan ürünlerin mutajenez ve karsinogenez çalışmalarının odak noktasında yer aldığını belirtmiştir.^{10,24} Tartrazinin zararlı etkileri genellikle sülfanilik asit ve aminopirazolona indirgenmesiyle ilişkilidir.²⁵ Azo boyaların metabolizma ürünlerinin başlangıçtaki maddeden daha toksik olabileceği ileri sürülmektedir.²⁶ Bu metabolitler antioksidan enzim aktivitelerinin bozulmasına yol açarak, lipid peroksidasyonunu indükleyerek ve hücre yapılarına saldıran serbest radikallerin olu-

şumuna neden olarak hayati dokularda yapısal ve biyokimyasal profili etkileyebilir.^{25,27}

TARTRAZİNİN SİTOTOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİ

Tartrazinin genotoksik potansiyeli konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Literatürde genotoksikite/karsinogenisite testleri için olumlu ve olumsuz sonuçlar gösteren çalışmalar rapor edilmiştir.²⁸ İnsan lenfositleri ile yapılan *in vitro* çalışmalarda sitotoksitenin olmadığı dozlarda genotoksik etkilerin görüldüğü bildirilmiştir.^{29,30} Öte yandan tartrazinin farklı dozlarda uygulanmasıyla deney hayvanlarında doku ve organlarda sitotoksik ve neoplastik değişiklikler gözlenmediği de bildirilmiştir.^{19,31} Ancak bazı çalışmalarda da tartrazinin oksidatif stresi indükleyebildiği ve DNA hasarı ile kromozom aberasyonları oluşumuna yol açabileceği belirtilmiştir.^{19,20}

JECFA tarafından 1964 yılında değerlendirilen araştırmalar, sıçanlara diyetin %5'ine ve farelere %1'ine varan dozlarda oral olarak uygulanan tartrazinin karsinogen potansiyele sahip olmadığını göstermiştir. Daha sonrasında 1980'li yıllarda yürütülen çalışmalar sıçanlarda ve farelerde tartrazinin karsinogen potansiyele sahip olmadığını doğrulamıştır.^{32,33} Günümüzde yapılan çalışmalar bu konuyla ilgili çelişkili raporlar sunmaktadır. Azo grubu taşıyan tartrazinin olası bir karsinogen olabileceğini savunan çalışmaların yanında herhangi bir risk oluşturmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.^{19,29,34} Tartrazinin DNA ile etkileşimi için spektroskopik titrasyon kullanılarak yapılan bir araştırmada, bu boyanın DNA'ya bağlandığı gösterilmiştir.²⁰

TARTRAZİNİN NÖROTOKSİK ETKİLERİ

Demirkol ve ark. tartrazinin aromatik aminlere indirgenip sitokrom P450 enzimatik sistemi tarafından *N*-hidroksi türevlerine oksitlendiğini bildirmişlerdir. Kan beyin bariyerini geçebilen bu türevlerin beyinde reaktif oksijen türleri (ROT) oluşturabileceği öne sürülmüştür.^{35,36} Başka bir çalışmada tartrazini anksiyete, bulanık görme ve uyku bozukluğu gibi birçok sağlık sorunuyla ilişkilendirildiği ifade edilmiştir.³⁷ Tartrazinin maruziyetinin, sıçan beynindeki glutatyon, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz düzeylerindeki azalma ile malondialdehit düzeyin-

deki artmaya neden olarak oksidatif strese yol açtığı bildirilmiştir. Benzer çalışmalarda tartrazine maruz bırakılan sıçanların beyinde tümör nekroz faktörü alfa, interlökin-1beta ve interlökin-6 seviyelerinde artış gözlenmiştir. Tartrazinin metabolitlerinin beyinde birikip uzun süreli nörotoksisiteye neden olarak nörodejenerasyona yol açacağı savunulmuştur. Tartrazinin uygulanan sıçan beyinlerinde yapılan histopatolojik araştırmalarda, serebral korteksin hücresel katmanlarında nöron kaybı, vakuolar dejenerasyon ve diğer bazı histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir.^{36,38}

30 gün boyunca farklı dozlarda uygulanan tartrazinin, sıçan ve farelerde hafıza ile öğrenme üzerinde olumsuz etkilere neden olmuştur. Bu etkilerin sebebi olarak ROT'un oluşumunun indüklenmesi, endojen antioksidan savunma enzimlerinin inhibe edilmesi ve lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşması gösterilmiştir.³⁹ Bir başka çalışmada, tartrazinin maruziyetinin sıçanlarda hiperaktiviteyi, antisosyal davranışı ve kaygıyı indüklediği görülmüştür.⁴⁰ Ayrıca Tanaka ve ark. ise farklı tartrazinin dozlarının, farelerde tüm nesiller boyunca nörodavranışsal belirteçler üzerinde birkaç antagonistik etkiye neden olduğunu tespit etmiştir.¹⁷

