



Besin Ögesi Kaynaklarının Güvenilirliğinin ve Bu Kaynaklardan Alınan Besin Ögelerinin Biyoyararlılığının Değerlendirilmesine İlişkin Bilimsel Kılavuz¹

Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar Komisyonu

ÖZET

Genel popülasyona veya belirli popülasyon gruplarına yönelik gıdalarda besin ögesi kaynağı olarak kullanılmak istenen yeni maddelerin güvenilirlik ve biyoyararlılık açısından değerlendirilmesine ilişkin başvurular hakkında, Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar (GBBYG) Komisyonu tarafından bir bilimsel kılavuz hazırlanması talep edilmiştir.

Kılavuz hazırlanırken, konuyla ilgili olarak Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA)'nin Gıda Katkı Maddeleri ve Gıdalara Eklenen Besin Ögesi Kaynakları (ANS) Paneli tarafından hazırlanarak yayımlanmış olan kılavuz temel alınmıştır.

Kılavuzda, besin ögesi kaynaklarının güvenilirliğinin ve bu kaynaklardan alınan besin ögelerinin biyoyararlılığının değerlendirilmesi için gerekli olan bilimsel veriler tanımlanmıştır.

Kimyasal maddelerin vitamin ve mineral kaynağı olarak gıdalarda kullanımı aşağıdaki Türk Gıda Kodeksi (TGK) mevzuatı kapsamında düzenlenmiştir:

- TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Ögelerin Eklenmesi Hakkında Yönetmelik (zenginleştirilmiş gıdalar için)

- TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliği [bebek formülleri ve devam formülleri, bebek ve küçük çocuk ek gıdaları (işlenmiş tahıl bazlı ek gıdalar ve tahıl bazlı olmayan ek gıdalar) ve vücut ağırlığı kontrolü için diyetin yerini alan gıdalar için]

- TGK Takviye Edici Gıdalar Tebliği (takviye edici gıdalar için)

Besin ögesi kaynaklarının takviye edici gıdalarda kullanımına ilişkin olarak Takviye Edici Gıda Komisyonu tarafından değerlendirilmek üzere yapılan başvurular, bu kılavuzun kapsamı dışındadır (takviye edici gıdalarda kullanılan vitaminler, mineraller ve bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan maddeler ile ilgili değerlendirmeler, Takviye Edici Gıdaların İthalatı, Üretimi, İşlenmesi ve Piyasaya Arzına İlişkin Yönetmelik gereğince, Takviye Edici Gıda Komisyonunun görev kapsamına girmektedir).

Yukarıda bahsedilen TGK mevzuatında listelenen vitaminler ve mineraller, bu kılavuzda '**besin ögesi**' olarak anılmaktadır. Diğer taraftan, TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliğinin ekindeki listede yer alan diğer maddeler de (amino asitler, karnitin, taurin, nükleotidler, kolin ve inositol) '**besin ögesi**' teriminin kapsamına girmektedir.

¹ Bu kılavuz taslağı, Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar Komisyonunun 05/04/2019 ve 23/12/2019 tarihli toplantılarında yapılan değerlendirmeler ile Komisyon Üyeleri tarafından 18-20/02/2020 tarihli e-postalar vasıtasıyla iletilen görüş ve değerlendirmeler doğrultusunda tamamlanarak kabul edilmiştir.



35 'Besin ögesi kaynağı' terimi gıdaya eklenmek istenen asıl maddeyi tanımlamaktadır.
36 Örneğin; 'folat' besin ögesi iken 'kalsiyum-L-metilfolat' bir folat kaynağıdır.

37 Gıdalara besin ögesi kaynağı olarak eklenebilecek kimyasal maddelerin hem güvenilir
38 olması hem de biyoyararlılığının (insan vücudu tarafından kullanılabilirliğinin) bulunması
39 gerekmektedir. Bu nedenle, yeni bir besin ögesi kaynağı yukarıda bahsedilen mevzuata dâhil
40 edilmeden önce güvenilirlik ve biyoyararlılık açısından bilimsel olarak değerlendirilmelidir.

41 Besin ögesinin kendisinin besinsel ve fizyolojik fonksiyonları veya güvenilirliği ile ilgili
42 değerlendirmeler bu kılavuz kapsamında değildir. Ayrıca, bu kılavuzda kullanılan
43 'biyoyararlılık' terimi, 'karşılaştırmalı biyoyararlılığı' ifade etmektedir. Bir başka deyişle,
44 kullanımı önerilen yeni besin ögesi kaynağının biyoyararlılığı, hâlihazırda ilgili mevzuatta
45 kullanımına izin verilen besin ögesi kaynaklarının biyoyararlılığı ile karşılaştırılarak
46 değerlendirilmektedir. Dolayısıyla, bu kılavuzda geçen 'biyoyararlılık' terimi, iki farklı
47 kaynaktan salınan besin ögesinin biyoyararlılığındaki farklılık ile sınırlıdır.

48 Kullanımı önerilen yeni bir besin ögesi kaynağı ile ilgili olarak GBBYG Komisyonunun
49 bilimsel görüşüne ihtiyaç duyulması durumunda, başvuru sahiplerince bir başvuru dosyasının
50 hazırlanması gerekmektedir. Bu kılavuz kapsamında, gıdalarda kullanılması önerilen yeni bir
51 besin ögesi kaynağının güvenilir olduğunu ve bu kaynaktan gelen besin ögesinin vücut
52 tarafından kullanılabilir olduğunu kanıtlamaya yönelik iyi yapılandırılmış bir başvurunun
53 hazırlanması için genel bir format belirlenmiştir. Başvuru sahiplerine yardımcı olmak amacıyla,
54 sunulacak bilgilerin düzenlenmesi için oluşturulan bu formata bağlı kalınması, başvuru içindeki
55 bilgilere ve bilimsel verilere kolay erişilmesini, böylece bilimsel görüşün etkili ve tutarlı bir
56 şekilde oluşturulmasını sağlayacak ve değerlendirme sürecinin uzamasını engelleyecektir.

57 Besin ögesi kaynağının güvenilirliğinin değerlendirilmesi için tüm başvurularda yer
58 alması gereken veriler, kaynağın tanımlanması, üretim süreci (muhtemel kalıntılar veya
59 bulaşanlar dâhil), teknik spesifikasyonlar, önerilen kullanımlar ve kullanım düzeyleri, kaynağın
60 beklenen alım miktarı ve buna karşılık gelen besin ögesi alım miktarı ile ilgilidir. Ayrıca
61 Türkiye dışındaki mevcut izinler ve değerlendirmelere ilişkin bilgiler de sunulmalıdır.

62 Gıdalarda kullanılması önerilen besin ögesi kaynağının güvenilirliği değerlendirilirken,
63 öncelikle önerilen kaynağın insanların mide-bağırsak kanalında bileşenlerine ayrışıp
64 ayrışmadığı ve ne ölçüde ayrıştığı (biyoerişilebilirlik) değerlendirilir. Bu kılavuzda, hem besin
65 ögesi kaynağının insanın mide-bağırsak kanalında bileşenlerine ayrıştığını ortaya koymak için
66 gerekli olan deneysel verilerin türü hakkında hem de beklenen ayrışma derecesine göre gerekli
67 olan toksikolojik veriler hakkında bilgiler yer almaktadır.

68 Gerekli toksikolojik veriler için, kinetik, genotoksisite, tekrarlanan doz toksisitesi,
69 üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisitenin temel alanlarını entegre eden, yeni gıda katkı
70 maddelerinin ve yeni gıda bileşenlerinin değerlendirilmesi sırasında da uygulanan aşamalı
71 yaklaşım takip edilmelidir. On altı haftalıktan küçük bebeklere yönelik olarak kullanılması
72 amaçlanan besin ögesi kaynakları için gerekli olan toksisite testleri, EFSA'nın Bilimsel



73 Komitesinin bu yaş grubuna yönelik gıdalarda bulunan maddelerin risk değerlendirmesi ile
74 ilgili en güncel tavsiyelerine uygun olmalıdır.

75 Genel olarak, mide-bağırsak kanalında büyük ölçüde ve kolayca diyetle alınan ve/veya
76 insan vücudunda bulunan bileşenlere ayrışan veya hâlihazırda değerlendirilmiş olan (örneğin,
77 gıda katkı maddesi olarak) besin ögesi kaynakları için, değerlendirmenin temelini mevcut
78 veriler oluşturur. Aşama 1 toksisite testleri, mide-bağırsak kanalından değişikliğe uğramadan
79 emilen besin ögesi kaynakları için ve/veya kaynak hakkında hiçbir veri mevcut değilse
80 gereklidir. Besin ögesi kaynakları için ilave test gereklilikleri, ayrışmanın ardından ortaya çıkan
81 besin ögesi olmayan bileşenler dikkate alınarak belirlenmelidir. Değişikliğe uğramadan emilen
82 besin ögesi kaynakları için daha ileri düzeyde test gereklilikleri, Aşama 1 testlerinin sonuçlarına
83 göre belirlenir. Besin ögesi kaynağının, emiliminin ardından bağırsak duvarında veya
84 karaciğerde ön-sistemik metabolizmadan geçtiği kanıtlanabilirse, besin ögesine ilişkin Aşama
85 1 testlerinin genellikle yeterli olması beklenir. Besin ögesi kaynağının, değişmeden emildiği,
86 bağırsak duvarında tamamen metabolize olmadığı veya ön-sistemik metabolizmadan
87 geçmediği durumlarda, Aşama 2 testlerine geçilmesi öngörülmektedir.

88 Kullanımı önerilen yeni kaynaktan gelen besin ögesinin vücut tarafından kullanılabilir
89 olup olmadığının doğrudan belirlenmesi her zaman mümkün değildir. Bu nedenle, söz konusu
90 kaynaktan alınan besin ögesinin biyoyararlılığının değerlendirilmesinde kullanılacak verilerin
91 elde edilebileceği bazı testlerin yapılması önerilmektedir. Bu testlerden elde edilen veriler,
92 önerilen yeni besin ögesi kaynağı ile aynı besin ögesi için gıdalarda kullanımına daha önce izin
93 verilmiş olan bir veya daha fazla kaynağın karşılaştırılmasına olanak sağlamalıdır. Önerilen
94 yeni besin ögesi kaynağı ile daha önceden izin verilmiş iki veya daha fazla kaynağın
95 ayrışmasının benzer olması koşuluyla, önerilen yeni kaynaktan alınan besin ögesinin,
96 karşılaştırılan kaynaklardan gelen besin ögesi gibi 'vücut tarafından kullanılabilir' olduğu kabul
97 edilebilir. Bu durumda, biyoyararlılık için ileri testlere gerek yoktur. Yeni önerilen kaynağın
98 ayrışması ile referans kaynaklardan birinin ayrışmasının karşılaştırılabilir olmaması durumunda
99 ise, ilave testler yapılması gerekir. Bu testler, daha kompleks ayrışma testini (örneğin, insan
100 sindirim sistemi simülasyonu), *in vitro* çalışmaları (örneğin, Caco-2 hücre modelleri) ve *in vivo*
101 çalışmaları içerebilir. Testlerin seçimi durum bazında yapılır.

102 GKGM - Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı, 2020

103

104 ANAHTAR KELİMELER

105 Besin ögesi kaynakları, besin öğeleri, vitaminler, mineraller, güvenilirlik, biyoyararlılık,
106 başvuru, kılavuz.



107	İÇİNDEKİLER	
108	ÖZET	1
109	İÇİNDEKİLER	4
110	KONUNUN GEÇMİŞİ	6
111	GÖREV TANIMI	7
112	GİRİŞ	8
113	1. Amaç	8
114	2. Kapsam	8
115	GENEL PRENSİPLER	9
116	1. Genel Hususlar	9
117	2. Yeni Gıda Tanımına Giren Besin Ögesi Kaynakları	12
118	3. Kullanımı Önerilen Besin Ögesi Kaynağının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi	13
119	3.1. Güvenilirlik değerlendirmesinin sonucu.....	14
120	3.2. Kaçınılmaz genotoksik ve karsinojenik kalıntılar.....	15
121	4. Kullanımı Önerilen Besin Ögesi Kaynağından Alınan Besin Ögesinin	
122	Biyoyararlılığının Değerlendirilmesi	15
123	5. Besin Ögesi Kaynağına Maruz Kalmanın Değerlendirilmesi ve Ortaya Çıkan Besin	
124	Ögesi Alımı	16
125	BAŞVURUNUN DÜZENLENMESİ VE İÇERİĞİ	17
126	1. Bölüm 1: İdari Bilgiler	18
127	1.1. İçindekiler Listesi.....	18
128	1.2. Başvuru Sahibi	18
129	1.3. Başvurunun Niteliği	18
130	1.4. Gizli Veriler	18
131	1.5. Tanımlama Formu.....	19
132	2. Bölüm 2: Teknik ve Bilimsel Veriler	19
133	2.1. Teknik Veriler	19
134	2.1.1. Maddenin tanımlanması.....	21
135	2.1.2. Önerilen spesifikasyonlar.....	21
136	2.1.3. Üretim süreci.....	22
137	2.1.4. Gıdadaki analiz yöntemleri	23
138	2.1.5. Besin ögesi kaynağının eklendiği gıdadaki değişimi.....	24
139	2.2. Türkiye Dışındaki, Ulusal ve Uluslararası Mevzuatta Durum.....	24



140	2.3. Önerilen Kullanımlar ve Maruz Kalmanın Değerlendirilmesi	25
141	2.3.1. Hedef popülasyon	25
142	2.3.2. Önerilen kullanımlar ve kullanım düzeyleri	25
143	2.3.3. Besin ögesi kaynağının beklenen alım miktarı ve buna karşılık gelen besin ögesi	
144	alım miktarı.....	26
145	2.3.4. Besin ögesine gıdalar vasıtasıyla maruz kalınmasına ilişkin geçmiş bilgisi.....	27
146	2.4. Toksikolojik Veriler.....	28
147	2.4.1. Toksikite testleri için aşamalı yaklaşım	29
148	2.4.2. İlave çalışmalar	32
149	2.5. Biyoyararlılığa İlişkin Veriler.....	32
150	2.5.1. Test yöntemleri ve modelleri	34
151	3. Bölüm 3: Sonuç Değerlendirme	36
152	4. Bölüm 4: Başvurunun Ekleri	37
153	4.1. Kısaltmalar.....	37
154	4.2. Tanımlar.....	37
155	4.3. Kaynaklar.....	37
156	4.4. Kaynakların Kopyaları/Çıktıları	37
157	KAYNAKLAR.....	38
158	KISALTMALAR.....	44
159	TANIMLAR.....	47
160	EKLER.....	50
161	EK-1: Tanımlama Formu.....	50
162	EK-2: Maddenin Tanımlanmasına İlişkin Bilgiler	51
163	EK-3: Besin Ögesi Kaynakları İçin Önerilen Spesifikasyonlara Yönelik Örnek Format	
164	56	
165	EK-4: Besin Ögesine Maruz Kalma Tahminlerinin Hesaplanmasına İlişkin Örnek ...	58
166	EK-5: Toksikite Testleri Hakkında Bilgilendirme	60
167	EK-6: Verilerin Kabul Edilebilirliğine Yönelik Minimum Ölçütler ve Biyoyararlılığın	
168	Değerlendirildiği Çalışmalardan Elde Edilen Sonuçların Yorumlanması	65
169		



170

KONUNUN GEÇMİŞİ

171 Kimyasal maddelerin vitamin ve mineral kaynağı olarak gıdalarda kullanımını aşağıdaki
172 Türk Gıda Kodeksi (TGK) mevzuatı kapsamında düzenlenmiştir:

173 - TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Öğelerin Eklenmesi Hakkında
174 Yönetmelik² (zenginleştirilmiş gıdalar için)

175 - TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için
176 Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliği³ [bebek formülleri ve devam formülleri, bebek ve
177 küçük çocuk ek gıdaları (işlenmiş tahıl bazlı ek gıdalar ve tahıl bazlı olmayan ek gıdalar) ve
178 vücut ağırlığı kontrolü için diyetin yerini alan gıdalar için]

179 - TGK Takviye Edici Gıdalar Tebliği (takviye edici gıdalar için)

180 Takviye edici gıdalarda kullanılan besin ögesi kaynaklarına ilişkin değerlendirmeler,
181 Takviye Edici Gıdaların İthalatı, Üretimi, İşlenmesi ve Piyasaya Arzına İlişkin Yönetmelik
182 gereğince, Takviye Edici Gıda Komisyonunun⁴ görev kapsamına girmektedir.

183 Yukarıda bahsedilen TGK mevzuatında listelenen vitaminler ve mineraller, bu
184 kılavuzda '**besin ögesi**' olarak anılmaktadır. Diğer taraftan, TGK Bebek ve Küçük Çocuklara
185 Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliğinin
186 ekindeki listede yer alan diğer maddeler de (amino asitler, karnitin, taurin, nükleotidler, kolin
187 ve inositol) '**besin ögesi**' teriminin kapsamına girmektedir.

188 Gıdalara besin ögesi kaynağı olarak eklenebilecek kimyasal maddelerin hem güvenilir
189 olması hem de biyoyararlılığının bulunması⁵ gerekmektedir. Biyoyararlılık, 'insan vücudu
190 tarafından kullanılabilir' olma durumu şeklinde ifade edilen bir özelliktir. Yeni bir besin ögesi
191 kaynağı yukarıda bahsedilen mevzuata dâhil edilmeden önce güvenilirlik ve biyoyararlılık
192 açısından bilimsel olarak değerlendirilmiş olmalıdır.

193 TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Öğelerin Eklenmesi Hakkında
194 Yönetmeliğin 5 inci maddesine göre, sadece Yönetmeliğin EK-1'inde listelenen vitaminler
195 ve/veya mineraller, EK-2'sinde listelenen formlarda gıdalara eklenebilmektedir. Bu eklerde

² 07/03/2017 tarihli ve 30000 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmıştır. TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Öğelerin Eklenmesi Hakkında Yönetmeliğin güncel haline aşağıdaki bağlantıdan ulaşılabilir:

<http://mevzuat.basbakanlik.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.23387&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=vitamin>

³ 02/07/2019 tarihli ve 30819 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmıştır. TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliğinin güncel haline aşağıdaki bağlantıdan ulaşılabilir:

<http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.32636&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=bebek%20ve%20k%C3%BC%C3%A7%C3%BCk%20%C3%A7ocuk>

⁴ Takviye Edici Gıda Komisyonu, "Takviye Edici Gıdaların İthalatı, Üretimi, İşlenmesi ve Piyasaya Arzına İlişkin Yönetmelik" kapsamında oluşturulan Komisyondur.

⁵ 'Biyoyararlılığının bulunması' ifadesi, TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliğinde 'biyolojik olarak yararlanılabilir olması' şeklinde; TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Öğelerin Eklenmesi Hakkında Yönetmelikte ise 'biyolojik olarak kullanılabilirliği' şeklinde kullanılmıştır.



196 değişiklik yapılması talep edildiğinde, ihtiyaç duyulması halinde Bilimsel Komisyonun⁶
197 görüşüne başvurulabileceği hükme bağlanmıştır. Yönetmeliğe göre, Bilimsel Komisyon
198 tarafından yapılacak bilimsel değerlendirmeler için başvuru dosyası hazırlanırken, Gıda ve
199 Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından yayımlanan ilgili kılavuzların dikkate alınması
200 gerekmektedir.

201 TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için
202 Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliğinin 9 uncu maddesi gereğince, sadece Yönetmeliğin
203 EK-1 'inde yer alan vitaminler, mineraller, amino asitler, karnitin, taurin, nükleotidler, kolin ve
204 inositol, aynı ekte belirtilen kaynaklar vasıtasıyla gıdalara eklenebilmektedir. Yönetmeliğe
205 göre, bilimsel gelişmeler dikkate alınarak Ek-1 'e yeni maddeler eklenebilmektedir. Ek-1 'e yeni
206 bir besin ögesi kaynağı eklenmesi için bilimsel değerlendirmeye ihtiyaç duyulması halinde,
207 ilgili Bilimsel Komisyonun⁷ görüşüne başvurulabilmektedir. Ayrıca, Yönetmelikte bahsedilen
208 bilimsel değerlendirme süreçlerine ilişkin olarak Genel Müdürlük tarafından teknik ve/veya
209 bilimsel kılavuzlar yayımlanabileceği hükme bağlanmıştır.

210 Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, yukarıda bahsedilen TGK mevzuatı çerçevesinde,
211 gıdaların üretiminde besin ögesi kaynağı olarak kullanılmak istenen yeni maddelerin
212 güvenilirlik ve biyoyararlılık açısından değerlendirilmesine ilişkin başvurular için kullanılmak
213 üzere, Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar (GBBYG) Komisyonu tarafından bir
214 bilimsel kılavuz hazırlanmasını talep etmiştir.

215

216 GÖREV TANIMI

217 Genel popülasyona veya belirli popülasyon gruplarına yönelik gıdalarda besin ögesi
218 kaynağı olarak kullanılmak istenen yeni maddelerin, güvenilirlik ve biyoyararlılık açısından
219 değerlendirilmesine ilişkin başvurular konusunda, GBBYG Komisyonu tarafından bilimsel bir
220 kılavuz oluşturulması talep edilmiştir.

⁶ TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Öğelerin Eklenmesi Hakkında Yönetmelikte yer alan "Bilimsel Komisyon" tanımı şöyledir: "Bu Yönetmelik kapsamına giren konularda bilimsel değerlendirmeyi yapacak olan ve 24/12/2011 tarihli ve 28152 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Risk Değerlendirme Komite ve Komisyonlarının Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik çerçevesinde Bakanlık tarafından oluşturulan bilimsel komisyonu ifade eder." Bu tanımda bahsedilen Bilimsel Komisyon, "Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar (GBBYG) Komisyonu"dur.

⁷ TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliğinde "24/12/2011 tarihli ve 28152 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Risk Değerlendirme Komite ve Komisyonlarının Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik çerçevesinde Bakanlık tarafından oluşturulan ilgili bilimsel komisyon" şeklinde anılmakta olup "Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar (GBBYG) Komisyonu" işaret edilmektedir.



221

GİRİŞ

222

1. Amaç

223

224

225

226

227

Bu kılavuzun amacı, gıdalarda kullanılması önerilen yeni bir besin ögesi kaynağının güvenilir olduğunu ve bu kaynaktan gelen besin ögesinin vücut tarafından kullanılabilir olduğunu kanıtlamaya yönelik başvuruların hazırlanmasında ve sunulmasında başvuru sahiplerine yardımcı olmaktır. Kılavuzda, iyi yapılandırılmış bir başvurunun hazırlanabilmesi amacıyla, sunulacak bilgilerin düzenlenmesi için genel bir format belirlenmiştir.

228

2. Kapsam

229

230

231

232

233

234

235

Bu kılavuzda, gıdaların üretiminde kullanılması önerilen besin ögesi kaynaklarının değerlendirilmesine yönelik veri gereklilikleri ele alınmıştır. Kılavuz kapsamında, besin ögesi kaynaklarının güvenilirliğinin ve bu kaynaklardan alınan besin ögelerinin biyoyararlılığının değerlendirilmesi için gerekli olan bilimsel veriler tanımlanmıştır. Kılavuz hazırlanırken, konuyla ilgili olarak Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA)'nin Gıda Katkı Maddeleri ve Gıdalara Eklenen Besin Ögesi Kaynakları (ANS) Paneli tarafından hazırlanarak yayımlanmış olan kılavuz (EFSA, 2018a) temel alınmıştır.

236

237

238

239

240

241

242

243

Besin ögesi kaynaklarının takviye edici gıdalarda kullanımına ilişkin olarak Takviye Edici Gıda Komisyonu⁸ tarafından değerlendirilmek üzere yapılan başvurular bu kılavuzun kapsamı dışındadır (Takviye edici gıdalarda kullanılan vitaminler, mineraller ve bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan maddeler ile ilgili değerlendirmeler, Takviye Edici Gıdaların İthalatı, Üretimi, İşlenmesi ve Piyasaya Arzına İlişkin Yönetmelik gereğince, Takviye Edici Gıda Komisyonunun görev kapsamına girmektedir.). Ancak, bu kılavuz kapsamına giren başvurular için, besin ögesi kaynağı ile ilgili maruz kalma değerlendirmesinde kaynağın takviye edici gıdalarda kullanımı da dikkate alınır.

244

245

'Besin ögesi kaynağı' terimi gıdaya eklenmek istenen asıl maddeyi tanımlamaktadır. Örneğin; 'E vitamini' besin ögesi iken 'D-alfa-tokoferil asit suksinat' bir E vitamini kaynağıdır.

246

247

248

249

250

Belirli bir kaynaktan alınan bir besin ögesinin biyoyararlılığı, söz konusu kaynaktan alınan besin ögesinin 'insan vücudu tarafından kullanılabilir' olma durumu şeklinde tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, söz konusu kaynağın sistemik kullanılabilirliğine ilişkin hususlar, kaynağın güvenilirliğinin değerlendirilmesi için gerekli olan toksikolojik verilerin belirlenmesinde de her zaman dikkate alınmaktadır.

251

252

253

254

Besin ögesi kaynağının güvenilirliğinin değerlendirilmesi, besin ögesinin kendisinin (örneğin, flor mineralinin) besinsel ve fizyolojik fonksiyonları veya güvenilirliğinin değerlendirilmesini kapsamamaktadır. Bu nedenle, bu kılavuzda bununla ilgili hususlar ele alınmamıştır.

⁸ Takviye Edici Gıda Komisyonu, "Takviye Edici Gıdaların İthalatı, Üretimi, İşlenmesi ve Piyasaya Arzına İlişkin Yönetmelik" kapsamında oluşturulan Komisyondur.



255 Besin öğelerinin birçoğu için, 'insan vücudu tarafından kullanılabilirliğin' ölçülmesi zor
256 olduğundan, besin öğelerinin biyoyararlılığının değerlendirilmesi amacıyla uygulanabilecek bir
257 dizi yaklaşım önerilmektedir. Bu yaklaşımlar, hâlihazırda kullanımına izin verilen besin ögesi
258 formlarının biyoyararlılığını göz önünde bulunduran karşılaştırmalı çalışmalardır.

