

# Akrilamid ve Sağlık

## Acrylamide and Health

Halil Daşgın<sup>1</sup>, Emine Yıldız<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Akrilamid karbonhidratlardan zengin besinlerin yüksek sıcaklıkta işlem görmeleri ile oluşmaktadır. Akrilamidin, temel olarak yüksek sıcaklıkta asparajin aminoasidi ve bazı indirgen karbonhidratların maillard reaksiyonuna girmesi sonucu oluşmaktadır. Genel olarak kızartmalarda ve özellikle patates kızartmasında, cips gibi besinlerde bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre diyetle alınan akrilamid miktarının gelişmiş ülkelerde 0.3-0.8 µg/kg/gün olarak tahmin edilmektedir. Akrilamid hem hayvan, hem de insanlar için nörotoksiktir. Epidemiyolojik çalışmalarda ise insanlarda kanser riski ile diyetle alınan akrilamid arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Akrilamidin vücuda alındıktan sonra oluşan metabolik süreç ve biyokimyasal göstergelerinin açıklanması akrilamid sağlık ilişkisinin de daha kolay anlaşılmasını sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Akrilamid, sağlık

### ABSTRACT

Acrylamide is predominantly formed in carbohydrate rich foods prepared at high temperatures. Acrylamide is generated from the Maillard reaction between the amino acid, asparagine and some types of reducing carbohydrates. Acrylamide is most commonly found in fried foods such as french fries and chips. With respect to data from the World Health Organization (WHO), it has been estimated that the average acrylamid exposure is approximately 0.3-0.8 µg/kg/day in developed countries. Acrylamide is neurotoxic to both humans and animals. Epidemiological studies have revealed that there is no relation between the risk of human cancer and acrylamide in foods. Clarifying of metabolic process after consuming acrylamide and biochemical markers of acrylamide will enable to elucidate the relation between acrylamide and health.

**Keywords:** Acrylamide, health

### GİRİŞ

Akrilamid karbonhidrat içeriği zengin besinlerin 120°C'nin üzerindeki sıcaklıkta işlem görmesi sonucu oluşan bir moleküldür. Nisan 2002 yılında Stockholm Üniversitesindeki bir grup araştırmacı tarafından yüksek ısı işlem gören besinlerde oluşan akrilamidin toksik ve olası kansere neden olan bir kimyasal olduğu bildirilmiştir. Yüksek ısıda uzun süre işlem gören cips, kahve ve tahıl bazlı ürünler yüksek miktarda akrilamid içermektedir (1). Bununla birlikte Uluslararası Kanser Araştırma

Enstitüsü 2A Grubu (insanlar için muhtemel kanserojen madde) olarak sınıflandırmıştır (2-4). Bireylerin akrilamide maruziyetleri ise yüksek sıcaklıkta işlem görmüş besinler dışında, sigara ve endüstriyel uygulamalar olduğu bildirilmiştir (5,6). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre diyetle alınan akrilamid miktarının gelişmiş ülkelerde 0.3-0.8 µg/kg/gün olarak tahmin edilmektedir (4). Bu derleme yazı akrilamid ve sağlık ilişkisini irdelemek amacıyla hazırlanmıştır.

#### İletişim/Correspondence:

Araş. Gör. Halil Daşgın

Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Mühendislik Binası 1. Kat, 71450 Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: halil.dasgin@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 23.01.2014

Kabul tarihi/Accepted: 23.12.2014

## Akdeniz Besinlerde Akrilamidin Oluşum Mekanizması

Besinlerde akrilamidin oluşumu ile ilgili olası birçok reaksiyon öne sürülmektedir. Lipid, karbonhidrat veya serbest aminoasitlerin degradasyonu sonucu oluşması ayrıca akroleyn bileşiğinin de akrilamid oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Mailard reaksiyonu, akrilamid oluşumunda en çok bilinen kimyasal reaksiyondur (1,3,7). Ekmek, kurabiye, kek, et, patlamış mısır, bira ve çikolata gibi bazı besinlerin lezzetinden kısmen akrilamid sorumludur (8). Asparajın aminoasidinin dekarboksilasyonu ve deaminasyonu ile dehidroalaninin transformasyonu akrilamid oluşum mekanizmalarına örnek olarak gösterilebilir (7).