Yapay gıda boyalarının davranış bozuklukları ve öğrenme gücüne neden olabilecekleri ilk olarak 1976'da öne sürülmüştür. Wisconsin Üniversitesi Gıda Araştırma Enstitüsü, 6-12 yaş arası 36 çocuk ve 3-5 yaş arası 10 çocukla çift kör çapraz geçişli bir çalışma yapmıştır. Okul çağındaki grupta 4 çocuk, ebeveynler, öğretmenler veya nesnel ölçütlerle anlamlı iyileşme göstermiştir. Küçük yaşta grupta tüm anneler ve bazı babalar çocukların davranışlarında iyileşme olduğunu bildirmiştir. Eğitim Ulusal Enstitüsü tarafından desteklenen, Dr. C. Keith Connors yönetimindeki başka bir çift kör çalışma, diyet yönetiminin hiperaktiviteyi olumlu etkilediğini göstermiştir. Başlangıçta 57 çocukla yürütülen çalışmada, protokole tam uyan 15 çocuğa odaklanılmış ve 5'inin diyetle tam uyulduğunda hiperaktivitede azalma gösterdiği belirlenmiştir.⁴¹ Yapay gıda boyalarının elimine edildiği çalışmalarda, ebeveynler çocuklarının davranışlarına ilişkin önemli pozitif farklılıklar gözlemlemiştir.⁴² Tartrazinin hayvanlarda olduğu gibi çocuklarda da davranış değişikliklerine neden olup

olmadığı doğrudan aynı ölçüde değerlendirilememektedir; ancak bu konuyla ilgili çalışmalar da mevcuttur.⁴³ Gıdalarla birlikte yüksek miktarlarda tartrazin tüketilmesinin özellikle çocuklarda hiperaktivite ile ilişkilendirildiği raporlar mevcuttur.^{44,45}

TARTRAZİNİN KARDİYOTOKSİK ETKİLERİ

Literatürde tartrazinin kalpte biyokimyasal ve histolojik hasara neden olabileceğini gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde tartrazin maruziyetinin artmış vücut ve kalp ağırlıkları ile kardiyak troponin I, laktat dehidrogenaz ve kreatin kinaz-miyokard izoenzimi düzeylerine neden olabileceği belirtilmiştir.⁴⁶ Bu sonuçlara ek olarak azalmış süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinin gözlemlendiği bir araştırma da literatürde yerini almıştır.⁴⁷ Sıçanlarla yürütülen başka bir çalışmada tartrazine subkronik maruz kalmanın, tartrazinele tedavi edilen grupta kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ortalama arteriyel kan basıncında önemli bir artışa neden olduğu ifade edilmiştir. Tartrazin maruziyetiyle ayrıca bradikardi şeklinde EKG değişiklikleri, PR aralığının kısalması ve iskemik değişikliklerle ilişkili QRS kompleksinin genişlemesi gözlenmiştir.⁴⁸

TARTRAZİNİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ÜZERİNE TOKSİK ETKİLERİ

Tartrazinin sıçanlarda karaciğer fonksiyonları ile ilişkili biyokimyasal parametreler ve oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar literatürde yer almaktadır. Oral tartrazin uygulamasıyla birlikte süperoksit dismutaz, glutatyon, glutatyon peroksidaz ve katalaz düzeylerinde azalmalar ile malondialdehit, aspartat aminotransferaz, alkalin fosfat ve toplam protein düzeylerinde ise artışlar gözlenmiştir.^{15,49,50} Ayrıca karaciğer dokusunda histopatolojik değişiklikler de bildirilmiştir.^{16,49} Abd-Elhakim ve ark.nın yaptığı çalışmada tartrazinin sıçanlarda mRNA düzeylerinde ve kollajen 1-a, transforme edici büyüme faktörü beta-1 ve kaspaz-3'ün immünohistokimyasal lokalizasyonunda anlamlı artışlara neden olduğu gözlenmiştir.¹⁶

Tartrazin uygulanmasıyla sıçanlarda ileum ve kolon kesitlerinde ciddi hücresel hasar ve önemli histopatolojik değişiklikler gözlenmiştir.⁵¹ Yine bir başka çalışmada tartrazinin mide mukozasında len-

fosit ve eozinofil gibi bazı inflamatuvar hücrelerin artışı indüklediği belirtilmiştir.³⁴ Bu bulguların aksine tartrazin tedavisinin midede herhangi bir histopatolojik değişikliğe yol açmadığı da bildirilmiştir.¹⁵