259 Mevcut mevzuat, kullanımına izin verilen maddeleri tek başına ele almaktadır. Bununla
260 birlikte, bu maddeler genellikle farklı gıda matrikslerine dâhil edilmekte ve belirli gıdalar besin
261 ögesinin biyoyararlılığını etkilemektedir. Bununla birlikte, diğer bileşenlerin etkisi, bir besin
262 ögesi kaynağının değerlendirilmesi sırasında ele alınan hususlardan biri değildir.

263 TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için
264 Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliğine göre, belirli popülasyon gruplarına yönelik
265 gıdalarda kullanımına izin verilen maddelerin, güvenilir olması ve biyoyararlılığının
266 bulunmasının⁹ yanı sıra, ayrıca besleyici veya fizyolojik etkilere sahip olması ve gıdayı
267 tüketmesi amaçlanan kişiler için uygun olması gerekmektedir. Hâlihazırda kullanımına izin
268 verilmiş olan farklı kaynaklardan gelen besin öğelerinin biyoyararlılığı birbirinden farklı
269 olabilir ve bazı kaynaklar kullanım amacına uygun olmayabilir (örneğin; bebek formülleri ve
270 devam formülleri, işlenmiş tahıl bazlı ek gıdalar ve tahıl bazlı olmayan ek gıdalar, vücut ağırlığı
271 kontrolü için diyetin yerini alan gıdalar için). Bu gıdaların değerlendirilmesinde, besin ögesi
272 kaynağının güvenilirliğinin ve besin ögesinin biyoyararlılığının değerlendirilmesine ilave
273 olarak, amaçlanan kullanımların da dikkate alındığı bütünsel bir değerlendirmeye ihtiyaç
274 vardır. Bununla birlikte, kullanımı önerilen besin ögesi kaynağının, gıdayı tüketmesi amaçlanan
275 kişiler için uygunluğunun değerlendirilmesine ilişkin prensipler bu kılavuzun kapsamı
276 dışındadır.

277

278 GENEL PRENSİPLER

279 1. Genel Hususlar

280 1) Besin ögesinin kendisinin güvenilirliğinin değerlendirilmesi ve böyle bir
281 değerlendirmeye yönelik veri gereklilikleri bu kılavuzun kapsamı dışındadır. Bu kılavuz
282 kapsamındaki bilimsel değerlendirme, belirli bir besin ögesi kaynağının güvenilirliği ve bu
283 kaynaktan alınan besin ögesinin biyoyararlılığı ile ilgilidir. Besin ögesinin kendisinin, beslenme
284 referans değerlerinin belirlenmesi ile ilgili olarak değerlendirilmesi de söz konusu
285 değerlendirmenin kapsamına girmemektedir. Bununla birlikte, besin ögesi kaynağının önerilen
286 kullanımları ve kullanım düzeyleri nedeniyle söz konusu besin ögesinin tolere edilebilir üst
287 düzeyine ulaşılması muhtemel ise, bu durum güvenilirlik değerlendirmesinde dikkate alınır.

288 2) Besin ögesi kaynağının ve ilgili ayrışma ürünlerinin veya doğal olarak ortaya çıkan
289 biyolojik ortam ürünlerinin güvenilirliğinin değerlendirmesine ilişkin prensipler, gıda katkı
290 maddelerinin güvenilirliğinin değerlendirilmesindekinden farklı değildir. Gıda katkı

⁹ 'Biyoyararlılığının bulunması' ifadesi, TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliğinde 'biyolojik olarak yararlanılabilir olması' şeklinde kullanılmıştır.



291 maddelerinin değerlendirilmesine yönelik başvurular için, EFSA ANS Paneli tarafından
292 hazırlanmış olan bir kılavuz (Gıda Katkı Maddelerinin Değerlendirilmesi Hakkında Başvuru
293 Kılavuzu¹⁰) (EFSA, 2012b) bulunmaktadır. Bahse konu kılavuz, 3R ilkesini¹¹ uygulamak
294 amacıyla, toksikolojik testlere yönelik aşamalı bir yaklaşımın prensiplerini ortaya koymuştur.

295 3) Kullanımı önerilen besin ögesi kaynağının güvenilirliğinin değerlendirilmesindeki
296 önemli hususlardan biri, mide-bağırsak kanalında meydana gelmesi beklenen ayrışma davranışı
297 veya derecesidir. Bir besin ögesi kaynağının mide-bağırsak kanalında büyük ölçüde ayrıştığı
298 varsayıldığında, yapılacak risk değerlendirme genellikle ortaya çıkan bileşenlere ilişkin mevcut
299 toksikolojik bilgilere dayandırılabilir. Bununla birlikte, ortaya çıkan bileşenlere ilişkin
300 toksikolojik bilgilerin mevcut olmadığı veya risk değerlendirme için yeterli olmadığı durumlar
301 olabilir. Böyle durumlarda yeni toksikolojik verilerin üretilmesi gereklidir.

302 4) 'Ayrışma' terimi, bu kılavuzda, her türlü parçalanma olayını ifade etmek için
303 kullanılmaktadır (örneğin; tuzların, bileşiklerin, şelatların ayrışması; ester hidrolizi vb.).

304 5) Belirli bir kaynaktan alınan besin ögesinin biyoyararlılığının değerlendirilmesinde
305 kullanılacak çeşitli yaklaşımlara dair detaylı açıklamalar bu kılavuza dâhil edilmiştir.
306 Ancak, bunların eksiksiz olması ve kesin bir kural olarak uygulanması amaçlanmamıştır.
307 Başvuru sahiplerinin, uygulanacak testleri bileşiklerle ilgili fizikokimyasal verileri ve diğer ilgili
308 bilgileri dikkate alarak durum bazında seçmeleri ve tasarımları önerilmektedir.

309 6) Bu kılavuzda, kullanımı önerilen besin ögesi kaynağı için tehlikenin
310 tanımlanmasına yönelik gerekli veriler ile ilgili olarak, EFSA'nın "*Gıda Katkı Maddelerinin*
311 *Değerlendirilmesi Hakkında Başvuru Kılavuzu*"nda (EFSA, 2012a) tanımlanan, veri
312 gerekliliklerini riske karşı dengeleyen aşamalı yaklaşım benimsenmiştir. Aşamalı yaklaşımda,
313 başlangıç olarak, tehlike verilerini elde etmek için daha az kompleks olan testler kullanılır.
314 Daha sonra, bu testlerin risk değerlendirme için yeterli olup olmadığı değerlendirilir ve bu
315 testler yeterli değilse, daha yüksek aşamadaki çalışmalar planlanır. Başvuru sahipleri aşamalı
316 yaklaşımla, besin ögesi kaynağının kullanımından kaynaklanan risklerin yeterli şekilde
317 değerlendirilmesine imkân verecek ilgili veri ihtiyaçlarını daha kolay belirleyebilecek ve
318 değerlendirme için bilimsel dayanağı güçlendirecektir. Bu yaklaşım ayrıca, 3R ilkesine uygun
319 test stratejilerini benimseyerek hayvan refahını göz önünde bulundurmaktadır.

320 7) Kullanımı önerilen besin ögesi kaynağının, insanın mide-bağırsak kanalında,
321 ayrışacağı bileşenlerin iyi karakterize edilmiş olduğuna dair kanıtların bulunması halinde,
322 toksikolojik değerlendirme bu bileşenlerle ilgili mevcut verilere dayandırılmalıdır. Bu

¹⁰ Bahsedilen EFSA Kılavuzuna <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2760> bağlantısından ulaşılabilir.

¹¹ İngilizce 'replacement, reduction, refinement' kelimelerinin baş harfleri kullanılarak türetilmiş olan '3R ilkesi'; mümkün olan her durumda, canlı hayvan yerine bilimsel açıdan geçerli başka alternatif bir yöntem ya da deneme stratejisinin uygulanması, proje hedeflerinden ödün vermeden kullanılacak hayvan sayısının olabildiğince azaltılması, hayvanlara acı, eziyet, ızdırap çektirecek ve kalıcı hasar yapacak prosedürlerin iyileştirilerek hayvan refahının artırılmasını ifade eder. Bu ilke, Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelikte '*ikame/alternatif metod, azaltma ve iyileştirme ilkesi*' olarak belirtilmektedir. Söz konusu Yönetmelik, ilk olarak 13/12/2011 tarihli ve 28141 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanmış olup Yönetmeliğin güncel haline aşağıdaki bağlantıdan ulaşılabilir: <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=7.5.15568&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=deneysel%20ve%20di%C4%9Fer>



323 durumda, ayrışma sürecine bağlı olarak, besin ögesi kaynağının kendisi ile ilgili ilave testler
324 gerekli olmayabilir.

325 8) Başvuru dosyası, yapılacak değerlendirme ile alakalı tüm mevcut bilimsel verileri
326 içermelidir (hem olumlu hem de olumsuz veriler başvuru dosyasına dâhil edilmelidir). Başvuru
327 dosyasında, sunulan bilgileri desteklemek amacıyla atıf yapılan yayımlanmış makalelerin tam
328 metni, yayımlanmamış çalışmaların orijinal raporlarının tam kopyaları ve ilgili ham verileri, bir
329 kitaba veya çok kapsamlı bir yayına atıf yapıldığında, kitabın veya yayının ilgili kısımlarının
330 kopyaları yer almalıdır. GBBYG Komisyonu, başvuruyu değerlendirmek için başvuruda yer
331 almayan diğer verileri incelemeye, herhangi bir ilave literatür taraması yapmaya, veri
332 toplamaya ve işlemeye gerek duymamalıdır. Bu nedenle, başvuru dosyası ayrıntılı ve eksiksiz
333 olmalıdır.

334 9) Başvurunun kendisi bir bütün olarak 'gizli' şeklinde beyan edilemez. Başvuru
335 sahibi tarafından gizli olarak işleme alınması istenen belirli bölümler, alt bölümler, grafikler
336 veya veri setleri minimumda tutulmalı ve açık bir şekilde tanımlanmalıdır. Başvuru sahibi,
337 dosyanın gizli olarak beyan edilen her bir bölümü için detaylı ve doğrulanabilir bir gerekçe
338 sunmalıdır.

339 10) GBBYG Komisyonu tarafından hazırlanan bilimsel görüş, gizli olarak ele alınan
340 bilgiler hariç olmak üzere, başvuruda yer alan veri ve bilgileri içerecek şekilde kamuoyuna
341 açıklanabilir. Bu nedenle, başvuru sahibi tarafından sunulan gizlilik talepleri için GİKDB ve
342 RDDB tarafından ortak bir karar alınacaktır. Örneğin, uygun şekilde gerekçelendirilmişse,
343 yayımlanmamış bir çalışma raporunun belli bölümleri gizli olarak işleme alınabilir, ancak
344 çalışmanın tamamı gizli olamaz. Eğer başvuru sahibinin belirli bölümlerin gizli olarak işleme
345 alınmasına ilişkin talebinin doğrulanabilir bir gerekçesi varsa ¹² ve bu talep GİKDB ve RDDB
346 tarafından kabul edilirse, bu bölümler RDDB tarafından gizli bir şekilde işleme alınacak ve
347 bilimsel görüşün kamuoyuna açıklanan versiyonunda yer almayacaktır. GİKDB ve RDDB'nin
348 gizliliğe ilişkin kararı, bilimsel görüş kabul edilmeden önce başvuru sahibine bildirilecektir.

349 11) Kılavuz içinde tanımlanmış olan bilgiler ve verilerin tümü her başvuru için gerekli
350 veya mevcut olmayabilir. Başvuru dosyasında bilgi sunulmayan başlıklar/alt başlıklar varsa,
351 söz konusu eksik bilginin gerekçesi ilgili başlığın altında belirtilmelidir.

352 12) Başvuru dosyasında yer alan bilgiler ve değerlendirmeler için ilgili yerlerde
353 kullanılan kaynaklara atıf yapılmalıdır. Atıf yapılırken, verilen bilginin hemen ardından
354 'kaynağı tanımlayan ad ve yıl' parantez içinde belirtilmelidir. Örneğin, '(EFSA, 2014)' veya
355 birden fazla kaynak varsa, '(Borelli, 2008; EFSA, 2014)' gibi.

¹² Başvuru sahibi tarafından gizli olarak işleme alınması talep edilen bilgilerin ifşasının başvuru sahibinin/ talepte bulunan kişinin ticari ve ekonomik çıkarlarına zarar vereceğini veya ilgili bireylerin mahremiyetinin korunmasını zedeleyeceğini ispatlayan kesin ve somut bilgiler ve tercihen dokümanlar.



356 13) Başvuru dosyasında sunulan kaynakların listesi oluşturulurken, kaynaklar ilk
357 yazarlara göre alfabetik sırayla uluslararası künye yazılım şekline uygun olarak belirtilmelidir.
358 Kaynak belirtilirken aşağıdaki kurallar ve örnekler dikkate alınmalıdır.

359 - Yayımlanmış makaleler için: Yazarlar (tüm yazarların soyadı ve adlarının baş harfi),
360 makalenin başlığı, derginin adı, derginin cilt numarası, makalenin yer aldığı sayfa numaraları
361 (başlangıç ve bitiş), yıl.

362 Thuy, P.V., Berger, J., Davidsson, L., Khan, N.C., Lam, N.T., Cook, J.D., Hurrell, R.F., Khoi,
363 H.H., Regular consumption of NaFeEDTA-fortified fish sauce improves iron status and
364 reduces the prevalence of anaemia in anaemic Vietnamese women, Am J Clin Nutr, 78, 284-
365 290, 2003.

366 - Kitaplar için: Yazarlar (tüm yazarların soyadı ve adlarının baş harfi), kitabın başlığı,
367 varsa bölümün başlığı, varsa editör, yayıncı, yer, sayfa numaraları, yıl.

368 Barnes, J., Anderson, L.A., Phillips, J. D., Herbal Medicines, Third Edition, Aloe Vera,
369 Pharmaceutical Press, UK, 48-49, 2007.

370 - Yayımlanmamış veriler için: Başvuru sahibinin adı, raporun başlığı, varsa
371 araştırmacıların adı ve soyadı, laboratuvarın adı, laboratuvarın adresi, yıl.

372 14) Başvuru dosyasının tamamı, bir adet yazılı kopya ve bir adet elektronik kopya
373 halinde sunulmalıdır. Elektronik formattaki bilgiler ile yazılı formattaki bilgilerin aynı
374 olduğundan emin olunmalıdır. Yaygın elektronik formatlar kullanılmalıdır (örneğin, MS Office
375 tipi, Adobe Acrobat Reader vb.). Dosyalar, tercihen, içinde arama yapılabilir nitelikte olmalıdır.

376 15) Hazırlanan başvuru dosyasının tamamı, bir adet yazılı ve bir adet elektronik kopya
377 halinde aşağıdaki adrese gönderilmelidir:

378 Tarım ve Orman Bakanlığı
379 Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü
380 Üniversiteler Mah. Dumlupınar Bulvarı
381 No: 161, 06800, Çankaya / ANKARA

382 16) Değerlendirme sırasında, GBBYG Komisyonu ilave bilgi talebinde bulunabilir.

383 **2. Yeni Gıda Tanımına Giren Besin Ögesi Kaynakları**

384 TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Öğelerin Eklenmesi Hakkında
385 Yönetmelik veya TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü
386 için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliğine göre kullanılan vitaminler, mineraller ve diğer
387 maddeler, aşağıdaki durumlarda 'yeni gıda' olarak değerlendirilmektedir:



388 1. Daha önce¹³ gıda üretiminde kullanılmayan, gıdanın yapısı veya kompozisyonunda
389 önemli düzeyde değişikliğe neden olan, gıdanın besin değerini, metabolizmasını veya içerdiği
390 istenmeyen maddelerin seviyesini etkileyen bir üretim prosesinin kullanılması durumunda;

391 2. Tasarlanmış nanomateryalleri içermesi veya bu nanomateryallerden oluşması
392 durumunda.

393 Besin ögesi kaynağının 'yeni gıda' olarak değerlendirilmesi durumunda, sunulacak
394 bilgiler için EFSA'nın Diyetetik Ürünler, Beslenme ve Alerjiler (NDA) Panelinin yeni gıdalara
395 ilişkin kılavuzu (EFSA, 2016)¹⁴ da dikkate alınmalıdır. Aynı zamanda 'yeni gıda' olarak
396 değerlendirilen yeni bir besin ögesi kaynağı için, hem bu kılavuzda hem de yeni gıdalara ilişkin
397 EFSA kılavuzunda yer alan gereklilikler genel olarak geçerlidir. Belirlenen gereklilikler
398 açısından iki kılavuz arasında farklılık varsa, daha zor olan testin uygulanması tüm
399 gerekliliklerin karşılanmasını sağlayacaktır.

400 3. Kullanımı Önerilen Besin Ögesi Kaynağının Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

401 Yapılacak ilk değerlendirme, besin ögesi kaynağının insanın mide-bağırsak kanalında
402 ne ölçüde ayrıştığının (biyoerişilebilirlik) belirlenmesidir. Bu değerlendirme, besin ögesi
403 kaynağının insan mide-bağırsak kanalındaki beklenen ayrışması ile ilgili verilere dayandırılır.
404 Çalışma tasarımı ve raporlamaya ilişkin temel unsurlar ile karar ölçütleri, Ek-6'da daha ayrıntılı
405 olarak açıklanmıştır.

406 Ayrışma testinin sonucu, değerlendirme için gerekli olan toksikolojik veriler hakkında
407 bilgi verecektir.

408 1- Ayrışma testinden elde edilen veriler besin ögesi kaynağının mide bağırsak kanalında
409 büyük ölçüde ve kolayca ayrıştığını gösterirse, güvenilirlik değerlendirmesi, ortaya çıkan
410 bileşenlere ilişkin toksikolojik bilgilere dayandırılır.

411 a) Ayrışma ürünleri ve/veya doğal olarak ortaya çıkan biyolojik ortam ürünleri,
412 hâlihazırda belirlenmiş bir sağlık bazlı kılavuz değere ve/veya beslenme referans
413 değerine sahipse, bu değerler risk değerlendirmenin temeli olarak kullanılır ve bu
414 durumda ileri toksikolojik veriler gerekli değildir. TGK Bebek Formülleri ve Devam
415 Formülleri Tebliği¹⁵ kapsamındaki ürünler için, belirlenmiş olan en düşük ve en
416 yüksek düzeyler kullanılabilir.

417 b) Besin ögesi olmayan bileşenler belirlenmiş bir sağlık bazlı kılavuz değere sahip
418 değilse, EFSA ANS Paneli'nin gıda katkı maddelerinin değerlendirilmesine ilişkin

¹³ Avrupa Birliğinin yeni gıdalara ilişkin 2015/2283/EU sayılı Tüzüğüne göre 1997 yılı milat olarak alınmıştır, ancak TGK kapsamında henüz yeni gıdalara ilişkin bir düzenleme bulunmadığından Türkiye için belirlenmiş bir tarih bulunmamaktadır. Yeni gıdalara ilişkin TGK mevzuatı yayımlanana kadar, bu kapsama girebilecek maddeler durum bazında ele alınacak ve başvuru sahipleri uygun şekilde yönlendirilecektir.

¹⁴ Bahsedilen EFSA Kılavuzuna <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4594> bağlantısından ulaşılabilir.

¹⁵ 02/07/2019 tarihli ve 30819 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmıştır. TGK Bebek Formülleri ve Devam Formülleri Tebliğinin güncel haline aşağıdaki bağlantıdan ulaşılabilir:
<http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=9.5.32639&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=bebek%20form%C3%BClleri>



419 kılavuzunda (EFSA, 2012a) ve EFSA NDA Paneli'nin yeni gıdalara ilişkin
420 kılavuzunda (EFSA, 2016) açıklanan aşamalı yaklaşıma uygun olarak toksikolojik
421 verilere ihtiyaç vardır.

422 2- Ayrışma testinden elde edilen veriler, besin ögesi kaynağının mide-bağırsak
423 kanalında büyük ölçüde ve kolayca ayrışmadığını (Ek-6'ya bakınız), daha sonra, mide-bağırsak
424 kanalından en azından kısmen değişmeden emilmesinin muhtemel olduğunu gösterirse, EFSA
425 ANS Paneli'nin gıda katkı maddelerinin değerlendirilmesine ilişkin kılavuzunda ve EFSA NDA
426 Paneli'nin yeni gıdalara ilişkin kılavuzunda açıklanan, toksikolojik testlere ilişkin aşamalı
427 yaklaşım uygulanır.

428 a) Besin ögesi kaynağının, emiliminin ardından bağırsak duvarında veya karaciğerde
429 ön-sistemik metabolizmadan geçtiği kanıtlanabilirse, besin ögesine ilişkin Aşama 1
430 testlerinin genellikle yeterli olması beklenir. Daha ileri testlerle ilgili kararlar, EFSA
431 ANS Paneli'nin gıda katkı maddelerinin değerlendirilmesine ilişkin kılavuzu dikkate
432 alınarak durum bazında verilmelidir.

433 b) Besin ögesi kaynağının, değişmeden emildiği, bağırsak duvarında tamamen
434 metabolize olmadığı veya ön-sistemik metabolizmadan geçmediği durumlarda,
435 EFSA ANS Paneli'nin gıda katkı maddelerinin değerlendirilmesine ilişkin kılavuzu,
436 Aşama 2 testlerine geçilmesini öngörmektedir. Bununla birlikte, gıdada veya
437 vücutta doğal olarak bulunan bileşenler için, besin ögesi kaynağı için Aşama 1
438 testlerine yönelik gerekliliklerin karşılanması genellikle yeterlidir.

439 3.1. Güvenilirlik değerlendirmesinin sonucu

440 GBBYG Komisyonunun yaptığı değerlendirmede, besin ögesi kaynağı için bir ADI
441 değeri (kabul edilebilir günlük alım miktarı) belirlenmez. Değerlendirme sonuçları, kullanımı
442 önerilen besin ögesi kaynağına maruz kalma tahmininin, sunulan toksikolojik veri setinden
443 türetilen bir referans nokta ile karşılaştırılmasına dayandırılır. Bununla birlikte, aynı maddenin
444 diğer kullanımları için (örneğin, hâlihazırda gıda katkı maddesi olarak kullanımına izin verilen
445 bir kaynak için) bir ADI değeri veya sağlık bazlı kılavuz değer belirlenmişse, Komisyon, maruz
446 kalma tahmininin bu değerle karşılaştırılmasının uygun olacağını değerlendirebilir.

447 Genotoksik ve karsinojenik olmayan besin ögesi kaynakları için maruz kalma sınırı
448 (MOE) yaklaşımı kullanıldığında, Komisyon genel olarak, hayvan türleri ile insanlar arasındaki
449 ve insanların kendileri arasındaki uyumlandırma¹⁶ için uygulanan belirsizlik faktörünü dikkate
450 alacak şekilde, referans nokta ile beklenen maruz kalma arasında en az 100 sınır değerini
451 kullanır. Bununla birlikte, önerilen kullanımlar ve kullanım düzeylerine göre beklenen maruz
452 kalma ile çıkış noktası arasındaki MOE değerinin, herhangi bir güvenilirlik endişesine neden
453 olmayacağı sonucuna ulaşmak için yeterli olup olmadığını belirlemek amacıyla, her bir MOE
454 durum bazında değerlendirilir. Değerlendirmede ayrıca, veri tabanlarında tanımlanan

¹⁶ Uyumlandırma: Ekstrapolasyon (Ayrıca "Tanımlar" bölümüne bakınız.)



455 belirsizlikler ve hassas popülasyon gruplarının daha yüksek bir hassasiyete sahip olma
456 potansiyeli de göz önünde bulundurulur.

457 **3.2. Kaçınılmaz genotoksik ve karsinojenik kalıntılar**

458 Besin ögesi kaynağı olarak kullanılmak üzere değerlendirilen maddeler, genotoksik
459 veya genotoksik ve karsinojenik aktiviteye sahip olamaz. Bu nedenle, bu bölümde ele alınan
460 konular, MOE yaklaşımının kullanılmasının mümkün olabileceği, kaçınılmaz olan genotoksik
461 ve karsinojenik kalıntılar veya bulaşanlar ile ilgilidir. EFSA'nın Bilimsel Komitesi, bulaşanlar
462 için 10.000 veya daha yüksek MOE değerini, eğer bu değer hayvan çalışmalarından elde edilen
463 BMDL₁₀ değerine dayanıyorsa, yapılan yorumlamadaki tüm belirsizlikleri de hesaba katarak
464 halk sağlığı açısından düşük endişe nedeni olarak tanımlamış ve risk yönetimi eylemleri için
465 düşük öncelikli olarak kabul edilebileceğini belirtmiştir (EFSA, 2005). Bununla birlikte,
466 kaçınılmaz kalıntılar için MOE değeri en az 10.000 ve tercihen mümkün olduğunca büyük
467 olmalı ve bu durum spesifikasyonlara yansıtılmalıdır. Mümkün olduğunda, bu tür kalıntıların
468 makul olarak ulaşılabilen en düşük düzeylerinin spesifikasyonlarda belirlenmesi ihtiyatlı bir
469 yaklaşım olacaktır. Kaçınılmaz genotoksik kalıntıların değerlendirilmesinde 'toksikolojik
470 kaygı eşiği (TTC)' yaklaşımı da uygulanabilir. MOE ve TTC yaklaşımı ile ilgili olarak
471 EFSA'nın ilgili kılavuzlarına (EFSA, 2012b, 2019)¹⁷ başvurulabilir.