Araştırmalara göre besinin içerisindeki serbest asparajın miktarı ile üründe oluşan akrilamid içeriği arasında doğrusal bir ilişki vardır. Isıl işlem görmüş patates ürünlerinde yüksek oranda akrilamidin bulunması patatesteki bulunan aminoasitlerin yaklaşık %50'sinin serbest formda olması ve bunun da yarısının asparajinin oluşturmasından ileri geldiği bildirilmektedir (3). Dolayısıyla patates cipsi ve kızartmalarında diğer besinlere göre çok daha yüksek miktarda akrilamid saptanmış olması bu besinlerdeki asparajın miktarının yüksek olması ile ilişkilendirilmektedir (3,4).

### Besinlerdeki Akrilamid Miktarları

Besinlerde bulunan akrilamid içerikleri ile ilgili olan araştırmalar yeterli düzeyde olmasa da

araştırma sonuçlarına göre yüksek ısıda uzun süre ısıl işleme tabii tutulmuş kızartılmış, fırında pişirilmiş besinlerin ve özellikle patates cipsleri, kahve ve tahıl bazlı ürünlerin yüksek miktarda akrilamid içeriği saptanmıştır. Ancak kaynatma yöntemi ile hazırlanan besinlerde akrilamid rastlanmamıştır (1,3,4,6,8-11).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) 2002'de bazı besinlerin akrilamid içeriklerini gösteren bir rapor yayınlamıştır (Tablo 1). Bu rapora göre, ortalama en yüksek akrilamid içeriğinin patates cipslerinde bulunduğu belirlenmiştir. Patates cipslerinin 170-2287 µg/kg, patates kızartmalarının <50-3500 µg/kg, bisküvi, kraker ve tostların <30-3200 µg/kg, kahvaltılık tahılların ise <30-1346 µg/kg akrilamid içerdikleri bildirilmiştir (4).

Ülkemizde TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi tarafından yapılan bir çalışmada 311 besinin akrilamid içeriği değerlendirilmiş, patates cipsinin 834 µg/kg, kemal paşa tatlısının 512 µg/kg, mısır cipsinin 425 µg/kg, Türk kahvesininin 266 µg/kg, krakerlerin ise 247 µg/kg ortalama akrilamid içerdikleri bildirilmiştir (Şekil 1) (12).

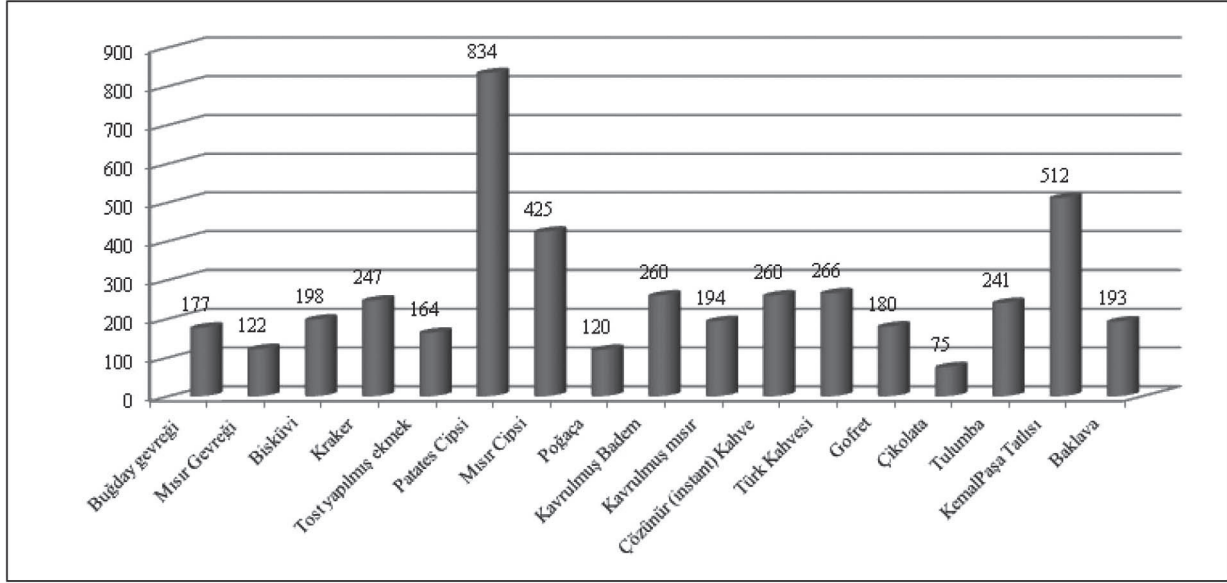
Dünya Sağlık Örgütü İçme Suyu Kalitesi rehberine göre tolere edilebilir 1 litre sudaki akrilamid miktarı 0.5 µg'dır. Avrupa Birliğinde ise bu rakam 0.1 µg/L olarak belirlenmiştir (3,13,14).