Pankreatik AR42J hücreleri ile *in vitro* koşullarda gerçekleşen bir çalışmada, tartrazinin metaboliti olan sülfanilik asidin mitokondride indüklediği ROT oluşumunun sitozolde Ca²⁺ birikimine neden olduğu ve bu hücrelerdeki tripsin salgılanmasını bozduğu tespit edilmiştir.⁵²

TARTRAZİNİN NEFROTOKSİK ETKİLERİ

Yapılan bazı çalışmalarda, tartrazine maruz bırakılan sıçanlarda, böbrek fonksiyon testlerinde üre, kreatin ve böbrek proteinleri düzeyinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Yüksek üre ve kreatinin düzeyleri böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir. Böbrek histopatolojik incelemelerinde tartrazin maruziyeti ile sıçanlarda kalınlaşmış bazal membran, tübüler dilatasyon, glomerüller kılcal damarlarda tübüler dejenerasyon, interkapiller skleroz ve glomerulus atrofisi gözlenmiştir.^{15,25,54,55} Erdemli ve ark.nın yaptığı çalışmada 21 gün boyunca tartrazin uygulamasıyla sıçan böbrek dokularında malondialdehit, süperoksit dismutaz, katalaz düzeylerinde anlamlı artmalar, glutatyon düzeyinde ise anlamlı azalmalar belirlenmiştir.⁵³ Golli ve ark.nın çalışmasında ise malondialdehit artışı ile sonuçlanan lipid peroksidasyonunun membran akışkanlığının azalmasına ve membran bütünlüğünün ve fonksiyonunun bozulmasına yol açarak böbrekte ciddi patolojik değişikliklere neden olabileceği ifade edilmiştir.⁵⁴

TARTRAZİNİN REPROTOKSİK ETKİLERİ

Çeşitli çalışmalar, tartrazinin erkek üreme sistemi üzerinde, özellikle de sperm parametrelerinde olumsuz etkileri (üreme performansı, sperm konsantrasyonu, sperm canlılığı ve motilitesinde azalma) olduğunu göstermiştir. Bu etkilere serum testosteron konsantrasyonundaki azalma da eşlik etmiştir.⁵⁵⁻⁵⁷ Tartrazinin özellikle folikülogenez, ovulasyon, üreme davranışlarından sorumlu hormonlar üzerindeki çoklu etkileri çalışmalarda rapor edilmiştir.^{21,58} Yapılan bir çalışmada, dişi sıçanlarda tartrazin maruziyeti tiroid ve üreme hormonları (luteinize edici hormon, folikül uyarıcı hormon, östrojen, progesteron) ile do-

kulardaki mineral içeriğini etkilemiş; serbest radikal üretiminin artmasıyla oksidatif strese yol açmıştır.⁵⁹ Tartrazinin ayrıca meme kanseri hücre hattındaki östrojen reseptörü α 'ya bağlanabildiğini gösteren *in vitro* bir çalışmada ksenoöstrojen olarak sınıflandırıldığı belirtilmiştir.⁶⁰

TARTRAZİNİN GELİŞİM ÜZERİNE TOKSİK ETKİLERİ

Hashem ve ark. sıçan yavrularında, gebelikte 10 gün boyunca 0,45 ve 4,5 mg/kg tartrazin uygulamasının sırasıyla %10 ve %10,5 oranında fetal mortaliteyi indüklediğini belirtmişlerdir. Bunun yanı sıra morfolojik ve iç organ malformasyonları ve fetal rezorpsiyon rapor edilmiştir.⁶¹ Literatürde yer alan başka bir *in vivo* çalışmada gebelik boyunca tartrazin uygulanmasıyla yavru sıçanlarda fetal rezorpsiyon ve iç organ malformasyonlarına ek olarak kontrol grubuna kıyasla artmış hemorajik ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, dejenerasyonu ve vakuolizasyonu gözlenmiştir. İnterlökin-6, interlökin-1 beta, tümör nekroz faktörü alfa ve geçici reseptör potansiyeli melastatin alt ailesi üyesi-2 genlerinin mRNA düzeylerinde cinsiyete özgü değişiklikler de kaydedilmiştir.⁶² Fare yavrularında nörodavranışsal değişiklikler ve oksidatif stres odaklı sonuçların değerlendirildiği başka bir çalışmada perinatal tartrazin maruziyeti ile beyin, medulla oblongata ve beyincikteki histolojik değişiklikler ve nöronal hasarla kanıtlanan doku hasarı ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu maruziyetin yavrularda farklı beyin bölgelerinde lipid peroksidasyonunu tetiklediği, hücrel antioksidanları azalttığı, hemoglobin, eritrosit, lökosit ve trombosit sayısını artırdığı ifade edilmiştir.⁶³

