



## Gebe Ratlara uygulanan Akrilamid ve E Vitaminin Plasenta Dokusu Üzerine Olası Etkilerinin Araştırılması

Mehmet Erman Erdemli<sup>1\*</sup>, Eyüp Altınöz<sup>2</sup>, Zeynep Aksungur<sup>1</sup>, Zümrüt Doğan<sup>3</sup>, Harika Gözükara Bağ<sup>4</sup>, Yusuf Türköz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 44280 Malatya, Türkiye

<sup>2</sup>Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 78000 Karabük, Türkiye

<sup>3</sup>Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, 02000 Adıyaman, Türkiye

<sup>4</sup>İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı 44280 Malatya, Türkiye

### MAKALE BİLGİSİ

#### Araştırma Makalesi

Geliş 19 Kasım 2016  
Kabul 01 Aralık 2017

#### Anahtar Kelimeler:

Akrilamid  
E vitamini  
Gebe rat  
Oksidatif stres  
Plasenta

#### \*Sorumlu Yazar:

E-mail: ermanerdemli@hotmail.com

### Ö Z E T

Gebelik boyunca akrilamid (AA) ve koruyucu olarak E vitamini (E vit) uygulanan ratların plasenta dokularında meydana gelen değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır. Vajinal smear ile gebelikleri doğrulanan 30 rat; Kontrol, Mısır yağı, E vitamini, Akrilamid, E vitamini + Akrilamid: grupları olmak üzere rastgele seçilerek 5 farklı gruba ayrıldı. Gebeliğin 20. gününde gebe ratlar dekapite edildi. Plasenta dokularında; malondialdehid (MDA), redukte glutatyon (GSH), total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS) ve ksantin oksidaz (XO) düzeyleri ölçüldü. Gebe ratların plasenta dokusunda: gebelik boyunca uygulanan akrilamidin; diğer tüm gruplarla kıyaslandığında MDA, TOS, XO seviyelerini istatistiki olarak anlamlı ölçüde arttırdığı, GSH ve TAS seviyesini ise azalttığı, E vitamini uygulanan grupta ise, diğer tüm gruplara kıyasla GSH, TAS seviyelerini istatistiki olarak anlamlı ölçüde arttırdığını ve TOS ile XO seviyelerini ise kontrol grubu seviyelerine düşürdüğü tespit edildi. Ağız yoluyla gebe ratlara verilen AA, plasenta dokusunda MDA, XO ve TOS seviyelerini artırarak antioksidan/oksidan dengesi oksidanlar lehine değiştirdiği ve oksidatif strese neden olduğu, E vitamini uygulamasının ise antioksidan/oksidan dengesi normal sınırlara getirerek oksidatif stres kaynaklı toksikasyonları önlediği görülmektedir.

Turkish Journal Of Agriculture - Food Science And Technology, 5(4): 349-352, 2017

## Research on Possible Effects of Acrylamide and Vitamin E Administered to Pregnant Rats on Placenta Tissue

### ARTICLE INFO

#### Research Article

Received 19 November 2016  
Accepted 01 December 2016

#### Keywords:

Acrylamide  
Vitamin E  
Pregnant rat  
Oxidative stress  
Placenta

#### \*Corresponding Author:

E-mail: ermanerdemli@hotmail.com

### ABSTRACT

Investigate the changes that occur in the placenta tissues of pregnant rats that were administered acrylamide (AA) and vitamin E as a protective agent during pregnancy. Thirty rats that were proven positive for pregnancy with vaginal smear test were randomly distributed into control, corn oil, vitamin E, acrylamide and vitamin E + acrylamide groups. Pregnant rats were decapitated on the 20<sup>th</sup> day of the experiment. Malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), total antioxidant capacity (TAS), total oxidant capacity (TOS) and Xanthine oxidase (XO) levels were measured in placenta tissues. It was determined that acrylamide application during pregnancy statistically significantly increased MDA, TOS and XO levels and reduced GSH and TAS levels in the placenta tissue of pregnant rats when compared to all other groups, and GAS and TAS levels statistically significantly increased in vitamin E administered group when compared to all other groups and TOS and XO levels were decreased to control group levels. It was observed that orally administered AA changed the antioxidant / oxidant equilibrium favoring the oxidants by increasing MDA, XO and TOS levels in pregnant rats and caused oxidative stress, while vitamin E administration returned the antioxidant / oxidant equilibrium back to normal levels, preventing oxidative stress induced toxicity.