472 **4. Kullanımı Önerilen Besin Ögesi Kaynağından Alınan Besin Ögesinin** 473 **Biyoyararlılığının Değerlendirilmesi**

474 Daha önce de belirtildiği gibi, besin öğelerinin 'insan vücudu tarafından
475 kullanılabilirliğinin' ölçülmesi zor olduğundan, bu kılavuzda, biyoyararlılığın
476 değerlendirilmesinde kullanılacak verileri elde etmek için bir dizi test yaklaşımı
477 önerilmektedir. Bu yaklaşımlar için, önerilen kaynaktan alınan besin ögesinin biyoyararlılığı,
478 *in vitro* testler veya insanlarda yapılan *in vivo* çalışmalar (alt bölüm 2.5'e bakınız) kullanılarak,
479 ilgili besin ögesi için hâlihazırda gıdalarda kullanımına izin verilen bir veya daha fazla kaynağın
480 biyoyararlılığı ile karşılaştırılmalıdır.

481 Karşılaştırmacı olarak kullanılan besin ögesi kaynağının nasıl seçildiği başvuru sahibi
482 tarafından açıklanmalı ve gerekçelendirilmelidir. Yeni besin ögesi kaynağı için elde edilen
483 sonuçlar, karşılaştırmacı olarak seçilen kaynaktan alınan besin ögesinin biyoyararlılığına ilişkin
484 hususlar da dâhil olmak üzere, incelenen besin ögesinin biyoyararlılığı açısından irdelenmelidir.

485 Kullanılacak bir dizi yaklaşım, Alt bölüm 2.5 ve Ek-6'da daha ayrıntılı olarak
486 açıklanmıştır.

¹⁷ Bahsedilen EFSA kılavuzlarına aşağıdaki bağlantılardan ulaşılabilir:
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2750> (EFSA, 2012)
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5708> (EFSA, 2019)



487
488

5. Besin Ögesi Kaynağına Maruz Kalmanın Değerlendirilmesi ve Ortaya Çıkan Besin Ögesi Alımı

489
490
491
492
493
494

Besin ögesi kaynağına maruz kalmanın değerlendirilmesi, Türkiye popülasyonunun muhtemel alım miktarının kalitatif ve/veya kantitatif olarak değerlendirilmesidir. Besin ögesi kaynağına maruz kalma miktarının tahmin edilmesinin yanı sıra, kaynağın önerilen kullanımları ve kullanım düzeylerinden kaynaklanan besin ögesi alım miktarlarının tahmin edilmesi ve beslenme yoluyla tüm kaynaklardan gelen alım miktarlarının da (örneğin, gıdalarda doğal olarak bulunan miktarlar) dikkate alınması özellikle önemlidir.

495
496
497
498

Gıdalara eklenen besin ögesi kaynakları (örneğin, gıdaların zenginleştirilmesi için) ile ilgili maruz kalma tahminleri, kaynağın eklenmesinin amaçlandığı gıdalara ilişkin tüketim verileri temel alınarak ve söz konusu her bir gıdanın alıma katkısı toplanarak belirlenir. Daha sonra, besin ögesinin alım miktarı hesaplanır.

499
500
501
502
503
504
505

Belirli popülasyon gruplarına yönelik gıdalarda ve takviye edici gıdalarda kullanılan besin ögesi kaynaklarına yönelik maruz kalma tahminleri için, farklı bir bilimsel yaklaşım uygulanır. Çünkü bu gıda gruplarına yönelik maruz kalma tahminleri, tüm Türkiye popülasyonu için geçerli değildir ve sadece bu gıdaları özel beslenme amaçlı olarak tüketenler için geçerlidir. Kullanımı önerilen besin ögesi kaynağının belirli popülasyon gruplarına yönelik gıdalara ve/veya takviye edici gıdalara ilave edilmesinin, besin ögesi için önceden belirlenmiş bir günlük alım miktarını sağlayacak şekilde olması beklenmektedir.

506
507
508

İnsanların besin ögesi kaynağına maruz kalmasına ilişkin tahminler ve buna karşılık gelen besin ögesi alım miktarları, ilgili sağlık bazlı kılavuz değerler (örneğin, bir besin ögesi için belirlenmiş olan tolere edilebilir üst düzey değeri) ile karşılaştırılır.



509

BAŞVURUNUN DÜZENLENMESİ VE İÇERİĞİ

510

511

512

513

514

515

Başvuru kapsamında aşağıdaki bilgiler sunulmalı ve belirlenen dosya yapısı genel bir format olarak kullanılmalıdır. Diğer bir deyişle, istenen tüm bilgi ve belgeler bu formattaki sıralamaya göre yerleştirilmeli, sıralama ve numaralandırma sistemi -özellikle bölümler, ana başlıklar, birinci ve ikinci alt başlıklar- aynen kullanılmalıdır. Ayrıca, her bölüme yeni bir sayfanın başından başlanmalı ve bölümler arasına ayıraç yerleştirilmelidir. Başvuruda yer alan veriler, **dört bölüm** şeklinde düzenlenmelidir.

516

517

Bölüm 1: Bu bölüm, idari bilgileri içermelidir (tanımlama formu, başvuru sahibi hakkında bilgiler, gizli bilgiler vb.).

518

Bölüm 2: Bu bölüm, aşağıdaki bilgileri içermelidir:

519

520

521

522

Teknik veriler: Kullanımı önerilen besin ögesi kaynağının ayırt edici özellikleri açıklanmalı, bu kaynağın üretiminden kaynaklanan potansiyel tehlikeler (örneğin, safsızlıklar, kalıntılar) tanımlanmalı ve kaynağın gıdadaki stabilitesi hakkında bilgi (örneğin, parçalanma ürünleri) verilmelidir.

523

524

525

Türkiye dışındaki, ulusal ve uluslararası mevzuatta durum: Kullanımı önerilen besin ögesi kaynağı ile ilgili olarak daha önce yapılmış olan değerlendirmeler ve sonuçları hakkında bilgi verilmelidir.

526

527

528

Önerilen kullanımlar ve maruz kalmanın değerlendirilmesi: Önerilen kullanımlar ve kullanım düzeyleri temel alınarak besin ögesi kaynağına ve besin ögesine beslenme yoluyla maruz kalınmasına ilişkin tahmin hesaplamaları yapılmalıdır.

529

530

531

Toksikolojik veriler: Besin ögesi kaynağı ve ilgili parçalanma ürünlerinin tehlikesinin tanımlanması (üretim ve bileşime ilişkin verilerle bağlantılı olarak) ve niteliklerinin belirlenmesi için kullanılacak yaklaşımlar açıklanmalıdır.

532

533

534

Biyoyararlılığa ilişkin veriler: Kullanımı önerilen besin ögesi kaynağının vücut tarafından ne ölçüde kullanılabilir olduğu, aynı besin ögesi için hâlihazırda gıdalarda kullanımına izin verilen bir veya daha fazla form ile karşılaştırılarak ortaya konulmalıdır.

535

536

Bölüm 3: Sunulan tüm bilgiler, veriler ve değerlendirmeler dikkate alınarak genel bir değerlendirme yapılmalıdır.

537

538

539

540

Bölüm 4: Farklı bölümlerde tekraren kullanılan terimlere ilişkin kısaltmaları ve tanımları, ilgili yayınların tam kopyalarını, yayımlanmamış verilerin tam çalışma protokolleri ve tam çalışma raporlarını ve ulusal/uluslararası yetkili kurumların bilimsel görüşlerini içermelidir.

541

542

543

Bu kılavuzda bahsedilen verilerden bazılarının belirli bir başvuru için geçerli/uygulanabilir olmadığı ve bu nedenle sunulmadığı durumlarda, başvuru içindeki bu tür veri eksikliklerinin gerekçesi belirtilmelidir.



544 **1. Bölüm 1: İdari Bilgiler**

545 **1.1. İçindekiler Listesi**

546 **1.2. Başvuru Sahibi**

547 **Firma / kuruluş**

548 Firma veya kuruluşun adı ve adresini belirtiniz¹⁸.

549 **İletişim sorumlusu**

550 Başvuru sahibi adına Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü ile iletişime geçmek üzere
551 yetkilendirilmiş olan iletişim sorumlusunu belirtiniz¹⁹.

552 **1.3. Başvurunun Niteliği**

553 Başvurunun aşağıdaki seçeneklerden hangisi/hangileri ile ilgili olduğunu işaretleyiniz:

554 TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Öğelerin Eklenmesi Hakkında
555 Yönetmelik

556 TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için
557 Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliği

558 **1.4. Gizli Veriler**

559 Başvurunun, gizli veriler içerip içermediğini belirtiniz:

560 Evet

561 Hayır

562 Eğer evet ise, lütfen başvuru dosyasındaki gizli verileri içeren bölümleri, ilgili alt
563 bölümleri ve sayfa numaralarını açıkça belirtiniz. Ayrıca bahse konu bilgilerin gizli tutulmasına
564 neden ihtiyaç duyulduğuna ilişkin doğrulanabilir gerekçeleri/sebepleri bildiriniz (ayrıca bu
565 kılavuzun Genel Prensipler – 1. Genel Hususlar bölümündeki 9 uncu ve 10 uncu maddeye
566 bakınız).

Başvuru dosyasının, gizlilik işlemine tabi tutulması talep edilen unsurları	Alt bölümler veya veri setleri ve sayfa numaraları	Doğrulanabilir gerekçeler/sebepler

567 Ayrıca, başvuru dosyasındaki gizli olarak değerlendirdiğiniz bölümleri başka bir renk
568 kullanarak vurgulayınız.

¹⁸ Başvuruyu birden fazla firma veya kuruluşun beraber sunduğu durumlarda, her birinin adı ve adresi belirtilmelidir.

¹⁹ Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü ile iletişime geçmek için sadece bir iletişim sorumlusu yetkilendirilmelidir.



569

1.5. Tanımlama Formu

570 **Ek-1**'de yer alan tanımlama formunu doldurunuz ve başvuru dosyasına kapak
571 sayfasından sonra gelecek şekilde yerleştiriniz.

572

2. Bölüm 2: Teknik ve Bilimsel Veriler

2.1. Teknik Veriler

575 Yeni bir besin ögesi kaynağı olarak kullanımı önerilen maddeler için uygulanabilecek
576 kategorilere ilişkin kısa açıklamalar Tablo 1'de verilmiştir. Gıdalara eklenen bu maddelerin
577 ayırt edici özelliklerinin belirlenmesi için gerekli olan veriler, gıda katkı maddelerinin ve yeni
578 gıda bileşenlerinin değerlendirilmesi amacıyla belirlenmiş olanlardan (EFSA, 2012a, 2016)
579 farklı değildir ve değerlendirilmekte olan maddenin doğasına ve orijinine bağlıdır. Tablo 1'de
580 görüldüğü gibi, besin ögesi kaynağının doğasına bağlı olarak diğer ilgili EFSA kılavuzları
581 gereğince ilave veri gereklilikleri olabilir.

582 Bir maddenin veya madde karışımının kimyası ve spesifikasyonları, kimyasal yapı ve
583 fizikokimyasal özellikler bakımından, risk değerlendirme ve ardından risk yönetimi için gerekli
584 olan önemli bilgilerdir. Tek maddenin saflığının spesifikasyonlar vasıtasıyla belirlenmesi ve
585 basit karışımların kimyasal açıdan ayırt edici özelliklerinin yeterince açıklanması gerekir. Daha
586 kompleks karışımların ayırt edici özelliklerinin tam olarak belirlenmesi her zaman mümkün
587 olmayabilir. Ancak, üretim sırasında bileşimdeki değişkenliğin ne ölçüde kontrol edilebildiğini
588 anlamak için mümkün olduğunca fazla bilgi gereklidir. Üretim sürecine ilişkin bilgiler, risk
589 değerlendirme sırasında, toksikolojik değerlendirmeyi etkileyebilecek safsızlıklar, kalıntılar,
590 reaksiyon ara ürünleri, öncü maddeler ve reaktiflerin belirlenmesi amacıyla kullanılır.

591 Ticari materyalde kontrol edilmesi gereken tehlikeli maddeler tanımlanmalı ve
592 belirtilmelidir (örneğin, genotoksik bileşikler, ağır metaller). Besin ögesi kaynağının farklı gıda
593 türlerinde kullanıldığı durumlarda, kaynağın gıdanın içerisinde, muhafaza sırasında ve geçen
594 zaman içinde tespit edilmesine ve miktarının ölçülmesine yönelik analitik yöntemlere ilişkin
595 bilgiler önemlidir. Parçalanma ürünlerinin tespiti durumunda, ilave tehlike ve risklerin
596 niteliklerini belirlemek için bir veya daha fazla parçalanma ürününün toksikolojik olarak
597 değerlendirilmesi gerekebilir. Laboratuvar test yöntemlerinin kullanılması halinde, analitik
598 teknikler ve/veya yöntemlerin hassasiyetini, spesifikliği ve ilgili belirsizlikleri ortaya koymak
599 için validasyon ölçütleri sunulmalıdır.

600



601 **Tablo 1:** Besin ögesi kaynağı kategorileri ve bunların ayırt edici özelliklerinin belirlenmesine
602 yönelik veri gerekliliklerinin açıklandığı ilgili EFSA kılavuzları

Kategori	Geçmişteki EFSA görüşlerinden örnekler	İlgili EFSA Kılavuzu	
1	Kimyasal açıdan ayırt edici özellikleri belirlenmiş olan maddeler; inorganik mineral orijinli materyalden oluşan, izole edilen veya üretilen besin ögesi kaynakları	Vanadyum sitrat, stanik klorür, krom pikolinat, bakır aspartat, orotik asit tuzları, kayalardan izole edilen ve inorganik veya organik tuzlar veya şelatlar olarak kullanılan inorganik mineral bileşenleri ²⁰	EFSA, 2012a EFSA, 2016
2	Kimyasal açıdan ayırt edici özellikleri belirlenmiş olan maddelerin karışımları	Selenyum aminoasit şelat; demir(II)-humik asit/fulvik asit şelat ²¹	EFSA, 2012a
3	Bitki, fungus, alg veya liken ²² orijinli olmayan, muhtemelen kimyasal açıdan ayırt edici özellikleri tam olarak belirlenmemiş olan kompleks karışımlar (kimyasal açıdan ayırt edici özellikleri belirlemenin ölçüsü önerilen kullanımlar ve kullanım düzeylerine bağlıdır)		EFSA, 2012a
4	Hayvanlardan veya hayvanların çeşitli kısımlarından oluşan, izole edilen veya üretilen besin ögesi kaynakları	Kan peptonatları ²³	EFSA, 2012a
5	Bitki, fungus, alg veya liken ²⁴ orijinli besin ögesi kaynakları	Haşhaş tohumu yağının iyotlanmış etil esterleri ²⁵	EFSA, 2009 EFSA, 2014
6	Hayvanlardan, bitkilerden, funguslardan veya alglerden elde edilen hücre kültürü veya doku kültüründen oluşan, izole edilen veya üretilen besin ögesi kaynakları		EFSA, 2016
7	Doğal, türev ve sentetik polimerler		EFSA, 2012a
8	Mikroorganizmaları içeren veya mikroorganizmalardan, funguslardan veya alglerden elde edilen besin ögesi kaynakları	Kromca zenginleştirilmiş maya ²⁶	EFSA, 2007b ve daha sonraki güncellemeleri EFSA, 2018b EFSA, 2018c
9	Tasarlanmış ve istenmeden üretilen nano-boyutlu materyaller		EFSA, 2016 EFSA, 2018d

603

²⁰ Bahsedilen örnek EFSA değerlendirmelerine aşağıdaki bağlantılardan ulaşılabilir:

Vanadyum sitrat için: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/634>

Stanik klorür için: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/885>

Krom pikolinat için: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1883>

Bakır aspartat için: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/883>

Orotik asit tuzları için: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1187>

²¹ Bahsedilen örnek EFSA değerlendirmelerine aşağıdaki bağlantılardan ulaşılabilir:

Selenyum aminoasit şelat için: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1147>

Demir(II)-humik asit/fulvik asit şelat için: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1147>

²² "Bitki, fungus, alg veya liken" ifadesi, İngilizcedeki "botanical" terimine karşılık olarak kullanılmıştır.

²³ Bahsedilen örnek EFSA değerlendirmesine <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1585> bağlantısından ulaşılabilir.

²⁴ "Bitki, fungus, alg veya liken" ifadesi, İngilizcedeki "botanical" terimine karşılık olarak kullanılmıştır.

²⁵ Bahsedilen örnek EFSA değerlendirmesine <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3120> bağlantısından ulaşılabilir.

²⁶ Bahsedilen örnek EFSA değerlendirmesine <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2951> bağlantısından ulaşılabilir.



604 **2.1.1. Maddenin tanımlanması**

605 Besin ögesi kaynağının tanımlanması için gerekli olan bilgiler, söz konusu maddenin ait
606 olduğu kategoriye bağlıdır ve Ek-2'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Aşağıda açıklanan hususlar
607 hakkında istenen bilgilerden herhangi birinin ilgili başvuru için uygulanabilir olmadığı veya
608 sunulmadığı durumlarda, bu tür bilgi eksikliklerinin nedenleri ve bilimsel gerekçesi ifade
609 edilmelidir.

610 Kompleks karışımlarda (örneğin ekstraktlar, protein hidrolizatları), genellikle tüm
611 bileşenler tanımlanamaz ve/veya kimyasal ayırt edici özellikler belirlenemez. Temel
612 bileşenlerin ayırt edici özellikleri, kalitatif ve kantitatif olarak belirlenmelidir.

613 Koordinasyon bileşiklerinin²⁷ veya şelatların ayırt edici özelliklerinin belirlenmesi,
614 kullanımı önerilen besin ögesi kaynaklarının değerlendirilmesi için, özellikle de mineraller için,
615 önemli bir husustur. Bir kimyasal kompleks, moleküllerin, atomların veya iyonların zayıf
616 kimyasal bağlar yoluyla tersinir bir birleşimini sergileyebilir. Bununla birlikte, koordinasyon
617 bileşikleri kuvvetli bağlarla birbirine bağlandıkları için oldukça kararlı oldukları bilinmektedir.
618 Koordinasyon bileşiklerinin ayırt edici özelliklerinin belirlenmesi, bu bileşiklere ilişkin fiziksel,
619 spektral ve analitik verilere dayanılarak gerçekleştirilir. Koordinasyon bileşikleri ile ilgili
620 olarak, elementel analiz sonuçları ve kompleks olmayan ligandlar ve bunların metal
621 komplekslerine ait spektral veriler, yapıları ile uyum içerisinde olmalıdır. Bu durum, sonuç
622 olarak tüm maddelerin saflığını kanıtlar. Özellikle, kullanımı önerilen kompleksin tek madde
623 olarak bulunduğunu, serbest materyal kalıntısı ve diğer safsızlıkları önemli miktarda
624 içermediğini gösteren bilimsel kanıtların bulunması gerekmektedir.

625 Safsızlıkların veya yan ürünlerin, kalıntıların ve bulaşanların tanımlanması ve
626 miktarlarına ilişkin bilgiler de sunulmalıdır. Potansiyel hedef analitlerin türü ve spektrumu,
627 besin ögesi kaynağı ve üretim süreci dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Örneğin, mikrobiyal
628 fermantasyon yoluyla üretilen maddeler için, mikotoksinler gibi istenmeyen mikrobiyal
629 metabolitlerin varlığı araştırılmalıdır. Ekstraksiyon yoluyla izole edilen maddeler için,
630 kullanılan çözücülerin kalıntıları belirtilmelidir.

631 **2.1.2. Önerilen spesifikasyonlar**

632 Besin ögesi kaynağı için önerilen kimyasal ve mikrobiyolojik spesifikasyonlar,
633 uluslararası kabul görmüş bir spesifikasyon formatına uygun olarak sunulmalıdır. Ek-3'de
634 örnek olarak verilen format kullanılabilir.

635 Yeni gıda katkı maddelerinin değerlendirilmesinde olduğu gibi (EFSA, 2012a),
636 spesifikasyonların gerçek ticari materyali temsil etmesi için, spesifikasyonları destekleyen
637 analitik veriler besin ögesi kaynağının belirtilen üretim yöntemine göre birbirinden bağımsız

²⁷ Koordinasyon bileşikleri/kompleksleri, ligandlara bağlı bir metal merkez oluşturan moleküllerdir (atomlar, iyonlar veya metale elektronlar bağlayan moleküller). Bu kompleksler nötr veya yüklü olabilir. Kompleks yüklendiğinde, komşu iyonlarla dengelenir.



638 olarak üretilen birkaç farklı partisinden (tercihen en az beş parti) elde edilmiş olmalıdır.
639 Önerilen spesifikasyonların gerekçesi belirtilmelidir.

640 **2.1.3. Üretim süreci**

641 Yeni gıda katkı maddelerinin (EFSA, 2012a) ve yeni gıdaların (EFSA, 2016)
642 değerlendirilmesinde olduğu gibi, besin ögesi kaynağının üretim sürecine ilişkin bilgiler risk
643 değerlendirme sırasında tehlike oluşturabilecek muhtemel safsızlıklar, reaksiyon ara ürünleri,
644 yan ürünler veya bulaşanları tanımlamak için kullanılmaktadır. Tehlikeli maddelerin tespit
645 edildiği durumlarda, ticari materyalin yapısında bulunan bu maddelerin kontrol edilebilir
646 olması gerekmektedir [örneğin, genotoksik bileşikler, ağır metaller, nanopartiküller
647 (tasarlanmış nitelikte olmayan nanomateryaller)]. Bu yüzden gıda katkı maddeleri ve yeni gıda
648 bileşenleri için olduğu gibi, kullanımı önerilen besin ögesi kaynakları için de, üretim sürecinin
649 besin ögesi kaynağının güvenilirliği ve bu kaynaktan alınan besin ögesinin biyoyararlılığı
650 üzerine etkisi hakkında bir sonuca varılmasını sağlayacak ayrıntıda bilgi verilmesi
651 beklenmektedir.

652 Başvuru sahibi üretim süreci ile ilgili ayrıntılı açıklamaların gizli olarak işleme
653 alınmasını talep ederse, üretim sürecinin gizli nitelikte olmayan bir özeti de sunulmalıdır.
654 Ayrıca, gizli olarak beyan edilen bölümler için gerekçe belirtilmelidir.

655 Üretim süreci aşağıda belirtilen bilgileri içerecek şekilde ayrıntılı olarak açıklanmalıdır.

656 **Tüm maddeler için:**

- 657 1. Hammaddeler, başlangıç maddeleri ve kullanılan diğer reaktifler ve çözücüler,
- 658 2. Üretim sürecinin limitleri ve temel parametreleri,
- 659 3. Üretimin kontrolü ve kalitenin sağlanması için uygulanan sistemler (örneğin,
660 HACCP, GMP, ISO),
- 661 4. Kalite kontrollerini içerecek şekilde üretim akım şeması.

662 **Kimyasal sentez yoluyla elde edilen maddeler için:**

663 1. Muhtemel safsızlıkların (nanopartiküller dâhil) ve bunların toksikolojik
664 değerlendirmeye etkisinin belirlenmesine yardımcı olabilecek bilgiler (kimyasal reaksiyon
665 serisi, yan reaksiyonlar, saflaştırma aşamaları ve ticarete konu olacak ürünün hazırlanması
666 gibi),

667 2. Üretim sürecine giren maddeler hakkında bilgi (örneğin, ekstraksiyon çözücüler),
668 reaktifler, reaksiyon koşulları (örneğin, sıcaklık, reaksiyon süresi, katalizörler), özel önlemler
669 (örneğin, ışık, sıcaklık), kimyasal veya fiziksel dekontaminasyon/saflaştırma yöntemleri
670 (örneğin, çözücü ekstraksiyonu, kristalizasyon).

671 **Bitki, fungus, alg veya liken kaynaklı maddeler için:**

672 1. Ham maddenin elde edilme aşaması hakkında bilgi [örneğin, bitkiler ve funguslar
673 için yetiştirme ve hasat koşulları (örneğin, yabani mi kültür mü, pestisitlerin kullanımı dâhil



674 olmak üzere yetiştirme teknikleri, hem mevsim olarak hem de yetiştirme evresi olarak hasat
675 zamanı); mikroalgler için kültür koşulları],

676 2. Ham maddenin bir preparata dönüştürülmesini sağlayan süreç (örneğin, ekstraksiyon
677 veya uygulanan diğer işlemler) ve bitki/ekstrakt oranı dâhil olmak üzere, üretim yöntemi
678 hakkında bilgi,

679 3. Üretim sürecine giren maddeler (örneğin, ekstraksiyon çözücüsü), reaktifler ve özel
680 önlemler (ışık, sıcaklık) hakkında bilgi,

681 4. Standardizasyon ölçütleri (Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi gibi kaynaklara
682 bakınız).

683 Bitkiler, funguslar, algler ve likenlerden elde edilen besin ögesi kaynakları için, EFSA
684 tarafından yayımlanmış olan, “*Bitkiler, funguslar, algler ve likenlerin ve bunların*
685 *preparatlarının güvenilirliğinin değerlendirilmesine ilişkin kılavuz*” (EFSA, 2009) ve bu
686 kılavuzun güncellemeleri ile “*Bitkiler, funguslar, algler ve likenlerin ve bunların*
687 *preparatlarının güvenilirliğinin değerlendirilmesinde yeterli güvenilirlik varsayımı (Qualified*
688 *Presumption of Safety-QPS) yaklaşımı hakkında bilimsel görüş*” (EFSA, 2014) kapsamında
689 belirtilen spesifik hususlar ve ilave bilgiler de dikkate alınmalıdır.

690 **Hayvansal veya mikrobiyolojik kaynaklardan elde edilen besin ögesi kaynakları**
691 **için:**

692 Başvuru sahibi, ham maddenin bir preparata dönüştürülmesini sağlayan üretim sürecini
693 ve standardizasyon işlemlerini detaylı olarak açıklamalıdır. Ayrıca, ham maddenin elde edilme
694 aşaması hakkında da bilgi verilmelidir. Örneğin, çiftlik hayvanları için, ıslah etme, yetiştirme,
695 besleme ve çiftçilik koşulları veya yabani hayvanların avlanması, yakalanması veya
696 toplanması; mikroorganizmalar ve hücreler için kültür koşulları.