TARTRAZİN VE ALERJİ

Çeşitli alerjik rahatsızlıkları olan 122 kişiye 50 mg tartrazinin oral uygulanması, genel halsizlik, çarpıntı, bulanık görme, burun akıntısı, boğulma hissi, kaşıntı ve ürtiker gibi çok sayıda reaksiyona neden olmuştur.⁶⁴ Azo boyalarına karşı gıda intoleransının toplumun %0 ile %0,12'si arasında değiştiği tahmin edilmektedir.⁶⁵ Hassas bireyler bu boyaya farklı şekillerde tepki vermektedir. Kozmetik sanayisinde de kullanıldığı için cilt yoluyla da bir miktar emilim meydana gelmektedir.⁴³

Tartrazin duyarlılığıyla bağlantılı en yaygın semptomların ürtiker ve astım olduğu ifade edilmek-

tedir. Ancak herhangi bir gıda veya kimyasalda olduğu gibi semptomların da kişiye özgü olduğu belirtilmektedir.⁶⁶ Tartrazin kaynaklı ürtikerin ilk tanımı, 1959'da Lockey tarafından yapılmıştır. Lockey, renklendirici madde olarak tartrazinin kullanıldığı ilaçlarla tedavi gören 3 hastada döküntü görüldüğünü bildirmiştir.⁶⁷ O zamandan beri, tartrazin alımını takiben advers reaksiyonlara ilişkin birçok klinik vaka rapor edilmiştir.¹⁰ Tartrazin, özellikle aspirin intoleransı olan hastalarda ürtiker ve astım ataklarını tetiklemekten sorumlu tutulmuştur.⁶⁸ Aspirin intoleransı olan kişilerin %6-50'sinde tartrazin intoleransı da olduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Özellikle de çocukların %4'ünü etkileyebileceği ifade edilmiştir.⁷⁰

Sıklıkla aspirin intoleransının altında yatan mekanizma olarak anılan siklooksijenaz inhibisyonu, tartrazin intoleransını açıklamak için de öne sürülmüştür.^{71,72} Bu durumun aksini gösteren bir çalışma, tartrazinin hem aspirine duyarlı astım hem de prostaglandin üretimi üzerindeki etkisini aydınlatmak amacıyla çeşitli *in vitro* değerlendirmeler sunmuştur. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların aksine tartrazinin, koyun seminal veziküllerinde, kobay akciğer mikrozomlarında ve insan trombositlerinde siklooksijenaz aktivitesini inhibe etmediği rapor edilmiştir. Aspirin ve tartrazin arasındaki çapraz duyarlılığın prostaglandin inhibisyonundan kaynaklanmadığı öne sürülmüştür.⁷³

Başka bir çalışmada tartrazin içeren psikotrop ilaçlarla tedavi edilen 2210 hastanın 83'ünde tartrazin alerjisi görülmüştür. İlaçlar kesildikten sonra alerji semptomlarının 24-48 saat içinde azaldığı, bu 83 kişiden hiçbirinin aynı ilacın tartrazin içermeyen markalarına tepki vermediği ve %15,7'sinin aspirine de duyarlı olduğu belirtilmiştir.⁷⁴ Ayrıca aspirin duyarlılığı ile tartrazin duyarlılığı arasında yüksek bir korelasyon bulunduğu, bu durumun tersinin son derece nadir olduğunu kaydedilmiştir.⁷⁵ Tartrazinin, bazofillerden histamin salınımını artırıp aspirine benzer alerjik semptomları da tetikleyebildiği öne sürülmüştür.²³

SONUÇ

Sentetik renklendirici maddelerin başta gıda endüstrisi olmak üzere çeşitli alanlarda kullanımı yaygındır. Bununla birlikte potansiyel toksik etkileri üzerine

çalışmalar görece sınırlı ve tartışmalıdır. Tartrazin ise bu gıda boyalarından biridir. Öte yandan E koduna sahip ve ADI değerine uygun maruziyetlerde kullanımının güvenli olduğu bildirilen tartrazinin kullanımının yasaklandığı ülkeler de bulunmaktadır. Özellikle metabolitlerinin toksik etkilerden sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır. Tartrazinin indüklediği alerji tablosu toksik etkileri arasında dikkat çekicidir. Bunun dışında bahsedildiği üzere pek çok sistemi hedef alan toksik etkileri üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Tartrazin ve diğer gıda boyalarının güvenli kullanımları adına toksik etkileri ile toksik etki mekanizmalarını aydınlatacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca kullanımları konusunda bilinçli olunması gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,

gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Merve Baysal; **Tasarım:** Merve Baysal; **Denetleme/Danışmanlık:** Merve Baysal; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Merve Baysal, Büşra Korkut Çelikates, Merve Güven; **Analiz ve/veya Yorum:** Merve Baysal, Büşra Korkut Çelikates; **Kaynak Taraması:** Merve Baysal, Büşra Korkut Çelikates, Merve Güven; **Makalenin Yazımı:** Merve Baysal, Büşra Korkut Çelikates, Merve Güven; **Eleştirel İnceleme:** Merve Baysal, Büşra Korkut Çelikates; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Merve Baysal.