## Giriş

Akrilamid (AA) doğal olarak bulunmamakla birlikte, suda çok iyi çözünen, oldukça yüksek kimyasal aktiviteye sahip  $\alpha$ - $\beta$ -ansature karbonil bileşiği olup oldukça yaygın kullanım alanı bulan sentetik bir maddedir. Araştırma laboratuvarlarında özellikle moleküler biyoloji ve biyokimya laboratuvarlarında (elektroforez, kromatografi gibi) yoğun olarak kullanılmakla birlikte; matbaacılık, tekstil, losyon gibi kozmetik ürünlerin üretildiği sektörlerde yaygın kullanım alanı bulmaktadır (Kopp, 2009). 120°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakılan gıdalarda monosakkarit ve asparajin amino asitinin etkileşimi ile bol miktarda akrilamidin oluştuğunun tespit edilmesi AA'nın yoğun bir şekilde çalışılmasına sebebiyet vermektedir (Exon, 2006; Parzefall, 2008). Akrilamidin, hayvanlar için özellikle nörotoksik, karsinojenik ve üreme sistemi üzerine yüksek derecede toksik olduğu tespit edilmiştir (Fao, 2006; LoPachin, 2004).

Suda oldukça kolay çözünen akrilamid deney hayvanlarında plasentayı doğrudan geçer, fetus dokularına ulaşır ve günlük alım miktarına bağlı olarak gelişim bozuklukları ve doku hasarlarına yol açabilmektedir (Edwards, 1976). Akrilamid vücutta oksidan/antioksidan dengesi bozarak oksidatif strese ve genel olarak dokularda redükte glutatyon düzeylerini düşürerek lipid peroksidasyonunda artış görülmesine sebep olmaktadır (Edwards, 1976; El-Sayad ve ark., 2011a; Allam ve ark., 2011; El-Sayad ve ark., 2011b; Muralidhara, 2014). Akrilamidin alınması ile ortaya çıkan bu doku hasarlarının oksidatif strese yol açmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Allam ve ark., 2011; El-Sayad ve ark., 2011a; Muralidhara, 2014).

E-vitamini,  $\alpha$  (alpha),  $\beta$  (beta),  $\gamma$  (gamma)  $\delta$  (delta) olmak üzere 4 tokoferol formunda bulunabilen ve yağda çözünen önemli bir antioksidandır. Serbest radikaller tarafından hücrenin yağ fazında oluşturulan oksidatif stresi engelleyerek hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır. Bu etkiyi, serbest radikalleri daha az reaktif bileşiklere dönüştürerek gerçekleştirmektedir (Azzi ve ark., 1998; Reiter ve ark., 2007; Naito ve ark., 2005).

Bu çalışma ile gebelik süresince ratlara verilen akrilamidin; plasenta dokuları üzerine etkileri ortaya konularak akrilamidin toksik etki mekanizması araştırılmış güçlü bir antioksidan olan E vitamininin; akrilamidin bu muhtemel zararlara karşı koruyucu etkileri test edilmiştir.

