



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MONOSODYUM GLUTAMAT'IN SIÇANLARDA BESLENME  
DURUMUNA, VÜCUTTAKİ YAĞLANMA ORANLARINA, ÜREME  
SİSTEMİNE, BİLİŞSEL HAFIZA VE BEYİN FONKSİYONLARINA  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

İLYAS ÜN

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. NİHAL BÜYÜKUSLU

İSTANBUL-2016

## TEŞEKKÜR

Yürütülen bu değerli çalışmanın tez danışmanlık görevini üstlenerek, konu seçiminden çalışmanın sonuna kadar tüm aşamalarda her daim bana yol gösteren; çalışmanın başından sonuna kadar geçen süreçte yaşadığım tüm zorluklarda maddi, manevi desteği ile her daim yanımda olan ve yine bu süreçte vermiş olduğu bilimsel destek ile çalışmanın özünü oluşturan ve en büyük pay sahibi olan İstanbul Medipol Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU hocama,

Hayvan deneyi çalışmalarının davranış deneylerinde ve çalışmanın istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ hocama,

Çalışmanın istatistiksel açıdan değerlendirme kısmında büyük bir özveri ile yardımcı olan Sayın Öğr. Gör. Mustafa Çağlar BEKER hocama,

Çalışmanın birçok yerinde emeği bulunan ve her zaman yardımcı olan Uzm. Vet. Hekim Ekrem Musa ÖZDEMİR hocama,

Hayvan deneyi çalışmalarında her türlü soruma nazikçe cavabını aldığım, çalışmanın tüm laboratuvar aşamasında emeği geçen değerli Meditam çalışanları Ali ŞENBAHÇE, Merve YILDIZ, Barış CEBECİ ve Caner BAL'a,

Hayvan deneyi çalışmalarında davranış deney düzeneklerinin temini ve hazırlanmasında yardımcı olan değerli Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar merkezi (YÜDETAM) çalışanlarına,

Çalışmanın davranış deneyi kısmında yardımcı olan Yeditepe Üniversitesi'nde görevli Sinem EYÜBOĞLU hocama,

Hayvan deneyi çalışmalarının davranış deneylerinde daha birçok aşamasında emeği geçen değerli arkadaşım Hatice Kübra BARCIN'a

Hayvan deneyi çalışmalarının birçok operasyonel aşamasında yardımcı olan değerli arkadaşlarım Fatma MERT'e ve Fatma KOÇ'a

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

<b>TEZ ONAYI</b> .....	<b>i</b>
<b>BEYAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>7</b>
4.1. Monosodyum glutamat.....	7
4.2. Yapısı, kimyasal ve fiziksel özellikleri .....	8
4.3. İşlevleri.....	9
4.4. Beslenmede MSG'nin yeri ve önemi .....	10
4.5. MSG ve ağırlık değişimi .....	11
4.6. MSG ve kan lipid değerleri .....	11
4.7. MSG ve üreme sistemi .....	12
4.8. MSG ve bilişsel gelişim .....	13
4.9. Deney hayvanlarında MSG'nin etkileri.....	13
4.10. Bilişsel hafıza ve beyin fonksiyon testleri.....	16
4.10.1. Barnes maze testi .....	17
4.10.2. Barnes maze ekipman kurulumu.....	20
<b>5. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>21</b>
5.1. Örneklem .....	21
5.2. Sıçanlara uygulanan diyet müdahalesi .....	22
5.3. Hayvanların ayırt edilmesi .....	23
5.4. MSG çözelti hazırlanması .....	24
5.5. Su tüketimlerinin izlenmesi.....	24
5.7. Üreme durumlarının değerlendirilmesi .....	25
5.8. Kan plazma örneklerinin alınması, analize hazırlanması ve analizi.....	25

5.9. Pelet yem içeriği.....	27
5.10. Bilişsel hafıza testi (maze testi).....	27
5.11. Deneyin sonlandırılması.....	30
5.12. İstatistiksel analiz .....	30
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
6.1. Besin tüketim durumları .....	31
6.1.1. Anne sıçanlarda besin tüketim durumları .....	31
6.1.2. Yavru sıçanlarda besin tüketim durumları.....	33
6.2. Su tüketim durumları.....	34
6.2.1. Anne sıçanlarda su tüketim durumları .....	34
6.2.2. Yavru sıçanlarda su tüketim durumları.....	35
6.3. Vücut ağırlık değişimleri.....	36
6.3.1. Anne sıçanlarda vücut ağırlık değişimleri .....	36
6.3.2. Yavru sıçanlarda vücut ağırlık değişimleri.....	39
6.4. Kan lipit değerlerinin değişimi.....	39
6.5. Üreme durumlarının tespiti.....	47
6.6. Bilişsel hafıza testi.....	48
6.6.1. Yetişkin sıçanlarda bilişsel hafıza testi.....	49
6.6.2. Yavru sıçanlarda bilişsel hafıza testi .....	55
<b>7. TARTIŞMA .....</b>	<b>61</b>
<b>8. SONUÇ.....</b>	<b>65</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>66</b>
<b>10. ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>72</b>
<b>11. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>74</b>

## **KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ**

**HDL:** Yüksek yoğunluklu lipoprotein

**JECFA:** Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzmanlar Komitesi

**LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein

**MSG:** Monosodyum glutamat

**VLDL:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü



## ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Monosodyum glutamatın molekül yapısı .....	8
Resim 4.1. Barnes maze testi deney düzeneği .....	18
Resim 4.2. Barnes maze testi deney masası .....	18
Resim 4.3. Barnes maze testinde öğrenme konfigürasyonu .....	19
Resim 5.1. Barnes maze testi uygulaması .....	29
Şekil 6.1. Anne sıçanlarda hayvan başına gün aşırı tüketilen pelet yem miktarları... 33	
Şekil 6.2. Anne sıçanların ağırlık değişimi .....	38
Şekil 6.3. Deney grubunun başlangıç ve gebelik öncesi kan analizleri .....	41
Şekil 6.4. Deney B grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları. 44	
Şekil 6.5. Deney A grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları 45	
Şekil 6.6. Kontrol grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları .. 46	
Şekil 6.7. Anne sıçanları Barnes maze test grafiği.....	52
Şekil 6.8. Anne sıçanların hata grafiği .....	54
Şekil 6.8. Yavru sıçanların Barnes maze deneme grafiği .....	58
Şekil 6.9. Yavru sıçanların hata grafiği.....	60

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 5.1. Deney araştırma planı .....	21
Tablo 5.2. Pelet yem içeriğinin analitik bileşenleri.....	27
Tablo 6.1. Anne sıçanlarda tüketilen pellet yem miktarı .....	31
Tablo 6.2. Anne sıçanlarda hayvan başına gün aşırı tüketilen pelet yem miktarları .	32
Tablo 6.3. Yavru sıçanlarda günlük besin tüketim durumları.....	33
Tablo 6.4. Anne sıçanlarda su tüketim miktarı .....	34
Tablo 6.5. Anne sıçanlarda hayvan başına gün aşırı tüketilen su miktarları.....	35
Tablo 6.6. Yavru sıçanların su tüketim durumları .....	35
Tablo 6.7. Anne sıçanlardaki sıçan başına ağırlık değişimi.....	37
Tablo 6.8. Deney grubunun başlangıç ve gebelik öncesi kan analizleri .....	40
Tablo 6.9. Kontrol grubunun başlangıç ve gebelik öncesi kan analizleri .....	40
Tablo 6.10. Deney B grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları .....	43
Tablo 6.11. Deney A grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları .....	43
Tablo 6.12. Kontrol grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları .....	43
Tablo 6.13. Gebelik durumlarının tespiti .....	47
Tablo 6.14. Doğan yavru sayıları .....	48
Tablo 6.15. Anne sıçanlarda Barnes maze sonuçları .....	49
Tablo 6.17. Anne sıçanların deneme sonuçlarının istatistik değerlendirmeleri .....	51
Tablo 6.18. Yavru sıçanlarda Barnes maze sonuçları .....	55
Tablo 6.19. Yavru sıçanların Barnes maze genel sonuçları .....	56

## 1. ÖZET

### **MONOSODYUM GLUTAMAT'IN SIÇANLARDA BESLENME DURUMUNA, VÜCUTTAKİ YAĞLANMA ORANLARINA, ÜREME SİSTEMİNE, BİLİŞSEL HAFIZA VE BEYİN FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Monosodyum glutamat (MSG); günlük hayatta sıkça tüketilen ve birçok besinde lezzet artırıcı olarak kullanılan gıda katkı maddesidir. MSG nin ağırlık artışı, iştah, üreme ve beyin fonksiyonları üzerine etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmekle birlikte sonuçlar tartışmalıdır. Bu çalışma, oral yolla MSG verilen sıçanların besin ve su tüketimi ile vücut ağırlığı değişimlerini, bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonları, üreme durumları ve kan lipid seviyeleri üzerine etkilerini incelemek, ayrıca anne sıçanların gebelik ve laktasyon dönemlerinde MSG alımının yavru sıçanların doğum ağırlıkları ve sayıları ile bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonlarını ne şekilde etkilediğini belirlemek amacıyla planlanmıştır. Çalışmada 30 adet Spraque Dawley türü dişi sıçan kullanılmış ve randomize olarak üç gruba ayrılmıştır. Birinci grup (kontrol grubu) deney süresince sadece standart pelet yem ile beslenmiştir. İkinci (Deney A grubu) ve üçüncü grupta (Deney B grubu) yer alan sıçanlara, 4 hafta boyunca pelet yemin yanında oral olarak suda çözülmüş MSG (gün aşırı, 4 mg/g.vücut ağırlığı) verilmiştir. Bu süre sonunda tüm deney hayvanları çiftleştirilmeye alınmıştır; çiftleşmenin ardından, gebelik ve laktasyon dönemleri boyunca A grubuna MSG verilmesi kesilmiş ve B grubuna aynı şekilde MSG vermeye devam edilmiştir. Doğumdan sonra her 3 grubun yavru sayıları, doğum ağırlıkları kaydedilmiştir. Yavruların 21 gün boyunca anne sütü ile beslenmesi sağlanmıştır. Anne ve yavru sıçanların deney süresince vücut ağırlıkları, yem ve su tüketimleri gün aşırı kaydedilmiştir. Deney sürecinde anne sıçanların kan örnekleri başlangıçta, gebelik öncesinde ve laktasyon sonrasında 1mL olarak alınmış ve toplam kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri analiz edilmiştir. Anne sıçanların ve yavrularının bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonları Barnes maze testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin istatistik analizleri SPSS 18.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Yetişkin sıçanlarda, dört hafta boyunca gün aşırı 4 mg/g MSG alımının vücut ağırlığında, besin ve su tüketimlerinde artışa neden olduğu, bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu tespit edilmiştir.