697 **Yeni gıda olarak değerlendirilen besin ögesi kaynakları için:**

698 EFSA tarafından yayımlanmış olan yeni gıdalara ilişkin kılavuz (EFSA, 2016) da
699 dikkate alınmalıdır.

700 **2.1.4. Gıdadaki analiz yöntemleri**

701 Gıda katkı maddelerinin değerlendirilmesindeki gerekliliklere benzer şekilde (EFSA,
702 2012a), besin ögesi kaynağının ve parçalanma ve reaksiyon ürünlerinin, kaynağın eklenmesinin
703 amaçlandığı gıdalarda tespit edilmesi için en az bir analitik yöntem belirtilmelidir. Mevcut ise
704 valide edilmiş standart referans yöntemler kullanılmalı, mevcut değilse kullanılan yöntemler
705 valide edilmiş olmalı ve validasyon parametreleri sunulmalıdır. Belirtilen yöntemler spesifik
706 ve amaca uygun olmalı, ayrıca söz konusu besin ögesi kaynağının eklenebileceği tüm gıda
707 kategorileri için kullanılabilir olmalıdır. Önerilen analiz yöntemleri tam olarak açıklanmalıdır.
708 Eğer kullanılan yöntemler standart referans yöntemlerse, yöntemin anlatıldığı referansa atıf
709 yapılması yeterlidir.



710 **2.1.5. Besin ögesi kaynağının eklendiği gıdadaki değişimi**

711 Besin ögesi kaynağının zenginleştirilmiş gıdalarda kullanılması amaçlanıyorsa, söz
712 konusu kaynağın gıdaya nasıl dâhil edileceğine ilişkin ayrıntılar belirtilmelidir.

713 Parçalanma ürünlerinden kaynaklanabilecek muhtemel tehlikelerin tanımlanması ve
714 niteliklerinin belirlenmesi amacıyla, besin ögesi kaynağının depolama sırasında, üretildiği
715 haliyle ve gıdanın içindeki stabilitesi açıklanmalıdır. Özellikle aşağıdaki veriler sunulmalıdır:

- 716 - Besin ögesi kaynağının, ticari preparatın içinde ve depolama koşullarındaki
717 kimyasal/fizikokimyasal stabilitesi ve depolama sıcaklığı ve çevrenin etkisi [ışık,
718 oksijen, nem, bağıl nem (su aktivitesi)] veya preparatın stabilitesini etkileyebilecek
719 diğer etmenler.
- 720 - Besin ögesi kaynağının işlenmiş gıdanın depolanması sırasındaki
721 kimyasal/fizikokimyasal stabilitesi: Örneğin, kaynağın eklendiği gıdanın yapısının,
722 işleme sıcaklığının, pH'nın, su aktivitesinin, enzimlerin, mikroorganizmaların veya
723 diğer etmenlerin stabiliteye etkisi. Besin ögesi kaynağının parçalanma ürünlerinin
724 yapısı, reaktifliği ve parçalanma ürünlerinin gıdanın bileşenleri ile
725 etkileşme/reaksiyona girme özelliği.

726 Stabilite testinin süresi, besin ögesi kaynağının türüne ve önerilen kullanımlarına bağlı
727 olarak değişebilir, en azından raf ömrünün sonunu kapsayacak şekilde belirlenmelidir. Gıdanın
728 türüne bağlı olarak, hızlandırılmış koşullar (genellikle daha yüksek sıcaklık), normal koşullarda
729 gerçekleştirilen stabilite testine bir alternatif olarak kullanılabilir. Besin ögesi kaynağının diğer
730 gıdalarda bileşen olarak kullanılması durumunda, söz konusu kaynağın işlenmiş gıdalardaki
731 stabilitesi gerçek gıdaların içinde veya uygun model sistemlerde araştırılmalıdır (örneğin,
732 işleme sıcaklığının, pH'nın ve işlenmiş gıdalardaki diğer bileşenlerin etkisi).

733 **2.2. Türkiye Dışındaki, Ulusal ve Uluslararası Mevzuatta Durum**

734 Besin ögesi kaynağı ve besin ögesi ile ilgili olarak, uluslararası bir kuruluş (JECFA,
735 WHO, EFSA gibi) veya yetkili bir ulusal otorite (BfR, FDA, FSANZ gibi) tarafından yapılmış
736 olan mevcut bilimsel değerlendirmelere ve verilmiş olan izinlere ilişkin bilgiler sunulmalıdır.
737 Bu kapsamda, aşağıdaki ayrıntılara yer verilmelidir:

- 738 - Değerlendirmeyi yapan kurum,
- 739 - Değerlendirmenin ne zaman gerçekleştirildiği,
- 740 - Kritik çalışmaların ve sağlık temelli kılavuz değerleri (örneğin; UL, ADI)
741 belirlemek için kullanılan referans değerlerin (örneğin; NOAEL, LOAEL, BMDL
742 değerleri) tespit edildiği değerlendirme ayrıntıları ve bu kapsamda kullanılan
743 belirsizlik faktörleri,
- 744 - Değerlendirme kapsamında tanımlanmış belirsizlikler.



745

2.3. Önerilen Kullanımlar ve Maruz Kalmanın Değerlendirilmesi

746

747

748

749

750

751

752

753

754

755

756

Riskin niteliklerinin belirlenmesi için, kullanımı önerilen besin ögesi kaynağının Türkiye popülasyonu tarafından alım miktarının tahmin edilmesi gerekmektedir. Alım miktarları, besin ögesi kaynağının önerilen kullanım düzeyleri ve gerçek gıda tüketim verileri temel alınarak tahmin edilmelidir. Ayrıca ilgili güvenilirlik verilerine atıf yapılarak, hedef popülasyon, önlemler ve kullanım kısıtlamaları için bir gerekçe belirtilmelidir. Besin ögesi kaynağının tahmini alım miktarlarına dayanılarak, sonuçta ortaya çıkacak olan besin ögesi alım miktarları hesaplanmalıdır. Bileşim verileri, toksikolojik veriler veya diğer veriler ışığında muhtemel tehlikelerin bulunduğu belirlenmişse, bu tehlikeler, besin ögesi kaynağının tüketiminin hedef popülasyon için güvenilir olmasını sağlayacak şekilde, önerilen kullanım koşulları kapsamında irdelenmeli ve dikkate alınmalıdır. Bu bölümde sunulan bilgiler mümkün olduğunca kesin ve eksiksiz olmalıdır.

757

2.3.1. Hedef popülasyon

758

759

760

761

762

Hedeflenen popülasyon başvuru sahibi tarafından belirtilmelidir [örneğin, yetişkinler, genel popülasyon veya popülasyonun tanımlanmış belirli alt grupları (örneğin, yaşlılar, kadınlar)]. Benzer şekilde, popülasyonun belirli alt gruplarının hedeflenen popülasyonun dışında bırakılması durumunda da bu gruplar açıkça belirtilmelidir (örneğin, gebe ve emziren kadınlar, bebekler).

763

2.3.2. Önerilen kullanımlar ve kullanım düzeyleri

764

765

766

767

768

769

Bu bölümde, önerilen besin ögesi kaynağının eklenmesinin/kullanılmasının amaçlandığı gıdalara ilişkin bilgiler verilmeli ve söz konusu kaynağın kullanımı gerekçelendirilmelidir (sadece besin ögesine ilişkin genel bir gerekçe değil, söz konusu kaynağın kullanımına ilişkin gerekçe olmalıdır). Besin ögesi kaynağının hangi gıdalara hangi miktarlarda ekleneceği belirtilmelidir. Bu bölümde sunulan bilgiler maruz kalma değerlendirmesinin temelini oluşturacaktır.

770

771

Belirli popülasyon gruplarına yönelik gıdalarda kullanılması amaçlanan besin ögesi kaynakları

772

773

774

775

776

777

Belirli popülasyon gruplarına yönelik gıdalarda [bebek formülleri ve devam formülleri, bebek ve küçük çocuk ek gıdaları (işlenmiş tahıl bazlı ek gıdalar ve tahıl bazlı olmayan ek gıdalar) ve vücut ağırlığı kontrolü için diyetin yerini alan gıdalar] kullanılması amaçlanan besin ögesi kaynakları için, kaynağın hangi gıdalara hangi miktarda ekleneceği, günlük olarak alınması beklenen miktarı ve buna karşılık gelen besin ögesi alım miktarı belirtilmelidir. Örneğin;

778

779

780

781

- Besin ögesi kaynağının, *...(popülasyon alt grubunu belirtiniz)...*'ya yönelik olan *...(gıdayı belirtiniz)...*'ya, normal olarak/en fazla **X** mg besin ögesi kaynağı/kg veya **L** *...(gıdayı belirtiniz)...* düzeyinde, normal olarak/en fazla **Y** mg besin ögesi/kg veya **L** *...(gıdayı belirtiniz)...*'ya karşılık gelecek şekilde eklenmesi amaçlanmaktadır.



782 • Besin ögesi kaynağının, küçük çocuklara yönelik olan işlenmiş tahıl bazlı ek
783 gıdalara, en fazla X mg besin ögesi kaynağı/kg ek gıda düzeyinde, en fazla Y mg
784 besin ögesi/kg ek gıdaya karşılık gelecek şekilde eklenmesi amaçlanmaktadır.

785 Ayrıca, söz konusu gıda için önerilen günlük tüketim miktarı hakkında bilgi
786 verilmelidir.

787 İçerebileceği en yüksek besin ögesi miktarı yasal düzenlemeler kapsamında belirlenmiş
788 olan gıdalara eklenmesi önerilen besin ögesi kaynakları için, ilgili mevzuat hükümleri göz
789 önünde bulundurulmalıdır. Örneğin;

790 • Besin ögesi kaynağının, ...(*gıdayı belirtiniz*)...’ya, TGK Bebek Formülleri ve Devam
791 Formülleri Tebliğinde belirlenmiş olan normal düzeyde/yasal limitleri aşmayacak
792 şekilde en yüksek düzeyde eklenmesi amaçlanmaktadır.

793 Genel popülasyona yönelik gıdalarda kullanılması amaçlanan besin ögesi 794 kaynakları

795 Genel popülasyona yönelik gıdalarda kullanılması amaçlanan (örneğin, zenginleştirme
796 amacıyla) besin ögesi kaynakları için, kaynağın hangi gıdalara ve hangi miktarlarda ekleneceği
797 belirtilmelidir. Uygun durumlarda, normal ve en yüksek kullanım düzeyleri beyan edilmelidir.
798 Örneğin;

799 • Besin ögesi kaynağının, ...(*gıdayı belirtiniz*)...’ya, normal olarak/en fazla X mg besin
800 ögesi kaynağı/kg veya L düzeyinde, normal olarak/en fazla Y mg besin ögesi/kg veya
801 L’ye karşılık gelecek şekilde, kullanılması amaçlanmaktadır.

802 Muhtemel maruz kalma tahminlerinin gerçeğe en yakın şekilde hesaplanabilmesini
803 sağlamak amacıyla, besin ögesi kaynağının içinde kullanılması amaçlanan her bir gıda ürünü
804 veya gıda kategorisi mümkün olan en ayrıntılı düzeyde tanımlanmalıdır.

805 Ek-4’te maruz kalma tahminlerine ilişkin bir örnek yer almaktadır.

806 2.3.3. Besin ögesi kaynağının beklenen alım miktarı ve buna karşılık gelen besin 807 ögesi alım miktarı

808 2.3.1 ve 2.3.2 nolu alt bölümlerde verilen bilgiler temel alınarak, besin ögesi kaynağının
809 beklenen tahmini günlük alım miktarlarının hesaplanması gerekmektedir (kg vücut ağırlığı
810 başına ve tam miktarlar olarak). Besin ögesi kaynağının beklenen ortalama ve yüksek (en az
811 95. persentil) günlük alım miktarı, her bir hedef popülasyon grubu için (eğer ilgili ise, çocuklar,
812 gebe ve emziren kadınlar gibi hassas gruplar dâhil) tahmin edilmelidir. Tahminler yapılırken,
813 mümkünse farklı tüketim senaryoları göz önünde bulundurulurken besin ögesi kaynağının
814 kullanılmasının önerildiği gıda kategorilerinin eş zamanlı tüketimi irdelenmelidir.

815 Popülasyon grupları arasındaki en yüksek günlük alım tahmininin (en az 95. persentil),
816 besin ögesi kaynağının güvenilirlik değerlendirmesi için başlangıç noktası olarak kullanılması
817 önerilmektedir. ‘Kg vücut ağırlığı başına’ alım miktarının değerlendirilmesi sırasında
818 ‘varsayılan değerler ve yuvarlama’ ile ilgili olarak EFSA tarafından yayımlanan kılavuz dikkate



819 alınmalıdır (EFSA, 2012c)²⁸. Kronik alım miktarı tahminleri her durumda yapılmalıdır. Mevcut
820 toksikolojik verilerin veya insan verilerinin akut etkiler açısından endişeye neden olması
821 durumunda, akut alım miktarı tahminleri de irdelenmelidir. Alım miktarı değerlendirmesinin
822 metodolojisi ile ilgili hususlar, özellikle aşağıdaki bilgiler verilerek açıklanmalıdır:

- 823 - Kullanılan verilerin kaynakları (gıda tüketim verilerinin kaynakları)
- 824 - Uygulanan bilimsel esaslar ve yöntemler
- 825 - Yapılan varsayımlar ve gerekçeleri (özellikle, bir gıdanın belirli bir gıda
826 kategorisine alınması açısından veya yüksek alım düzeylerinin hesaplanmasında
827 kullanılan model bakımından).

828 Ortalama ve yüksek persentildeki tüketiciler için beklenen günlük alım miktarları, her
829 bir gıda kategorisi için amaçlanan kullanım düzeyleri dikkate alınarak, sırasıyla, ortalama ve
830 yüksek kronik tüketim verileri kullanılarak hesaplanabilir.

831 Tüketim verileri için, öncelikle Sağlık Bakanlığı tarafından gerçekleştirilen “*Türkiye*
832 *Beslenme ve Sağlık Araştırması*”nda elde edilen veriler kullanılmalıdır²⁹. Bu araştırma
833 kapsamında uygun verilere ulaşılamaması durumunda, diğer kaynaklardan (örneğin, TÜİK,
834 sektör raporları, bilimsel yayınlar, vb.) ulaşılan tüketim verileri kullanılabilir.

835 Başvuru sahibi, değerlendirme ile ilgili belirsizlikleri, özellikle, olduğundan düşük veya
836 yüksek tahminlerin kaynaklarını ele almalı ve irdemelidir. Bu amaçla, beslenme yoluyla
837 maruz kalmanın değerlendirilmesindeki belirsizlikler konusunda EFSA tarafından yayımlanan
838 kılavuz dikkate alınmalıdır (EFSA, 2007a)³⁰.

839 Besin ögesi kaynağının tahmini alım miktarı belirlendikten sonra, bunun sonucunda
840 ortaya çıkacak olan besin ögesi alım miktarı hesaplanmalıdır. Ek-4’te bununla ilgili bir örnek
841 yer almaktadır.

842 İçerebileceği en yüksek besin ögesi konsantrasyonu yasal düzenlemeler kapsamında
843 belirlenmiş olan gıdalara eklenen besin öğeleri için, besin ögesi kaynağının eklenmesi ile
844 herhangi bir besin öğesinin yasal limitlerinin aşılmayacağı gösterilerek, besin öğesinin tahmini
845 alım miktarı için söz konusu yasal limitlere atıf yapılabilir.

846 **2.3.4. Besin ögesine gıdalar vasıtasıyla maruz kalınmasına ilişkin geçmiş bilgisi**

847 Başvuru sahibi, ilgili popülasyon gruplarının diyetinden kaynaklanan tahmini besin
848 ögesi alım miktarlarını (örneğin, yayımlanmış literatüre göre) belirtmelidir.

849 Belirli besin öğelerinin beslenme yoluyla alım miktarlarına ilişkin veriler için, Sağlık
850 Bakanlığı tarafından yayımlanan “*Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010:*

²⁸ Bahsedilen EFSA Kılavuzuna <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2579> bağlantısından ulaşılabilir.

²⁹ Sağlık Bakanlığı tarafından 2010 yılında gerçekleştirilen araştırmanın sonuçları “*Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*”nda (Sağlık Bakanlığı, 2014) açıklanmıştır.

³⁰ Bahsedilen EFSA kılavuzuna <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/438> bağlantısından ulaşılabilir.



851 *Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu*’nda (Sağlık
852 Bakanlığı, 2014) ve TBSA-2010 verilerine dayanılarak hazırlanan “*Türkiye Beslenme Rehberi*
853 *2015 (TÜBER)*”de (Sağlık Bakanlığı, 2016) yer alan bilgiler kullanılabilir. Bu iki kaynaktan
854 ilgili veriye ulaşılamaması durumunda, diğer kaynaklardan (örneğin, bilimsel yayınlar, vb.) da
855 yararlanılabilir.

856 **2.4. Toksikolojik Veriler**

857 Toksikite çalışmaları, 2.1.3 nolu alt bölümde açıklanan üretim sürecine göre üretilen ve
858 2.1.2 nolu alt bölümde önerilen spesifikasyonları karşılayan besin ögesi kaynağı ile
859 gerçekleştirilmiş olmalıdır. Toksikite çalışmalarında kullanılan test materyalinin 2.1.3 nolu alt
860 bölümde açıklanan üretim sürecine göre üretilmemiş olması veya 2.1.2 nolu alt bölümde
861 önerilen spesifikasyonları karşılamaması durumunda, çalışma sonuçlarının başvuruya konu
862 olan besin ögesi kaynağının güvenilirliğinin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini
863 doğrulayacak bir gerekçe sunulmalıdır.

864 Genel olarak, gıda katkı maddeleri ve yeni gıdalar için önerilen aşamalı toksisite testleri
865 yaklaşımının (EFSA, 2012a, 2016), kullanımı önerilen yeni besin ögesi kaynakları için de
866 uygun bir yaklaşım olduğu değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım, toksisite testlerinin temel
867 alanları olan toksikokinetik, genotoksikite, tekrarlanan doz toksisitesi (subkronik toksisite,
868 kronik toksisite ve karsinojenisite), üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite çalışmalarını
869 bütünleştirmektedir. Değerlendirme için, temel alanlarda tam olarak irdelenememiş olan
870 spesifik biyolojik süreçleri incelemek amacıyla ilave çalışmalara ihtiyaç duyulabilir. Bu
871 kapsamda ilgili olabilecek diğer çalışmalar, immünotoksikite ve gıda intoleransı, nörotoksikite,
872 endokrin aktivitesi ve etki mekanizması çalışmaları vb. olabilir. Toksikite testlerinin temel
873 alanları ve diğer toksisite testleri Ek-5’te ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

874 Besin ögesinin beyan edilen fonksiyonu ile ilgili fonksiyonel son noktalar, besin ögesi
875 kaynağının biyoyararlılığı için destekleyici kanıt olarak kabul edilebilir (2.5 nolu alt bölüme
876 bakınız).

877 Gıda katkı maddeleri ve yeni gıdalara uygulanan aşamalı yaklaşımdan sapma
878 gösterilmesi ve/veya bu yaklaşımın uygulanabilir olmadığı durumlar, sağlam bilimsel
879 nedenlere dayandırılmalıdır.

880 On altı haftalıktan küçük olan bebeklere yönelik olarak kullanılması amaçlanan besin
881 ögesi kaynakları için gerekli olan toksisite testleri, EFSA tarafından yayımlanan “*On altı*
882 *Haftalıktan Küçük Bebeklere Yönelik Gıdalarda Bulunan Maddelerin Risk Değerlendirmesine*
883 *İlişkin Kılavuz*” (EFSA, 2017)³¹ kapsamında belirtilen gerekliliklere uygun olmalıdır.

884

³¹ Bahsedilen EFSA Kılavuzuna <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4849> bağlantısından ulaşılabilir.



885 **2.4.1. Toksikite testleri için aşamalı yaklaşım**

886 Besin ögesi kaynaklarına yönelik toksikolojik test yaklaşımı ile ilgili kararları vermek
887 için oluşturulan karar ağacı Şekil 1’de yer almaktadır.

888 Ayrışma testinden elde edilen veriler besin ögesi kaynağının mide-bağırsak kanalında
889 büyük ölçüde ve kolayca ayrıştığını gösterirse, güvenilirlik değerlendirmesinde, ortaya çıkan
890 bileşenlere ilişkin mevcut toksikolojik bilgiler dikkate alınır.

891 Besin ögesi kaynağının besin ögesi olmayan kısmı diyetin ve/veya insan vücudunun bir
892 bileşeni değilse, toksikolojik veri gereklilikleri gıda katkı maddeleri ve yeni gıdaların
893 güvenilirlik değerlendirmesi için tasarlanan aşamalı yaklaşıma (EFSA, 2012a, 2016) göre
894 belirlenir. Bu veriler kullanılarak toksikolojik bir referans nokta tespit edilmektedir. Bu referans
895 noktadan hareketle, maruz kalma tahmini ile karşılaştırılmak üzere bir sağlık bazlı kılavuz
896 değer belirlenebilir veya maruz kalma tahmini ile bu referans noktanın karşılaştırması
897 yapılabilir [maruz kalma sınırı (MOE) yaklaşımı].

898 Ayrışma testinden elde edilen veriler, besin ögesi kaynağının mide-bağırsak kanalında
899 büyük ölçüde ve kolayca ayrışmadığını, ancak mide-bağırsak kanalından değişmeden
900 emilmesinin muhtemel olduğunu gösterirse, toksikolojik testlere ilişkin aşamalı yaklaşım
901 uygulanır (EFSA, 2012a, 2016). Bu durumda, değerlendirme için sunulacak veri seti en az
902 aşağıdaki testleri (Aşama 1 toksisite testleri) içermelidir:

- 903 1. Genotoksosite testi için temel test bataryası:
- 904 - Bakteriyel geri mutasyon testi (OECD Test Kılavuzu 471³²),
 - 905 - *In vitro* memeli hücresi mikronükleus testi (OECD Test Kılavuzu 487³³).
- 906 2. Güncellenmiş 90 günlük toksisite testi [OECD Test Kılavuzu 408³⁴ (OECD Test
907 Kılavuzu 407’den³⁵ alınan genişletilmiş parametreleri içeren kılavuz)].

908 Besin ögesi kaynağına yönelik Aşama 1 toksisite testleri, genellikle, kaynağın
909 emilimden sonra mide-bağırsak duvarlarında veya karaciğerde ön-sistemik metabolizmadan
910 geçtiğinin ve bu metabolizma sonucunda vücudun ve/veya diyetin normal bileşeni olan
911 maddelerin ortaya çıktığının kanıtlanabildiği durumlarda da gereklidir.

912 Besin ögesi kaynağı değişmeden emiliyorsa ve mide-bağırsak duvarlarında veya ön-
913 sistemik metabolizmada tamamen metabolize olmuyorsa, EFSA’nın katkı maddelerinin
914 değerlendirilmesine ilişkin kılavuzuna göre Aşama 2 toksisite testlerinin yapılması gereklidir.
915 Dolayısıyla, yukarıdaki testlere ilave olarak aşağıdaki testler de yapılmalıdır:

³² Bahsedilen OECD Kılavuzuna https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_9789264071247-en bağlantısından ulaşılabilir.

³³ Bahsedilen OECD Kılavuzuna https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test_9789264264861-en bağlantısından ulaşılabilir.

³⁴ Bahsedilen OECD Kılavuzuna https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-408-repeated-dose-90-day-oral-toxicity-study-in-rodents_9789264070707-en bağlantısından ulaşılabilir.

³⁵ Bahsedilen OECD Kılavuzuna https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-407-repeated-dose-28-day-oral-toxicity-study-in-rodents_9789264070684-en bağlantısından ulaşılabilir.



- 916 1. Tek bir türde (genellikle sıçanlar) yapılmış kronik toksisite (12 ay) ve karsinojenisite
917 testi (OECD Test Kılavuzu 452³⁶ ve 451'e³⁷ göre yapılmış iki ayrı çalışma veya
918 OECD Test Kılavuzu 453'e³⁸ göre yapılmış birleştirilmiş çalışma).
- 919 2. Tavşanlarda yapılmış, doğum öncesi gelişim toksisite çalışmasını kapsayan üreme
920 ve gelişim toksisitesi testi (OECD Test Kılavuzu 414³⁹) ve genişletilmiş tek nesil
921 üreme toksisitesi çalışması (OECD Test Kılavuzu 443⁴⁰).

922 Bununla birlikte, daha yüksek seviyeli bu testlere duyulan ihtiyaç, besin ögesi
923 kaynağının besin ögesi olmayan bileşenlerine göre belirlenmelidir. İlk geçiş metabolizmasında
924 oluşan, diyetin veya vücudun normal bileşenleri olan bileşenler için, besin ögesi kaynağına
925 yönelik Aşama I toksisite testlerinin genellikle yeterli olacağı öngörülmektedir.

³⁶ Bahsedilen OECD Kılavuzuna https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-452-chronic-toxicity-studies_9789264071209-en bağlantısından ulaşılabilir.

³⁷ Bahsedilen OECD Kılavuzuna https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-451-carcinogenicity-studies_9789264071186-en bağlantısından ulaşılabilir.