## Materyal ve Yöntem

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan çalışma öncesi etik onayı alındı (2015/A-48). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde (İNÜTF-DEHÜM) üretilen  $250 \pm 20$  g ağırlığında olan genç dişi Wistar albino türü ratlar kullanıldı. Her 2 dişiye bir erkek şeklinde akşam saat 17' de ratlar özel kafeslere alındılar. Ertesi gün saat 08'e kadar aynı kafeste tutuldular. Bu sürenin bitiminde erkekler dişilerin yanından ayrıldı. Dişi ratlardan vajinal smear alınarak mikroskop altında incelendi ve smearda sperm görülen dişiler yarım günlük gebe olarak kabul edildi. Gebelikleri smear ile + olarak tanımlanmayan dişiler deney dışı bırakıldı. Gebe ratlar,

İNÜTF-DEHÜM' de, 20 gün (gebelik dönemi) süreyle 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamın sağlandığı ve aspiratörlerle sürekli havalandırılan  $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 'lik odalarda tutuldular. Deney süresi boyunca ad-libitum beslendiler. Gebelikleri smear ile + olarak tanımlanan 30 adet rat rastgele olarak eşit sayıda seçilerek aşağıdaki gibi 5 gruba ayrıldılar.

Grup 1: Kontrol grubu (n=6), deney grupları ile eş zamanlı olarak çiftleştirilmiş gebe ratlara hiçbir uygulama yapılmadı.

Grup 2: Mısır yağı grubu (n=6), gebe ratlara oral gavaj ile mısır yağı uygulandı.

Grup 3: AA grubu (n=6), gebe ratlara oral gavaj ile 5 mg/kg/vücut ağırlığı olacak şekilde içme suyu içerisinde AA çözülerek uygulandı (Sigma A8887) (Tyl ve ark., 2000).

Grup 4: E vit grubu (n=6), gebe ratlara oral gavaj ile 100 mg/kg/vücut ağırlığı olacak şekilde mısır yağı içerisinde E vit çözülerek uygulandı (Sigma T3251) (Mazhar ve ark., 2014).

Grup 5: AA + E vit (n=6), gebe ratlara oral gavaj ile 5 mg/kg AA ve 100 mg/kg E vit vücut ağırlığı olacak şekilde uygulandı.

Uygulamalar 1 mL olacak şekilde gebeliğin 0.-20. günler arasında aynı saatte yapıldı. Gestasyonun 20. gününde gebe ratların anestezi altında sezeryan ile plasenta dokuları çıkartıldı.

### *Dokuların Biyokimyasal Analizlere Hazırlanması*

Derin dondurucuda muhafaza edilen ( $-80^\circ\text{C}$ ) plasenta dokuları çalışma günü çıkartılarak tartıldı. %10'luk homojenat oluşacak şekilde fosfat tamponu ilave edilerek buz içinde 1-2 dakika süreyle 12000 devir/dakika homojenize edildi (IKA, Germany). Doku homojenatları 5000 rpm'de,  $+4^\circ\text{C}$  derecede, 30 dakika santrifüj edilerek süpernatant elde edildi.

### *Malondialdehid (MDA) Düzeyinin Ölçümü*

MDA analizi Uchiyama ve Mihara yöntemine göre yapıldı (Uchiyama ve Mihara, 1978). MDA konsantrasyonu, süpernatanttaki MDA'nın  $95^\circ\text{C}$ 'de tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan pembe renkli ürünün n-butanol fazından ekstrakte edilen süpernatantın spektrofotometre ile 535 ve 520 nm'de ölçülmesiyle belirlendi.

### *Redükte Glutatyon (GSH) düzeyinin ölçümü*

GSH analizi, Ellman'ın tarif ettiği yöntemine göre yapıldı (Ellman, 1979). Analiz tüpünde bulunan GSH'nin 5,5'-ditiyobis 2-nitrobenzoik asit ile reaksiyona girerek sarı-yeşilimsi renk vermesi ve oluşan bu rengin ışık şiddetinin 410 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunarak GSH konsantrasyonunun tayin edilmesi şeklinde yapıldı.

### *Ksantin Oksidaz (XO) Düzeyinin Ölçümü*

Ksantin oksidaz (XO, EC 1.1.3.2) aktivitesi Prajda ve Weber'ın metoduna (Prajda ve Weber, 1975) göre, ksantin ürik asit oluşumu esnasında 293 nm'de absorbans artışının spektrofotometrik olarak ölçümü prensibi ile tayin edildi.