Her bir gruptaki yavrular karşılaştırıldığında, vücut ağırlıklarında, besin ve su tüketimlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı, ancak Barnes maze testi uygulamasında öğrenme yeteneğinin kontrol grubunun yavrularında en fazla, gebelik ve laktasyon dönemlerinde MSG alan annelerin yavrularında ise en az olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bilişsel Hafıza, Monosodyum Glutamat, Sıçan, Üreme



## **2. ABSTRACT**

### **MONOSODIUM GLUTAMATE RESEARCH AND EXAMINATION OF EFFECT OF ON NUTRITIONAL STATUS, BODY LIPOIDOSIS RATIOS, REPRODUCTION SYSTEM, COGNITIVE MEMORY AND BRAIN FUNCTIONS OF RATS**

Monosodium glutamate (MSG) is a food additive that is consumed frequently in daily life and used as flavor enhancer in many foods. The effects of MSG on weight increase, appetite, fertility and brain functions have been analyzed by different studies. However, the results obtained are questionable. This study has been planned for the purpose of analyzing the effects of MSG, which was given to the rats through oral route, on food and water consumption and body-weight changes, cognitive memory and brain functions, fertility conditions and blood lipid levels, and for the purpose of determining the effects on birth weights and numbers, cognitive memory and brain functions of the offspring of the mother rats received MSG in the periods of pregnancy and lactation. In this study; 30 female rats from the type of Sprague Dawley were used and were separated into three groups, randomly. The rats of the first group (control group) were fed by only standard pellet feed during the testing period. The rats of the second group (experimental group A) and the third group (experimental group B) were fed orally by water-soluble MSG (4 mg/g-bodyweight, every other day) in addition to the pellet feed during four weeks. In the end of this period, all experimental animals were bred; after the period of breeding, giving of MSG was ended for the rats of the group A but MSG was given for the group B in the same way, during the periods of pregnancy and lactation. After the birth period, body weights and numbers of the offspring of every three groups were recorded. During 21 days, the neonatal rats were fed by breast milk. During this period; body weights, food and water consumption of neonatal and mother rats were recorded every other day. In the period of experiment; blood samples of the mother rats were taken as 1mL in the beginning (the first measurement), before the pregnancy (the second measurement) and after the lactation (the third measurement), and total levels of cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels were analyzed. Moreover, cognitive memory and brain functions of the neonatal and the mother rats were examined through Barnes Maze test. Statistical analyses of the results were made by SPSS 18.0 (a software

package used for statistical analysis). It has been detected that MSG intake (4 mg/g, every other day during four weeks) has caused to increase in body weights, food and water consumption and to negative effects on cognitive memory and brain functions of the mature rats. When the neonatal rats of each group were compared, any significant difference has not been observed in body weights, food and water consumption. However; when Barnes Maze test was applied, learning ability has been detected at the most in rats of the control group but it has been observed at the least in the offspring of the mother rats received MSG during the periods of pregnancy and lactation.

**Keywords:** Cognitive Memory, Monosodium Glutamate, Rat, Reproduction

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Yirminci yüzyılın başlarında Tokyo Üniversitesi'nden Profesör Kikunae Ikeda domates, peynir, kuşkonmaz ve ette tatlı, acı, ekşi ve tuzlunun dışında bir tad olduğunu keşfetmiş ve bu beşinci tada Japonca'da lezzetli anlamına gelen "umami" adını vermiştir Sisk and Kuwabara (1).

Günümüzde MSG, gıda sanayisinde önemli bir yere sahiptir. Günlük hayatta sıkça tüketilen hazır çorbalarda, cipslerde, köfte harçlarında, et suyu tabletlerinde, hızlı tüketim ürünleri ve benzeri tüm ürünlerde lezzet artırmak için kullanılmaktadır. Böylece tüketicinin MSG içeren besine duyduğu haz ve beğeni normalin çok daha üstüne çıkmaktadır. Bunun sonucu olarak da MSG içeren besinlerin tüketim miktarları artmaktadır. Amerika, Avrupa Birliği ve Türk Gıda mevzuatlarına göre kullanımı yasal bir gıda katkı maddesi olan glutamik asit veya tuzlarının kullanım limiti 10 g/kg, çeşni maddelerinde ise QS (belirlenmemiş miktar, quantum satis) olarak verilmiştir Sisk and Kuwabara (1).

Geçmişten günümüze diyet yoluyla alınan MSG'nin etkileri geniş olarak incelenmekle birlikte, son yıllarda iştah artışı ve buna bağlı gelişen obezite, üreme bozuklukları, diyabet ve Alzheimer gibi bir takım hastalıkların ortaya çıkma olasılığını artırması, yenidoğan hayvanlarda hipotalamik arkuat nükleusta nöronal nekroza neden olması, körlük oluşturması gibi çeşitli olumsuz sonuçlar da literatürde yer almaktadır. Astım, migren, epilepsi gibi bazı hastalıkların duyarlı olan insanlarda MSG kullanımına bağlı tetiklenme ortaya çıkabildiği de belirtilmektedir Chiaki (2).

MSG'nin, değişik organ ve sistemlerde artan oksidatif stres ve sitotoksosite şeklinde görülen, Çin Restoranı Sendromu olarak da bilinen toksik etkileri olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Bunun yanında MSG'nin apoptoz, nekroz, öğrenme ve hafıza mekanizmasında bozukluklara yol açtığı saptanmıştır. Farelerde yapılan deneylerde ise MSG, seçici nörodejenerasyona neden olmakla birlikte hipotalamusta yer alan arkuat çekirdekte ileri seviyede nekroza sebep olmuştur Reif-Lehrer et al (3), Regan et al (4). MSG göz hücrelerindeki birçok yapıda hasara neden olmuştur. İn vitro

yapılan bir çalışmada, 12 günlük tavuk embriyo retinasına eklenen MSG, morfolojik hasara yol açmıştır Sisk and Kuwabara (1).

Bu çalışmada, oral yolla verilen monosodyum glutamatın (MSG) yetişkin dişi sıçanlarda, besin tüketimi ve vücut ağırlığı değişimine, bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonlarına, üreme durumlarına ve kan lipid seviyelerine; gebelik ve laktasyon dönemlerinde MSG verilen sıçanların, normal diyetle beslenen yavrularında, besin tüketimi ve vücut ağırlığı değişimi, bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Monosodyum glutamat

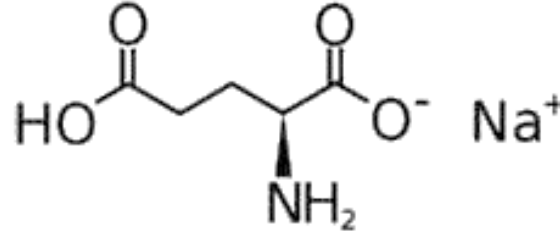
MSG, ilk defa 1866'da Alman kimyager Karl Heinrich Leopold Ritthausen tarafından keşfedilmiş ve tanımlanmıştır. Çin tuzu olarak bilinmekle birlikte, ilk kez 1908 yılında Japon Kimyager İkedo Kikune tarafından bir deniz yosunundan izole edilmiştir. İkedo bu yeni tadı Japonya'da lezzetli anlamına gelen "umami" tad olarak adlandırmıştır. MSG tüketimi zaman içerisinde, Tayvan ve Çin üzerinden ABD'ye, ve buradan tüm dünyaya yayılmıştır Sand (5). İkedo'nun laboratuvarından çıkan MSG için, Japonya, ABD, İngiltere ve Fransa'da patent alınarak endüstriyel üretimi ve evlerde kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak 1968 yılında yayımlanan bir makalede (Robert Ho Man Kwok, New England Journal of Medicine) ilk kez Çin restoranında yemek yiyenlerin karşılaştıkları rahatsızlıklar "Çin restoranı sendromu" olarak tanımlanmıştır.

MSG, 100 yıldan daha uzun bir süredir yiyeceklere lezzet vermek için kullanılmaktadır. Bu süreçte MSG'nin önemi, sağladığı avantajlar ve güvenliğini açığa kavuşturmak için kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Yiyecek katkı maddelerinin güvenliğiyle ilgili olan ulusal ve uluslararası kuruluşlar MSG'nin bir aroma artırıcı olarak insanlar tarafından tüketilmesinin güvenli kabul etmektedir Walker and Lupien (6). "MSG belirtisi kompleksi"; adını bir Amerikan-Çin yemeği yedikten sonra belirtiler hissettiğini öne süren Robert Ho Man Kwok'tan alan "Çin Restoranı Sendromu" olarak adlandırılmıştır. Kwok, bu belirtilerin arkasında pişirme sırasında kullanılan şarap, sodyum içeriği veya MSG çeşnisinin de içinde bulunduğu bazı sebepler sunmuştur. Ancak MSG'nin asıl neden olduğu üzerinde durulmuş ve o zamandan başlayarak bu belirtiler MSG ile ilişkilendirilmiştir Freeman (7).

MSG, Amerika, Avrupa Birliği ve Türk Gıda mevzuatlarına göre kullanımı yasal olan bir gıda katkı maddesidir. Gıda ürünlerinde lezzet artırıcı olarak kullanım miktarı binde 1-8 arasındadır. Günümüzde, umami tat, tatlı, tuzlu, ekşi ve acı tatlara ek beşinci tat olarak kabul edilmiştir Niiijima et al (8).

#### 4.2. Yapısı, kimyasal ve fiziksel özellikleri

Monosodyum glutamat, glutamik asitin sodyum tuzudur. İçeriğinde %78 oranında glutamik asit bulunurken, %22 oranında sodyum ve su içerir Eweka (20), Samuels (21).



*Monosodyum Glutamat*

**Şekil 4.1.** Monosodyum glutamatın molekül yapısı

Molekül formülü C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NNaO<sub>4</sub> olan MSG'nin molekül ağırlığı 169,11 g/mol olup beyaz kristal toz görünümüne sahiptir. Erime noktası 232 °C olup, suda çözünürlüğü 73,9 g/100 mL'dir.

MSG, esansiyel olmayan asidik bir amino asit olan glutamatın  $\gamma$  karbon atomuna, bir hidrojen atomu yerine bir sodyum atomunun bağlanmasıyla oluşur ve sadece L-formunda aktiftir. MSG, ağız yoluyla vücuda girdiğinde sindirim kanalından ilk geçişinde glutamat ve sodyum iyonuna ayrışır. Büyük bir kısmı bağırsak lümeninden emilir. Metabolizmada, yiyeceklerde doğal olarak bulunan glutamat ve MSG'de bulunan glutamat aynı şekilde kullanılır Rogers and Blundell (9). MSG nin sindirimi sonrasında, intestinal absorpsiyon süresince alanine transaminasyonu ile  $\alpha$ -ketoglutarat'ın yanısıra, az miktarda oluşan ancak fizyolojik önemi olan glutamin,  $\gamma$ -aminobütirat ve glutatyon ortaya çıkar. Glutamatın aşırısı, deaminasyon sonrasında, glukoneojenez yolunda kullanılabilir.

MSG, ilk kez piyasaya sürüldüğü zamandan bu yana üç yöntem kullanılarak üretilmektedir:

a) Peptit bağları ayırmak için bitkisel proteinlerin hidroklorik asitle hidrolizi (1909 - 1962)

b) Akrilonitril kullanılarak doğrudan kimyasal sentez (1962 – 1973)

c) Yaygın kullanılan yöntem olan bakteriyel fermentasyon Hu et al (10).