### Akrilamidin Sağlık Üzerindeki Olası Etkileri

Akrilamid plazma proteinlerinden özellikle hemoglobine (Hb) bağlanabildiğinden dolayı

**Tablo 1.** Bazı besinlerin akrilamid içerikleri (4)

Besin	Akrilamid düzeyi (µg/kg)		
	Ortalama	Ortanca	En az-En fazla
Patates cipsi	1312	1343	170-2287
Patates kızartması	537	330	< 50-3500
Hamur ürünleri	36	36	< 30-42
Fırınlanmış ürünler	112	< 50	< 50- 450
Bisküvi, kraker, tost	423	142	< 30-3200
Kahvaltılık tahıllar	298	150	< 30-1346
Mısır cipsi	218	167	34-416
Balık ve deniz ürünleri	35	35	30-39
Kümes hayvanları	52	52	39-64
Çözünür (instant) malt içecekleri	50	50	<50- 70
Çikolata tozu	75	75	< 50-100
Kahve tozu	200	200	170-230
Bira	<30	<30	<30



Şekil 1. Bazı Türk yiyeceklerinde bulunan akrilamid içerikleri (µg/kg) (12).

Hb-bağlı akrilamid maruziyetin belirlenmesinde önemli bir biyokimyasal gösterge olarak değerlendirilmektedir. Akrilamidin sitokrom P450 2E1 (CYP2E1)'de oksidatif biyotransformasyona uğraması ile oluşan glisidamidin de hemoglobine bağlanma yeteneği yüksek olduğu için bunun incelenmesinde yarar olduğu düşünülmektedir (3,4).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre akrilamid potansiyel kanserojen olarak değerlendirilmektedir (1-4,8,9,15). Potansiyel kanserojen etkisinin yanında genotoksik, nörotoksik etkileri görülmüş ve periferik nöropatiye neden olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (4,6,15,16). Nörotoksik etkisi hem hayvan hem de insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8,17,18). İnsanlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da meslek hayatında akrilamide olan maruziyetin nörotoksositeye neden olabileceği görülmüştür (19,20). Hayvan deneylerinde hormona duyarlı dokular, sinir sistemi ve özellikle erkek hayvanların üreme sisteminde tümör oluşumu bildirilmiştir (1,5,6).

**Nörotoksosite:** Yapılan çalışmalarda akrilamidin hem hayvan hem de insanlar için nörotoksik olduğu bildirilmiştir (21-24). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) danışma kurulu periferik nöropati için LOAEL ve NOAEL değerlerini belirlemiştir.

Buna göre etki gözlenen en düşük düzey (Lowest Observed Advers Effect Level, LOAEL) 2 mg/kg/gün, herhangi bir yan etki gözlenmeyen en yüksek düzey (No Observed Advers Effect Level, NOAEL) 0.5 mg/kg/gün'dür (4,5).

Sonuç olarak, kemirgen (subkronik ve oral doz alımı), primat (oral ve subkutan) ve insanlarda mesleki maruziyet çalışması akrilamid nöropatisi için NOAEL düzeyi olan 0.5 mg/kg/gün'ü desteklemektedir. Bireylerin besinlerle aldığı tahmini akrilamid günlük miktarı 0.001 mg/kg/gün olduğu düşünüldüğünde maruz kalma ile NOAEL düzeyi arasında 500 katlık bir oran vardır (4).