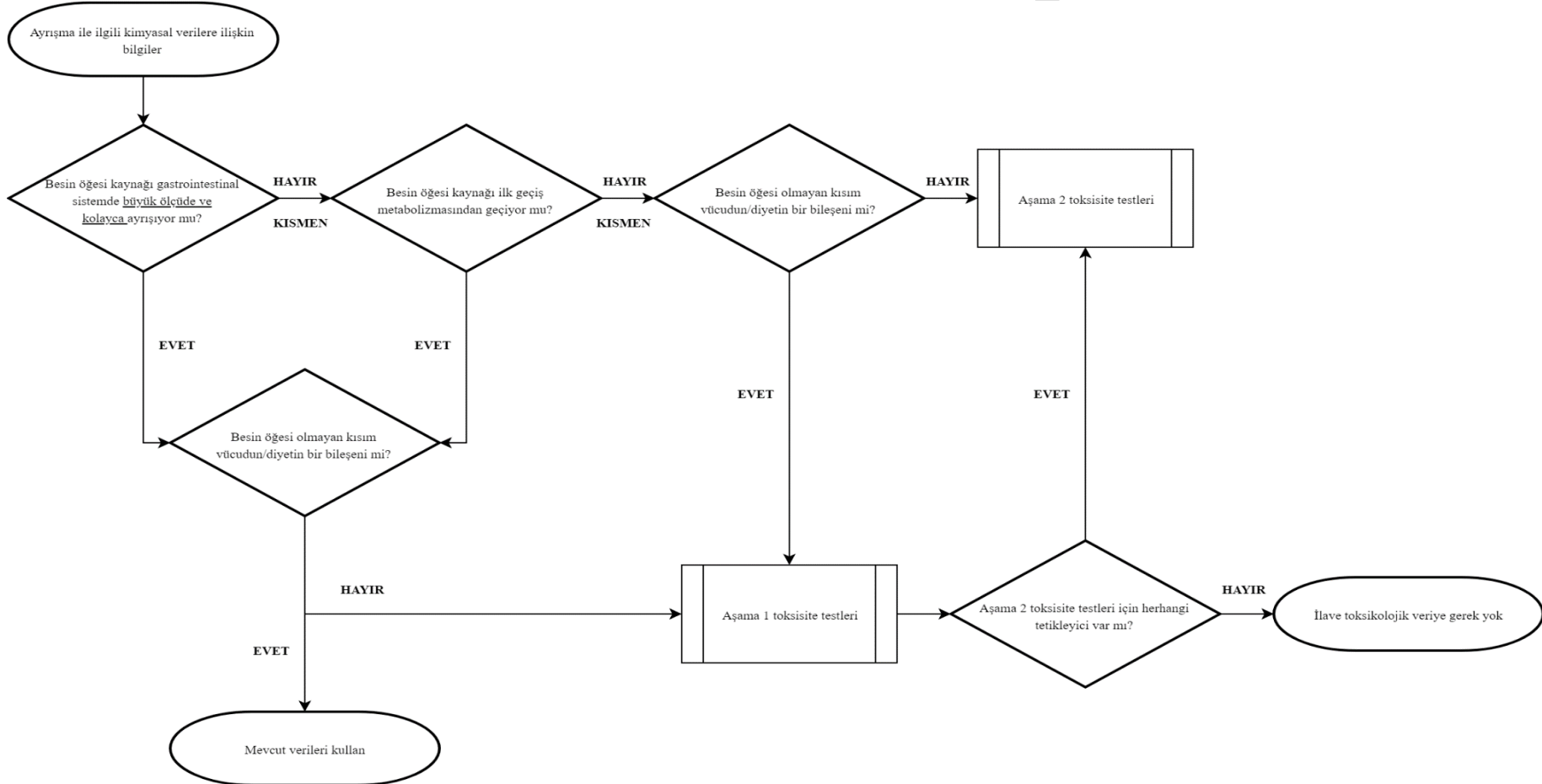
³⁸ Bahsedilen OECD Kılavuzuna https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-453-combined-chronic-toxicity-carcinogenicity-studies_9789264071223-en bağlantısından ulaşılabilir.

³⁹ Bahsedilen OECD Kılavuzuna https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-414-prenatal-development-toxicity-study_9789264070820-en bağlantısından ulaşılabilir.

⁴⁰ Bahsedilen OECD Kılavuzuna https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-443-extended-one-generation-reproductive-toxicity-study_9789264185371-en bağlantısından ulaşılabilir.



926



927

928

929

Şekil 1: Besin ögesi kaynaklarına yönelik toksikolojik testler için karar ağacı



930

931

2.4.2. İlave çalışmalar

932

Daha ileri testlere ilişkin kararlar, EFSA'nın gıda katkı maddelerinin değerlendirilmesine ilişkin kılavuzu (EFSA, 2012a) takip edilerek durum bazında alınmalıdır.

934

2.5. Biyoyararlılığa İlişkin Veriler

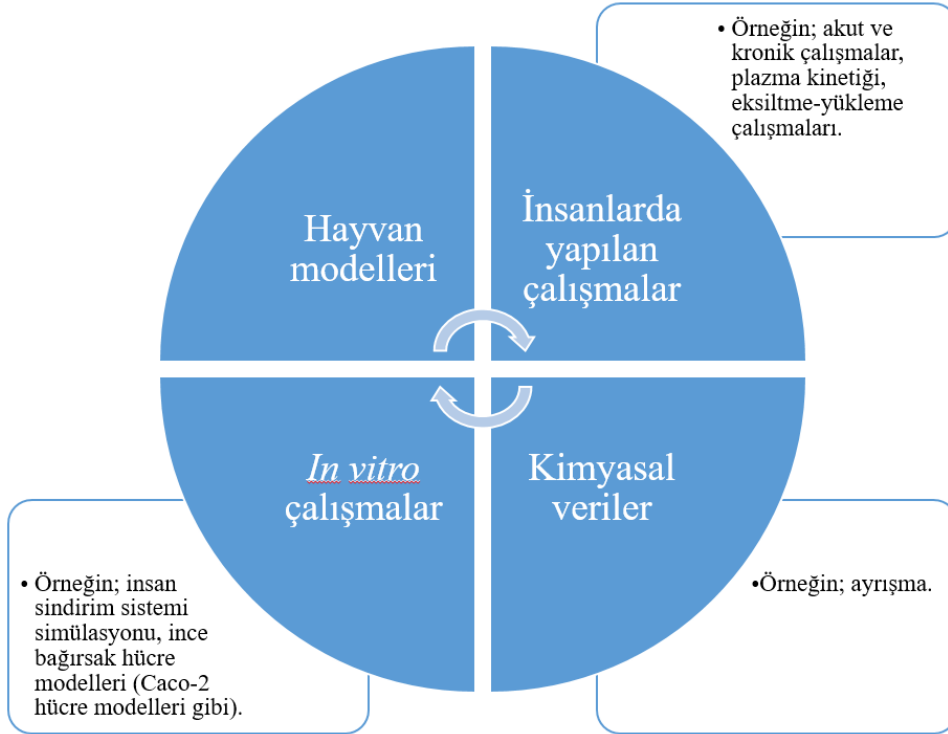
935

Besin ögesi kaynakları genellikle değişik formlardaki takviye edici gıdalara (tablet, kapsül, vb.) veya diğer gıdalara eklenmektedir ve gıda matrisi besin ögesinin biyoyararlılığını etkileyebilir. Ayrıca, bireylerdeki biyoyararlılığı etkileyebilen diğer bazı etmenlerin (örneğin, beslenme durumu) de bulunduğu bilinmektedir. Biyoyararlılığın bireye göre değişkenlik göstermesi bu kılavuzun konusu değildir. Bu kılavuzda, yeni bir besin ögesi kaynağının, özdeş deneysel koşullar altında, hâlihazırda ilgili mevzuatta kullanımına izin verilen besin ögesi formlarının biyoyararlılığı ile karşılaştırılarak oransal olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

943

Hem farklı besin öğelerinin hem de aynı besin ögesinin farklı formlarının biyoyararlılıkları arasında büyük değişiklik vardır. Bu yüzden, belirli bir kaynaktan alınan besin ögesinin biyoyararlılığının değerlendirilmesi durum bazında gerçekleştirilmelidir. Bir besin ögesinin biyoyararlılığını değerlendirmek için çeşitli yaklaşımlar kullanılabilir (Şekil 2).

946



947

948

Şekil 2: Bir besin ögesinin biyoyararlılığının değerlendirilmesine yönelik yaklaşımlar



949 Bu yaklaşımların önceden tanımlanmış bir kanıt hiyerarşisine göre takip edilmesine
950 gerek yoktur. Bunun yerine, kullanılacak olan yaklaşım, incelenmekte olan besin ögesinin
951 biyoyararlılığı hakkında önceden bilinenlerin irdelenmesi ve dikkatlice değerlendirilmesinin
952 ardından başvuru sahibi tarafından seçilmelidir.

953 Test stratejisi, besin ögesi kaynağının özellikleri (örneğin; suda çözünebilir veya
954 lipofilik bileşikler; mide-bağırsak kanalında salınan besin ögeleri veya intakt⁴¹ olarak emilen
955 besin ögesi kaynağı) ve hedef popülasyon (özellikle hassas popülasyon grupları söz konusu
956 olduğunda) gibi unsurlara dayanılarak başvuru sahibi tarafından gerekçelendirilmelidir.

957 Başvuru sahibi, verilerin seçimi için bir gerekçe sunmalıdır. Bununla birlikte, yapılacak
958 değerlendirme için ilgili popülasyondaki insan verilerinin gerekli olduğu özel durumlar da
959 mevcuttur (örneğin, kullanımı önerilen besin ögesi kaynağının söz konusu besin ögesi için
960 hedef popülasyona yönelik tek kaynak olacağı durumlarda).

961 Kimyasal ayrışma testlerinden elde edilen verilere dayanılarak, önerilen yeni besin ögesi
962 kaynağından alınan besin ögesinin 'vücut tarafından kullanılabilir' olduğu varsayılabildiğinde,
963 bu testlerin yeterli olduğu ve biyoyararlılık için ileri testlere ihtiyaç olmadığı değerlendirilebilir.
964 Alternatif test stratejileri, daha kompleks ayrışma testlerini (örneğin, *in vitro* sindirim
965 simülasyonu ile yapılan test), *in vitro* emilim çalışmalarını (örneğin, Caco-2 hücre membran
966 modelleri) ve *in vivo* çalışmaları kapsar. Toksikolojik testlerden elde edilen sonuçlar [örneğin,
967 Aşama 1 toksisite testleri (2.4.1 nolu alt bölüme bakınız)], biyoyararlılığın kantitatif olarak
968 değerlendirilmesi için tek başına yeterli değildir. Ancak, söz konusu sonuçlar besin ögesinin
969 beyan edilen rolü ile ilgili fonksiyonel parametreleri içeriyorsa, biyoyararlılığın
970 değerlendirilmesinde destekleyici kanıt olarak dikkate alınabilir.

971 Aşağıdaki bölümler, biyoyararlılığa ilişkin verileri elde etmek için kullanılabilen
972 deneysel çalışmalar ve sonuçların değerlendirilmesine yönelik ölçütler hakkında genel bir bakış
973 sunmaktadır.

974 Deneysel çalışmaların durum bazında tasarlanması gerekir. Ayrıca, uygulanabilir
975 olduğunda, bu çalışmaların, kullanımı önerilen besin ögesi kaynağını aynı besin ögesinin daha
976 önce izin verilmiş olan bir veya daha fazla kaynağı ile karşılaştıran verileri sağlaması da
977 gerekebilir. Böyle çalışmaların tasarlanması ile ilgili olarak, başvuru sahibi, tasarım seçimi
978 hakkında (örneğin, numune alma zamanları, kültür koşulları) bir gerekçe sunmalı ve 'vücut
979 tarafından kullanılabilir olma durumu' için değerlendirme ölçütlerini tanımlamalıdır.
980 Biyoyararlılık çalışmaları, 2.1.2 nolu alt bölümde önerilen spesifikasyonları karşılayan ve 2.1.3
981 nolu alt bölümde açıklanan üretim sürecine göre üretilmiş olan besin ögesi kaynağı ile
982 gerçekleştirilmelidir. Biyoyararlılık çalışmasında kullanılan test materyali 2.1.2 nolu alt
983 bölümde önerilen spesifikasyonları karşılamıyorsa ve 2.1.3 nolu alt bölümde açıklanan üretim
984 sürecine göre üretilmemişse, söz konusu biyoyararlılık çalışmasının sonuçlarının başvuruya

⁴¹ Bütünlüğü korunmuş, bozulmamış, değişmemiş.



985 konu olan besin ögesi kaynağının biyoyararlılığını değerlendirmek için kullanılabileceğini
986 doğrulayacak bir gerekçe sunulmalıdır.

987 **2.5.1. Test yöntemleri ve modelleri**

988 **Kimyasal veriler**

989 Bu yaklaşımın amacı, besin ögesi kaynağının alınmasından sonra insan vücudundaki
990 akıbetini tahmin edebilecek verileri elde etmektir. Bununla birlikte, bu test aşaması sindirim
991 sürecinin başlangıç aşamasına odaklanmaktadır. Bu nedenle test, insandaki sindirim sürecini
992 taklit edebilecek koşullar altında gerçekleştirilmelidir [örneğin, 37 °C’de, mide-bağırsak
993 kanalının farklı ortamlarını taklit etmek için farklı tamponlar kullanılarak (tercihen pH 2, pH 4
994 ve pH 6,8)]. Ayrışma hızını ve derecesini daha iyi anlamak için, besin ögesi kaynağının ayrışma
995 süreci ölçülebilir ve aynı besin ögesinin daha önce kullanımına izin verilmiş olan bir kaynağı
996 ile karşılaştırılabilir.

997 Ayrışma testleri on yıllardır gerçekleştirilmesine ve yayınlarda ve sunulan başvurularda
998 raporlanmasına rağmen, mide-bağırsak koşullarında ayrışmayı araştırmak için önerilebilecek
999 valide edilmiş standart yöntemler mevcut değildir. Kimyasalların Test Edilmesine İlişkin
1000 OECD Kılavuzlarında (Bölüm 1- Fiziksel-kimyasal özellikler, Test No. 111: pH’nın bir
1001 fonksiyonu olarak hidroliz) ve Avrupa Farmakopesinde (9. Baskı, 5.17.1 – Çözünme Testi
1002 Hakkında Öneriler) yer alan bazı hususlar, kullanılan besin ögesi kaynağının ayrışma testlerinin
1003 yürütülmesi için de uygun olabilir.

1004 Numune alma zamanları durum bazında belirlenmelidir, ancak belirlenen zamanlar için
1005 gerekçe sunulmalıdır. Her bir numune alma zamanı için tekrarlı ölçümler gerçekleştirilmelidir.

1006 ***In vitro* çalışmalar**

1007 İnsandaki mide-bağırsak kanalındaki sindirimin taklit edildiği birkaç *in vitro* sistem
1008 literatürde açıklanmıştır. Bunlar, besin ögesi bileşeninin söz konusu kaynaktan ne ölçüde ve ne
1009 kadar sürede salınabildiği gibi deneysel kanıtların sağlanmasına yardımcı olabilir. Mide-
1010 bağırsak sindirim simülasyonu, yemeklerden gelen demirin nispi emilimini araştırmak için
1011 Schricker tarafından tanımlanmıştır (Schricker ve ark., 1981). Daha sonra bu yöntem, farklı
1012 gıda matrikslerinden gelen beslenme ile ilgili diğer bileşenlerin salınmasının araştırılması için
1013 diğer araştırmacılar tarafından kullanılmıştır (Gil-Izquierdo ve ark., 2002; Minekus ve ark.,
1014 2014). Yöntemin en ayrıntılı açıklaması Versantvoort ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır
1015 (Versantvoort ve ark., 2000). Bu yöntem, *in vitro* diyalizlenebilirliğin test edildiği ileri bir
1016 basamağı içerecek şekilde genişletilebilir (Sandberg, 2005). Söz konusu test ayrıca, yemeklerin
1017 besin öğeleri ile etkileşimlerini çalışmak için de kullanılabilir. Bununla birlikte, şimdiye kadar,
1018 geliştirilmiş standart bir yöntem mevcut değildir (Marze, 2017). Şimdiye kadar bu konuda
1019 geliştirilmiş olan en güncel yöntem Brodkorb ve ark. tarafından yapılan 2019 yılına ait
1020 çalışmadır (Brodkorb ve ark., 2019).

1021 Biyolojik sistemleri içeren *in vitro* sistemler, ince bağırsağı kaplayan hücreler taklit
1022 edilerek besin ögesi kaynağının ve/veya besin ögesinin hücrelere girip girmediğini



1023 değerlendirmek için kullanılabilir (Etcheverry ve ark., 2012). Caco-2 hücre sistemi, suda
1024 çözünen kimyasallar için iyi bilinen bir modeldir (Bessems ve ark., 2014). Özel kültür koşulları
1025 altında Caco-2 hücre tek katmanları, bağırsaklardaki CYP izoenzimleri, faz-II enzimleri ve
1026 taşıyıcılarını gösterebilir. Yöntemin ayrıntıları literatürde açıklanmıştır (Ferruzza ve ark.,
1027 2012a,b; Natoli ve ark., 2012; Brück ve ark., 2017). Yöntemin validasyonu ve standart bir
1028 protokol de literatürde açıklanmıştır (Marino ve ark., 2005; Hubatsch ve ark., 2007). İnce
1029 bağırsak membranı vezikülleri (Moghimpour ve ark., 2016) veya insan ince bağırsağı epitel
1030 hücreleri (Takenaka ve ark., 2014) gibi diğer sistemler de önerilmiştir. Bununla birlikte, son iki
1031 sistem benzer ölçüde valide edilmemiştir ve bu sistemlerin standart protokolleri mevcut
1032 değildir.

1033 Caco-2 hücre sistemi, diğer *in vitro* sistemlere göre bazı avantajlara sahiptir. Çünkü
1034 daha elverişlidir, yüksek bir verimliliğe sahiptir ve izole ince bağırsak membranı
1035 veziküllerinden daha doğru sonuçlar verir. Emilim oranları, görünür geçirgenlik katsayıları
1036 olarak belirlenebilir (örnek için 'Hubatsch ve ark., 2007'ye bakınız).

1037 *In vitro* modeller, bileşiğin mide-bağırsak kanalındaki stabilitesinin
1038 değerlendirilmesinde yardımcı olabilir, söz konusu kaynaktan alınan besin ögesinin emilimi ile
1039 ilgili kantitatif bilgiler sağlayabilir ve biyoyararlılığın bazı unsurlarını ölçebilir. Mevcut
1040 yöntemlere ilişkin derlemeler, bu yöntemlerin besin öğelerinin biyoyararlılığının
1041 araştırılmasında uygulanabilirliği ve öngörü değerleri literatürde bulunmaktadır (Etcheverry ve
1042 ark., 2012).

1043 İnsan bağırsağını daha çeşitli parametreler açısından taklit eden bir *in vitro* sistemin
1044 geliştirilmesinde kök hücreler kullanılmış ve gastrointestinal organoidler üretilmiştir
1045 (Schweinlin ve ark., 2016). Bu sistem, bağırsak duvarının mikrobiyom ile ve ayrıca enfeksiyöz
1046 etkenler ile etkileşiminin araştırılmasında kullanılmıştır (Hill ve Spence, 2016; In ve ark.,
1047 2016). Söz konusu sistemin gastrointestinal emilimi araştırmak için kullanılması da
1048 mümkündür.

1049 Genel olarak, bu konudaki son çalışmalar takip edilerek kabul görmüş veya standardize
1050 edilmiş diğer yöntemler de kullanılabilir.

1051 **Hayvan modelleri**

1052 Hayvan modellerinin insanlardaki biyoyararlılığın tahmin edilmesinde kısıtlı bir
1053 kapasiteye sahip olduğu bilinmesine rağmen, bu modeller yine de bazı besin öğeleri için faydalı
1054 bilgiler sağlayabilir (García ve Díaz-Castro, 2013; Musther ve ark., 2014). Karşılaştırmalı bir
1055 yaklaşımda, deney hayvanlarından elde edilen sonuçlar, kullanımı önerilen yeni besin ögesi
1056 kaynağının daha önce izin verilmiş olan bir kaynağa göre biyoyararlılığı hakkında faydalı
1057 veriler sağlayabilir.

1058 Bu kılavuzda bahsedilen aşamalı yaklaşıma göre elde edilen yeni toksikolojik veriler
1059 söz konusu olduğunda, ideal olarak, yürütülen çalışmalar toksikokinetik araştırmaları da
1060 kapsayacak şekilde genişletilebilir.



1061 **İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar**

1062 İnsanlar üzerinde yapılan biyoyararlılık çalışmaları uzun süreli bir geleneğe sahiptir ve
1063 karşılaştırmalı tasarımlar, farklı protokoller ve teknikler uygulanarak kullanılabilir.
1064 Karşılaştırmalı bir tasarımda, sınırlı sayıda sağlıklı katılımcı üzerinde gerçekleştirilmiş olsa
1065 bile, insanlarda yapılan çalışmalar en yüksek öngörü değerine sahiptir (EMA, 2010). Kronik
1066 dozlama içeren çalışmalar ve eksiltme-yükleme çalışmaları gibi diğer çalışma tasarımları da
1067 dikkate alınabilir.

1068 Kütle-denge çalışmalarında, besin ögesinin net diyet dengesi (genellikle 'besin ögesinin
1069 tutulumu' şeklinde ifade edilir), besin ögesinin bir radyo-izotopunun veya kararlı izotopunun
1070 alımının ve atılımının (örneğin, idrar ve dışkı yoluyla) eş zamanlı ölçümleri ile belirlenir.

1071 Kullanımı önerilen yeni bir besin ögesi kaynağının ağız yoluyla tek sefer veya tekrarlı
1072 olarak alınmasının ardından besin ögesinin plazmadaki konsantrasyon-zaman profilinin
1073 ölçülmesi de besin ögesinin biyoyararlılığının değerlendirilmesi için dayanak olarak
1074 kullanılabilir. Daha ayrıntılı bilgi Ek-6'da yer almaktadır.

1075 Besin ögesinin biyoyararlılığının değerlendirilmesi için uygulanacak yaklaşımın seçimi
1076 durum bazında yapılmalıdır.

1077

1078 **3. Bölüm 3: Sonuç Değerlendirme**

1079 Başvuru sahipleri, besin ögesi kaynağının güvenilirliği ve bu kaynaktan alınan besin
1080 ögesinin biyoyararlılığını destekleyen verilerin derlenmesi sırasında, aynı zamanda verileri
1081 yorumlamalı ve ulaştığı sonuçları ortaya koymalıdır.

1082 Yayınlanmış ve yayınlanmamış her bir toksisite çalışmasının önemli bulguları,
1083 referans noktanın (BMDL değerleri veya NOAEL) belirlenmesi için kullanılan yöntem ve diğer
1084 ilgili bilgiler ile birlikte vurgulanmalıdır. Herhangi bir bulgunun dikkate alınmaması
1085 durumunda, buna ilişkin gerekçeler açıklanmalıdır. Gerekli durumlarda, sonuçların ortaya
1086 koyulduğu bölümde, gözlenen herhangi bir etkinin altında yatan muhtemel mekanizmalar
1087 açısından bulguların önemine ilişkin bir değerlendirme yapılmalı, bu bulguların insanlar için
1088 anlamlı olup olmadığı ve eğer anlamlıysa insanlara uyumlandırılmasının muhtemel önemi
1089 irdelenmelidir.

1090 Kullanımı önerilen kaynaktan alınan besin ögesinin 'vücut tarafından kullanılabilir'
1091 olduğunun kanıtlanması ile ilgili olarak, başvuru sahibi, önerilen besin ögesi kaynağı ile ve
1092 referans bir kaynak ile elde edilen sonuçları karşılaştırarak vardığı yargıyı ortaya koymaya
1093 çalışmalıdır. Ulaşılan sonuçlar, kullanımı önerilen kaynaktan alınan besin ögesinin
1094 biyoyararlılığının referans kaynağına eşdeğer, referans kaynağından daha yüksek veya
1095 daha düşük olup olmadığının belirlenmesine imkân vermelidir. Bu sınıflandırmanın, besin
1096 ögesi kaynağının önerilen kullanımlarının ve kullanım düzeylerinin güvenilirliği ve ilgili sağlık
1097 bazlı kılavuz değerler (örneğin, UL değerleri) açısından etkileri açıkça belirtilmelidir.



1098

4. Bölüm 4: Başvurunun Ekleri

1099

4.1.Kısaltmalar

1100

Başvurunun çeşitli bölümlerinde kullanılan kısaltmalar alfabetik sırayla bu bölümde açıklanmalıdır.

1102

4.2.Tanımlar

1103

Başvurunun çeşitli bölümlerinde kullanılan belirli terimlere ilişkin tanımlar alfabetik sırayla bu bölümde açıklanmalıdır.

1105

4.3.Kaynaklar

1106

Başvurunun çeşitli bölümlerinde kullanılan kaynakların listesi oluşturulmalıdır.

1107

4.4.Kaynakların Kopyaları/Çıktıları

1108

Başvuru dosyasında atıf yapılan destekleyici dokümanların (örneğin, kullanımı önerilen besin ögesi kaynağı ile ilgili olarak Türkiye dışındaki yetkili otoriteler tarafından oluşturulmuş olan bilimsel görüşler) ve kaynakların kopyaları/çıktıları, yayımlanmamış verilerin tam çalışma protokolleri ve raporlarının kopyaları/çıktıları ilk yazara göre alfabetik sırayla bu bölüme yerleştirilmelidir.