Başlangıçta buğday gluteninin hidrolizde kullanılmasının nedeni; 100 gr proteinde 30 gr'dan fazla glutamat ve glutamin olmasıydı. Giderek fazlalaşan MSG üretim talebini karşılamak için yeni üretim süreçleri üzerinde çalışılmıştır: kimyasal sentez ve fermentasyon. Poliakrilik elyaf sanayi Japonya'da 1950'li yılların ortalarında başlamıştır ve akrilonitril MSG'yi sentetik hale getirmeyi amaçlayan bir başlangıç materyali olarak kullanılmıştır Yoshida (11). Şu anda dünyada MSG üretimi; şarap, sirke, yoğurt ve hatta çikolataya benzer bir süreçten geçerek bakteriyel fermentasyonla gerçekleştirilmektedir. Sodyum daha sonraki nötrleştirme aşamasında eklenmektedir. Fermentasyon sırasında, seçilmiş bakteri (korniform bakteriler) L-glutamatının izole olduğu kültür suyuna amino asit bırakan, şeker pancarı, şeker kamışı tapyaka veya melastan elde edilen amonyak ve karbonhidrat ile kültürlenir. L-glutamatı ortaya çıkaran ilk endüstriyel fermentasyonu Kyowa Hakko Kogyo Co Ltd şirketi gerçekleştirmiştir Knoshita et al (12). Günümüzde şeker ürünlerinden glutamata dönüşme eğilimi ve üretim oranı MSG'nin endüstriyel alandaki üretiminde artış olmasını sağlamaya devam etmektedir ve bu durum da mevcut talebin karşılanmasını sağlamaktadır Hu et al (10). Filtreleme, yoğunlaştırma, asitleştirme ve kristalleştirme sonrasında ortaya çıkan son ürün saf glutamat, sodyum ve sudur. Çözelti içinde ayrılarak glutamat ve sodyum olan beyaz ve kokusuz bir kristal toz görünümündedir. Su içinde serbestçe çözülebilir ancak higroskopik olmayıp eter gibi genel organik çözücülerin içinde çözünmez Win (13). MSG, genel olarak düzenli gıda işleme koşulları altında kararlıdır. Pişirme sırasında MSG bozunmaz, ancak diğer amino asitlerde olduğu gibi çok yüksek ısılarda şekerin varlığında esmerleşme veya Maillard reaksiyonları ortaya çıkar Yamaguchi and Ninomiya (14).

### **4.3. İşlevleri**

Glutamat, doğada bulunan aminoasitlerden en çok karşılaşılandır ve çoğu dokularda peptit ve proteinlerin temel bileşenidir. Glutamat ayrıca vücutta da üretilir ve insan metabolizmasında önemli rol oynar. Domates ve mantar gibi sebze kaynaklı ve süt,



balık, et, peynir gibi hayvansal kaynaklı proteinden zengin besinlerin temel bileşenidir IFIC (15).

MSG ve tuz (sodyum klorür) ile nükleotidler gibi diğer umami maddeleri arasında bir etkileşim vardır. Tek başına hoş bir tada sahip olmayan MSG, maksimum lezzet için optimum bir konsantrasyonda kullanılmalıdır. MSG kullanımıyla hipertansiyon, kalp hastalıkları ve kalp krizine neden olan tuz alımının (sodyum) azaltılması öngörülmüştür. Tuz oranı düşük olan gıdaların tadı, tuz %30 oranında azaltılsa da MSG ile iyileşir. MSG'deki sodyum içeriği (kütle yüzdesi olarak) sodyum klorüre (%39) oranla yaklaşık olarak 1/3'üdür (%12) Yamaguchi and Takahashi (17).

#### **4.4. Beslenmede MSG'nin yeri ve önemi**

Glutamat, elzem olmayan bir aminoasit olarak et, balık, peynir ve sebze gibi büyük miktarlarda protein içeren besinlerde bulunur. Tat alıcıları tarafından keşfedildiği zaman, o diyetle protein varlığına işaret olunur Taylor-Burds et al (18), Diniz et al (19).

MSG, yapay olarak eklendiği besinlerin tatlarını artırır ve geliştirir. Bunu tat alıcılarına yerleşmiş reseptörleri uyarak yapar Taylor-Burds et al (18), Diniz et al (19).

MSG, endüstriyel besinlerde yaygın olarak kullanılan bir katkı maddesidir. MSG'nin üretimi 1969 yılında yılda 200000 tondan, 2001 yılında yılda 800000 tona artmış ve günümüzde de 3 milyon tona ulaşmıştır Hermanussen et al (22), Fernandez-Tresguerres (23).

Glutamik asit; MSG'nin ara ürünüdür, vücudun tüm hücrelerinde proteinlerin bileşeni olarak metabolizma arasında rol oynar. Ayrıca bir nörotransmitter uyarıcı olarak beyinde görev alır. Glutamik asit büyük oranda diyetlerin proteinlerinden alınır. Az miktarda besinlerde serbest glutamat olarak ya da monosodyum glutamat olarak bulunur Von Diemen et al (24).

MSG; ya bazı besinlerin doğal bileşeni olarak bulunur, ya da tat verici bir gıda katkı maddesi olarak yapay şekilde eklenir Fernstrom (25).

#### **4.5. MSG ve ağırlık değişimi**

Deney hayvanlarında MSG, aşırı şişmanlığa neden olabilen enerji alımında bir artış meydana getirmektedir. Sıçanların metabolizmalarındaki karbonhidrat, yağ ve protein seviyelerini değiştirebilmektedir Mozes et al (26), Bergen et al (27), Diniz et al (28).

Kan basıncını düzenleyici olarak kullanılan Diltizem (L-kalsiyum kanal blokleri) ile ön tedavinin, yumurtalık dokularında ve Wistar sıçanlarının aşırı glutamat reseptör faaliyetinin MSG'nin nörotoksik potansiyelinin nedeni olabileceğini gösterdiği çiftleşme sürecinde MSG toksisitesinin önlenmesinde etkili olduğu da belirlenmiştir Bojanic et al (29).

MSG'nin değişken kilo ve nazal-anal uzunluk ile ilişkili şekilde doza bağımlı olduğunu belirtmiştir. Bu da doğumdan sonraki yirmi birinci güne kadar kilo alımı şeklinde olduğu kadar gelişme şeklinde de bir azalmaya neden olmuştur Von Diemen et al (24).

#### **4.6. MSG ve kan lipid değerleri**

MSG verilen sıçan ve fare gruplarda, kan lipid değerlerinde değişim gösteren çalışmalar mevcuttur. Yüksek kalorili besin tüketen sıçanların MSG verilenlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, MSG verilenlerin günlük enerji alımlarında ve vücut ağırlıklarında azalma ancak karın bölgesinde daha yüksek oranda yağlanma tespit edilmiştir Afifi and Abbas (30). Yağ miktarı/vücut ağırlığı oranı ile ilgili benzer sonuçlar, yaşamının ilk 10 günü içerisinde 4 g/kg MSG enjekte edilen 30 günlük sıçanlarda da gözlemlenmiştir. Bir başka çalışmada MSG verilen sıçanların kontrol grubuna göre daha düşük vücut ağırlığına erişmeleriyle büyüme ve obezitenin durdurulmasına rağmen daha yüksek derecede adiposit lipid içeriği, hücre çapı, yüzey alanı ve hacmi gözlemlenmiştir. Vücutta meydana gelen adipoz dokudaki hacim artışı beraberinde kan lipid değerlerinde de yükseklik meydana getirmiştir Dolnikoff et al (31).

#### 4.7. MSG ve üreme sistemi

MSG ile üreme sistemi arasında çok yakın bir ilişki tespit edilmiştir. Hayvanlarda yapılmış MSG'nin üreme sistemine etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Düşük konsantrasyonlarda olsa bile olumsuz etkileri görülmüştür Egbuonu et al (32).

Yayımlanan bazı raporlar MSG'nin insanlar ve deney hayvanları için toksik olduğunu göstermektedir Biodun and Biodun (33). MSG'nin üreme sistemi üzerinde olası etkilerini değerlendirmek üzere yapılan çalışmalarda doğrudan etkisi olduğu tam olarak kanıtlanamamakla birlikte, MSG toksitesinde  $Ca^{2+}$  iyon geçirgenliğindeki değişikliklerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. MSG'den önce verilen Diltiazem'in (Ca kanalını bloke edici), MSG'nin yumurtalıklara ve menstrüel döngüye olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kalsiyum yüklemesinin MSG'nin toksisite mekanizması üzerinde etkili olduğu, menstrüel döngü süresinin arttığı, döngülerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca MSG kullanılan grupta fibrotik değişiklikler, stromadaki arteriorlarda kistik dejenerasyon görülmüştür. Overlerinde ise çok sayıda atrezik folikül olduğu ve korpus luteum içermediği belirlenmiştir Bojanic et al (29). Benzer şekilde, yenidoğan sıçanlarda ilk 10 gün MSG verildiğinde kısırılık ve tek doz MSG (4 mg/g) verildiğinde geç dönemde menstrüel döngülerin bozulduğu, ancak histolojik bulguların normal olduğu gözlenmiştir (Olney and Ho (34), Olney (35), Burde et al (36), Burde et al (37), Takasaki (38). MSG'nin plasentayı geçmesi ile ilişkili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bir çalışmada hamile sıçana deri altından verilen MSG hem annede hem fetüste nekroza neden olmuştur. MSG'nin anneye etkisinin aynısı fetüste de görülmüştür. Ancak embriyonal hücrelerin tepkisi daha hassas olmuştur Toth et al (39).

Yapılan bir çalışmada MSG'nin erkek Winstar sıçanlarda normal olmayan sperm morfolojisi artışına ve sperm sayısında eksiklik oluşumuna neden olduğu, dolayısıyla testis üzerinde toksik etkiye sahip olduğu bulunmuştur Onakewhor et al (40).

Sperm hücrelerinin sayı ve şekillerinin değişimine ve bozulmasına, testislerin kanamasına yol açması nedeniyle MSG, erkeklerde kısırılıktan sorumlu tutulmaktadır Oforofuo et al (41). MSG'nin testisler üzerine etkisini belirleyen çeşitli çalışmalar

bulunmaktadır Das and Ghosh (42), Igwebuike et al (43). Yapılan çalışmalar MSG'nin sperm sayısında azalmaya neden olduğunu göstermiştir Nayanatara et al (44).

#### **4.8. MSG ve bilişsel gelişim**

MSG'nin apoptoz ve öğrenme bozukluklarıyla ilişkisi ve buna karşı antioksidanların rolünü değerlendiren çalışmalarda MSG'nin uzamsal hafıza ve yer öğrenme gibi mekanizmalarda da olumsuz etkilere yol açtığı düşünülmektedir. Sıçanların 4 gruba ayrıldığı bir çalışmada, ilk grup MSG, ikinci grup salin, üçüncü grup MSG ve yanında askorbik asit ile beslenmiştir. Dördüncü grup ise normal kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Sıçanlara doğumdan sonraki dördüncü ayda dokuz günlük bir yer öğrenme testi uygulanmıştır. Test sonucuna göre MSG ile beslenen sıçanlarda nörodavranışsal performans gözle görülür bir şekilde değişmiştir. Bunun yanında MSG ile birlikte askorbik asitle beslenen grupta bu bozukluğun önüne geçildiği görülmüştür Narayanan et al (45). Yapılan başka bir çalışmada ise antioksidan ajanlar olan C vitamini, E vitamini ve kuersetin' in sıçanların karaciğerinde, böbreklerinde ve beyinlerinde meydana gelen MSG kaynaklı oksidatif hasar araştırılmıştır. İntraperitoneal yolla verilen MSG'nin (4 mg/g.vücut ağırlığı) karaciğer, böbrek ve beyinde malondialdehit artışına neden olduğu bildirilmiştir. MSG uygulanan sıçanlara daha sonra verilen C vitamini, E vitamini ve kuersetin artan malondialdehit oranını ve E vitamini ise karaciğerdeki lipid peroksidasyonunu düşürmüştür. C vitamini ile birlikte verilen kuersetin ise beyni membran hasarından korumada etkili olmuştur Farombi and Onyema (46).

#### **4.9. Deney hayvanlarında MSG'nin etkileri**

MSG, karaciğerde metabolize edilir ve böbrek sayesinde vücuttan atılır. Glutamik asit; ince bağırsak mukozası içinde alanin aminoasitine, karaciğerde ise laktik asite dönüşür Bhattacharya et al (47).