KAYNAKLAR

1. Dey S, Nagababu BH. Applications of food color and bio-preservatives in the food and its effect on the human health. *Food Chem Adv.* 2022;1:100019. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2022.100019>
2. World Health Organization [Internet]. *Food Additives.* ©2024 WHO [Cited: March 28, 2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/food-additives>
3. Durazzo A, Carochio M, Heleno S, Barros L, Souto EB, Santini A, et al. Food Dyes and Health: Literature Quantitative Research Analysis. *Measurement: Food.* 2022;7:100050. <https://doi.org/10.1016/j.meafoo.2022.100050>
4. Ribeiro JS. Food Additives: Natural Food Dyes. *Ann Nutr Food Sci.* 2019;3(1):1040. <https://www.remedypublications.com/open-access/food-additives-natural-food-dyes-346.pdf>
5. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015;73(3):914-22. PMID: 26404013.
6. Mortensen A. Carotenoids and other pigments as natural colorants. *Pure and Applied Chemistry.* 2006;78(8):1477-91. doi:10.1351/pac200678081477
7. Ramesh M, Muthuraman A. Flavoring and coloring agents: Health risks and potential problems. In: Grumezescu AM, Holban AM, eds. *Natural and artificial flavoring agents and food dyes. Handbook of food bioengineering.* Volume 7. London: Academic Press; 2018. p.1-28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811518-3.00001-6>
8. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 164825, Tartrazine; [Cited: April 18, 2024]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tartrazine>
9. Floriano JM, da Rosa E, do Amaral QDF, Zuravski L, Chaves PEE, Machado MM, et al. Is tartrazine really safe? In silico and ex vivo toxicological studies in human leukocytes: a question of dose. *Toxicol Res (Camb).* 2018;7(6):1128-34. PMID: 30510682; PMCID: PMC6220720.
10. Dos Santos JR, de Sousa Soares L, Soares BM, de Gomes Farias M, de Oliveira VA, de Sousa NAB, et al. Cytotoxic and mutagenic effects of the food additive tartrazine on eukaryotic cells. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022;23(1):95. PMID: 36564854; PMCID: PMC9789615.
11. Elkhim MO, Héraud F, Bemrah N, Gauchard F, Lorino T, Lambré C, et al. New considerations regarding the risk assessment on tartrazine an update toxicological assessment, intolerance reactions and maximum theoretical daily intake in France. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2007;47(3):308-16. PMID: 17218045.
12. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Scientific Opinion on the re-evaluation Tartrazine (E 102). *EFSA Journal.* 2009;7(11):1331. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.1331>
13. Food and Agriculture Organization of the United Nations [Internet]. 82nd Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) meeting-Food additives. Summary and conclusions. June 7-16, 2016. Available from: <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/9de77bec-243f-4622-af9a-d3c4283a7947/content>
14. Ye X, Du Y, Lu D, Wang C. Fabrication of β -cyclodextrin-coated poly (diallyldimethylammonium chloride)-functionalized graphene composite film modified glassy carbon-rotating disk electrode and its application for simultaneous electrochemical determination colorants of sunset yellow and tartrazine. *Anal Chim Acta.* 2013;779:22-34. PMID: 23663668.
15. Amin KA, Abdel Hameid H 2nd, Abd Elsttar AH. Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(10):2994-9. PMID: 20678534.