1113

KAYNAKLAR

- 1114 Bessems, J.G., Loizou, G., Krishnan, K., Clewell III, H.J., Bernasconi, C., Bois, F., Coecke, S.,
1115 Collnot, E.M., Diembeck, W., Farcas, L.R., Geraets, L., Gundert-Remy, U., Kramer, N.,
1116 Küsters, G., Leite, S.B., Pelkonen, O.R., der Schrö, K., Testai, E., Wilk-Zasadna, I.,
1117 Zaldívar-Comenges, J.M., PBTK modelling platforms and parameter estimation tools to
1118 enable animal-free risk assessment: recommendations from a joint EPAA–EURL ECVAM
1119 ADME workshop, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 68, 119–139, 2014.
- 1120 Brodkorb, A., Egger, L., Alminger, M., Alvito, P., Assunção, R., Ballance, S., Bohn, T.,
1121 Bourlieu-Lacanal, C., Boutrou, R., Carrière, F., Clemente, A., Corredig, M., Dupont, D.,
1122 Dufour, C., Edwards, C., Golding, M., Karakaya, S., Kirkhus, B., Le Feunteun, S., Uri
1123 Lesmes, U., Macierzanka, A., Mackie, A.R., Martins, C., Marze, S., McClements, D.J.,
1124 Ménard, O., Minekus, M., Portmann, R., Santos, C.N., Souchon, I., Singh, R.P., Vegarud,
1125 G.E., Wickham, M.S.J., Weitschies, W., Recio, I., INFOGEST static *in vitro* simulation of
1126 gastrointestinal food digestion, *Nature Protocols*, 14, 991–1014, 2019.
- 1127 Brück, S., Strohmeier, J., Busch, D., Drozdik, M., Oswald, S., Caco-2 cells – expression,
1128 regulation and function of drug transporters compared with human jejunal tissue,
1129 *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 38, 115–126, <https://doi.org/10.1002/bdd.2025>,
1130 2017.
- 1131 EFSA, Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised
1132 Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic,
1133 *EFSA Journal*, 3(10):282, 33 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2005.282>, 2005.
- 1134 EFSA, Opinion of the Scientific Committee related to uncertainties in dietary exposure
1135 assessment, *EFSA Journal*, 5(1):438, 54 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2007.438>, 2007a.
- 1136 EFSA, Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA on the introduction of a
1137 Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms
1138 referred to EFSA, *EFSA Journal*, 5(12):587, 16 pp.,
1139 <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/587>, 2007b.
- 1140 EFSA, EFSA Scientific Committee, Guidance on safety assessment of botanicals and botanical
1141 preparations intended for use as ingredients in food supplements, on request of EFSA, *EFSA*
1142 *Journal*, 7(9):1249, 19 pp., <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1249>, 2009.
- 1143 EFSA, EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Guidance
1144 for submission for food additive evaluations, *EFSA Journal*, 10(7):2760, 60 pp.,
1145 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2760>, 2012a.



- 1146 EFSA, EFSA Scientific Committee, Scientific Opinion on the applicability of the Margin of
1147 Exposure approach for the safety assessment of impurities which are both genotoxic and
1148 carcinogenic in substances added to food/feed, EFSA Journal, 10(3):2578, 5 pp.,
1149 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2578>, 2012b.
- 1150 EFSA, EFSA Scientific Committee, Guidance on selected default values to be used by the
1151 EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured
1152 data, EFSA Journal, 10(3):2579, 32 pp., [doi:10.2903/j.efsa.2012.2579](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579), 2012c.
- 1153 EFSA, EFSA Scientific Committee, Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety
1154 (QPS) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations, EFSA
1155 Journal, 12(3):3593, 38 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3593>, 2014.
- 1156 EFSA, EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Turck, D., Bresson,
1157 J-L., Burlingame, B., Dean, T., Fairweather-Tait, S., Heinonen, M., Hirsch-Ernst, K.I.,
1158 Mangelsdorf, I., McArdle, H., Naska, A., Neuhäuser-Berthold, M., Nowicka, G., Pentieva,
1159 K., Sanz, Y., Siani, A., Sjödin, A., Stern, M., Tomé, D., Vinceti, M., Willatts, P., Engel,
1160 K.H., Marchelli, R., Pötting, A., Poulsen, M., Salminen, S., Schlatter, J., Arcella, D.,
1161 Gelbmann, W., de Sesmaisons-Lecarré, A., Verhagen, H., van Loveren, H., Guidance on the
1162 preparation and presentation of an application for authorisation of a novel food in the context
1163 of Regulation (EU) 2015/2283, EFSA Journal, 14(11):4594, 24 pp.,
1164 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4594>, 2016.
- 1165 EFSA, EFSA Scientific Committee, Hardy, A., Benford, D., Halldorsson, T., Jeger, M.J.,
1166 Knutsen, H.K., More, S., Naegeli, H., Noteborn, H., Ockleford, C., Ricci, A., Rychen, G.,
1167 Schlatter, J.R., Silano, V., Solecki, R., Turck, D., Bresson, J-L., Dusemund, B., Gundert-
1168 Remy, U., Kersting, M., Lambré, C., Penninks, A., Tritscher, A., Waalkens-Berendsen, I.,
1169 Woutersen, R., Arcella, D., Court Marques, D., Dorne, J-L., Kass, G.E.N., Mortensen, A.,
1170 Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16
1171 weeks of age, EFSA Journal, 15(5):4849, 58 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4849>,
1172 2017.
- 1173 EFSA, EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes,
1174 M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., Filipic, M., Frutos, M.J., Galtier, P.,
1175 Gundert-Remy, U., Kuhnle, G.G., Lambre, C., Leblanc, J-C., Lillegaard, I.T., Moldeus, P.,
1176 Mortensen, A., Oskarsson, A., Stankovic, I., Waalkens-Berendsen, I., Woutersen, R.A.,
1177 Wright, M., Di Domenico, A., Fairweather-Tait, S., McArdle, H., Smeraldi, C., Gott, D.,
1178 Guidance on safety evaluation of sources of nutrients and bioavailability of nutrient from
1179 the sources, EFSA Journal, 16(6):5294, 35 pp., <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5294>,
1180 2018a.



- 1181 EFSA, EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Ricci, A., Allende, A., Bolton, D.,
1182 Chemaly, M., Davies, R., Girones, R., Koutsoumanis, K., Lindqvist, R., Nørrung, B.,
1183 Robertson, L., Ru, G., Fernández Escámez, P.S., Sanaa, M., Simmons, M., Skandamis, P.,
1184 Snary, E., Speybroeck, N., Ter Kuile, B., Threlfall, J., Wahlström, H., Cocconcelli, P.S.,
1185 Peixe, L., Maradona, M.P., Querol, A., Suarez, J.E., Sundh, I., Vlak, J., Barizzone, F.,
1186 Correia, S., Herman, L., Statement on the update of the list of QPS-recommended biological
1187 agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 7: suitability of taxonomic
1188 units notified to EFSA until September 2017. EFSA Journal 2018;16(1):5131, 43 pp.,
1189 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5131>, 2018b.
- 1190 EFSA, EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP),
1191 Rychen, G., Aquilina, G., Azimonti, G., Bampidis, V., Bastos, M.L., Bories, G., Chesson,
1192 A., Cocconcelli, P.S., Flachowsky, G., Gropp, J., Kolar, B., Kouba, M., López-Alonso, M.,
1193 López Puente, S., Mantovani, A., Mayo, B., Ramos, F., Saarela, M., Villa, R.E., Wallace,
1194 R.J., Wester, P., Glandorf, B., Herman, L., Kärenlampi, S., Aguilera, J., Anguita, M., Brozzi,
1195 R., Galobart, J., Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives
1196 or as production organisms, EFSA Journal, 16(3):5206, 24 pp.,
1197 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5206>, 2018c.
- 1198 EFSA, EFSA Scientific Committee, Hardy, A., Benford, D., Halldorsson, T., Jeger, M.J.,
1199 Knutsen, H.K., More, S., Naegeli, H., Noteborn, H., Ockleford, C., Ricci, A., Rychen, G.,
1200 Schlatter, J.R., Silano, V., Solecki, R., Turck, D., Younes, M., Chaudhry, Q., Cubadda, F.,
1201 Gott, D., Oomen, A., Weigel, S., Karamitrou, M., Schoonjans, A., Mortensen, A., Guidance
1202 on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and
1203 feed chain: part 1, human and animal health, EFSA Journal, 16(7):5327, 114 pp.,
1204 <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5327>, 2018d.
- 1205 EFSA, EFSA Scientific Committee, More, S.J., Bampidis, V., Benford, D., Bragard, C.,
1206 Halldorsson, T.I., Hernandez-Jerez, A.F., Hougaard, B.S., Koutsoumanis, K.P., Machera,
1207 K., Naegeli, H., Nielsen, S.S., Schlatter, J.R., Schrenk, D., Silano, V., Turck, D., Younes,
1208 M., Gundert-Remy, U., Kass, G.E.N., Kleiner, J., Rossi, A.M., Serafimova, R., Reilly, L.,
1209 Wallace, H.M., Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in
1210 food safety assessment, EFSA Journal 2019;17(6):5708, 17 pp.,
1211 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708>, 2019.
- 1212 EMA (European Medicines Agency, formerly EMEA), Guideline on the investigation of
1213 bioequivalence. Available online:
1214 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/W](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
1215 [C500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf), 2010.
- 1216 Etcheverry, P., Grusak, M.A., Fleige, L.E., Application of *in vitro* bioaccessibility and
1217 bioavailability methods for calcium, carotenoids, folate, iron, magnesium, polyphenols, zinc,



- 1218 and vitamins B6, B12, D, and E, *Frontiers in Physiology*, 3, 317,
1219 <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00317>, 2012.
- 1220 Ferruzza, S., Rossi, C., Scarino, M.L., Sambuy, Y., A protocol for differentiation of human
1221 intestinal Caco-2 cells in asymmetric serum-containing medium, *Toxicology in Vitro*, 26,
1222 1252–1255, <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.01.008>, 2012a.
- 1223 Ferruzza, S., Rossi, C., Scarino, M.L., Sambuy, Y., A protocol for *in situ* enzyme assays to
1224 assess the differentiation of human intestinal Caco-2 cells, *Toxicology in Vitro*, 26, 1247–
1225 1251. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.11.007>, 2012b.
- 1226 García, Y., Díaz-Castro, J., Advantages and disadvantages of the animal models v. *in vitro*
1227 studies in iron metabolism: a review, *Animal*, 7, 1651–1658, 2013.
- 1228 Gil-Izquierdo, A., Pilar Zafrilla, P., Tomás-Barberán, F.A., An *in vitro* method to simulate
1229 phenolic compound release from the food matrix in the gastrointestinal tract. *European Food*
1230 *Research and Technology*, 214, 155–159, 2002.
- 1231 Hill, D.R., Spence, J.R., Gastrointestinal organoids: understanding the molecular basis of the
1232 host-microbe interface, *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 3, 138–149,
1233 <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.11.007>, 2016.
- 1234 Hubatsch, I., Ragnarsson, E.G., Artursson, P., Determination of drug permeability and
1235 prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers, *Nature Protocols*, 2, 2111–211, 2007.
- 1236 In, J.G., Foulke-Abel, J., Estes, M.K., Zachos, N.C., Kovbasnjuk, O., Donowitz, M., Human
1237 mini-guts: new insights into intestinal physiology and host-pathogen interactions, *Nature*
1238 *Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 13, 633–642,
1239 <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.142>, 2016.
- 1240 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), Combined Compendium of
1241 food additive specifications, Volume 4 of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
1242 Additives, World Health Organization, Geneva, Available online:
1243 <http://www.fao.org/docrep/pdf/009/a0691e/a0691e.pdf>, 2006.
- 1244 Marino, A.M., Yarde, M., Patel, H., Chong, S., Balimane, P.V., Validation of the 96 well Caco-
1245 2 cell culture model for high throughput permeability assessment of discovery compounds,
1246 *International Journal of Pharmaceutics*, 297, 235–241, 2005.
- 1247 Marze S, Bioavailability of nutrients and micronutrients: advances in modeling and *in vitro*
1248 approaches, *Annual Review of Food Science and Technology*, 8, 35–55 (Volume publication
1249 date February 2017), <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030216-030055>, 2017.



- 1250 Minekus, M., Alminger, M., Alvito, P., Ballance, S., Bohn, T., Bourlieu, C., Carrière, F.,
1251 Boutrou, R., Corredig, M., Dupont, D., Dufour, C., Egger, L., Golding, M., Karakaya, S.,
1252 Kirkhus, B., Le Feunteun, S., Lesmes, U., Macierzanka, A., Mackie, A., Marze, S.,
1253 McClements, D.J., Mènard, O., Recio, I., Santos, C.N., Singh, R.P., Vegarud, G.E.,
1254 Wickham, M.S., Weitschies, W., Brodkorb, A., A standardised static *in vitro* digestion
1255 method suitable for food - an international consensus, *Food Function* 5, 1113–1124,
1256 <https://doi.org/10.1039/c3fo60702j>, 2014.
- 1257 Moghimipour, E., Tabassi, S.A.S., Ramezani, M., Handali, S., Löbenberg, R., Brush border
1258 membrane vesicle and Caco-2 cell line: two experimental models for evaluation of
1259 absorption enhancing effects of saponins, bile salts, and some synthetic surfactants, *Journal*
1260 *of Advanced Pharmaceutical Technology and Reserach*, 7, 75–79, 2016.
- 1261 Musther, H., Olivares-Morales, A., Hatley, O.J., Liu, B., Rostami Hodjegan, A., Animal versus
1262 human oral drug bioavailability: do they correlate?, *European Journal of Pharmaceutical*
1263 *Sciences*, 57, 280–291, 2014.
- 1264 Natoli, M., Leoni, B.D., D’Agnano, I., Zucco, F., Felsani, A., Good Caco-2 cell culture
1265 practices. *Toxicology in Vitro*, 26, 1243–1246, <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.03.009>,
1266 2012.
- 1267 Sağlık Bakanlığı, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık
1268 Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma
1269 Hastanesi, Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme Durumu ve
1270 Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 931,
1271 Ankara, 2014.
- 1272 Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER),
1273 T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara, 2016.
- 1274 Sandberg, A.-S., Methods and options for *in vitro* dialyzability; benefits and limitations,
1275 *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 75, 395–404, 2005.
- 1276 Schricker, B.R., Miller, D.D., Rasmussen, R.R., Van Campen, D., A comparison of *in vivo* and
1277 *in vitro* methods for determining availability of iron from meals, *American Journal of*
1278 *Clinical Nutrition*, 34, 2257–2263, 1981.
- 1279 Schweinlin, M., Wilhelm, S., Schwedhelm, I., Hansmann, J., Rietscher, R., Jurowich, C.,
1280 Walles, H.I., Metzger, M., Development of an advanced primary human *in vitro* model of
1281 the small intestine, *Tissue Engineering Part C Methods*, 22, 873–883,
1282 <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2016.0101>, 2016.



- 1283 Takenaka, T., Harada, N., Kuze, J., Chiba, M., Iwao, T. Matsunaga, T., Human small intestinal
1284 epithelial cells differentiated from adult intestinal stem cells as a novel system for predicting
1285 oral drug absorption in humans, Drug Metabolism and Disposition, 42, 1947–1954, 2014.
- 1286 Versantvoort, C.H.M., Rompelberg, C.J.M., Sips, A.J.A.M., Online report 630030 001.
1287 <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/630030001.pdf>, 2000.

TASLAK



KISALTMALAR

AI	: Adequate intakes (Yeterli alım miktarları)
ADI	: Acceptable daily intake (Kabul edilebilir günlük alım)
AR	: Average requirements (Ortalama gereksinim miktarları)
AUC	: Area under the curve (Eğrinin altındaki alan)
BÇEG	: Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları
BDF	: Bebek formülleri ve devam formülleri
BMDL	: Benchmark dose level (Karşılaştırma dozu düzeyi)
CAS Numarası	: Chemical Abstracts Service Registry Number (Kimyasal Abstraktlar Servisi Kayıt Numarası)
DRV	: Dietary reference values (Beslenme referans değerleri)
EINECS	: European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (Avrupa Mevcut Ticari Kimyasal Maddeler Envanteri)
EFSA	: European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
EFSA ANS Paneli	: EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA Gıda Katkı Maddeleri ve Gıdalara Eklenen Besin Ögesi Kaynakları Paneli)
EFSA FEEDAP Paneli	: EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (EFSA Hayvan Beslenmesinde Kullanılan Katkı Maddeleri ve Ürünler veya Maddeler Paneli)
EFSA NDA Paneli	: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA Diyetetik Ürünler, Beslenme ve Alerjiler Paneli)
EMA	: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)
FAO	: Food and Agriculture Organization (Gıda ve Tarım Örgütü)
GBBYG Komisyonu	: Belirli Gıda Bileşenleri, Beyanlar ve Yeni Gıdalar Komisyonu



GİKDB	: Gıda İşletmeleri ve Kodeks Daire Başkanlığı
GMP	: Good manufacturing practices (İyi üretim uygulamaları)
HACCP	: Hazard analysis critical control point (Tehlike analizi kritik kontrol noktası)
IR	: İnfrared spektroskopisi
ISO	: International Organization for Standardization (Uluslararası Standardizasyon Teşkilatı)
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)
JECFA	: The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Gıda Katkı Maddeleri FAO/WHO Ortak Uzman Komitesi)
LOAEL	: Lowest-observed-adverse-effect level (İstenmeyen etkinin gözlemlendiği en düşük doz)
LTI	: Lower threshold intakes (En düşük eşik alım miktarları)
MOE	: Margin of exposure (Maruz kalma sınırı)
MS	: Mass spectroscopy (Kütle spektroskopisi)
NMR	: Nuclear magnetic resonance (Nükleer manyetik rezonans)
NOAEL	: No-observed-adverse-effect-levels (İstenmeyen etki gözlenmeyen doz)
OECD	: Organisation for Economic Co-operation and Development (Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü)
QPS	: Qualified presumption of safety (yeterli güvenilirlik varsayımı)
PRI	: Population reference intakes (Popülasyonun referans alım miktarları)
RDDDB	: Risk Değerlendirme Daire Başkanlığı
RI	: Reference intakes (Referans alım miktarları)
TGK	: Türk Gıda Kodeksi
TTC	: Threshold of toxicological concern (Toksikolojik kaygı eşiği)



UL	: Tolerable upper level (Tolere edilebilir üst düzey)
UV-VIS	: Ultraviolet - visible spectroscopy (Ultraviyole - görünür ışık spektroskopisi)
VAK	: Vücut ağırlığı kontrolü için diyetin yerini alan gıdalar
WHO	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
ZG	: Zenginleştirilmiş gıdalar

1289
1290

TASLAK



TANIMLAR

Aglomerat	: Sonuçta oluşan dış yüzey alanı, bireysel bileşenlerin yüzey alanlarının toplamına benzer olan, zayıf bağlarla bağlanmış partiküller veya agregatlar topluluğunu ifade eder.
Agregat	: Birbirine kuvvetli bağlarla bağlanmış veya birleşmiş partiküllerden oluşan partikül topluluğunu ifade eder.
Besin ögesi	: ‘Besin ögesi’ terimi, bu kılavuzun amacı bakımından, ilgili TGK mevzuatı kapsamında gıdalara eklenmesine izin verilmiş olan besin öğelerini ifade eder. 18/02/2020 tarihi itibarıyla son durum aşağıdaki tabloda verilmiştir:

Besin ögesi	TGK-VMDG	TGK-BÇGVAK Yön. (b)		
	Yön. (a)	BDF	BÇEG	VAK
	ZG			
Vitaminler				
A vitamini	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
D vitamini	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E vitamini	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
K vitamini	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
B1 vitamini (tiamin)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
B2 vitamini (riboflavin)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
B3 vitamini (niasin)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
B5 vitamini (pantotenik asit)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
B6 vitamini (piridoksin)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
B12 vitamini (kobalamin)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Folik asit/folat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Biotin	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C vitamini	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mineraller				
Kalsiyum	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Magnezyum	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Demir	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bakır	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
İyot	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Çinko	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Manganez	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sodyum	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	--	<input checked="" type="checkbox"/>
Potasyum	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Selenyum	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	--	<input checked="" type="checkbox"/>
Krom	<input checked="" type="checkbox"/>	--	--	<input checked="" type="checkbox"/>
Molibden	<input checked="" type="checkbox"/>	--	--	<input checked="" type="checkbox"/>
Flor/Florür	<input checked="" type="checkbox"/>	--	--	<input checked="" type="checkbox"/>
Klor/Klorür	<input checked="" type="checkbox"/>	--	--	--
Fosfor	<input checked="" type="checkbox"/>	--	--	--
Bor	<input checked="" type="checkbox"/>	--	--	<input checked="" type="checkbox"/>
Silisyum	--	--	--	--
Diğer maddeler				
Amino asitler	--	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Karnitin ve taurin	--	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nükleotidler	--	<input checked="" type="checkbox"/>	--	<input checked="" type="checkbox"/>



[Besin Ögesi Kaynaklarının Güvenilirliğinin ve Biyoyararlılığının Değerlendirilmesi]

Kolin	--	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
İnositol	--	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

(a) TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Öğelerin Eklenmesi Hakkında Yönetmelik

(b) TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliği

ZG: Zenginleştirilmiş gıdalar

BDF: Bebek formülleri ve devam formülleri

BÇEG: Bebek ve küçük çocuk ek gıdaları (işlenmiş tahıl bazlı ek gıdalar ve tahıl bazlı olmayan ek gıdalar)

VAK: Vücut ağırlığı kontrolü için diyetin yerini alan gıdalar

1292

Besin ögesi kaynağı	: 'Besin ögesi kaynağı' terimi, bu kılavuzun amacı bakımından, yukarıdaki tabloda yer alan besin öğelerinin kaynağı olarak kullanılan kimyasal maddeleri ifade eder.
Beslenme Referans Değerleri (DRV)	: Popülasyonun Referans Alım Miktarları (PRI), Ortalama Gereksinim Miktarları (AR), Yeterli Alım Miktarları (AI), En Düşük Eşik Alım Miktarları (LTI) ve Referans Alım Miktarları (RI) değerlerini kapsamak üzere, besin ögesi alımı ile ilgili bu referans değerlerin tümünü ifade eder. Beslenme referans değerleri, gıdaların etiketlenmesine yönelik referans değerler için ve gıda bazlı beslenme kılavuzlarının oluşturulması için dayanak olarak kullanılmaktadır.
Biyoerişilebilirlik	: Gıda ile alınan bileşiğin, mide-bağırsak sindirimi sırasında gıda matrisinden açığa çıkan ve sindirim sonrası ince bağırsakta emilime hazır olan kısmının oranını ifade eder.
Biyoyararlılık	: Sindirilen bileşiğin emilerek, metabolik ve fizyolojik fonksiyonlar için ya da depolanmak üzere kullanılan kısmının oranını ifade eder.
Eksiltme-yükleme çalışmaları (Deplesyon-repleasyon çalışmaları)	: Belirli bir besin ögesinin gerekliliğini ortaya koymak için tasarlanmış olan, beslenme ile ilgili bir çalışma türüdür. Genellikle, katılımcılara belirli bir besin ögesini tükettirmek için planlanmış bir diyet uygulanır. Verilen besin ögesi vücut tarafından tüketildiğinde, miktar yavaş yavaş artırılarak diyete besin ögesinin eklenmesine devam edilir. Bireyler yeterlilik veya doyumluk belirtileri gösterene kadar bu işlem sürdürülür.
Nanomateryal	: Nanomateryal, serbest halde veya agregat ya da aglomerat halinde partiküller içeren ve sayıca boyut dağılımında partiküllerin %50'si veya daha fazlası için, dış boyutlardan biri veya daha fazlasının 1 – 100 nm aralığında olduğu, doğal, rastlantısal veya üretilmiş materyali ifade eder. Özel durumlarda ve çevre, sağlık, güvenilirlik veya rekabet edebilirlik endişelerinin kesin olduğu durumlarda, %50'lik sayıca boyut dağılımı eşiği yerine %1 ile %50 arasında bir eşik ile uygulanabilir. Bir veya daha fazla dış boyutu 1 nm'nin altında olan fulerinler, grafen tabakalar ve tek duvarlı karbon nanotüpler de nanomateryal olarak kabul edilir.



[Besin Ögesi Kaynaklarının Güvenilirliğinin ve Biyoyararlılığının Değerlendirilmesi]

Otör	: Bitkilerin/fungusların/alglerin/likenlerin Latince adında yer alan cins ve tür adının ardına yazılan şahıs adıdır. Bu kişi, bitkiye/fungusa/alge/likene Latince adını ilk defa veren kişidir ve onun otörü olarak bilinir. Otör bazen tam bazen de kısaltılmış olarak yazılır. İlk harfi büyük yazılır, italik olarak yazılmaz.
Partikül	: Tanımlanmış fiziksel sınırları olan çok küçük madde parçasını ifade eder.
Sindirim sistemi	: Ağızda başlayıp anüste sonlanan bir kanal sistemi (sindirim kanalı) ve bununla irtibatla bulunan salgı bezlerinden oluşan sistemi ifade eder. Sindirim kanalı, sindirim ve emilim olaylarının gerçekleştiği ağızdan anüse kadar olan bölümdür. Sindirim kanalını oluşturan yapılar, ağız, farinks (yutak), özafagus (yemek borusu), mide, ince bağırsaklar, kalın bağırsaklar, rektum, anal kanal ve anüstür. Sindirim sisteminde sindirim kanalına dâhil olmayan ancak sindirim sistemi ile bağlantılı yapılar da vardır. Bunlar, dişler, dudaklar, çene, tükürük bezleri, pankreas, karaciğer ve safra kesesidir.
Tasarlanmış nanomateryal:	: Tasarlanmış nanomateryal; - bir veya daha fazla boyutu 100 nm veya daha az olan veya, - içinde veya yüzeyinde bulunan ve birçoğunun bir veya daha fazla boyutu 100 nm veya daha az olan ayrı fonksiyonel bölümlerden oluşan, isteyerek üretilmiş herhangi bir materyali ifade eder. Tanımda bahsedilen fonksiyonel bölümler, agregatlar veya aglomeratlar içerir. Bu agregatlar ve aglomeratlar, 100 nm'nin üzerinde bir boyuta sahip olabilen, ancak nano-ölçeğin karakteristik özelliklerini koruyan yapılardır. Nano-ölçeğin karakteristik özellikleri; değerlendirilen materyalin geniş spesifik yüzey alanı ile ilgili olan özellikler ve/veya aynı materyalin nano-formda olmayan türünden farklı olan spesifik fizikokimyasal özelliklerdir.
Tolere edilebilir üst düzey (UL)	: Gıdalardaki besin öğeleri veya bulaşanlar gibi maddelerin, yaşam süresi boyunca, advers sağlık etkileri olmaksızın günlük olarak tüketilebilecek en yüksek alım miktarlarını ifade eder.
Uyumlandırma/ Ekstrapolasyon (Extrapolation)	: Ölçme alanı dışında kalan değerlerin geçmiş değerlerden hareketle tahmin edilmesini, yani, çalışma grubundan alınan verilerin hedef kitle için tahmin edilmesini/varsayılmasını ifade eder.