MSG ile ilgili tüm dünyada yayımlanan olumlu veya olumsuz etkilerinin belirtildiği yayınları dikkate alarak, 1988 yılında, Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) bağlı Gıda Katkı Maddeleri Ortak Uzmanlar Komitesi (JECFA), MSG-glutamik asit ve amonyum, kalsiyum, monosodyum ve potasyum tuzlarını

değerlendirmeye almıştır FAO/WHO (48). Memelilerin metabolik kapasitesinin yüksek dozda MSG'yi işleyebilecek durumda olduğunu ancak vücut ağırlığı başına 150 mg MSG gavaj yolu ile verildiğinde metabolik glutamat seviyesinin yükseldiği ortaya çıkmıştır. Hatta, prematüre doğanlar dahil, bebeklerin bu dozda verilen mamaları tolere ettikleri gösterilmiştir Tung and Tung (49).

JECFA, literatürde varolan bilgilerle birlikte, tavşan, sıçan, fare ve köpekler üzerinde yapılan akut, subkronik ve kronik toksisite çalışmaları değerlendirmiş ve sonuç olarak MSG için kabul edilebilir günlük sınır (ADI) belirlemeye gerek duymamıştır. Glutamatın, normal koşullarda toksisitesi çok düşük bulunmuş ve %50 letal doz (LD50) sıçanlarda ve farelerde 15000-18000 mg/kg vücut ağırlığı olarak tespit edilmiştir Walker and Lupien (6). İki yıl boyunca fare ve sıçanlarda yapılan subkronik ve kronik toksisite çalışmaları, diyetle %4'e kadar MSG alımının herhangi bir negatif etki göstermediğini bildirmiştir. Köpeklerde bu oran %10 a kadar çıkarıldığında dahi vücut ağırlığı artışı, organ ağırlığı artışı, klinik sorunlar, mortalite veya genel davranış bozukluklarına rastlanmadığı görülmüştür Walker and Lupien (6).

Oral yolla alımın üreme üzerine etkilerinin gösterilmesi açısından, annelerin yüksek dozda glutamat ile beslenmeleri sonucunda anne sütü alan yenidoğanların plasenta geçişi yoluyla anne diyetinden etkilenmedikleri belirtilmiştir. Bu gözlem, fetal kandaki glutamat seviyesinin, maternal seviyeye paralel olarak yükselmediğini göstermiştir. Örneğin, sıçanlara gebeliğin son döneminde uygulanan 8000 mg/kg'lık tek oral dozun plazma seviyesini 100 nmol/mL den 1650 nmol/mL'ye çıkardığı, ancak fetusun plazmasında herhangi bir artışa neden olmadığı gözlenmiştir. Benzer şekilde gebe Rhesus maymunlarında 1 g MSG/saat infüzyonu maternal plazma seviyesinde 10-20 kat artışa neden olurken fetal plazma seviyesinde bir değişiklik tespit edilmemiştir. Sıçan ve maymunlarda aynı dozun oral alımı anne sütündeki seviyede herhangi bir değişikliği neden olmamıştır Newman et al (50).

Ancak bütün bu çalışmaların sonuçları bebeklerde gözlenen nörotoksisite ve Çin yemekleri tüketimi sonrasında görülen "Çin restoranı sendromu" olarak adlandırılan belirtileri açıklamaya yeterli olmamaktadır Freeman (51). JECFA değerlendirme komitesi, çeşitli hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen 59 çalışmayı nörotoksisite açısından değerlendirmeye almışlardır. Rodent ve sıçanlarda, glutamatın parenteral

intravenöz veya subkutan veya gavaj yoluyla yüksek dozda verilmesi sonrasında hipotalamus arkuat nükleusta lezyonlar görülmüştür. Bu nöral lezyonlar, alımı takiben birkaç saat içinde gözlenebilir hale gelmiştir. Yaş ve olgunluğa göre değişmekle birlikte fare en hassas türdür. Primatlarda yapılan 21 çalışmanın ikisi bu bölgelerde duyarlılık tespit etmiştir Olney and Sharpe (52), Olney et al (53). Erişkin hayvanlarda glutamatın kandan beyine geçiş hızı nötral veya bazik amino asitlerden daha düşük bulunmuştur.

Nöral hasar için kan seviyesinin eşik değerleri, yenidoğan yavrularda 100-130  $\mu\text{mol/dL}$ , süttten kesilenlerde 380  $\mu\text{mol/dL}$  ve erişkin farelerde  $>630 \mu\text{mol/dL}$  olarak tespit edilmiştir. İnsanlarda ise bebeklerin glutamati yetişkinler gibi metabolize ettikleri belirtilmiştir. 10 grama kadar alımda kanda glutamat+aspartat seviyelerinin belirgin bir şekilde değişmediği ve bebeklerin yetişkinlere oranla daha fazla risk altında olmadıkları bildirilmiştir. JECFA, neonatal farelerde hipotalamik lezyonların oluşması için oral ED50 değerini, gavaj yoluyla 500mg MSG/kg vücut ağırlığı, insanlarda bulantıya neden olan en yüksek paketlenmiş dozun 60 mg/kg vücut ağırlığı olduğunu belirtmiştir.

Glutamat, memelilerde merkezi sinir sisteminde fizyolojik ve patolojik proseslerde rol alan uyarıcı nörotransmitterdir Mattson (54). Glutamat reseptörleri, canlılık için gerekli metabolik ve otonomik fonksiyonların düzenlendiği amigdala, hipokampus ve hipotalamus dahil merkezi sinir sistemi boyunca dağılmışlardır Collison et al (55). Yüksek dozda MSG, yenidoğan sıçanlarda hipotalamik arkuat nükleusta nöronal nekroza neden olan bir ajan olarak kullanılmıştır Pelaez et al (56). Ancak, MSG etkileri sadece hipotalamik etki ile sınırlı değildir. Neonatal dönemde yüksek doz (1-4 mg/g vücut ağırlığı) MSG verilen hayvanlarda preoptik çekirdek, arkuat çekirdek ve sirküventriküler organlar ve retinada lezyonlara neden olabileceği belirtilmiştir Gerber et al (57). Doğum sonrası 1., 3., 5. ve 7. günlerde subkutan olarak 4 mg/g verilen MSG'nin, nöron sayısının azalması, daha kısa ve az dallanmış dendritik süreçler dâhil prefrontal serebral kortekste değişimlere yol açtığı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doğum sonrası 8-14 günlerinde kortikol hücre sayısında kayıplara neden olduğu bildirilmiştir Gonzalez-Burgos et al (58), Rivera-Cervantes et al (59). Aynı doz MSG postnatal dönemin 2., 4., 6., 8., ve 10. günlerinde verildiğinde 6. ve 12.

aylarda hipofiz ağırlığı sırasıyla % 30 ve % 40 azalmıştır Miskowiak ve Partyka (60). Bunların dışında neonatal MSG alımının fotoreseptör ve glial hücreleri azaltarak nöronal hücre ölümüyle sonuçlandığı gösterilmiştir Blanks et al (61), Reif-Lehrer et al (62), Regan et al (63), Hyndman and Adler (64). MSG'nin düşük dozları sıçanlarda epileptik atakları tetiklemek için kullanılmıştır. Ölüm oranı ve atakların etkileri, sıçanların yaşı ile orantılı olarak artmıştır Arauz-Contreras and Feria-Velasco (65). MSG göz hücrelerindeki birçok yapıda hasara neden olmuştur Szabadfi et al (66). Bu hasar kemirgenlerde ileri derecede hücre içi şişkinliği, nekroz ve hücre kaybı şeklinde ortaya çıkmıştır. *In vitro* çalışma sırasında, 12 günlük embriyo retinasına eklenen MSG, morfolojik hasara yol açmıştır (Sisk and Kuwabara (1).

MSG ürünleri serbest radikallerin oluşmasına da yol açmaktadır Singh and Ahluwalia (67). MSG'nin deney hayvanlarında sürekli olarak uygulanmasının (4mg/kg) oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir. MSG; retinal bozulmaya, endokrin bozukluğuna, bağımlılığa, inmeye, epilepsiye, beyin travmasına, nöropatik ağrılara, şizofrene, anksiyete (kaygı, endişe), depresyona, Parkinson hastalığına, Alzheimer hastalığına, Huntington hastalığına ve amyotrofik lateral skleroza (ALS) sebep olmaktadır Eweka (20).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada MSG'nin, farelerin karaciğer parankimasının etrafındaki merkezi toplardamarda değişime, sinusoidal genişlemeye, iltihaplı hücrelere ve çekirdeğin büzüşmesine neden olduğu rapor edilmiştir Bhattacharya et al (47).

MSG; testislerde önemli oranda sperm sayısının azalmasına yol açacak şekilde toksik bir etkiye sahip olmakla birlikte erkek Wistar sıçanları üzerinde doza bağlı olarak anormal sperm morfolojisini arttırmaktadır Freeman (51). Bu durum da testiküler kanama, sperm hücresi yoğunluğu ve morfolojisinde bozulma ve değişikliğe neden olarak erkek infertilitesini ortaya çıkarmaktadır Eweka (20).

#### **4.10. Bilişsel hafıza ve beyin fonksiyon testleri**

Deney hayvanlarında öğrenme ve bellek testleri, üç bölüme ayrılır.



**Şekil 4.2.** Öğrenme ve bellek testlerinin sınıflandırılması

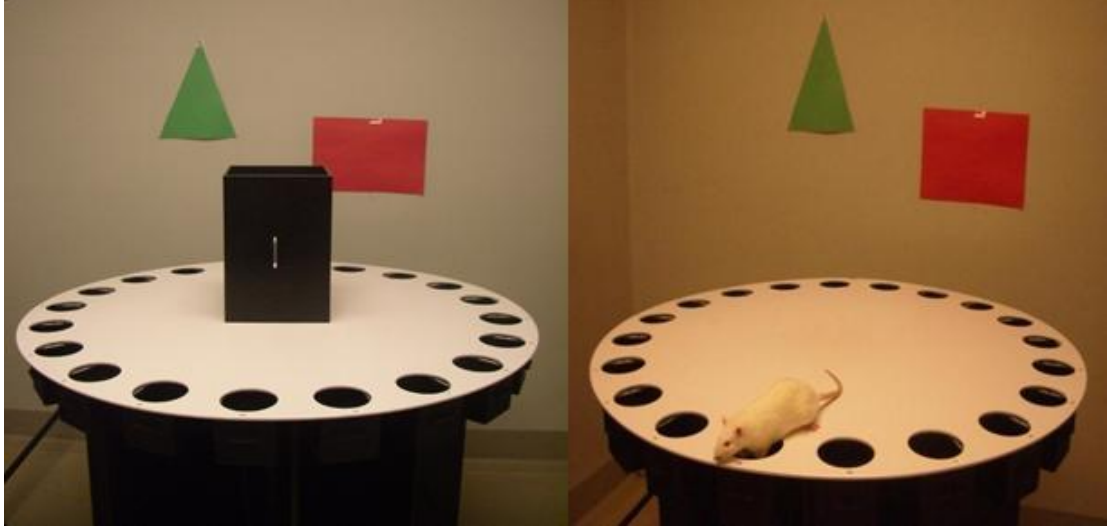
Labirent testleri içerisinde Barnes maze testi, Morris water maze testi, T, Y, + veya radial şeklinde yapılmış testler yer almaktadır. Deney hayvanlarının bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonlarının, kayıp yaşamadan en güvenli şekilde değerlendirilebilmesi için çalışmamızda Barnes maze testi tercih edilmiştir.