16. Abd-Elhakim YM, Moustafa GG, Hashem MM, Ali HA, Abo-El-Sooud K, El-Metwally AE. Influence of the long-term exposure to tartrazine and chlorophyll on the fibrogenic signalling pathway in liver and kidney of rats: the expression patterns of collagen 1- α , TGF β -1, fibronectin, and caspase-3 genes. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(12):12368-78. PMID: 30847814.
17. Tanaka T. Reproductive and neurobehavioural toxicity study of tartrazine administered to mice in the diet. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(2):179-87. PMID: 16087284.
18. Diacu E, Ene CP. Simultaneous determination of tartrazine and sunset yellow in soft drinks by liquid chromatography. *Revista de Chimie*. 2009;60(8):745-9. <https://bch.ro/pdf/RC/DIACU%20ELEN%208.pdf>
19. Poul M, Jarry G, Elhkim MO, Poul JM. Lack of genotoxic effect of food dyes amaranth, sunset yellow and tartrazine and their metabolites in the gut micronucleus assay in mice. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(2):443-8. PMID: 19095036.
20. Mpountoukas P, Pantazaki A, Kostareli E, Christodoulou P, Kareli D, Poliliou S, et al. Cytogenetic evaluation and DNA interaction studies of the food colorants amaranth, erythrosine and tartrazine. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(10):2934-44. PMID: 20667460.
21. Axon A, May FE, Gaughan LE, Williams FM, Blain PG, Wright MC. Tartrazine and sunset yellow are xenoestrogens in a new screening assay to identify modulators of human oestrogen receptor transcriptional activity. *Toxicology*. 2012;298(1-3):40-51. PMID: 22562034.
22. Kashanian S, Zeidali SH. DNA binding studies of tartrazine food additive. *DNA Cell Biol*. 2011;30(7):499-505. PMID: 21476933.
23. Matsuo H, Yokooji T, Morita H, Ooi M, Urata K, Ishii K, et al. Aspirin augments IgE-mediated histamine release from human peripheral basophils via *Yk* kinase activation. *Allergol Int*. 2013;62(4):503-11. PMID: 24153330.
24. Freitas AS. Tartrazina: uma revisão das propriedades e análises de quantificação [Tartrazine: a review of properties and quantification analyzes]. *Acta Tecnológica*. 2012;7(2):65-72. https://www.researchgate.net/publication/285586208_Tartrazina_uma_revisao_das_propriedades_e_analises_de_quantificacao
25. Himri I, Bellahcen S, Souna F, Belmakki F, Aziz M, Bnouham M, et al. A 90-day oral toxicity study of tartrazine, a synthetic food dye, in wistar rats. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3(3):159-69. https://www.researchgate.net/publication/258340204_A_90_DAY_ORAL_TOXICITY_STUDY_OF_TARTRAZINE_A_SYNTHETIC_FOOD_DYE_IN_WISTAR_RATS
26. Joseph PD, Allen-Vercoe E. Reductive metabolism of azo dyes and drugs: Toxicological implications. *Food Chem Toxicol*. 2023;178:113932. PMID: 37451600.
27. Tawfek NS, Amin HM, Abdalla AA, Fargali SHM. Adverse effects of some food additives in adult male albino rats. *Current Science International*. 2015;4(4):525-37. <https://www.curreweb.com/csi/csi/2015/525-537.pdf>
28. Atlı Şekeroğlu Z, Güneş B, Konaş Yedier S, Şekeroğlu V, Aydın B. Effects of tartrazine on proliferation and genetic damage in human lymphocytes. *Toxicol Mech Methods*. 2017;27(5):370-5. PMID: 28264634.
29. Soares BM, Araújo TM, Ramos JA, Pinto LC, Khayat BM, De Oliveira Bahia M, et al. Effects on DNA repair in human lymphocytes exposed to the food dye tartrazine yellow. *Anticancer Res*. 2015;35(3):1465-74. PMID: 25750299.
30. Haveric A, Inajetovic D, Veresi A, Hadzic M, Haveric S. In vitro analysis of tartrazine genotoxicity and cytotoxicity. *Genetics & Applications*. 2017;1(1):37-43. doi: <https://doi.org/10.31383/ga.vol1iss1pp37-43>
31. Khayyat L, Essawy A, Sorour J, Soffar A. Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo. *PeerJ*. 2017;5:e3041. PMID: 28243541; PMCID: PMC5326541.
32. Maekawa A, Matsuoka C, Onodera H, Tanigawa H, Furuta K, Kanno J, et al. Lack of carcinogenicity of tartrazine (FD & C Yellow No. 5) in the F344 rat. *Food Chem Toxicol*. 1987;25(12):891-6. PMID: 3692395.