Akrilamidin neden olduğu nörotoksitenin potansiyel mekanizması değerlendirildiğinde sinaptik disfonksiyon öne sürülmektedir. Bu model ise akrilamidin sinir iletiminde nörotransmitter salımlarını inhibe ederek membran füzyon süreçlerini bozduğu öngörülmektedir (5,17). Ayrıca, akrilamid intoksikasyonu serebellar Purkinje hücre hasarı ve sinir hücrelerinin terminal bölge hasarı ile ilişkilidir. Bu nöropatolojik lezyonlar ve onların disfonksiyonel sonuçlarının muhtemel olarak nörotoksositeye neden olduğu düşünülmektedir. Bu olası modeller oldukça sınırlı olup akrilamidin bu potansiyel etkileri

için moleküler düzeyde oldukça fazla çalışmaya gereksinme duyulmaktadır (5).

Akrilamidin tek oral doz uygulaması ile insan ve hayvanların sinir sisteminde ve erkek sıçanların üreme organları üzerinde toksik etkileri olduğu bilinmektedir. Bu tek oral doz uygulaması günlük yiyeceklerle alınan akrilamid miktarının (1-10 µg/kg/gün) 4-5 katına ya da çok daha fazlasına eş değerdir (4).

**Akrilamid ve Kanseri:** Laboratuvar çalışmalarında akrilamidin kanserejenik etkileri olduğu gösterilmiş, malign ve benign tümör sıklıklarının arttığı bildirilmiştir (4,25). Birbirinden bağımsız iki farklı çalışmada içme suyuna vücut ağırlığı başına 0.01 ile 3 mg/gün arasında değişen dozlarda eklenen akrilamid maruziyeti, akrilamid kanser ilişkisini doğrudan niteliktedir (26,27).

Diğer taraftan monomer ve polimer üretiminde akrilamide maruz kalan 8000'in üzerinde işçiyi kapsayan epidemiyolojik kohort bir çalışmada, akrilamide maruz kalma ile kanser ve kanserden kaynaklanan ölümler arasında ilişki saptanmamıştır. Ağır akrilamid maruziyetinin pankreas kanser riskini 2 kat artırdığı görülmüştür (28).

İsveçli 43404 kadının yer aldığı ve en kapsamlı epidemiyolojik çalışmalardan biri olarak gösterilen bir çalışmada meme kanser riski ile diyetle alınan akrilamid arasında istatistiksel açıdan herhangi bir ilişki bulunmamıştır (29).

Yapılan bir çalışmada (15) meme kanseri 374 kadın ile postmenopozal 374 kadının hemoglobine katılan akrilamid ve akrilamidin genotoksik metaboliti olan glisidamid düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hem kontrol hem de vaka grubunda benzer düzeylerde bulunmuştur. Sigara içimi, hipertansiyon, alkol alımı gibi diğer parametrelerin etkisi düzenlendikten sonra bu çalışma sonucuna göre hemoglobine katılan akrilamid düzeyleri ile östrojen reseptörü pozitif meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yüksek Hb-akrilamidi olan bireylerin östrojen reseptörü pozitif meme kanseri olma riski 2.7 kat daha fazla bulunmuştur.

Akrilamid bakterilerde gen mutasyonuna neden olmazken epoksit metaboliti olan glisidamid metabolik aktivasyon yokluğunda gen mutasyonuna neden olmaktadır. Memeli hücrelerinde ise belirsizlik göstermektedir. Memeli hücrelerinde metabolik aktivasyon yokluğunda akrilamid, kromozomal anomalilere, kardeş kromatid değişimlerine, poliplodiye, çok kromozomluluğa ve mitotik bozukluklara neden olabilmektedir. Akrilamid sıçan karaciğer hücrelerinde doğal yapıya uygun olmayan DNA sentezine neden olmamaktadır. Glisidamidin sıçan karaciğer hücreleri üzerinde şüpheli sonuçları olsa da insan memeli hücrelerinde doğal yapıya uygun olmayan DNA sentezine neden olmaktadır. Ayrıca akrilamid gen ve kromozom düzeyindeki potansiyel değişikliklerle kemirgenlerde üreme hücresi mutajenidir (4).