#### **4.10.1. Barnes maze testi**

Barnes'in labirenti, uzaysal öğrenme ve hafıza çalışmalarına oldukça uygun bir testtir. Carol Barnes ve ark. 1979 yılında, kemirgenlerin etrafı açık, düz yüzeyden kaçıp, daha karanlık küçük kutulara yöneldiklerini farketmeleriyle birlikte bu testi dizayn etmişlerdir.

Barnes maze testinde deney hayvanı test masasının üzerine bırakılır, daha sonra yüksek ses, rüzgar, ışık gibi bir uyarı oluşturulur.

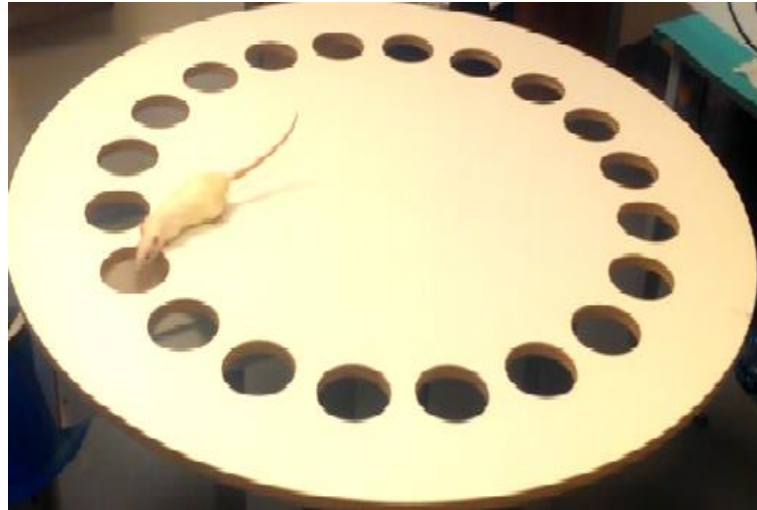




**Resim 4.1.** Barnes maze testi deney düzeneği

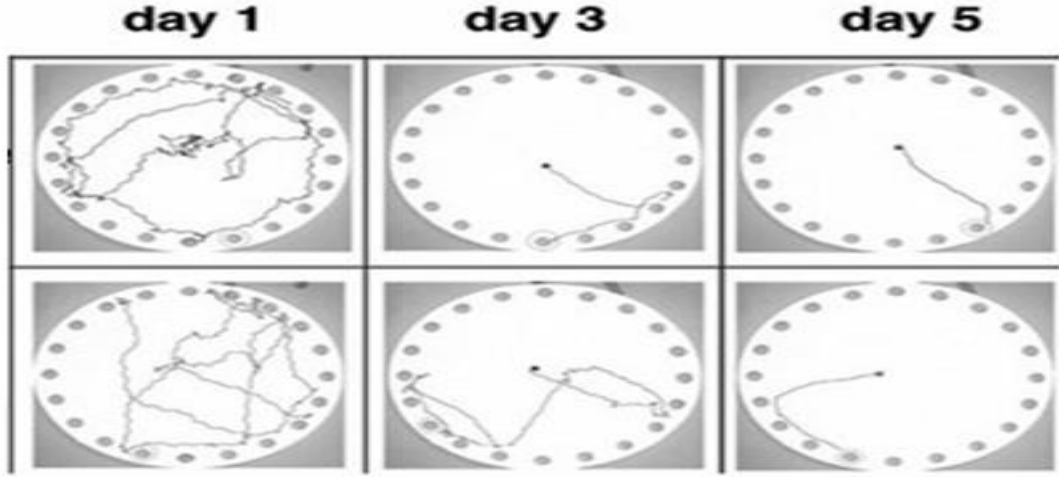
Deney hayvanı, düzeneğin altında çekmece olan deliği bulup çekmeceye girdiği zaman ses-rüzgar-ışık kesilir. Böylece girdiği çekmecenin “güvenli” olduğunu öğrenmesi sağlanır.

Test sürecinde çekmece içindeki hayvan 1 dakika içinde bulunduğu çekmecedan çıkmaya çalışırsa ses tekrar açılır. Deney hayvanının 3 dakika içerisinde “güvenli” çekmeceyi bulamaması durumunda, çekmecenin “güvenli” bir yer olduğunu hem de “hedef noktayı” öğrenmesi için hayvan, çekmeceye dışardan yardımla konarak öğretilir.



**Resim 4.2.** Barnes maze testi deney masası

Barnes maze test düzeneğinde 20 adet delik vardır. Bunların 19 tanesi boş olup sadece 1 tane deliğin altında çekmece vardır. Deney hayvanının bir uyararı aracılığı ile altında çekmece olan deliği bulması, çekmeceye saklanması ve burayı güvenli yer olarak öğrenmesi şeklinde ifade edilen bir testtir.



**Resim 4.3.** Barnes maze testinde öğrenme konfigürasyonu

Resim 4.3.'te görüldüğü üzere Barnes maze deney düzeneğinde sıçanların hedefi bulma süresi ve bulmada kullandığı yol yapılan deneme (trial) sayısı ile ters orantılıdır. Yani birinci gün hedefi bulma süresi, üçüncü gün hedefi bulma süresinden daha uzundur ve gidilen mesafe de daha uzundur. Deneme sayısı ne kadar fazla olursa deneyimi ve öğrenmesi o kadar yüksek olur.

Barnes maze testine tabi tutulan bir deney grubu sıçanın hedef kutuyu öğrenme durumu, gruptaki tüm sıçanların hedefi bulma sürelerinin ortalamasının 10 saniyenin altına inmesi ile sağlanmaktadır Harrison et al (69). Teste tabi tutulan grubun ortalaması 10 saniyenin altına indiğinde, o deney grubunun hedef kutuyu öğrendiği kabul edilir. Ardından 7 gün hiçbir deneme yapılmadan beklenir. Yedi gün sonunda o deney grubu bir kez daha Barnes maze testine tabi tutulur. Bu sefer 7 günün sonunda öğrendiğinin ne kadarını hatırlayacağı belirlenir.

#### **4.10.2. Barnes maze ekipman kurulumu**

##### **Labirent**

Düzenek, yuvarlak 122 cm çaplı bir platformdan oluşmakta ve üzerinde çapı 10 cm'den 20 adet eşit aralıklı delikler bulunmaktadır. Deney düzeneğinin yerden yüksekliği 90 cm'dir. Labirentin rengi test edilecek olan hayvanın soyuna ve rengine bağlıdır (siyah veya beyaz). Test edilecek hayvanın (sıçan, fare) rengi ile açık yüzey arasında yeterli renk zıtlığı sağlanmalıdır. Bu sayede hayvanın labirent yüzeyi üzerinde fark edilebilirliğinin artması sağlanacaktır Rosenfield and Ferguson (71).

Barnes labirentinde hayvanlar, açık platformdan “hedef kutusu” olarak adlandırılan platformun altına gömülü olarak yerleştirilmiş koyu küçük bir odaya kaçmak için uyarılır. Hedef deliğinin altında yer alan hedef kutusunun ölçüleri 36x11,5x10 cm olmalıdır Sophisticated Life Science Research Instrumentation (70).

##### **Uyarıcılar**

Barnes maze testinde kullanılan parlak ışık, gürültülü ses ya da fan rüzgarı olmak üzere birkaç uyarıcı vardır. En ideal uyarıcı olarak sadece caydırıcı gürültü kullanımı tavsiye edilmektedir. Fan rüzgarı kullanımı fareler için aşırı stress oluşturabileceğinden tercih edilmemektedir.

Buna ek olarak parlak ışık kullanımı, yüzeyde yansımaya neden olabileceğinden video kamera, bilgisayar ve izleme bilgisayar programı performansını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle parlak ışık kullanımı da yaygın değildir. Deneyler için, “vızıldama” şeklinde çalan ve 85 dB düzeyinde olan caydırıcı zil sesi uygun görülmüştür Rosenfield and Ferguson (71).

##### **Oda yapılandırılması**

Labirent çevresine farklı renkler ve şekiller kullanılarak yapılan üçgen, dikdörtgen, yuvarlak görsel ipuçları hazırlanmalıdır ve yerleştirilmelidir. Hayvanlar odadaki endojen uzaysal görsel ipuçlarına sahip olacak şekilde örneğin; bir kapı, bir sıra ya da bir bilgisayar gibi ve bu deneyi gerçekleştiren tarafından kasıtlı olarak hazırlanmalıdır Rosenfield and Ferguson (71).

## 5. MATERYAL VE METOT

### 5.1. Örneklem

Örneklem için, yapılan benzer çalışmalarda kullanılan hayvan sayıları referans alınmıştır Colucci and Grovum (72). Her bir deney grubunda 10 adet olmak üzere toplam 30 adet Sprague-Dawley soyu sıçanın çalışmada yer alması planlanmıştır.

Otuz adet Sprague Dawley cinsi dişi sıçanların her grupta 10 adet hayvan bulunacak şekilde gruplara ayrılma işlemi tamamen randomize (rastgele) olarak yapılmıştır. Çalışmada yer alan gruplardan birincisi kontrol grubudur. Bu gruba ad libitum yem ve suya ulaşım yanında deneyin başlangıcından sonuna kadar, diğer gruplara verilen MSG miktarı oranında, oral gavaj yöntemiyle içme suyu plasebo olarak verilmiştir. İkinci grup deney A grubudur. Bu gruba çiftleşme dönemine kadar oral gavaj yoluyla suda çözdürülmüş MSG verilmiştir. Verilen MSG miktarı 4mg/g/vücut ağırlığı'dır. Çiftleşme döneminden sonra içme suyu verilmeye başlanmıştır. Üçüncü grup deney B grubudur. Bu gruba da deneyin başlangıcından anne sıçanların ölümüne kadar MSG çözeltisi verilmiştir. Araştırma planı tablo 5.1'de yer almaktadır.

**Tablo 5.1.** Deney araştırma planı

Standart koşulları Sağlama (2 Hafta)	Standart diyet ve su ( <i>ad libitum</i> ) n=30 (6 haftalık dişi sıçan)					
	Kontrol (n=10)		MSG (+/-) Deney A (n=10)		MSG (+/+) Deney B (n=10)	
Diyet müdahalesi (3 Hafta)	Standart diyet		Standart diyet +		Standart diyet +	
Davranış testleri			4mg/g MSG		4mg/g MSG	
Çiftleştirme (~1-2 hafta)			n=30 dişi sıçan		n=30 dişi sıçan; n=10 erkek sıçan	
	Anne	Yavru	Anne	Yavru	Anne	Yavru
Gebelik (3 Hafta)					Standart diyet	
Doğum	Standart diyet	Standart diyet	Standart diyet	Standart diyet	Standart diyet +	Standart diyet
Laktasyon (3 Hafta)					4mg/g MSG	
Davranış testleri			8 Haftalık yavru sıçan (n=20)			
Ötanazi			n= 30 anne sıçan (3 haftalık laktasyon sonrasında)		n= 110 ( 8 hafta sonrasında)	