33. Borzelleca JF, Hallagan JB. A chronic toxicity/carcinogenicity study of FD & C Yellow No. 5 (tartrazine) in mice. *Food Chem Toxicol*. 1988;26(3):189-94. PMID: 3366419.
34. Moutinho IL, Bertges LC, Assis RV. Prolonged use of the food dye tartrazine (FD&C yellow no 5) and its effects on the gastric mucosa of Wistar rats. *Braz J Biol*. 2007;67(1):141-5. PMID: 17505761.
35. Demirkol O, Zhang X, Ercal N. Oxidative effects of Tartrazine (CAS No. 1934-21-0) and New Coccin (CAS No. 2611-82-7) azo dyes on CHO cells. *J. Verbr. Lebensm*. 2012;7:229-36. doi: 10.1007/s00003-012-0782-z
36. Mahmoud ES, Abd Elwahab AH, Yousuf AF. The alleviative effect of thymoquinone on cerebellar injury induced by food azo dye in rats. *Al-Azhar Medical Journal*. 2018;47(2):403-22. doi: 10.12816/0052264
37. Essawy AE, Mohamed AI, Ali RG, Ali AM, Abdou HM. Analysis of melatonin-modulating effects against tartrazine-induced neurotoxicity in male rats: biochemical, pathological and immunohistochemical markers. *Neurochem Res*. 2023;48(1):131-41. PMID: 36018437; PMCID: PMC9823072.
38. El-Sakhawy MA, Mohamed DW, Ahmed YH. Histological and immunohistochemical evaluation of the effect of tartrazine on the cerebellum, submandibular glands, and kidneys of adult male albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(10):9574-84. PMID: 30726541.
39. Gao Y, Li C, Shen J, Yin H, An X, Jin H. Effect of food azo dye tartrazine on learning and memory functions in mice and rats, and the possible mechanisms involved. *J Food Sci*. 2011;76(6):T125-9. PMID: 22417523.
40. Kamel MM, El-Iethy HS. The potential health hazard of tartrazine and levels of hyperactivity, anxiety-like symptoms, depression and anti-social behaviour in rats. *J. Am. Sci*. 2011;7(6):1211-8. https://www.researchgate.net/publication/267244651_The_Potential_Health_Hazard_of_Tartrazine_and_Levels_of_Hyperactivity_Anxiety-Like_Symptoms_Depression_and_Anti-social_behaviour_in_Rats
41. Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs*. 1975;75(5):797-803. PMID: 1039267.
42. Levy F, Dumbrell S, Hobbes G, Ryan M, Wilton N, Woodhill JM. Hyperkinesis and diet: a double-blind crossover trial with a tartrazine challenge. *Med J Aust*. 1978;1(2):61-4. PMID: 349320.
43. Sharma KA, Choudhary PB. Tartrazine synthesis, applications and issues: A case study. *Journal of Critical Reviews*. 2020;7(3):2437-41.
44. Schab DW, Trinh NH. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr*. 2004;25(6):423-34. PMID: 15613992.
45. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9598):1560-7. Erratum in: *Lancet*. 2007;370(9598):1542. PMID: 17825405.
46. Oyewole OI, Oladele JO. Assessment of cardiac and renal functions in Wistar albino rats administered carmoisine and tartrazine. *Advances in Biochemistry*. 2016;4(3):21-5. doi: 10.11648/j.ab.20160403.11
47. Megahed R, Barghash S, Hasan R. Sub-chronic toxic effects of tartrazine on the heart and brain of adult male albino rats and the protective effect of vitamin E. *Journal of Recent Advances in Medicine*. 2022;3(1):19-30. doi: 10.21608/jram.2021.69371.1116
48. Abd El-Hakam FE, Farrag IM. Tartrazine: Potential hepatorenal and cardiovascular toxicity and the possible protective effect of vitamin E in Wistar rats. *Journal of Recent Advances in Medicine*. 2022;3(2):96-107. doi: 10.21608/jram.2021.94833.1137
49. El Rabey HA, Al-Seeni MN, Al-Sieni AI, Al-Hamed AM, Zamzami MA, Almutairi FM. Honey attenuates the toxic effects of the low dose of tartrazine in male rats. *J Food Biochem*. 2019;43(4):e12780. PMID: 31353602.
50. El-Desoky GE, Abdel-Ghaffar A, Al-Othman ZA, Habila MA, Al-Sheikh YA, Ghneim HK, et al. Curcumin protects against tartrazine-mediated oxidative stress and hepatotoxicity in male rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(3):635-45. PMID: 28239801.