Yapılan bir diğer çalışmada, akrilamidin CYP2E1 metabolizmasında glisidamide dönüşümünün genotoksik etkisi araştırılmak istenmiştir. Bu amaçla CYP2E1 metabolizması inaktif erkek fare ile diğer erkek farelere birbirini izleyen günlerde 0, 12.5, 25 ve 50 mg/kg akrilamid enjekte edilip belirli zamanlarda akrilamid maruziyeti olmayan dişi farelerle çiftleştirilmiştir. Gebeliğin son zamanlarında dişi fareler öldürülüp uterin içerikleri analiz edildiğinde CYP2E1 metabolizması inaktif fare ile çiftleşmesi sonucu oluşan uterus dışında, doza bağlı artan dominant öldürücü mutasyonlar saptanmıştır. Bulunan sonuçlara göre CYP2E1 ile glisidamide dönüşümünün hem vücut hücreleri hem de üreme hücrelerinde genetik hasarlara neden olduğu görülmüştür (9).

Birçok epidemiyolojik ya da vaka-kontrol çalışmalarının verileri akrilamid- kanser ilişkisini anlamlı göstermemektedir (30-32). Epidemiyolojik çalışmalar tümör insidansını saptamada yetersiz kalmaktadır (33). Bu nedenle, birçok çalışmada pozitif sonucun olmaması akrilamid ile kanser arasında negatif bir ilişki varmış gibi değerlendirilmemelidir (4,25).

**Akrilamid ve Fertilite:** Erkek sıçanlarda 15 mg/kg/gün veya 5 günden daha fazla, farelerde ise 4 hafta süresince günde 12 mg/kg'a kadar akrilamide maruz kalma sonucu fertilitede

bozulmalar gözlenmiştir. Bozulmuş fertilité, sperm sayısı ve spermlerin hareket yeteneği üzerindeki etkisi ile ilişkilendirilebilir (4). Akrilamidin spermatojenezisin mayoz bölünme sonrasında kromozomal anomalilere neden olduğu belirlenmiştir (17,34).

Yapılan bir başka araştırmada ise oral gavaj yöntemi ile 0, 5, 10, 30, 45 ve 60 mg/kg/gün akrilamid verilen sıçanlarda akrilamid dozuyla ters orantılı olarak azalan sperm sayısı ve serum testosteron düzeyleri bildirilmiştir. Ayrıca apoptozis ile ilişkili gen ekspresyonunda artış kaydedilmiştir (35).

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Akrilamid hakkında şimdye kadar yapılan araştırmalar temel bilgi niteliğinde olup, bu konu ile ilgili oldukça yoğun çalışmalara gereksinme vardır. Uygulanan analitik yöntemlerin ve referans materyallerin hazırlanmasının laboratuvarlar arasında uyumlu ve onaylı olması gerekmektedir. Akrilamidin sıçanlarda karsinojenik olduğu ve *in vivo* verilerde de genotoksisite, karsinojenisiteye katkıda bulunabileceği gösterilmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar insanlarda risk maruziyetini belirlemede belirleyici bir etmen olmayabilir. Asıl sorgulanan konu ise deney hayvanlarının ve insanların, karsinojenlere farklı hassasiyette olabilecekleri ve farklı metabolik yanıt verebilecekleridir. Elde edilen bilimsel veriler ışığında, deney hayvanlarında gözlenen akrilamidin potansiyel karsinojenik etkisinin insanlarda daha düşük olduğu söylenememektedir. Hiçbir epidemiyolojik çalışma akrilamid-kanser ilişkisi ile ilgili bir veri sunmamıştır. Zaten genel olarak epidemiyolojik çalışmaların olası riski saptayacak bir gücü yoktur. Bu nedenle de kimyasal ögelerin sağlık üzerindeki etkilerini belirlemede epidemiyolojik çalışmalara dayandırılmasının doğru olmadığı düşünölmektedir. Hayvan çalışmalarında verilen dozlar insanların maruziyeti ile uyumlu değildir. Örnek olarak, sıçanlarda 25 mg/kg olarak verilen dozun beşte birini insanların alabilmesi için 75 kg cips tüketmesi gerekmektedir. Deney hayvanlarının maruz kaldığı dozlar oldukça yüksek olup bu durum farklı enzim sistemlerin, farklı metabolik

yollarının aktif hale gelmesine neden olarak daha toksik hale gelebileceği düşünölmektedir.