1293

1294



1295 **EKLER**

1296 **EK-1: Tanımlama Formu**

TANIMLAMA FORMU

Bu tanımlama formu, TGK Gıdalara Vitaminler, Mineraller ve Belirli Diğer Öğelerin Eklenmesi Hakkında Yönetmelik ve TGK Bebek ve Küçük Çocuklara Yönelik Gıdalar ile Vücut Ağırlığı Kontrolü için Diyetin Yerini Alan Gıdalar Yönetmeliği kapsamında, ilgili gıdalarda kullanımı önerilen yeni bir besin ögesi kaynağının güvenilirliği ve bu kaynaktan alınan besin ögesinin biyoyararlılığının bilimsel olarak değerlendirilmesi amacıyla Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğüne yapılacak olan başvurular için kullanılmalıdır.

BEYANNAME ve İMZA

Besin ögesi kaynağı:

Talebin niteliği:

Başvuru sahibi:

(Firma) Adı:

Adres:

İletişim sorumlusu⁴²:

Adı soyadı:

Adres:

Telefon/cep telefonu:

E-posta:

Konu ile ilgili sahip olduğumuz tüm bilgileri ve mevcut tüm verileri işbu başvuru dosyasında uygun şekilde sunduğumuzu beyan ederiz.

Başvuru sahibi adına:

İmza:

Adı soyadı:

Görev:

Tarih (gün/ay/yıl):

1297

⁴² İletişimi kolaylaştırmak için, her bir başvuru için sadece bir iletişim sorumlusu bildirilmelidir.



EK-2: Maddenin Tanımlanmasına İlişkin Bilgiler

Kategori 1	Kimyasal açıdan ayırt edici özellikleri belirlenmiş olan maddeler; inorganik mineral orijinli materyalden oluşan, izole edilen veya üretilen besin ögesi kaynakları
1.1	Kimyasal ad ve IUPAC adlandırma kurallarına göre kimyasal ad
1.2	CAS numarası, E numarası (uygun durumlarda), EC veya EINECS numarası ve diğer tanımlama numaraları (bilinen bilimsel kaynaklarda mevcut olan)
1.3	Eş anlamlılar ⁴³ , ticari adlar, kısaltmalar
1.4	Molekül ve yapı formülü
1.5	Molekül ağırlığı (g/mol, Da) veya elementler için atom ağırlığı (Da)
1.6	Partikül boyutu, şekli ve dağılımı (uygulanabilir olduğu durumlarda)
1.7	Spektroskopik veriler (IR, UV-VIS, NMR veya MS vb. spektrumlarının çıktıları) veya diğer veriler
1.8	Fiziksel/kimyasal özelliklere dair açıklamalar: Görünüm, erime noktası, kaynama noktası, özgül ağırlık, stereokimyasal özellikler (eğer varsa)
1.9	Suda ve diğer bilinen çözücülerde çözünürlük [çözünürlük için JECFA'nın genel yöntemine bakılabilir (JECFA, 2006)]
1.10	pH'nın çözünürlük üzerine etkisi; iyonlaşma sabiti
1.11	Oktanol/su için dağılım katsayısı (K_{ow})
1.12	Maddenin tanımlanmasında faydalı olabileceği düşünülen diğer veriler
Kategori 2	Kimyasal açıdan ayırt edici özellikleri belirlenmiş olan maddelerin karışımları
2.1	Kimyasal ad (uygun durumlarda IUPAC adlandırma kurallarına göre)
2.2	Kimyasal bileşim: Karışımın bileşenlerinin tanımlanması (Kategori 1'deki gerekliliklere uygun olarak)
2.3	CAS numarası, E numarası (uygun durumlarda), EC veya EINECS numarası ve bilinen bilimsel kaynaklarda mevcut olan diğer tanımlama numaraları
2.4	Eş anlamlılar ⁴⁴ , ticari adlar, kısaltmalar
2.5	Karışımdaki her bir bileşenin oranı
2.6	Karışımdaki her bir bileşenin molekül ve yapı formülü
2.7	Karışımdaki her bir bileşenin molekül ağırlığı (g/mol, Da) [veya elementler için atom ağırlığı (Da)]
2.8	Karışımdaki bileşenlerin tanımlanmasını sağlayacak spektroskopik ve kromatografik veriler (spektrumların/kromatogramların çıktıları)

⁴³ "Eş anlamlılar" terimi, "sinonimler" olarak da ifade edilmektedir.

⁴⁴ "Eş anlamlılar" terimi, "sinonimler" olarak da ifade edilmektedir.



[Besin Ögesi Kaynaklarının Güvenilirliğinin ve Biyoyararlılığının Değerlendirilmesi]

2.9	Fiziksel/kimyasal özelliklere dair açıklamalar: Görünüm ve her bir bileşenin stereokimyasal özellikleri (uygulanabilir olduğu durumlarda)
2.10	Suda ve diğer bilinen çözücülerde çözünürlük [çözünürlük için JECFA'nın genel yöntemine bakılabilir (JECFA, 2006)]
2.11	Partikül boyutu, şekli ve dağılımı (uygulanabilir olduğu durumlarda)
2.12	Maddenin tanımlanmasında faydalı olabileceği düşünülen diğer veriler
Kategori 3	Bitki, fungus, alg veya liken⁴⁵ orijinli olmayan, muhtemelen kimyasal açıdan ayırt edici özellikleri tam olarak belirlenmemiş olan kompleks karışımlar (kimyasal açıdan ayırt edici özellikleri belirlemenin ölçüsü önerilen kullanımlar ve kullanım düzeylerine bağlıdır)
3.1	Başlangıç materyalleri veya kaynak materyaller
3.2	Hayvan orijinli maddeler için, türler
3.3	Her bir bileşenin kimyasal adı (uygun durumlarda IUPAC adlandırma kurallarına göre)
3.4	Her bir bileşenin CAS numarası, E numarası (uygun durumlarda), EC veya EINECS numarası ve bilinen bilimsel kaynaklarda mevcut olan diğer tanımlama numaraları. Bilinen bilimsel kaynaklarda mevcut ise, karışıma uygun tanımlama numaraları da ayrıca belirtilmelidir.
3.5	Eş anlamlılar ⁴⁶ , ticari adlar, kısaltmalar
3.6	Kimyasal tanımlama, bilindiği kadarıyla temel bileşenlerin düzeyi ve tanımlanamayan bileşenlerin düzeyi
3.7	Fiziksel/kimyasal özelliklere dair açıklamalar
3.8	Suda ve diğer bilinen çözücülerde çözünürlük [çözünürlük için JECFA'nın genel yöntemine bakılabilir (JECFA, 2006)]
3.9	Partikül boyutu, şekli ve dağılımı (uygulanabilir olduğu durumlarda)
3.10	Maddenin tanımlanmasında faydalı olabileceği düşünülen diğer veriler
Kategori 4	Hayvanlardan veya hayvanların çeşitli kısımlarından oluşan, izole edilen veya üretilen besin ögesi kaynakları
4.1	Bilimsel (Latince) ad [zoolojik aile, cins, tür, alt tür, çeşit (uygulanabilir olduğu durumlarda)]
4.2	Bilimsel adın eş anlamlıları ⁴⁷
4.3	Yaygın adlar (bilinen veya yaygın adlar geniş ölçüde kullanılıyorsa, bu adlar, bilimsel ad ve kullanılan kısım ile uyumlu olacak şekilde belirtilmelidir)
4.4	Kullanılan kısım
4.5	Coğrafi orijin (kıta, ülke, bölge)

⁴⁵ “Bitki, fungus, alg veya liken” ifadesi, İngilizcedeki “botanical” terimine karşılık olarak kullanılmıştır.

⁴⁶ “Eş anlamlılar” terimi, “sinonimler” olarak da ifade edilmektedir.

⁴⁷ “Eş anlamlılar” terimi, “sinonimler” olarak da ifade edilmektedir.



Kategori 5	Bitki, fungus, alg veya liken⁴⁸ orijinli besin ögesi kaynakları
5.1	Bilimsel (Latince) ad [botanik aile, cins, tür, alt tür, varyete, otör, kemotip (uygulanabilir olduğu durumlarda)]
5.2	Bilimsel adın eş anlamlıları ⁴⁹
5.3	Yaygın adlar (bilinen veya yaygın adlar geniş ölçüde kullanılıyorsa, bu adlar, bilimsel ad ve kullanılan kısım ile uyumlu olacak şekilde belirtilmelidir)
5.4	Kullanılan kısım (örneğin, kök, yaprak, tohum)
5.5	Coğrafi orijin (kıta, ülke, bölge)
5.6	Yetiştirme ve hasat koşulları (yabani mi kültür mü, yetiştirme teknikleri, hem mevsim olarak hem de yetiştirme evresi olarak hasat zamanı)
<i>Ayrıca, önemli bileşenlerin konsantrasyonlarına vurgu yapılarak kullanımı önerilen besin ögesi kaynağının kimyasal bileşimine ilişkin veriler de sunulmalıdır. Bu veriler, aşağıdaki bileşenlerin konsantrasyonlarını içermelidir:</i>	
5.7	Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılan bileşikler (örneğin, flavonoidler, terpenoidler, alkaloidler)
5.8	Besin ögesi kaynağı için karakteristik olan bileşenler (kimyasal parmak izi, işaretleyici maddeler)
5.9	Kimyasal, farmakolojik veya toksikolojik özelliklerinden dolayı dikkate alınması gereken bileşenler
5.10	Mikroorganizmalar, muhtemel bulaşanlar (ağır metaller, mikotoksinler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar dâhil olmak üzere) ve pestisit kalıntılarına ilişkin maksimum düzeyler hakkında bilgi (EFSA, 2009)
Kategori 6	Hayvanlardan, bitkilerden, funguslardan veya alglerden elde edilen hücre kültürü veya doku kültüründen oluşan, izole edilen veya üretilen besin ögesi kaynakları
6.1	Biyolojik kaynak (aile, cins, tür, varyete hakkında taksonomik bilgi)
6.2	Kaynak olarak kullanılan organ ve doku veya organizma kısmı
6.3	Kaynak olarak kullanılan laboratuvar veya kültür koleksiyonu
6.4	Hücrelerin tanımlanmasına ilişkin bilgiler
6.5	Besin ögesi kaynağı olarak kullanılan hücre veya doku substratı
6.6	Kültür türü
Kategori 7	Doğal, türev ve sentetik polimerler
7.1	Kimyasal ad ve IUPAC adlandırma kurallarına göre kimyasal ad
7.2	CAS numarası, E numarası (uygun durumlarda), EC veya EINECS numarası ve diğer tanımlama numaraları (bilinen bilimsel kaynaklarda mevcut olan)

⁴⁸ “Bitki, fungus, alg veya liken” ifadesi, İngilizcedeki “botanical” terimine karşılık olarak kullanılmıştır.

⁴⁹ “Eş anlamlılar” terimi, “sinonimler” olarak da ifade edilmektedir.



[Besin Ögesi Kaynaklarının Güvenilirliğinin ve Biyoyararlılığının Değerlendirilmesi]

7.3	Eş anlamlılar ⁵⁰ , ticari adlar, kısaltmalar
7.4	Kimyasal formül ve yapı formülü
7.5	Molekül ağırlığı (g/mol, Da) veya elementler için atom ağırlığı (Da) veya sayıca ortalama molekül ağırlığı ve ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı (eğer uygulanabilir ise)
7.6	Monomerler ve başlangıç materyallerinin yapı formülleri, polimerizasyona katılan diğer reaktifler
7.7	Yer değiştirme derecesi ⁵¹ ve yer değiştiren grupların yüzdesi (uygun durumlarda)
7.8	Fiziksel/kimyasal özelliklere dair açıklamalar
7.9	Suda ve diğer bilinen çözücülerde çözünürlük [çözünürlük için JECFA'nın genel yöntemine bakılabilir (JECFA, 2006)]
7.10	Partikül boyutu, şekli ve dağılımı (uygulanabilir olduğu durumlarda)
7.11	Maddenin tanımlanmasında faydalı olabileceği düşünülen diğer veriler
Kategori 8	Mikroorganizmaları içeren veya mikroorganizmalardan, funguslardan veya alglerden elde edilen besin ögesi kaynakları

Aşağıdaki bilgiler mikrobiyal orijinli maddeler için gereklidir:

8.1	Fermantasyon veya kültür yoluyla üretilen besin ögesi kaynağının mikrobiyal orijini: <ul style="list-style-type: none">• Mikroorganizmanın adı,• Mikroorganizmanın taksonomik sınıflandırması,• Üretimde kullanılan organizmanın modifikasyon geçmişi
8.2	Mikroorganizmanın yeterli güvenilirlik varsayımı (QPS) yaklaşımının [EFSA, 2007b ve daha sonra yayımlanan güncellemeleri (örneğin, EFSA, 2018b)] gerekliliklerini karşılayıp karşılamadığı (söz konusu gerekliliklerin karşılanması durumunda, mikroorganizmanın kendisi hakkında daha ileri verilere ihtiyaç yoktur)
8.3	Toksinlerin kalıntı düzeyleri hakkında bilgi
8.4	Üretim süreci hakkında bilgi
8.5	Son ürünlerdeki ara ürün kalıntıları veya mikrobiyal metabolitler
8.6	EFSA'nın yayımladığı uygulanabilir kılavuz dokümanlarda yer alan öneriler doğrultusunda (EFSA, 2018c) sunulabilecek diğer ilgili bilgiler

Kategori 9 Tasarlanmış ve istenmeden üretilen nano-boyutlu materyaller

Kategori 1, 2, 3 ve 7'de belirtilen bilgilere ilave olarak, EFSA tarafından yayımlanan tasarlanmış nanomateryallere ilişkin kılavuzun (EFSA, 2018d) Tablo 1'inde belirtilen bilgilerin de sunulması gerekir.

9.1	Kimyasal bileşim, tanımlama: Saflık, safsızlıkların niteliği, kaplamalar veya yüzey kısımları, enkapsülasyon materyalleri, işleme kimyasalları, dağıtıcı/disperse edici maddeler ve/veya formülasyona giren diğer maddeler (örneğin, stabilizörler)
-----	---

⁵⁰ "Eş anlamlılar" terimi, "sinonimler" olarak da ifade edilmektedir.

⁵¹ "Yer değiştirme derecesi", "süstitüsyon/ikame derecesi" olarak da ifade edilmektedir.



9.2	Partikül boyutu (birincil/ikincil): Birincil partikül boyutu, boyut aralığı ve sayıca boyut dağılımı (varsa, üretim partilerindeki değişkenliği belirterek). Aynı bilgiler, eğer varsa, ikincil partiküller (örneğin, agregatlar ve aglomeratlar) için de gereklidir. Biri elektron mikroskobu olmak üzere, iki yöntem kullanılmalıdır.
9.3	Fiziksel form ve morfoloji: Sunulan bilgiler, tasarlanmış nanomateryalin hangi formda olduğunu (örneğin, partikül, tüp, çubuk, kristal formda veya amorf), serbest partikül formunda mı yoksa agregat/aglomerat halinde mi olduğunu ve preparatın hangi formda olduğunu (örneğin, toz, çözelti, süspansiyon veya dispersiyon formunda) göstermelidir.
9.4	Partikül ve kütle konsantrasyonu: Partikül sayısı ve partikül kütlesi bakımından konsantrasyon bilgileri (dispersiyon şeklinde olanlar için hacim başına, kuru toz formda olanlar için kütle başına)
9.5	Spesifik yüzey alanı: Tasarlanmış nanomateryalin spesifik yüzey alanı hakkında bilgi (kuru toz haldeki materyal için mutlaka gerekli)
9.6	Yüzey kimyası: Yüzeyin reaktifliğini değiştirebilecek veya yeni bir işlevsellik kazandırabilecek kimyasal/biyokimyasal değişikliklere ilişkin bilgiler dâhil olmak üzere, tasarlanmış nanomateryalin yüzeyi hakkında bilgi
9.7	Yüzey yükü: Tasarlanmış nanomateryalin zeta potansiyeli hakkında bilgi
9.8	İndirgenme-yükseltgenme potansiyeli: İndirgenme-yükseltgenme potansiyelinin ölçüldüğü koşullar açıklanmalıdır.
9.9	Çözünürlük ve ayrılma özellikleri: Tasarlanmış nanomateryalin ilgili çözücüler içindeki çözünürlüğü ve sulu faz ile organik faz içerisinde ayrılması hakkında bilgi (örneğin, uygun durumlarda log K_{ow} olarak)
9.10	pH: Sıvı dispersiyonlar için mutlaka gerekli (örneğin, su bazlı süspansiyonlar)
9.11	Viskozite: Sıvı dispersiyonların akışkanlığa karşı direnci hakkında bilgi
9.12	Yoğunluk ve yığın yoğunluğu: Formüle edilmemiş olan tasarlanmış nanomateryalin yoğunluğu/gözenekliliği ve yığın yoğunluğu hakkında bilgi (granül haldeki materyaller için mutlaka gerekli)
9.13	Tozluluk: Toz haldeki besin ögesi kaynaklarının tozluluk derecesi hakkında bilgi



1300 **EK-3: Besin Ögesi Kaynakları İçin Önerilen Spesifikasyonlara Yönelik Örnek Format**

Besin ögesi kaynağının adı	
Eş anlamlılar⁵²	
Tanım	
EINECS numarası	
Renk indeks numarası	
Kimyasal ad	
Kimyasal formül	
Molekül ağırlığı / Atom ağırlığı / Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı	
Toz haldeki maddenin partikül boyutu	
Analiz ⁵³	
Tanımlama	
Çözeltinin görünümü	
Karakteristik özellikler	
Spektrofotometri, spektrometri, kromatografi, infrared, X-ışını kırınımı	
Yoğunluk / Özgül ağırlık	... (20°C) (25/25°C)
Kırılma indeksi (refraktif indeks)	
Spesifik rotasyon	
pH	...-... (%... sulu çözelti)
Hidroliz derecesi / ayrışma / yanma özellikleri	
Çökeltme reaksiyonu	
Renk reaksiyonu	
Erime aralığı veya noktası	...-... °C
Viskozite	
Çözünürlük	
Kaynama noktası	
Spesifik tanımlama testleri ve parametreler	
Donma aralığı	
Distilasyon (damıtma) aralığı	
Damlama noktası	
İzoelektrik noktası	
Katılma noktası	
Süblimasyon (süblimleşme) noktası	
Buhar basıncı	
Mikroskopik gözlem / inceleme	
Safılık	
Kurutma kaybı	
Yakma kaybı	
Suda veya HCl'de çözünmeyen madde	
Su içeriği	
İletkenlik	
Asit / Hidroksil değeri	
Asitlik / Alkalilik	

⁵² “Eş anlamlılar” terimi, “sinonimler” olarak ifade edilmektedir.

⁵³ Bu kısımda, uygulanabilir olduğu durumlarda, besin ögesi kaynağının temel işlevsel bileşenlerinin kabul edilebilir en düşük içeriğini veya kabul edilebilir en yüksek içerik aralığını gösteren kantitatif analiz koşulu belirtilir.



[Besin Ögesi Kaynaklarının Güvenilirliğinin ve Biyoyararlılığının Değerlendirilmesi]

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

1301

1302



1303 **EK-4: Besin Ögesine Maruz Kalma Tahminlerinin Hesaplanmasına İlişkin Örnek**

1304 Besin ögesi kaynağına maruz kalma miktarı, söz konusu kaynağın eklenmesinin
1305 amaçlandığı farklı gıda grupları için önerilen kullanım düzeylerine göre Türkiye'ye özgü
1306 tüketim verileri temel alınarak tahmini olarak hesaplanmalıdır.

1307 Aşağıdaki örnek, genel popülasyona yönelik gıdalarda zenginleştirme için kullanılması
1308 amaçlanan, ağırlıkça %23 oranında kalsiyum içeren bir kalsiyum kaynağı (kalsiyum X) ile
1309 ilgilidir.

1310 Kalsiyum X için önerilen kullanımlar ve kullanım düzeylerinin aşağıdaki şekilde
1311 önerildiği varsayılmıştır:

Gıda kategorisi	Eklenmesi önerilen gıdalar	Eklenmesi önerilen kalsiyum X miktarı (en fazla)(g/kg)	Eklenmesi önerilen kalsiyum X miktarına karşılık gelen kalsiyum miktarı (en fazla)(g/kg)
Ekmek çeşitleri	Kepekli ekmek, tam tahıllı ekmek, beyaz ekmek, pide, lavaş, bazlama, yufka	9	2,07
Tahıl ürünleri	Unlar (buğday, mısır, pirinç vb.), makarna, kahvaltılık tahıllar, bisküvi, kraker, kek	22	5,06
Süt ve süt ürünleri	Süt, yoğurt, peynir, ayran, kefir, dondurma	14	3,22

1312 Kalsiyum X'in eklenmesinin amaçlandığı gıdalar için, "*Türkiye Beslenme ve Sağlık*
1313 *Araştırması (TBSA) 2010: Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç*
1314 *Raporu*"ndan alınan veriler dikkate alınarak hesaplanan aşağıdaki tüketim verileri
1315 kullanılmıştır:

Gıda grubu	Ortalama tüketim miktarları (g/gün)			
	2-11 yaş	12-18 yaş	19-64 yaş	65+ yaş
<i>Ekmek grubu gıdalar</i> (kepekli, tam tahıllı, beyaz ekmek, pide, lavaş, bazlama, yufka, simit vb.)	107,20	203,21	188,24	166,13
<i>Tahıl grubu gıdalar</i> [taneli tahıllar (pirinç, çavdar, mısır, buğday vb.), unlar (buğday, mısır, pirinç vb.), bulgur, makarna, şehriye, tel kadayıf, kahvaltılık tahıllar, bisküvi, kraker, kek, tarhana, nişasta vb.]	65,58	82,69	67,26	49,31
<i>Süt ve süt ürünleri</i> (süt, yoğurt, peynir, ayran, kefir, dondurma vb.)	215,85	353,26	151,30	158,05

1316 Yukarıdaki veriler dikkate alınarak kalsiyum X'e tahmini maruz kalma miktarları ve
1317 buna karşılık olarak kalsiyuma tahmini maruz kalma miktarları hesaplanabilir. Kalsiyum X'in
1318 kullanımının önerildiği gıdalara önerilen en yüksek düzeylerde katılacağı varsayılarak yapılan
1319 hesaplamaların sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir.



[Besin Ögesi Kaynaklarının Güvenilirliğinin ve Biyoyararlılığının Değerlendirilmesi]

Eklenmesi önerilen gıdalar	Kalsiyum X'e tahmini maruz kalma miktarları (mg/gün)			
	2-11 yaş	12-18 yaş	19-64 yaş	65+ yaş
Kepekli ekmek, tam tahıllı ekmek, beyaz ekmek, pide, lavaş, bazlama, yufka	965	1.829	1.694	1.495
Unlar (buğday, mısır, pirinç vb.), makarna, kahvaltılık tahıllar, bisküvi, kraker, kek	1.443	1.819	1.480	1.085
Süt, yoğurt, peynir, ayran, kefir, dondurma	3.022	4.946	2.118	2.213
TOPLAM	5.429	8.594	5.292	4.793

1320

Eklenmesi önerilen gıdalar	Kalsiyuma tahmini maruz kalma miktarları (mg/gün)			
	2-11 yaş	12-18 yaş	19-64 yaş	65+ yaş
Kepekli ekmek, tam tahıllı ekmek, beyaz ekmek, pide, lavaş, bazlama, yufka	222	421	390	344
Unlar (buğday, mısır, pirinç vb.), makarna, kahvaltılık tahıllar, bisküvi, kraker, kek	332	418	340	250
Süt, yoğurt, peynir, ayran, kefir, dondurma	695	1.137	487	509
TOPLAM	1.249	1.977	1.217	1.102

1321

Burada dikkat edilmesi gereken üç nokta bulunmaktadır:

1322

1323

1324

1325

1326

1327

1) Maruz kalma hesaplamalarında öncelikli olarak tercih edilen, kullanımın öngörüldüğü gıdaların ayrıntılı tüketim verilerinin kullanılmasıdır. Örneğin, yukarıdaki örnekte ideal olan, kepekli ekmek, tam tahıllı ekmek, beyaz ekmek, pide, lavaş, bazlama ve yufka için ayrı ayrı tüketim verilerinin kullanılmasıdır. Tüketim verileri ne kadar ayrıntılı olursa, hesaplanan maruz kalma tahminleri de o kadar gerçeğe yakın olacaktır. Bu nedenle, mümkün olduğunca ayrıntılı veriye ulaşılmaya çalışılmalıdır.

1328

1329

1330

1331

1332

1333

1334

1335

1336

2) Yukarıda görüldüğü gibi, TBSA 2010 raporundan alınan tüketim verileri aslında daha geniş bir ürün grubuna aittir. Örneğin, kalsiyum X'in kullanılmasının önerildiği tahıl ürünleri “Unlar (buğday, mısır, pirinç vb.), makarna, kahvaltılık tahıllar, bisküvi, kraker, kek” şeklinde belirtilmişken, TBSA 2010 raporundan alınan tüketim verileri “taneli tahıllar (pirinç, çavdar, mısır, buğday vb.), unlar (buğday, mısır, pirinç vb.), bulgur, makarna, şehriye, tel kadayıf, kahvaltılık tahıllar, bisküvi, kraker, kek, tarhana, nişasta vb.” ürün grubuna aittir. Daha ayrıntılı veriye ulaşılamayan bunun gibi durumlarda, maruz kalma tahminlerinin hesaplanması ile ilgili belirsizlikler ve bunların tahminlere etkisi sonuç değerlendirme kısmında irdelenmelidir.

1337

1338

3) Maruz kalma tahminleri sadece ortalama tüketim miktarları için değil, yüksek günlük alım miktarları (en az 95. persentil) için de hesaplanmalıdır.