**Total Oksidan Kapasite (TOS) Düzeyinin Ölçümü**

TOS ölçümü için, kitin prosedüründe belirtildiği şekilde, ELISA 25°C' ye ayarlanarak, 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 75 µL serum karıştırılıp 530 nm'de absorbansı ölçüldü. Karışıma 25 µL reaktif 2 (pro-kromojen solüsyon) eklenerek 10 dk inkübasyondan sonra tekrar 530 nm'de absorbans ölçülmesiyle TOS düzeyleri belirlendi (Erel, 2005).

**Total Antioksidan Kapasite (TAS) Düzeyinin Ölçümü**

TAS ölçümü için, kitin prosedüründe belirtildiği şekilde, ELISA cihazı 25°C' ye ayarlanarak, 500 µL reaktif 1 (ölçüm tamponu) ve 30 µL serum karıştırılıp 660 nm'de absorbansı ölçüldü. Karışıma 75 µL reaktif 2 (renkli ABTS solüsyonu) eklenerek 10 dk inkübasyondan sonra tekrar 660 nm'de absorbans ölçülmesiyle TAS düzeyleri belirlendi (Erel, 2004).

**İstatiksel Analiz**

İstatiksel analizler SPSS 21.0 Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediği için ortanca (min-maks) ile özetlenmiştir. Grupların karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonrası ikili karşılaştırmalar Conover yöntemiyle yapılmıştır. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir (P≤0,05).

**Bulgular ve Tartışma**

Gebelik boyunca uygulanan akrilamidin, gebe ratların plasenta dokusunda diğer tüm gruplara göre kıyaslandığında MDA, TOS, XO seviyelerini istatistiki olarak anlamlı ölçüde arttırdığı GSH ve TAS seviyesini ise azalttığı (P<0,05), E vitamini uygulanan grupta ise, diğer tüm gruplara kıyasla GSH ve TAS seviyelerinin istatistiki olarak anlamlı ölçüde arttığı, TOS ve XO seviyelerini ise kontrol grubu seviyelerine düşürdüğü AA + E vit uygulamasıyla MDA, XO, TOS seviyelerinin istatistiki olarak AA grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı, TAS ve GSH seviyelerini ise arttırdığını tespit edilmiştir (P<0,05; Tablo 1).

Gebelikte AA uygulanmasının zararlı etkileri ve E vitamininin koruyucu etkisi plasentada ilk defa bu araştırma ile belirlenmiştir.

Hamile kadınlar günlük hayatlarında belki de farkında olmadan belirli düzeylerde akrilamide maruz kalmaktadırlar. Akrilamidin fetuslar üzerinde meydana getirebileceği hasarları ortaya koymak amacı ile yoğun araştırmalar yürütülmektedir.

Suda oldukça kolay çözünen AA deney hayvanlarında plasentayı kolay bir şekilde geçerek, fetus dokularına ulaşır ve günlük alım miktarına bağlı olarak gelişim bozuklukları ve doku hasarlarına yol açmaktadır (Edwards, 1976). Son zamanlarda yapılan çok sayıda deneysel araştırmada; akrilamidin fetus dokularında meydana getirdiği biyokimyasal, histolojik ve morfolojik değişiklikler incelenmiştir. Bazı araştırmaların sonuçları, akrilamid uygulamasının doza bağımlı olarak fetal hayatta fetusun çeşitli dokuları üzerinde ciddi biyokimyasal, histopatolojik ve morfolojik anormalliklere yol açtığını ortaya koymaktadır (El-Sayad ve ark., 2011a; Allam ve ark., 2011; Zhao ve ark., 2015). Akrilamid, diğer ksenobiyotiklerin tersine suda iyi derecede çözünmesi nedeniyle, ağız yoluyla vücuda alındıktan sonra çok hızlı bir şekilde tüm dokulara dağılım gösterir. Akrilamid, sindirim kanalı boyunca tüm dokularda (özafagus, mide, ince ve kalın bağırsak) GST/GSH sistemiyle konjuge edilerek akrilamid-glutatyon kompleks bileşiğine çevrilerek detoksifiye edilmekte, sindirim kanalı dokularının ve vücudun diğer dokularının akrilamidin zararlı etkilerinden korunması sağlanmaktadır. Bu konuyla ilgili olarak araştırmacılar ratları α-tokoferol, β-karoten, likopen, flavonoid, limonen gibi antioksidan ve antikanserijen madde ilave edilmiş diyetle beslemişlerdir. Bu araştırmalardan elde edilen veriler, sindirim sistemi boyunca; özafagus, mide, ince ve kalın bağırsak dokularında GST aktivitesinin ve GSH düzeylerinin önemli derecede arttığını ortaya koymuştur. Bu sonuçları antioksidan ve antikanserijen etkili moleküller açısından zengin olan sebze ve meyvelerin yeterli düzeyde tüketiminin, ağız yoluyla alınan toksik ve kanserojen maddelerin sindirim kanalı boyunca GSH ile konjugasyonunu ve vücut dışına atılımını hızlandıracığı ve bunun sonucunda da vücudu zararlı etkilerden koruyabileceği şeklinde yorumlamışlardır (Lieshout ve ark., 1996; Lieshout ve ark., 1998).