Akrilamid ve sağlık ilişkisinin daha net anlaşılabilmesi için çalışmalar hız kazanmalıdır. Bu alandaki çalışmalarda akrilamidin emilimi, dağılımı, sindirimi ve metabolizması, diyetle alınan akrilamid miktarı, daha çok besinin akrilamid içeriğinin belirlenmesi, farklı yaş grupları için olası riskler, glisidamidin karsinojenite ve toksisite etkisi daha detaylı irdelenmelidir.

Anne adayı olan kadınlar, hamileler ve laktasyon dönemindeki anneler akrilamid içeriği yüksek besinleri mümkün olduğunca az tüketmelidirler. Besinlerdeki akrilamid içeriğini azaltabilmek için besinler uzun süre yüksek sıcaklıklarda işlem görmemeli, özellikle kızartmalarda kahverengi renk oluşmadan önceki altın sarısı renk oluşumu ile işlem sonlandırılmalıdır.

*Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

## KAYNAKLAR

1. Doğan İ, Meral R. Gıdalarda Akrilamid ve Önemi Gıda Teknolojisi Derneği, Türkiye 9. Gıda Kongresi. 24-26 Mayıs, 2006. Erişim: <http://www.gidadernegi.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF7A2395174CFB32E19B0E7BBD288055C7> Erişim tarihi: 12 Aralık 2012.
2. Tran NL, Barraç LM, Murphy MM, Bi X. Dietary acrylamide exposure and hemoglobin adducts- National Health and Nutrition Examination Survey (2003-2004). *Food Chem Toxicol* 2010;48:3098-3108.
3. Batı Akdeniz Tarımsal Araştırma Enstitüsü, Derim Dergisi, Gıdalarda Akrilamid Oluşum Mekanizması ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. Erişim: <http://www.batem.gov.tr/yayinlar/derim/2005/41-48.pdf> Erişim tarihi: 23 Kasım 2012.
4. Joint FAO/WHO Consultation on the Health Implications of Acrylamide in Food, Final Report of a joint FAO/WHO consultation, Geneva, 25-27 June 2002.
5. LoPachin R. The changing view of acrylamide neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2004;25:617- 630.
6. Food Standards Agency, Food Standards Agency Study of Acrylamide in Food Background Information & Research Findings Press Briefing 17.05.02. May 17, 2012. Available at: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/acrylamideback.pdf> Accessed December 5, 2012.
7. Lingnert H, Grivas S, Jagerstad M, Skog K, Törnqvist M, Aman P. Acrylamide in food: mechanisms of formation and influencing factors during heating of foods. *Scand J Nutr* 2002;46(4):159- 172.
8. Yıldız O, Şahin H, Kara M, Aliyazıcıoğlu R, Tarhan Ö, Kolaylı S. Maillard reaksiyonları ve reaksiyon