1339

EK-5: Toksikite Testleri Hakkında Bilgilendirme⁵⁴

1340

Maddelerin toksikolojik açıdan değerlendirilmesi, genellikle *in vitro* olarak ve deney hayvanlarında *in vivo* olarak gerçekleştirilen toksikolojik çalışmalara dayandırılmaktadır. Yapılacak toksikolojik değerlendirmeye, bu deneysel çalışmaların yanı sıra, eğer mevcut ise insan verileri (epidemiyolojik çalışmalar ve vaka raporları) de dâhil edilmelidir.

1344

Toksikokinetik Veriler

1345

Toksikokinetik veriler, maddenin ağız yoluyla vücuda alınmasından sonraki emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı ile ilgili çalışmalardan elde edilen verilerdir. Bir bileşenin ağız yoluyla alınması, alınan miktarın tümünün vücut için kullanılabilir olduğu (biyoyararlılığının bulunduğu) anlamına gelmez. Bu nedenle, bileşene sistemik olarak maruz kalınmasına ilişkin verilerin yanı sıra bileşenin emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı ile ilgili süreçlerin anlaşılması da toksisite çalışmalarının yorumlanmasında ve hayvan türleri arasındaki veya hayvanlarla insanlar arasındaki farklılıkların veya benzerliklerin tahmin edilmesinde yardımcı olur.

1353

Toksikolojik Veriler

1354

1. Genotoksisite

1355

Somatik hücreler ve üreme hücrelerindeki genetik değişiklikler, düşük maruz kalma düzeylerinde bile ortaya çıkabilecek ciddi sağlık etkileri ile ilişkilendirilmektedir. Somatik hücrelerdeki mutasyonlar, mutasyonun protoonkogenlerde⁵⁵, tümör supresör genlerinde ve/veya DNA onarım genlerinde meydana gelmesi durumunda kansere neden olabilmektedir. Somatik hücrelerdeki mutasyonlar, çeşitli genetik hastalıklardan da sorumlu tutulmaktadır. DNA hasarının somatik hücrelerde yoğunlaşmasının ayrıca dejeneratif koşulların oluşmasında (yaşlanmanın hızlanması, bağışıklık sisteminde bozulma, kalp damar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi) rol oynadığı ileri sürülmektedir. Üreme hücrelerindeki mutasyonlar, düşüklere, infertiliteye veya yavruda ve muhtemelen daha sonraki nesillerde kalıtsal hasara neden olabilmektedir.

1365

Genetik hasarın insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı, mutajenik potansiyelin değerlendirilmesi güvenilirlik/risk değerlendirmesinin temel bir parçasıdır. Bu değerlendirme yapılırken, hem mutajenisite çalışmalarının sonuçları hem de genetik materyal üzerindeki diğer etkilerin araştırılması amacıyla yürütülen testlerin sonuçları dikkate alınmalıdır.

1370

Genotoksisite çalışmaları aşağıdaki amaçlara yönelik olarak gerçekleştirilmektedir:

1371

- İnsanlarda kalıtsal hasara neden olabilecek maddeleri belirlemek,

1372

- Karsinojenisite verilerinin bulunmadığı durumlarda, potansiyel genotoksik karsinojenleri tahmin etmek,

1373

⁵⁴ Bu ekte verilen bilgiler, EFSA tarafından yayımlanan *Gıda Katkı Maddelerinin Değerlendirilmesi Hakkında Başvuru Kılavuzundan* (EFSA, 2012b) alınmıştır.

⁵⁵ Protoonkogenlerin mutasyona uğramasıyla ökaryot hücrelerde tümör oluşmasını sağlayan onkogenler oluşmaktadır.



1374 - Kimyasal karsinojenlerin etki mekanizmasının anlaşılmasına katkıda bulunmak.

1375 Bir maddenin genotoksik potansiyelinin yeterli derecede değerlendirilmesi için, farklı
1376 son noktalar [gen mutasyonlarının (mutajenisite), yapısal (klastojenisite) ve sayısal (anöploidi)
1377 kromozom değişikliklerinin başlamasına neden olma] değerlendirilmelidir. Çünkü ortaya çıkan
1378 bu olayların her biri kanser gelişiminde ve kalıtsal hastalıklarda rol oynamaktadır.

1379 Bileşenin genotoksik potansiyelinin değerlendirilmesi için hem genlerdeki hem de
1380 kromozomlardaki etkilerin araştırıldığı çeşitli *in vitro* ve *in vivo* testlerin sonuçları
1381 kullanılmalıdır. Bu kapsamda değerlendirmeye alınabilecek çalışmalar temel olarak iki gruba
1382 ayrılmaktadır:

1383 - Birincil genotoksisite testleri [bakteri mutajenisite testi (Ames testi); memeli hücresi
1384 mutajenisite testleri (fare lenfoma L5178 TK^{+/+} testi, CHO/HGPRT testi, CHOAS52/XPRT
1385 testi); sitogenetik testler (*in vitro* kromozom anormalliği testleri, *in vivo* mikronükleus testi)]

1386 - Yardımcı genotoksisite testleri (*in vivo* veya *in vitro* planlanmamış DNA sentezi testi;
1387 *in vitro* mikronükleus testi; *in vivo* veya *in vitro* Comet testi).

1388 **2. Subkronik toksisite, kronik toksisite ve karsinojenisite**

1389 Subkronik toksisite, kronik toksisite ve karsinojenisite çalışmalarının temel amacı,
1390 maddenin ağız yoluyla vücuda alınmasının ardından uzun süreli maruz kalmaya bağlı olarak
1391 kanda, idrarda ve klinik biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler ile organlar ve
1392 dokulardaki makroskobik ve histopatolojik değişiklikler hakkında bilgi elde edilmesidir. Klinik
1393 çalışmalardan, sınırlardaki işlevsel ve davranışsal etkiler hakkında da bilgi edinilebilmektedir.

1394 Subkronik toksisite çalışmaları çoğunlukla maddenin temel toksikolojik profilini
1395 (etkilenen hedef organlar ve dokular, etkilerin niteliği ve şiddeti, doz-yanıt ilişkisi) ortaya
1396 koymaktadır. Subkronik toksisite çalışmaları genellikle sıçanlarda gerçekleştirilen 90 günlük
1397 çalışmalardır.

1398 Kronik toksisite çalışmalarının sonuçları, subkronik çalışmalarda belirgin olmayan
1399 etkileri ortaya çıkarabilmekte veya subkronik çalışmalarda gözlenen etkileri
1400 doğrulayabilmektedir. Kronik toksisite çalışmaları tek başına veya karsinojenisite çalışması ile
1401 birleştirilerek yürütülebilmektedir. Sıçanlarda yapılan kronik toksisite çalışmaları 12 aylık bir
1402 sürede gerçekleştirilmektedir. Karsinojenisite çalışmalarının ise hayvanların yaşam süresinin
1403 büyük bir bölümünü kapsamaması gerekmektedir (genellikle, sıçanlarda 24 ay ve farelerde 18 veya
1404 24 ay).

1405 Kronik toksisite ve karsinojenisite çalışmalarından elde edilen bilgiler, histopatolojik
1406 incelemeleri ve klinik gözlemleri (oftalmoloji, vücut ağırlığı ölçümü, gıda/su tüketimi, gıda
1407 etkinliği) de içermelidir.

1408 **3. Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite**

1409 Üreme toksisitesi ile ilgili çalışmaların amacı, maddenin dişi ve erkeğin libidosu ve
1410 fertilitesi, dişinin gebeliği sonuna kadar sürdürebilmesi, laktasyon ve bebeğin bakımı, yavrunun



1411 doğum öncesi ve sonrası hayatta kalması, büyümesi, işlevsel ve davranışsal gelişimi, yavrunun
1412 üreme kapasitesi üzerinde etkileri ve potansiyeli hakkında bilgi sağlamak ve toksisite açısından
1413 annede ve yavruda başlıca hedef organları histolojik olarak belirlemektir. Doğum öncesi
1414 gelişimsel toksisite çalışmalarının temel amacı ise, embriyonik ve fetal rezorpsiyonların,
1415 ölümlerin, fetal ağırlığın, cinsiyet oranının ve morfolojinin (dış, iç organlara ait ve iskelet)
1416 incelenmesi vasıtasıyla, maddenin embriyo ve fetus üzerindeki letal, teratojenik veya diğer
1417 toksik etkilerini tespit etmektir. Bir maddeye doğum öncesinde anne vasıtasıyla ve doğum
1418 sonrasında anne sütü vasıtasıyla maruz kalınması, doğum sonrası gelişim ve işlevler (nörolojik
1419 işlev ve davranış, immünolojik işlev ve endokrin faaliyetleri) üzerinde de olumsuz etkilere
1420 neden olabilmektedir.

1421 **4. Diğer toksisite çalışmaları**

1422 Maddelerin güvenilirliğinin değerlendirilmesinde, temel toksikolojik verilerin yanı sıra
1423 ilave bazı çalışmaların sonuçları da kullanılabilir. Bu çalışmalarda, genellikle bazı özel
1424 biyolojik prosesler veya immünotoksisite, aşırı hassasiyet, alerji ve gıda intoleransı,
1425 nörotoksisite, endokrin aktivitesi gibi konular araştırılmaktadır.

1426 **İmmünotoksisite, aşırı hassasiyet/alerji ve gıda intoleransı**

1427 Maruz kalan bireylerde, vücuda alınan madde bağışıklık sistemi ile çeşitli yollarla
1428 etkileşime girebilmekte ve bağışıklık sisteminin baskılanması veya uyarılması ile sonuçlanan
1429 değişikliklere neden olabilmektedir. Bağışıklık sisteminin uyarılması, aşırı hassasiyet
1430 reaksiyonlarına (otoimmünite ve alerji) yol açabilmektedir. Maddeye karşı verilen alerjik bir
1431 yanıt, alerjenik bileşenlerin veya kalıntıların varlığından (özellikle proteinler) veya alternatif
1432 olarak bileşenin kendisinin bir alerjen (bir protein veya bir peptit gibi) olmasından veya bir
1433 haptent⁵⁶ olarak davranabilmesinden kaynaklanabilmektedir.

1434 İmmünotoksisite çalışmalarında incelenen başlıca parametreler; bariz bir toksisite
1435 olmadan vücut ağırlığına göre dalak ve timus ağırlığındaki değişiklikler, bunlarda ve bağışıklık
1436 sisteminin diğer organlarında (kemik iliği, lenf düğümleri, Peyer plakları gibi) histopatolojik
1437 değişiklikler, toplam serum proteini ve albümin:globülin oranındaki ve hematolojik profildeki
1438 değişikliklerdir (lenfosit sayısındaki ve kan hücrelerinin sayısındaki değişiklikler başta olmak
1439 üzere). Ayrıca, gelişmekte olan bağışıklık sistemi üzerindeki etki potansiyelinin ve ortaya çıkan
1440 etkilerin altında yatan mekanizmanın araştırıldığı çalışmaların yanı sıra fonksiyonel,
1441 mekanistik ve hastalık modeline dayalı özel çalışmalar da yürütülebilmektedir.

1442 Bir bileşenin ağız yoluyla alınmasının ardından hassas bireylerde alerjik reaksiyonlara
1443 neden olma potansiyelinin değerlendirilmesine yönelik, geçerliliği kabul edilmiş bir hayvan
1444 deneyi bulunmamaktadır. Bileşene deri veya solunum yoluyla maruz kalınmasına ilişkin
1445 çalışmalar, oral alerjenisite ile ilişkisi belirsiz olsa bile, muhtemel tehlikeler konusunda tüketici
1446 güvenliğinin değerlendirilmesine yardımcı olabilecek bilgiler sağlayabilmektedir. İnsanlarda

⁵⁶ Haptentler tek başlarına immün sistemi uyarıp antikor oluşturamadıkları halde, bir protein molekülü ile birleştikleri zaman bu etkiyi gösterebilen yani antikor oluşturabilen ama bu şekilde oluşturdukları antikorla tek başlarına, proteinsiz olarak da birleşebilen küçük moleküllü maddelerdir.



1447 yapılmış, çift kör ve plasebo-kontrollü oral gıda yüklemelerine (oral food challenges) veya deri
1448 testine (prick test) ilişkin mevcut veriler de yapılacak değerlendirmede kullanılmalıdır.
1449 Alerjenisite ve alerjik yanıtlar için belirleyici bir kanıt sağlayan tek bir deneysel yöntem
1450 bulunmadığından, çeşitli testlerden elde edilen tüm bilgiler göz önünde bulundurularak
1451 değerlendirme yapılması önerilmektedir.

1452 Bir bileşene karşı gelişen intolerans reaksiyonları immünolojik orijinli değildir. Bu
1453 reaksiyonlar, genetik olarak tanımlanmış özgün metabolik özelliklerden veya halen
1454 tanımlanamamış diğer nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Bu reaksiyonlara, biyoaktif
1455 aminler, histamin veya tiramin gibi aktif maddeler aracılık etmektedir. Böyle reaksiyonları
1456 tahmin etmek güçtür ve tahminler çoğunlukla insanlar üzerinde yapılan, advers etkilere ilişkin
1457 gözlemlerin bildirildiği çalışmalara dayanmaktadır. Hâlihazırda, bir bileşenin ağız yoluyla
1458 alınmasının ardından hassas bireylerde alerjik reaksiyonlara neden olma potansiyelinin
1459 değerlendirilmesine yönelik, geçerliliği kabul edilmiş herhangi bir *in vitro* ve *in vivo* deney
1460 yöntemi bulunmamaktadır.

1461 **Nörotoksisite**

1462 Bir maddenin potansiyel nörotoksik etkilerine ilişkin ilk göstergeler 90 günlük toksisite
1463 çalışmalarından elde edilmektedir. Bu çalışmalarda incelenen parametreler, klinik bulgulardaki,
1464 fonksiyonel izleme bataryasındaki, motor aktivitedeki ve bariz bir toksisite olmadan vücut
1465 ağırlığına göre beyin ağırlığındaki değişiklikler ve beyindeki histopatolojik değişikliklerdir.

1466 Nörotoksik etkilerin tespitine yönelik diğer çalışmalar, kronik toksisite/karsinojenisite
1467 çalışmaları ile gelişmekte olan bağışıklık sistemi üzerindeki etki potansiyelinin ve ortaya çıkan
1468 etkilerin altında yatan mekanizmanın araştırıldığı çalışmalardır. Gelişim nörotoksisitesi
1469 çalışmalarına daha geniş çaplı davranışsal ve morfolojik testler de dâhil edilebilmektedir.

1470 **Gönüllü insan çalışmaları**

1471 Gönüllü insan çalışmaları genellikle iki tiptir: Emilim, metabolizma, dağılım ve atılım
1472 çalışmaları ve tolerans çalışmaları. Bazen diğer bazı özel çalışmalar da (alerji, davranış, kognitif
1473 fonksiyon gibi) yapılabilmektedir. Genel nüfus içerisinde genetik olarak toleransı düşük olan
1474 veya özellikle belirli bileşenlere maruz kalan alt gruplara ilişkin bilgiye ihtiyaç duyulduğunda,
1475 gönüllü insan çalışmalarının sonuçları kullanılmaktadır. İnsanlarda yapılan emilim,
1476 metabolizma, dağılım ve atılım çalışmaları, deney hayvanlarında yapılan kimyasal,
1477 biyokimyasal ve toksikolojik araştırmaların, güvenilirliğin ortaya konulması açısından
1478 belirleyicilik değerini artırmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarının hayvan
1479 çalışmalarından elde edilenlerle karşılaştırılması, hayvan deneylerinden edinilen verilerin
1480 doğrulanmasını ve hayvanlarla insanlar arasındaki belirgin farklılıkların tespit edilmesini
1481 sağlamaktadır. Bu farklılıklar, olağandışı veya olumsuz bulguların yorumlanmasında önemli
1482 bir rol oynayabilmektedir.

1483 Maddenin ağız yoluyla alınması ve emiliminin ardından, yapılan kan ve idrar ölçümleri
1484 ile kinetik ve metabolizmaya ilişkin bilgiler elde edilmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan



1485 çalışmalar, özellikle maddenin tolere edilebilirliğini araştırmak için gerekli çalışmalaradır.
1486 Örneğın hayvanlarda çalışılması mümkün olmayan belirtilerin (baş ağrısı, gastrointestinal
1487 rahatsızlıklar gibi) araştırılması için insanlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar,
1488 fiziksel inceleme, kan kimyası, hematoloji, idrar testleri ve bazı durumlarda organ fonksiyon
1489 testlerini içerebilmektedir. Aynı zamanda, advers etkilerin izlenmesi ve niteliğı, sıklığı,
1490 yoğunluğu ve doz ile ilişkisinin kayıt altına alınması da bu çalışmaların bir parçasıdır.

1491

TASLAK



1492 **EK-6: Verilerin Kabul Edilebilirliğine Yönelik Minimum Ölçütler ve**
1493 **Biyoyararlılığın Değerlendirildiği Çalışmalardan Elde Edilen Sonuçların Yorumlanması**

1494 ***Genel Hususlar***

1495 Testlerin tümü, besin ögesi kaynağı için önerilen spesifikasyonlara uyan bir materyal ile
1496 gerçekleştirilmelidir.

1497 Test edilen besin ögesinin daha önceden bilinen bir kaynağı (ilgili TGK mevzuatında
1498 kullanımına izin verilen besin ögesi kaynaklarından biri) karşılaştırmacı olarak kullanılmalıdır.
1499 Bu durumda, karşılaştırmacı olarak kullanılan maddenin seçimine ilişkin bir gerekçe
1500 sunulmalıdır.

1501 Kullanılan analitik yöntemler, iyi tanımlanmış, valide edilmiş ve yazılı hale getirilmiş
1502 olmalıdır. Yöntemin kalitesini ortaya koymak için, doğruluk, kesinlik, spesifiklik, tespit limiti,
1503 ölçüm limiti, doğrusalılık ve aralık dâhil olmak üzere performans verileri sunulmalıdır. Çalışma
1504 içinde, kalite kontrol numuneleri kullanılarak her bir analitik süreçte validasyon
1505 gerçekleştirilmelidir.

1506 ***Kimyasal Testler***

1507 Sonuçların yorumlanması için aşağıdaki parametreler dikkate alınmalıdır:

Ayrışmanın ifade edilmesi	Miktar	Süre
Büyük ölçüde ve kolayca	En az %80	15 dakika içinde
Büyük ölçüde	En az %80	45 dakika içinde
Kolayca	%50-80	15 dakika içinde
Yetersiz	< %50	45 dakika içinde

1508 Test tekrarlı olarak gerçekleştirilmelidir. İki besin ögesi kaynağının çözünme
1509 testlerinden elde edilen sonuçlar karşılaştırılmalıdır. İki ayrışma profili arasındaki benzerliği
1510 ortaya koymak için aşağıdaki parametreler dikkate alınmalıdır:

- 1512 • Eğer iki taraflı 90. güven aralığı tam olarak 0,8-1,25 aralığında bulunuyor ise, yeni
1513 kaynaktan besin ögesi salımının referans kaynağa eşdeğer olduğu kabul edilir.
- 1514 • Eğer en düşük güven aralığı limiti 0,8'in altında ise, yeni kaynaktan besin ögesi
1515 salımı referans kaynaktan besin ögesi salımından daha düşüktür.
- 1516 • Eğer en yüksek güven aralığı limiti 1,25'ten yüksek ise, yeni kaynaktan besin ögesi
1517 salımı referans kaynaktan besin ögesi salımından daha yüksektir.

1518 ***In vitro Çalışmalar***

1519 Test tekrarlı olarak gerçekleştirilmelidir. İki besin ögesi kaynağının görünür geçirgenlik
1520 katsayıları karşılaştırılmalıdır.



1521 İki geçirgenlik katsayısı arasındaki benzerliği ortaya koymak için aşağıdaki
1522 parametreler dikkate alınmalıdır:

- 1523 • Eğer iki taraflı 90. güven aralığı tam olarak 0,8-1,25 aralığında bulunuyor ise, yeni
1524 kaynaktan gelen besin ögesinin emilim oranının referans kaynaktan gelen emilim
1525 oranına eşdeğer olduğu kabul edilir.
- 1526 • Eğer en düşük güven aralığı limiti 0,8'in altında ise, yeni kaynaktan gelen besin
1527 ögesinin emilim oranı referans kaynaktan gelen emilim oranından daha düşüktür.
- 1528 • Eğer en yüksek güven aralığı limiti 1,25'ten yüksek ise, yeni kaynaktan gelen besin
1529 ögesinin emilim oranı referans kaynaktan gelen emilim oranından daha yüksektir.

1530 *Hayvan Modelleri*

1531 Hayvan çalışmalarına yönelik spesifik bir öneri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde
1532 gerçekleştirilen çalışmalar etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirilmeli [Helsinki
1533 Deklarasyonunun güncel versiyonu] ve tüm yasal gereklilikler yerine getirilmelidir.

1534 *İnsanlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar*

1535 Önceden bir çalışma protokolü oluşturulmalıdır. Çalışma, insanların dâhil olduğu tıbbi
1536 araştırmalara yönelik etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirilmeli [Helsinki Deklarasyonunun
1537 güncel versiyonu] ve tüm yasal gereklilikler yerine getirilmelidir. Çalışma tasarlanırken, daha
1538 önceki tüm ilgili literatür dikkate alınmalıdır.

1539 Birincil son nokta:

1540 Birincil son nokta, değerlendirilmekte olan besin ögesine ve buna göre tasarlanmış
1541 çalışmaya bağlı olarak seçilmelidir.

1542 Eşdeğer biyoyararlılığın gösterilmesi, yeni besin ögesi kaynağından gelen besin
1543 ögesinin plazma/kan konsantrasyonu–zaman profilinin karşılaştırıcıdan gelen besin ögesinin
1544 ile karşılaştırılmasına dayanıyorsa, birinci son nokta, AUC(0-∞)'nin en az %80'ini kapsayan
1545 eğrinin altındaki alandır (AUC 0-t).

1546 Katılımcıların seçimi:

1547 Değişkenliği azaltmak için, çalışmaların sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilmesi tavsiye
1548 edilmektedir. Katılımcılar, tercihen, sigara içmeyen ve alkol veya uyuşturucu kullanım geçmişi
1549 olmayan kişiler olmalıdır. Test koşulları, kullanımı önerilen yeni besin ögesi kaynağı ve
1550 karşılaştırıcı olarak kullanılan önceden izin verilmiş kaynak için standardize edilmelidir. Bu
1551 nedenle, biyolojik parametrelerdeki geçici değişkenlik göz önünde bulundurulmalıdır.

1552 Çalışma tasarımı:

1553 Standart tasarım olarak, randomize, iki periyotlu, iki seri tek-doza çapraz geçişli tasarım
1554 önerilmektedir.



1555 Çalışmanın, kararlı durum koşulları ortaya koyulduktan sonra gerçekleştirilmesi
1556 gerekebilir. Bu durumda, paralel çalışma tasarımı uygun bir seçenek olabilir. Böyle bir
1557 durumda, uygulama grupları, söz konusu maddenin vücut tarafından kullanılması için önemli
1558 olan tüm bilinen göstergeler açısından karşılaştırılabilir olmalıdır (örneğin, yaş, vücut ağırlığı,
1559 cinsiyet).

1560 Katılımcı sayısı:

1561 Çalışmadaki katılımcı sayısı, uygun bir örneklem büyüklüğü hesaplamasına
1562 dayandırılmalıdır.

1563 Numune alma (kan/plazma):

1564 Numune sayısı, konsantrasyon-zaman profilini yeterince açıklamak için yeterli
1565 olmalıdır. Numune alma takvimi, AUC'nin en az %80'ini kapsayan (0 anından ∞ zamana
1566 kadar) AUC'yi (0 anından son ölçülen numuneye kadar) elde etmek için yeteri kadar uzun bir
1567 süreyi kapsamalıdır.

1568 Endojen maddeler için numune alma takvimi, her bir periyotta her bir katılımcı için
1569 başlangıçtaki endojen profilin karakterizasyonuna imkân verecek şekilde olmalıdır. Genellikle,
1570 uygulama öncesinde alınan 2-3 numune ile bir başlangıç noktası belirlenmektedir. Diğer
1571 durumlarda, günlük (sirkadiyen) ritimlerden kaynaklanan endojen başlangıç noktası
1572 dalgalanmalarını dikkate almak için, uygulama öncesinde günler veya haftalar boyunca düzenli
1573 aralıklarda numune alınması gerekli olabilir.

1574 Sonuçların yorumlanması:

1575 Kullanımı önerilen yeni besin ögesi kaynağı ile referans kaynağın biyoyararlılığının
1576 benzer olduğunu ortaya koymak için aşağıdaki parametreler dikkate alınmalıdır. Benzerliğin
1577 değerlendirilmesi, söz konusu parametreler bakımından popülasyonun geometrik
1578 ortalamalarının oranı (test/referans) için %90 güven aralıklıklarına dayanmaktadır.

- 1579 • Eğer iki taraflı 90. güven aralığı tam olarak 0,8-1,25 aralığında bulunuyor ise, yeni
1580 kaynaktan besin ögesi salımının referans kaynağa benzer olduğu kabul edilir.
- 1581 • Eğer en düşük güven aralığı limiti 0,8'in altında ise, yeni kaynaktan gelen besin
1582 ögesinin biyoyararlılığı referans kaynağına göre daha düşüktür.
- 1583 • Eğer en yüksek güven aralığı limiti 1,25'ten yüksek ise, yeni kaynaktan gelen besin
1584 ögesinin biyoyararlılığı referans kaynağına göre daha yüksektir.

1585 **Kaynaklar (Ek-6 için)**

1586 EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare), European
1587 Pharmacopoeia 8.0., Chapter 5: General texts: 5.17.1 Recommendations on dissolution
1588 testing, 2016.

1589 EMA (European Medicines Agency), Committee for Medicinal Products for Human Use
1590 (CHMP) Guideline on the investigation of bioequivalence,



- 1591 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/W
1592 [C500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/W), 2010.
- 1593 EMA (European Medicines Agency), Committee for Medicinal Products for Human Use
1594 (CHMP), Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence
1595 (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical
1596 Data in Module 2.7.1.,
1597 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/W
1598 [C500117887.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/W), 2011.

TASLAK