Tüm ökaryotik hücrelerde, normal fizyolojik metabolizma sırasında belli düzeyde serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşmaktadır. Fizyolojik şartlarda vücutta serbest radikaller sürekli oluşurken bu zararlı radikaller koruyucu antioksidan mekanizmalar tarafından detoksifiye edilmektedir. Bu antioksidan etkili yapılar; antioksidan enzimler, vitaminler, organik ve inorganik moleküllerden oluşmaktadır. Normal fizyolojik şartlar altında antioksidan sistemler ile serbest radikaller arasında bir denge söz konusudur ve bu denge sayesinde serbest radikaller zararsız hale getirilmektedirler. Bu dengenin oksidanlar yönünde bozulması oksidatif stresin oluşmasına ve bunun sonucunda da oksidatif doku hasarlanmalarının meydana gelmesine sebep olmaktadır.

Tablo 1 Plasenta dokusu oksidan-antioksidan parametreler

Grup	MDA (nmol/gyd)	GSH (nmol/gyd)	TOS (µmol/L)	TAS (mmol/L)	XO (U/g protein)
K	458 (415-479) <sup>b</sup>	409 (403-436) <sup>b</sup>	27,9 (26-29) <sup>a</sup>	1,15 (1,14-1,28) <sup>c</sup>	0,15 (0,13-0,18) <sup>b</sup>
MY	479 (436-489) <sup>c</sup>	423 (407-470) <sup>b</sup>	27,6 (25-28) <sup>a</sup>	1,13 (1,09-1,18) <sup>c</sup>	0,15 (0,12-0,16) <sup>a,b</sup>
AA	803 (710-908) <sup>e</sup>	311 (291-394) <sup>a</sup>	45,4 (43-47) <sup>c</sup>	0,45 (0,43-0,56) <sup>a</sup>	0,33 (0,31-0,39) <sup>d</sup>
Vit E	405 (362-425) <sup>a</sup>	690 (673-712) <sup>d</sup>	25,5 (24-29) <sup>a</sup>	1,48 (1,42-1,57) <sup>d</sup>	0,13 (0,11-0,15) <sup>a</sup>
AA+Vit E	552 (522-653) <sup>d</sup>	506 (465-564) <sup>c</sup>	30,3 (26-33) <sup>b</sup>	0,93 (0,84-0,97) <sup>b</sup>	0,22 (0,2-0,25) <sup>c</sup>

K; Kontrol, MY; Mısır Yağı, AA; Akrilamid, Vit E; Vitamin E, AA+Vit E; Akrilamid +Vitamin E, Veriler Median (Min-Max) olarak ifade edilmiştir (n=6). gyd; gram yaş doku Sütündeki farklı harfler istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir P<0,05.