- ürünlerinin gıdalardaki önemi. *Akademik Gıda* 2010;8(6):44-51.
9. Besaratinia A, Pfeifer G. A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity. *Carcinogenesis* 2007;28(3):519-528.
  10. Konings EJM, Baars AJ, Klaveren JD, Spanjer MC, Rensen PM, Hiemstra M, et al. Acrylamide exposure from foods of the Dutch population and an assessment of the consequent risks. *Food Chem Toxicol* 2003;41:1569- 1579.
  11. Boon P, Mul A, Voet H, Donkersgoed G, Brette M, Klaveren J. Calculations of dietary exposure to acrylamide. *Mutat Res* 2005;580:143- 155.
  12. Ölmez H, Tuncay F, Özcan N, Demirel S. A survey of acrylamide levels in foods from the Turkish market. *J Food Compos Anal* 2008;21:564- 568.
  13. World Health Organization, Frequently Asked Questions- acrylamide in food, Acrylamide in water. Available at: [http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/acrylamide\\_faqs/en/index3.html](http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/acrylamide_faqs/en/index3.html) Accessed January 12, 2013.
  14. Abramsson-Zetterberg L. The dose-response relationship at very low doses of acrylamide is linear in the flow cytometer-based mouse micronucleus assay. *Mutat Res* 2003;535:215-222.
  15. Olesen P, Olsen A, Frandsen H, Frederiksen K, Overvad K, Tjønneland A. Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health Study. *Int J Cancer* 2008;122:2094-2010.
  16. Friedman M, Tyl R, Marr M, Myers C, Gerling F, Ross W. Effects of lactational administration of acrylamide on rat dams and offspring. *Reprod Toxicol* 1999;13:511-520.
  17. Lü Z, Zou H, Park S, Park D, Shi L, Oh S, et. al. The effects of acrylamide on brain creatin kinase: Inhibition kinetics and computational docking simulation. *Int J Biol Macromol* 2009;44:128- 132.
  18. Chen JY, Yang C, Wang Y, Lee J, Cheng C, Chou C. Acrylamid-induced mitochondria collapse and apoptosis in human astrocytoma cells. *Food Chem Toxicol* 2013;51:446-452.
  19. Myers JE, Ian M. Acrylamide neuropathy in a South African factory: An epidemiologic investigation. *Am J Ind Med* 1991;19:487-493.
  20. Calleman CJ, Wu Y, He F, Tian G, Bergmark E, Zhang S, et al. Relationships between biomarkers of exposure and neurological effects in a group of workers exposed to acrylamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;126(2):361-371.
  21. Mulloy KB. Two case reports of neurological disease in coal mine preparation plant workers. *Am J Ind Med* 1996;30:56-61.
  22. Prasad SN. Evidence of acrylamide induced oxidative stress and neurotoxicity in *Drosophila melanogaster* – Its amelioration with spice active enrichment: Relevance to neuropathy. *Neurotoxicology* 2012;33:1254-1264.
  23. Edwards PM, Parker VH. A simple, sensitive, and objective method for early assessment of acrylamide neuropathy in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977;40(3): 589-591.
  24. Yu S, Son F, Yu J, Zhao X, Yu L, Li G, et. al. Acrylamide alters cytoskeletal protein level in rat sciatic nerves. *Neurochem Res* 2006;31:1197-1204.
  25. Rice J. The carcinogenicity of acrylamide. *Mutat Res* 2005;580:3-20.
  26. Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell RA, Wolf CH, Friedman MA, et al. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;85(2):154-168.
  27. Friedman MA, Dulak LH, and Stedham MA. A Lifetime Oncogenicity Study in Rats with Acrylamide. *Toxicol Sci* 1995;27:95-105.
  28. Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: 1994 follow up. *Occup Environ Med* 1999;56(3):181-190.
  29. Mucci L, Sandin S, Magnusson S, Weiderpass E. Acrylamide intake and breast cancer risk in Swedish women. *JAMA* 2005;293(11):1322-1327.
  30. Sobel W, Bond GG, Parsons TW, Brenner FE. Acrylamide cohort mortality study. *Br J Ind Med* 1986;43(11):785-788.
  31. Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K. Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;88(1):84-89.
  32. Mucci LA, Lindblad P, Steineck G, Adami HO. Dietary acrylamide and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 2004;109:774-776.
  33. Ruden C. Acrylamide and cancer risk- expert risk assessments and the public debate. *Food Chem Toxicol* 2004;42:335-349.
  34. Holland N, Ahlborn T, Turteltaub K, Markee C, Moore II D, Wyrobek A, et. al. Acrylamide causes preimplantation abnormalities in embryos and induces chromatin-adducts in male germ cells of mice. *Reprod Toxicol* 1999;13(3):167-178.
  35. Yang HJ, Lee SH, Jin Y, Choi JH, Han DU, Chae C, et al. Toxicological effects of acrylamide on rat testicular gene expression profile. *Reprod Toxicol* 2005;19(4):527-534.