## 5.2. Sıçanlara uygulanan diyet müdahalesi

Tez çalışması kapsamında 30 adet Spraque Dawley türü dişi sıçan kullanılmıştır. İki hafta boyunca standart beslenme ve bakım şartlarında (sıcaklık-  $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ , 12 saat dönüşümlü aydınlık/karanlık ortam) tutulduktan sonra 8 haftalık olan sıçanlar randomize olarak her grupta 10 tane olmak üzere 3 gruba ayrılarak kafeslere alınmıştır. Deneyde kullanılacak sıçan sayısı geçmiş yıllara ait literatür verileri ışığında anlamlı sonuç vermesi şartıyla minimal düzeyde tutulmuştur. Kontrol grubunu oluşturan 10 sıçanın beslenmesi standart pelet yem ile sağlanmıştır. Geriye kalan 20 adet deney hayvanı da 2 farklı grup olmak üzere (2. ve 3. grup) ayrılmış ve bu hayvanların 3 hafta boyunca standart pelet yemin yanında oral olarak monosodyum glutamat ile beslenmesi sağlanmıştır (gün aşırı  $4\text{mg/g/vücut ağırlığı}$ ). Sıçanlara verilen MSG miktarı bugüne kadar yapılmış çalışmalara paralellik göstermekte olup toksik değerinin altında tutulmuştur Collison et al (55). MSG olarak, AJI-NO-MOTO firmasının %99 saflıkta yemeklerde kullanım için ürettiği ürün kullanılmıştır. MSG, distile suda çözdürülüp oral olarak gavaj yoluyla verilmiştir. Üç haftalık süre sonunda deney hayvanları 3 dişiye 1 erkek olmak üzere çiftleştirilmiştir ve çiftleşmenin ardından 1. grup standart beslenmesine devam edilmiştir. Standart+MSG beslenme düzeniyle beslenen 2. gruba MSG verilmesi kesilmiş ve sadece standart beslenmesi (pelet yem) sağlanmıştır. Standart+MSG şeklinde beslenen 3. grubun beslenmesi ise yine standart+MSG olarak devam etmiştir. Deney hayvanlarının 21-23 gün boyunca bu şekilde beslenmesi sağlandıktan sonra doğum gerçekleşmiştir. Doğumdan sonra her 3 grubun da doğan yavru sayısı, ortalama doğum ağırlıkları hesaplanıp kaydedilmiştir. Yavruların 21 gün boyunca anne sütü ile beslenmesi sağlanmıştır. Her 3 grupta bulunan anne sıçanların doğum sonrası beslenme şekilleri gebelik sürecindeki beslenmeleri ile aynı şekilde sürdürülmüştür.

### 5.3. Hayvanların ayırt edilmesi

Her grupta bulunan 10 adet sıçanın bireysel bazda ağırlık artışının tespiti, kan alımı işlemlerinin gerçekleşmesi, Barnes maze testinin ve gavaj işlemlerinin uygulanabilmesi açısından birbirlerinden ayırt edilebilmesi için işaretleme yapılmıştır.

Çalışmada yer alan deney hayvanlarının birbirinden ayırt edilmesi için, hayvanların kuyrukları 1,0 mm çizgi kalınlığında (Medium) asetat kalemler ile çeşitli renklere boyanmıştır. Hayvanlar, kuyruklarındaki renk işareti ile birbirlerinden ayırt edilmiştir.

Deneyde yer alan hayvanların kuyruklarının boyanmasında siyah, mavi, yeşil ve kırmızı renkler kullanılmıştır. Hayvanların kodlanması şu şekilde gerçekleştirilmiştir.

1S: 1 adet siyah çizgi vardır.

2S: 2 adet siyah çizgi vardır.

3S: 3 adet siyah çizgi vardır.

4S: 4 adet siyah çizgi vardır.

5K: 1 adet kırmızı çizgi vardır.

6M: 1 adet mavi çizgi vardır.

7KM: 1'er adet kırmızı ve mavi çizgi vardır.

8KMS: 1'er adet kırmızı, mavi ve siyah çizgi vardır.

9SY: 1'er adet siyah ve yeşil çizgi vardır.

10YK: 1'er adet yeşil ve kırmızı çizgi vardır.

#### **5.4. MSG çözelti hazırlanması**

MSG'nin sudaki çözünürlüğü 73,9 g/100 mL'dir Win (13). 4 mg/g/vücut ağırlığı oranında MSG çözeltisi hazırlamak için hayvanın gram vücut ağırlığı başına verilmesi gereken MSG çözeltisini hesaplama işlemi 0,0133 faktörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bir hayvan için hesaplanan miktar gavaj yoluyla verilmiştir. Bu formüle göre 150 g MSG kullanılarak 500 mL sulu çözelti hazırlanmıştır. Kontrol grubuna verilen içme suyu değerleri de yine bu sabit kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplama yapılırken hayvan ağırlığı ile sabit değeri çarpılmış ve çıkan sonuç verilmesi gereken çözeltinin mililitre değeri olarak kaydedilmiştir. Örneğin; 160 g ağırlığa sahip sığana verilmesi gereken MSG çözelti miktarı:  $160 \times 0,0133 = 2,12$  mL'dir.

#### **5.5. Su tüketimlerinin izlenmesi**

Sıçanların su tüketim durumlarının tespiti iki günde bir yapılmıştır. Hayvan kafeslerinin üzerinde yer alan su kapları mL cinsinden derecelidir. İçerisinde bulunan su miktarının hacmi bu sayede belirlenmiştir. İlk olarak sıçanların kafeslerine konulan su kapları 750 mL düzeyine kadar su ile doldurulup 2 gün sonra kalan su seviyesine bakılarak ne kadar su tüketimi gerçekleştirildiği belirlenmiştir. Ölçüm sonuçları kayıt altına alınmıştır.

#### **3.6. Vücut ağırlığı değişimlerinin izlenmesi**

Deney hayvanlarının vücut ağırlıkları ve değişimleri; MSG'nin sıçanlar üzerinde besin tüketimi ve ağırlık artışının belirlenebilmesi, sıçanların vücut ağırlığı başına verilecek MSG çözelti miktarının hesaplanabilmesi için önemlidir.

Çalışmada yer alan sıçanlara iki günde bir gavaj işlemi uygulanmış ve ağırlıkları aynı günlerde ölçülmüştür. Ölçüm işlemleri, dijital terazi kullanılarak hassas bir biçimde gerçekleştirilmiştir. Ölçüm sonuçları kayıt altına alınmıştır.

## 5.7. Üreme durumlarının değerlendirilmesi

MSG'nin sıçanların üreme durumlarına etkisinin belirlenmesi dört aşamada gerçekleştirilmiştir. Bunlar;

- a) Deney ve kontrol gruplarında, çiftleşme haftası sonrası gebe kalma sayısının belirlenmesi,
- b) Hamile olan sıçanlardan gebelik sürecini düşük yapmadan başarı ile tamamlayanların sayısının belirlenmesi,
- c) Gebe sıçanların doğurduğu yavru sayısının tespit edilmesi,
- d) Doğan yavruların doğum ağırlığının tespit edilmesidir.

## 5.8. Kan plazma örneklerinin alınması, analize hazırlanması ve analizi

Deney sürecinde anne sıçanların kan örnekleri, başlangıçta, gebelik öncesinde ve laktasyon sonrasında 1mL (21 gün) olacak şekilde jugular ven damarından alınmıştır. Kan alma işlemleri veteriner hekim tarafından gerçekleştirilmiştir. Kan alma işleminde ilk olarak, sıçanlar rompun ve ketasol kullanılarak genel anesteziye alınmıştır.

Rompun % 2; berrak, renksiz, enjeksiyonluk çözelti halinde olup bir mL'sinde 23,32 mg ksilazin hidroklorür içermektedir.

Ketasol % 10; berrak, renksiz enjeksiyonluk çözelti olup her 1 mL'sinde 100 mg ketamine (hidroklorür olarak) ve 0,1 mg benzetonyum klorür içermektedir.

Anestezi işlemi için sıçanlara verilmesi gereken rompun ve ketasol miktarları, hayvanların ortalama ağırlıkları temel alınarak hesaplanmıştır. Hayvanların sağ kalımının sağlanması ve aynı zamanda genel anestezinin gerçekleştirilmesi için rompun maddesinden 0,1 mL, ketasol maddesinden 0,2 mL verilmesi uygun görülmüştür. Bu iki madde, insulin enjektörü kullanılarak intraperitoneal yolla verilmiştir.

Hayvanlar anesteziye alındıktan sonra kan alma işlemi insulin iğnesiyle gerçekleştirilmiştir. Kan alma işlemi, insulin iğnesi ile gerçekleştirilmiştir. Kanların



hemoliz olmaması için kan alma işleminin çok dikkatli yapılması ve alyuvar hücrelerinin parçalanmaması gerekmektedir. Bu nedenle aşağıdaki işlemler uygulanmıştır.

- a) Kan alınan sıçanda jugular ven bulunduktan sonra, enjektör pistonu çok yavaş çekilmek suretiyle kan alımı yavaş biçimde gerçekleştirilmiştir.
- b) Kan damardan alındıktan sonra, enjektörün ucundaki iğne çıkarılmış ve kan sarı kapaklı EDTA'lı tüplere enjektörün ajuntaj (iğnenin takıldığı yer) kısmından aktarılmıştır. Kan EDTA'lı tüplere aktarılırken, enjektör pistonu çok yavaş bir biçimde ileri doğru bastırılmış ve kan boşaltılmıştır.

Kan alma işlemleri tamamlandıktan sonra kan örnekleri, 30 dak. içinde, 2-8°C de 15 dak. 1000xg hızda santrifüjlenmiş, santrifüj işlemi sonrası kanın plazması ayrılarak 1,5 mL hacimli Eppendorf tüplere aktarılmış ve -20°C'de muhafaza edilmiştir.

Kan plazma örnekleri, Medipolitan Sağlık ve Eğitim Hizmetleri A.Ş.'ye ait Biyokimya laboratuvarında standart metodlar uygulanarak analiz edilerek toplam kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri belirlenmiştir. Deney hayvanlarının kan örneklerinde glukoz değeri enzimatik metotla, kolesterol değeri enzimatik metotla, trigliserit değeri kolorimetrik metotla, HDL değeri kolorimetrik metotla, LDL hesaplama yöntemiyle Cobas 6000 (Roche, Tokyo, Japonya) biyokimya otoanalizöründe gerçekleştirilmiştir.

## 5.9. Pelet yem içeriği

Anne ve yavru sıçanların beslenmesinde Bil-Yem (BİLYEM GIDA.SAN.TİC.LTD.ŞTİ.) firmasından temin edilen standart pelet yemler kullanılmıştır. Kullanılan pelet yemlerin içeriği ve analitik bileşenleri Tablo 5.2.'de gösterilmiştir.

Bileşenler listesi: Mısır, tam yağlı soya (gebetik yapısı değiştirilmiş soyadan elde edilmiştir), kepek tohumu küspesi, buğday razmolu, buğday unu, yonca unu, şeker pancarı melası, sığır et-kemik unu, tavuk unu, dikalsiyum fosfat (inorganik), kalsiyum karbonat, vitamin premiks, mineral premiks.

Katkı Maddeleri (Kg'da): Bağlayıcılar, topraklaşmayı önleyici maddeler ve koagülanlardır.

Sepiolit (E562): 10.000,00 mg/kg

**Tablo 5.2.** Pelet yem içeriğinin analitik bileşenleri

Analitik Bileşenler	%
Ham Protein	23,00
Ham Kül	8,00
Ham Selüloz	7,00
Ham Yağ	3,00

## 5.10. Bilişsel hafıza testi (maze testi)

Anne sıçanlar gebelik öncesinde, yavru sıçanlar 8 haftalık olduğunda Barnes maze testine tabi tutulmuştur.

Barnes maze testi, protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiş olup, sonuçları istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Test içinde yer alan bazı terimler aşığıda açıklanmıştır.

**Target Box:** Barnes maze testinde hayvanlara ulaşması için öğretilen güvenli hedef kutusudur.

**Deneme (Trial):** Barnes maze testinde, hayvanlara öğretilen olguyu öğrenene kadar geçen denemelerdir.

**Probe:** Barnes maze testinde; olguyu öğrenen hayvanların, 1 hafta sonra öğrendiklerinin ne kadarının hatırlandığının tespiti için yapılan denemedir.