Allam ve ark. (2011) gebe ratlara gebeliğin 7. gününden doğuma kadar (prenatal) ve doğum sonrası laktasyonun 28. gününe kadarki süreçte (perinatal) 10 mg/kg/gün AA oral yolla uygulayarak yaptıkları çalışmada; 28 günlük yavru ratların beyin dokusunda MDA seviyelerinde ciddi bir artış ve GSH seviyelerinde anlamlı bir azalış olduğu sonucunu elde etmişlerdir (Allam ve ark., 2011). Krishna ve Muralidhara (2015), gebeliğin 6-19. günleri arasında gebe ratların içme sularına 50, 100, 200 ppm AA ilave ederek yaptıkları deneysel araştırmada, 200 ppm AA uygulanmasının fetal beyin dokusunda MDA düzeyini anlamlı derecede arttırdığını bildirmişlerdir (Krishna ve Muralidhara, 2015). Erdemli ve ark. (2016), gebelik boyunca 5mg/kg/gün AA ve 100 mg/kg/gün E vit uyguladıkları çalışmalarında beyin dokusunda MDA, TOS seviyelerinin diğer tüm gruplara kıyasla istatistiki olarak anlamlı bir şekilde arttığını, E vit uygulanmasıyla artan bu oksidatif stres parametrelerinin kontrol grubuna yakın seviyelerine geldiklerini bildirmişlerdir (Erdemli ve ark., 2016). Gebelik boyunca uygulanan AA' nın oksidan/antioksidan dengesi oksidanlar lehine kaydırıldığı ve oksidatif strese yol açtığı araştırmacıların gebelikte yaptığı beyin çalışmalarıyla ifade edilmiştir. Gebelikte ağız yoluyla alınan AA plasentadan geçerek fetus beyin dokusuna ulaşmış kan beyin bariyerinden geçmiş ve burada oksidatif stres kaynaklı hasara sebebiyet vermiştir. Yonguc ve ark. (2015), diyabet modeli oluşturulan erkek ratlara 6 hafta boyunca 100 mg/kg/vücut ağırlığı olacak şekilde E vit oral yolla uygulamışlar ve ratların hipokampus dokularında TAS seviyelerinin, kontrol ve diyabet grubuna göre, anlamlı bir şekilde artış gösterdiğini ve TOS seviyelerinin ise önemli derecede azaldığını tespit etmişlerdir (Yonguc ve ark., 2015). Güçlü antioksidan ve nöroprotektif yapıdaki E vit ise antioksidan kapasiteyi artırarak oksidatif stresi baskılamıştır. Plasenta dokusunda ise AA oksidan kapasiteyi arttırdığı, E vitamini'nin ise antioksidan kapasiteyi artırarak oksidatif stresi baskıladığı diğer araştırmacıların bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak, gıda kaynaklı AA toksisitesinden anne ve fetusa yaşam boyu kalıcı hasar vermemesi için E vit gibi güçlü antioksidan maddelerin günlük olarak yeterince tüketilmesini tavsiye ediyoruz.

## Kaynaklar

Allam A, El-Ghareeb AA, Abdul-Hamid M, Baikry A, Sabri MI. 2011. Prenatal and perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat: Biochemical and morphological studies, *Toxicol Ind Health*, 27: 291–296.

Azzi A, Boscoboinik D, Fazzio A, Marilley D, Maroni P, Ozer NK, Spycher S, Tasinato A. 1998. RRR-alpha-tocopherol regulation of gene transcription in response to the cell oxidant status, *Z Ernährungswiss*, 37 Suppl 1:21-8

Edwards PM. 1976. The insensitivity of the developing rat foetus to the toxic effects of acrylamide. *Chem Biol Interact*, 12: 13-18.

Elman GL. 1979. Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*, 95: 351–358.

El-Sayyad HI, Abou-Egla MH, El-Sayyad FI, El-Ghawet HA, Gaur RL, Fernando A, Raj MH, Ouhtit A. 2011a Effects of fried potato chip supplementation on mouse pregnancy and fetal development, *Nutrition*, 27: 343–350.