51. Altinoz E, Erdemli ME, Gul M, Erdemli Z, Gul S, Turkoz Y. Prevention of toxic effects of orally administered tartrazine by crocin in Wistar rats. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2021;103(2):184-98. <https://doi.org/10.1080/02772248.2021.1942472>
52. Ameer FZ, Mehedi N, Kheroua O, Saidi D, Salido GM, Gonzalez A. Sulfanilic acid increases intracellular free-calcium concentration, induces reactive oxygen species production and impairs trypsin secretion in pancreatic AR42J cells. *Food Chem Toxicol*. 2018;120:71-80. PMID: 29986830.
53. Erdemli Z, Altinoz E, Erdemli ME, Gul M, Bag HG, Gul S. Ameliorative effects of crocin on tartrazine dye-induced pancreatic adverse effects: a biochemical and histological study. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(2):2209-18. PMID: 32870427.
54. El Golli N, Bini-Dhouib I, Jrad A, Boudalil I, Nasri B, Belhadjmidia N, et al. Toxicity induced after subchronic administration of the synthetic food dye tartrazine in adult rats, role of oxidative stress. *Recent Adv Biol Med*. 2016;2:20-8. https://www.researchgate.net/publication/300099716_Toxicity_Induced_after_Subchronic_Administration_of_the_Synthetic_Food_Dye_Tartrazine_in_Adult_Rats_Role_of_Oxidative_Stress
55. Mehedi N, Ainad-Tabet S, Mokrane N, Addou S, Zaoui C, Kheroua O, et al. Reproductive toxicology of tartrazine (FD and C yellow no. 5) in swiss albino mice. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2009;4(4):130-5. <https://thescpub.com/pdf/10.3844/ajptsp.2009.130.135>
56. Wopara I, Modo EU, Mobisson SK, Olusegun GA, Umoren EB, Orji BO, et al. Synthetic Food dyes cause testicular damage via up-regulation of pro-inflammatory cytokines and down-regulation of FSH-R and TESK-1 gene expression. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(3):341-8. PMID: 33565293; PMCID: PMC8312291.
57. Mindang ELN, Awounfack CF, Ndinteh DT, Krause RWM, Njamen D. Effects of tartrazine on some sexual maturation parameters in immature female wistar rats. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):10410. PMID: 36012044; PMCID: PMC9408620.
58. Nasri A, Pohjanvirta R. In vitro estrogenic, cytotoxic, and genotoxic profiles of the xenoestrogens 8-prenylnaringenin, genistein and tartrazine. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(22):27988-97. PMID: 33527240; PMCID: PMC8164609.
59. Shakoor S, Ismail A, Zia-Ur-Rahman, Sabran MR, Bekhit AEDA, Roohinejad S. Impact of tartrazine and curcumin on mineral status, and thyroid and reproductive hormones disruption in vivo. *Int Food Res J*. 2022;29(1):186-99. <https://doi.org/10.47836/ifrj.29.1.20>
60. Datta P, Lundin-Schiller S. Estrogenicity of the synthetic food colorants tartrazine, erythrosin B, and sudan I in an estrogenresponsive human breast cancer cell line. *Journal of the Tennessee Academy of Science*. 2008;83:45-51. <https://www.tennacadofsci.org/journal/articles/vol83/JTAS83-3-4-45.pdf>
61. Hashem MM, Abd-Elhakim YM, Abo-El-Sooud K, Eleiwa MME. Embryotoxic and teratogenic effects of tartrazine in rats. *Toxicol Res*. 2019;35(1):75-81. PMID: 30766659; PMCID: PMC6354951.
62. Öztürk O, Dikici Y, Gür Ö, Ocak M, Doğanyüğit Z, Okan A, et al. Evaluation of the effect of tartrazine on the offspring rats in an in vivo experimental model. *Food Sci Nutr*. 2024;12(11):9162-74. PMID: 39619970; PMCID: PMC11606855.
63. Albasher G, Maashi N, Alfarraj S, Almeer R, Albrahim T, Alotibi F, et al. Perinatal Exposure to Tartrazine Triggers Oxidative Stress and Neurobehavioral Alterations in Mice Offspring. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(1):53. PMID: 31936188; PMCID: PMC7023231.
64. Neuman I, Elian R, Nahum H, Shaked P, Creter D. The danger of "yellow dyes" (tartrazine) to allergic subjects. *Clin Allergy*. 1978;8(1):65-8. PMID: 627044.
65. Young E, Patel S, Stoneham M, Rona R, Wilkinson JD. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Physicians Lond*. 1987;21(4):241-7. PMID: 3681784; PMCID: PMC5379364.
66. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Suspected tartrazine-induced acute urticaria/angioedema is only rarely reproducible by oral challenge. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(12):1725-9. PMID: 14656361.
67. LOCKEY SD. Allergic reactions due to F D and C Yellow No. 5, tartrazine, an aniline dye used as a coloring and identifying agent in various steroids. *Ann Allergy*. 1959;17:719-21. PMID: 14417794.
68. Arden KD, Ram FS. Tartrazine exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(4):CD000460. PMID: 11687081; PMCID: PMC6483719.
69. Weber RW, Hoffman M, Raine DA Jr, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64(1):32-7. PMID: 447949.
70. Barnes PJ. Drug-induced Asthma. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, eds. *Asthma: Basic mechanisms and clinical management*. 3rd ed. London:Academic Press; 1998. p.487-506.
71. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):975-83. PMID: 5646829.
72. Ceserani R, Colombo M, Robuschi M, Bianco S. Tartrazine and prostaglandin-system. *Prostaglandins Med*. 1978;1(6):499-505. PMID: 733981.
73. Gerber JG, Payne NA, Oelz O, Nies AS, Oates JA. Tartrazine and the prostaglandin system. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63(4):289-94. PMID: 429706.
74. Bhatia MS. Allergy to tartrazine in psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(7):473-6. PMID: 10937604.
75. Desmond RE, Trautlein JJ. Tartrazine (FD & C yellow #5) anaphylaxis: a case report. *Ann Allergy*. 1981;46(2):81-2. PMID: 7469134.