### **Testin Uygulanışı:**

Barnes maze testi günde 4 deneme şeklinde uygulanmıştır. Denemeler, her gün aynı saatte yapılmış olup tüm hayvanlar için eşit ortam şartları sağlanmıştır. Hayvanları strese sokma ihtimalinden ve dolayısıyla deneyin sonucunu olumsuz etkileme nedeninden, deneyi gerçekleştiren araştırmacının parfüm kullanmamasına dikkat edilmiştir. Tüm hayvanların eşit muamele görmüş olmasına ve ortam şartları bakımından birbirleri arasında hiçbir fark bulunmamasına dikkat edilmiştir. Deney A, deney B ve kontrol gruplarının denemeleri her grubun 1. hayvan olan 1S: siyah 1 (kuyruğunda 1 adet siyah çizgi olan hayvan) ile başlanmış olup, sonuncu hayvan 10YK: yeşil ve kırmızı (kuyruğunda 1'er adet yeşil ve kırmızı çizgi bulunan) ile bitirilmiştir.

Deney günü 1. denemeye başlanırken ilk önce deney düzeneğinde yer alan labirent masası % 70'lik alkol çözeltilisi ile temizlenmiş, yüzey kuruduktan sonra birinci grubun 1. hayvanı alınarak deney masasının ortasına konulmuştur. Hayvanın deneye masanın merkezinden başlaması için, çevresi kapalı ve üzeri açık sistem kullanılmıştır. Herşey hazır olduğunda sistem kaldırılıp, uyarıcı zil sesi açılmış, kronometre çalıştırılarak hayvanın deneye başlaması sağlanmıştır. Tüm bu uygulamalar aynı anda gerçekleştirilmiştir. Deney başladığında hayvan ilk olarak çevreyi tanımaya çalışmaktadır. Sıçan, kendisine güvenli bir yer aramak için deliklere bakmaya başlamaktadır fakat, deliklerin altının boş olduğunu ve dolayısıyla oranın kendisi için güvenli bir yer olmadığını farketmesiyle o deliklere girmekten vazmeçmektedir. Duvarda yer alan şekillere bakıp ve etrafı hafızasına kaydetmeye devam etmektedir. Deliklerin kontrol edilme işleminin ardından, içlerinden farklı olan hedef nokta görülmüş olup, oranın güvenli yer olabileceğini düşünülmektedir. Çünkü o noktanın altı boş değildir. Sıçan delikten içeri girdiğinde kendini kapalı bir odada bulacaktır. Hayvan tarafından güvenli olduğu düşünülen deliğin üzerindeki duvarda bulunan

geometrik şeklin hafızaya kaydından sonra, hayvan deliğe girmiştir. Sıçanın hedef deliğine girmesinden sonra uyarıcı zil sesi kesilip, kronometre durdurulur. Tüm bu işlemler aynı anda gerçekleştirilir. Hayvan deliğe girdiği anda zil sesi kesildiği ve içerisi karanlık olduğu için oranın güvenli nokta olduğu anlaşılır. Hayvanın kaç saniyede hedefi bulduğu ve yaptığı hata sayısı kayıt altına alınmıştır. Sıçanın birinci denemede hedef noktayı bulması uzun sürmekte olup, daha sonraki denemelerde sürenin kısaldığı ve yapılan hataların azaldığı görülmektedir. Deneme bittikten sonra deney masası %70'lik alkol çözeltisi ve pamuklu bez ile silinmekte ve hayvanın masanın üzerine bıraktığı ipuçlar yok edilmektedir. Hayvanın bir sonraki denemede duvardaki görsellere bakarak ve hafızasını yoklayarak hedef noktayı bulması istenmektedir. Tüm hayvanlar için sırasıyla aynı işlemler uygulanmaktadır. Tüm bu işlemler ile hayvanların güvenli noktayı öğrenmesi amaçlanmaktadır. Öğrenme grup bazında sağlanmış olup, grubun hedefi bulma süresi grup ortalamasının 10 saniyenin altına indiği anda, o grubun öğrendiği kabul edilmiştir. Öğrenen gruba 7 gün boyunca hiçbir işlem yapılmamış olup, 7 gün sonra prob işlemi yapılmıştır. Burada, öğrenilerek hafızaya kaydedilen bilgilerin 7 gün sonunda ne kadarının hatırlandığının tespiti amaçlanmıştır. Prob işlemi bittikten sonra Barnes maze testi sona ermiştir. Barnes maze testinin aşamaları Resim 5.1.'de gösterilmiştir.



Deney başladı



Güvenli noktayı bulmaya çalışıyor



Güvenli noktanın yerini buldu



Güvenli odaya giriyor



Uyarıcı ses kapatılıyor  
O artık güvende

**Resim 5.1.** Barnes maze testi uygulaması

### **5.11. Deneyin sonlandırılması**

Deneyin sonlandırılma işleminde ilk olarak intraperitoneal rompun ve ketasol enjeksiyonu yapıldı. Anestezi işlemi için sıçanlara verilmesi gereken rompun ve ketasol miktarları, hayvanların ortalama ağırlıkları temel alınarak hesaplanmıştır. Anne sıçanlarda ölmeden önce son kan alımı gerçekleşeceğinden özellikle anne sıçanların ölmemesinin sağlanması ve aynı zamanda hem anne sıçanlarda hem de yavru sıçanlarda genel anestezinin sağlanması için rompun maddesinden 0,1 mL, ketasol maddesinden 0,2 mL (intraperitoneal yolla) verilmiştir. Anesteziye alınan hayvanlara uygun ötenazi yöntemi uygulanarak deneye son verilmiştir. Anne sıçanlar 3 haftalık laktasyon sonrasında, yavru sıçanlar ise doğumundan 9 hafta sonra ötenazi işlemine tabi tutulmuştur.

### **5.12. İstatistiksel analiz**

İstatistik analizler için SPSS 18.0 paket programı kullanılmış olup, uygulanan farklı diyetlerin biyokimyasal parametreler üzerine etkileri bağımsız örneklem Student-t Testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğuna bakılarak çoklu bağımsız karşılaştırmalarda varyans analiz veya Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi veya MannWhitney-U testi, ikili bağımlı gruplarda ise bağımlı örneklem t-testi veya McNemar testi uygulanmıştır. Sonuçlar %5 anlamlılık seviyesinde değerlendirilmiştir.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Besin tüketim durumları

#### 6.1.1. Anne sıçanlarda besin tüketim durumları

Anne sıçanların besin tüketimlerinin değerlendirilmesinde, aynı beslenme programı uygulanması ve MSG almalarından dolayı deney A ve deney B grupları tek grup olarak ele alınmışlardır. Sonuç olarak içerisinde 10 adet sıçan bulunan kontrol grubu ile 20 adet sıçan bulunan deney grubu, besin tüketimi bakımından ilişkilendirilmiştir.

Aşağıda yer alan Tablo 6.1.'de deneyin başlangıcından 28. güne kadar anne sıçanlar tarafından tüketilen toplam pelet yem miktarları verilmiştir.

**Tablo 6.1.** Anne sıçanlarda tüketilen pelet yem miktarı

	<b>Kontrol Grubu (n=10)</b>	<b>Deney Grubu (n=20)</b>
0-28 Gün Arası Toplam Yem Tüketimi (g)	2213	4864
Sıçan Başına Yem Tüketimi (g/gün)	7,90	8,69
Sıçan Başına Yem Tüketimi Farkı (g/gün)		0,79
Sıçan Başına Günlük Yem Tüketimi Farkı (%)		10,0

Anne sıçanlarda besin tüketim durumu incelendiğinde 28 gün boyunca, gün aşırı, vücut ağırlığı başına 4 mg/kg MSG verilen deney grubunun daha fazla pelet yem tükettiği belirlenmiştir. 0-28 gün aralığında deney grubunun kontrol grubuna oranla, sıçan başına günlük besin tüketimi farkı 0,79 g olup, bu değer %10 oranında artışa denk gelmektedir.

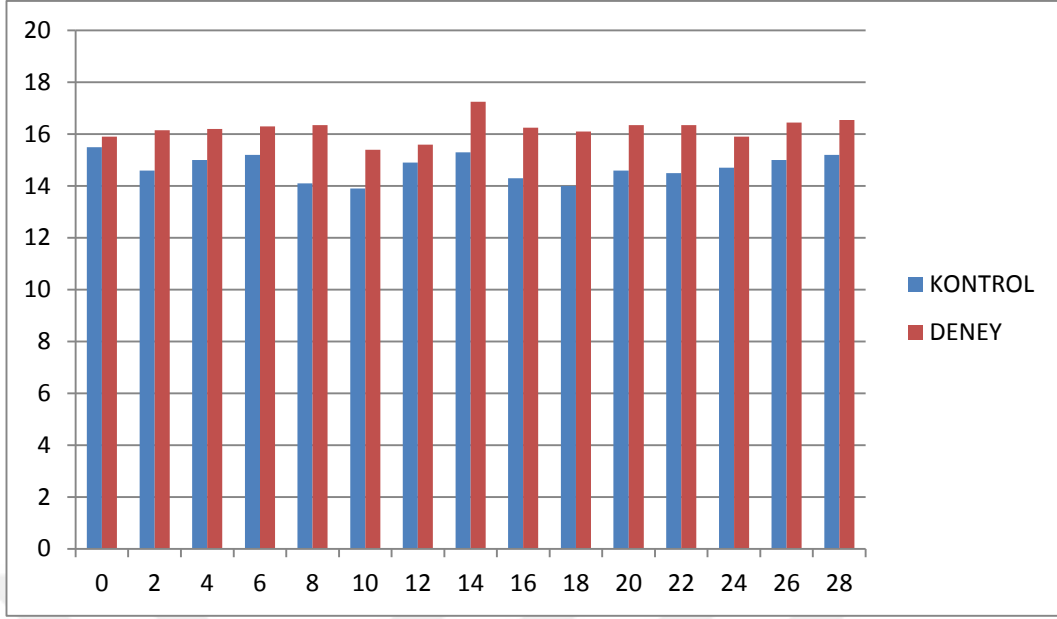
Tablo 6.2.'de 0-28 gün aralığında kontrol grubunun ve deney grubunun hayvan başına gün aşırı tükettiği pelet yem miktarları gösterilmiştir. Hayvanların yem tüketimleri, her bir grubun bulunduğu kafesler için grup başına toplam olarak ölçülmüş ve hayvan başına düşen miktarları hesaplanmıştır.

**Tablo 6.2.** Anne sıçanlarda hayvan başına gün aşırı tüketilen pelet yem miktarları

<b>Günler</b>	<b>Kontrol Grubu (g yem/sıçan) Ortalama</b>	<b>Deney Grubu (g yem/sıçan) Ortalama</b>
0	-	-
2	15,50	15,90
4	15,00	16,20
6	15,20	16,30
8	14,10	16,35
10	13,90	15,40
12	14,90	15,60
14	15,30	17,25
16	14,30	16,25
18	14,00	16,10
20	14,60	16,35
22	14,50	16,35
24	14,70	15,90
26	15,00	16,45
28	15,20	16,55
<b>Toplam Değişim</b>	<b>-0,30</b>	<b>+0,65</b>

Deney grubunun kontrol grubuna göre daha fazla yem tükettiği görülmektedir. 28 gün boyunca MSG verilen grupta sıçan başına başlangıca göre 0,65g artış görülürken, kontrol grubunda sıçan başına 0,30 g azalma belirlenmiştir.