El-Sayyad HI, El-Gammal HL, Habak LA, Abdel-Galil HM, Fernando A, Gaur RL, Ouhtit A. 2011b. Structural and ultrastructural evidence of neurotoxic effects of fried potato chips on rat postnatal development, *Nutr*, 27: 1066-1075.

Erdemli ME, Turkoz Y, Altinoz E, Elibol E, Dogan Z. 2016, *Hum Exp Toxicol*, 35: 1337–1344

Erel O. 2004. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation, *Clin Biochem*, 37: 277-285.

Erel O. 2005. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status, *Clin Biochem*, 38: 1103-1111.

Exon JH. 2006. A review of the toxicology of acrylamide, *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 9: 397–412.

FAO.v2006.vJoint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting, Rome Italy, Available from: <http://www.who.int/pcs/food/jecfa/summaries/en/i.15.10.2016>

Kopp EK, Dekant W. 2009. Toxicokinetics of acrylamide in rats and humans following single oral administration of low doses, *Toxicol Appl Pharmacol*, 235: 135–142.

Krishna G, Muralidhara P. 2015. Inulin supplementation during gestation mitigates acrylamide-induced maternal and fetal brain oxidative dysfunctions and neurotoxicity in rats, *Neurotoxicol Teratol*, 49: 49–58.

Lieshout EMMV, Bedaf MMG, Pieter M, Ekkel C, Nijhoff WA, Peters WH. 1998. Effects of dietary anticarcinogens on rat gastrointestinal glutathione S-transferase theta 1-1 levels, *Carcinogenesis*, 11: 2055-2057.

Lieshout EMMV, Peters WH, Jansen BMJ. 1996. Effect of oltipraz, a-tocopherol, beta-carotene and phenethylisothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferase and peroxidase, *Carcinogenesis*, 17: 1439-1445.

LoPachin RM. 2004. The changing view of acrylamide neurotoxicity, *Neuro Toxicol*, 25: 617–630.

Mazhar MF, Moawad MK, El-Dakdoky HM, Amer SA. 2014. Fetotoxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in rats and the protective role of vitamin E. *Toxicol Ind Health*, 30: 480–488.

Muralidhara SNP. 2014. Mitigation of acrylamide-induced behavioral deficits, oxidative impairments and neurotoxicity by oral supplements of geraniol (a monoterpene) in a rat model, *Chem-biol Interact*, 223: 27–37.

Naito Y, Shimozawa M, Kuroda M, Nakabe N, Manabe H, Katada K, Kokura S, Ichikawa H, Yoshida N, Noguchi N, Yoshikawa T. 2005. Tocotrienols reduce 25-hydroxycholesterol-induced monoendothelial cell interaction by inhibiting the surface expression of adhesion molecules, *Atherosclerosis*, 180: 19–25.

Parzefall W. 2008. Minireview on the toxicity of dietary acrylamide, *Food Chem Toxicol*, 46: 1360–1364.

Prajda N, Weber G. 1975. Malign transformation- linked imbalance: decreased XO activity in hepatomas, *FEBS Lett*, 59: 245-249.

Reiter E, Jiang Q, Christen S. 2007. Anti-inflammatory properties of alpha- and gamma-tocopherol, *Mol Aspects Med*, 28: 668–691.

Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Ross WP. 2000. Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water, *Reprod Toxicol*, 14: 385–401.

Uchiyama M, Mihara M. 1978. Determination of MDA precursor in tissue by TBA test, *Anal Biochem*, 36: 271-278.

Yonguc GN, Dodurga Y, Adiguzel E, Gundogdu G, Kucukatay V, Ozbal S, Yilmaz I, Cankurt U, Yilmaz Y, Akdogan I. 2015. Grape seed extract has superior beneficial effects than vitamin E on oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of streptozotocin induced diabetic rats, *Gene*, 555: 119–126.

Zhao M1, Liu X, Luo Y, Guo H, Hu X, Chen F. 2015. Evaluation of protective effect of freeze-dried strawberry, grape, and blueberry powder on acrylamide toxicity in mice. *J Food Sci*, 80(4): H869-74.