Şekil 6.1.'de anne sıçanların 28 gün boyunca gün aşırı hayvan başına tükettiği ortalama besin miktarları gösterilmiştir.



**Şekil 6.1.** Anne sıçanlarda hayvan başına gün aşırı tüketilen pelet yem miktarları

Şekil 6.1.'e bakıldığında deney grubunun kontrol grubuna göre tüm ölçümlerde daha fazla yem tükettiği görülmektedir.

### 6.1.2. Yavru sıçanlarda besin tüketim durumları

Kontrol grubu, gebelik öncesi 28 gün boyunca MSG kullanan Deney A grubu ve gebelik ve laktasyon süreçleri de dahil olmak üzere tüm süreçlerde MSG kullanan Deney B grubunda yer alan anne sıçanların yavrularında besin tüketim durumları açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 6.3.).

**Tablo 6.3.** Yavru sıçanlarda günlük besin tüketim durumları

Günler	Kontrol Grubu (n=10) (g)	Deney A Grubu (n=10) (g)	Deney B Grubu (n=10) (g)
	Ortalama	Ortalama	Ortalama
0	11,50	11,67	11,79
2	11,43	11,51	11,84
4	12,07	12,15	12,19
6	12,21	11,86	12,67
8	12,64	12,92	13,09
10	13,55	13,00	13,64



<b>Toplam Değişim</b>	+2,05	+1,33	+1,85
-----------------------	-------	-------	-------

## 6.2. Su tüketim durumları

### 6.2.1. Anne sıçanlarda su tüketim durumları

Gebelik öncesi 28 gün süreyle MSG verilen deney grubu anne sıçanları ile verilmeyen kontrol grubu anne sıçanlarının tükettikleri su miktarları Tablo 6.4.'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.4.** Anne sıçanlarda su tüketim miktarı

	<b>Kontrol Grubu (n=10)</b>	<b>Deney Grubu (n=20)</b>
0-28 Gün Arası Toplam Su Tüketimi (mL)	4728	11358
Sıçan Başına Su Tüketimi (mL/gün)	16,88	20,28
Sıçan Başına Su Tüketimi Farkı (mL/gün)		3,40
Sıçan Başına Su Tüketimi Farkı (%)		20,1

Anne sıçanlarda su tüketim durumu incelendiğinde 28 gün boyunca, gün aşırı, MSG verilen deney grubunun, kontrol grubuna oranla daha fazla su tükettiği, tüketimin sıçan başına %20,1 oranında artış gösterdiği belirlenmiştir. 0-28 gün aralığında deney grubunun kontrol grubuna oranla, sıçan başına günlük su tüketimi farkı 3,40 mL olarak tespit edilmiştir.

Deney ve kontrol gruplarında yer alan anne sıçanların tükettikleri su miktarları gün aşırı olarak ölçülmüş ve sıçan başına düşen tüketim miktarları Tablo 6.5.'te verilmiştir.

**Tablo 6.5.** Anne sıçanlarda hayvan başına gün aşırı tüketilen su miktarları

<b>Günler</b>	<b>Kontrol Grubu (mL) Ortalama</b>	<b>Deney Grubu (mL) Ortalama</b>
0	-	-
2	37,50	36,25
4	27,00	34,00
6	35,30	43,50
8	31,50	34,75
10	30,00	37,50
12	31,00	38,50
14	24,50	32,50
16	35,50	39,25
18	35,00	37,50
20	26,00	37,00
22	33,00	41,50
24	27,50	38,40
26	32,00	39,50
28	30,00	39,00
<b>TOPLAM DEĞİŞİM</b>	<b>-7,50</b>	<b>+2,75</b>

### 6.2.2. Yavru sıçanlarda su tüketim durumları

Yavru sıçanların sıçan başına düşen gün aşırı su tüketim durumları Tablo 6.6.'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.6.** Yavru sıçanların su tüketim durumları

<b>Günler</b>	<b>Kontrol Grubu (n=10) (g) Ortalama</b>	<b>Deney A Grubu (n=10) (g) Ortalama</b>	<b>Deney B Grubu (n=10) (g) Ortalama</b>
0	-	-	-
2	28,89	29,05	27,53
4	25,31	28,97	28,17
6	29,15	30,00	27,43
8	30,54	29,73	29,62
10	30,48	30,02	30,98
<b>Toplam Değişim</b>	<b>+1,59</b>	<b>+0,97</b>	<b>+3,45</b>

Yavru sıçanların su tüketimlerinde, gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

### 6.3. Vücut ağırlık değişimleri

#### 6.3.1. Anne sıçanlarda vücut ağırlık değişimleri

Anne sıçanlarda 0-28 gün arası ağırlık değişimi Tablo 6.7.'de gösterilmiştir. Buna göre, MSG verilen gruptaki ağırlık artışı, kontrol grubuna göre daha yüksektir.

Deney grubu ve kontrol grubu arasındaki ağırlık artışı ilişkilendirildiğinde 24. ve 28. günlerdeki ölçümlerin anlamlı derecede farklı olduğu belirlenmiştir. Diğer günlerde ise herhangi bir anlamlı fark görülmemiştir.

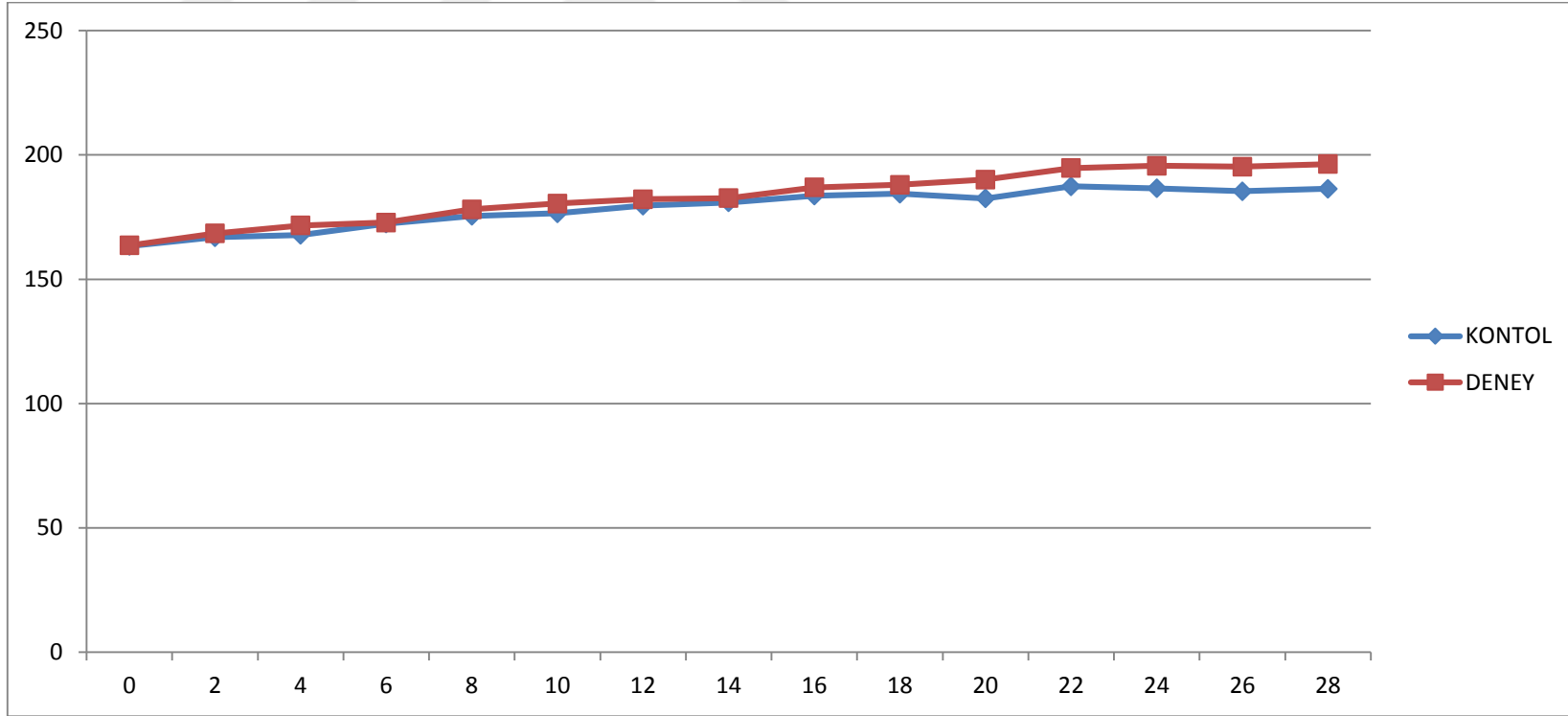
Başlangıç ağırlıkları olarak kontrol grubunun ortalama  $163,40 \pm 10,33$  g ağırlığa, deney grubunun ise  $163,60 \pm 11,91$ g ağırlığa sahip olduğu görülmektedir. Başlangıçtan sonraki 14 ölçümde deney grubunun ağırlık ortalamasının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Fakat bunlardan sadece 24. ( $p=0,039$ ) ve 28. ( $p=0,050$ ) günlerdeki ortalama değerler arasındaki ilişki anlamlı derecede farklı görülmüştür. Bu iki günün dışındaki diğer günlere bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anne sıçanlardaki ağırlık değişiminin grafik olarak gösterimi Şekil 6.2'de verilmiştir. Grafikte deney ve kontrol grubu değerlerini gösteren kadran çizgilerinin 18. güne kadar birbirine çok yakın olduğu, 18. günden sonra çizgiler arasında bir ayrılma meydana geldiği ve bu ayrılmanın 24., 26., ve 28. günlerde iyice belirginleştiği görülmektedir.

**Tablo 6.7.** Anne sıçanlardaki sıçan başına ağırlık değişimi

<b>Günler</b>	<b>Kontrol Grubu (n=10) (g) Ortalama±SS</b>	<b>Deney Grubu (n=20) (g) Ortalama±SS</b>	<b>P</b>
0	163,40±10,33	163,60±11,91	0,963
2	166,90±12,34	168,45±11,13	0,742
4	167,80±10,66	171,65±11,13	0,370
6	172,40±11,84	172,85±13,17	0,926
8	175,50±11,53	178,10±12,18	0,575
10	176,50±11,50	180,45±13,64	0,415
12	179,60±12,19	182,20±12,33	0,590
14	180,90±10,79	182,65±13,58	0,705
16	183,60±12,79	186,95±12,86	0,508
18	184,40±10,96	188,00±12,47	0,428
20	182,50±13,12	190,10±13,61	0,156
22	187,40±13,07	194,70±13,05	0,166
24	186,60±9,82	195,65±12,17	*0,039
26	185,40±12,95	195,30±12,54	0,062
28	186,40±11,77	196,30±13,22	*0,050

\*değerler p<0,05 oranında anlamlıdır



Şekil 6.2. Anne sıçanların ağırlık değişimi

### 6.3.2. Yavru sıçanlarda vücut ağırlık değişimleri

Yavru sıçanlarda ağırlık değişimine bakıldığında deney A grubu, deney B grubu ve kontrol grubu arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir.

### 6.4. Kan lipit değerlerinin değişimi

Anne sıçanlarda başlangıçta (1. ölçüm), gebelik öncesi (2. ölçüm) ve laktasyon sonrası (3. ölçüm) olmak üzere toplam 3 defa kan alınmıştır.

Birinci ve 2. ölçümlerde deney A ve deney B grupları eşit oranda MSG almıştır ve aralarında fark yoktur. Genel olarak deney grubu denmiştir. Birinci ve 2. kan ölçüm değerlerinin analiz sonucu Tablo 6.8.'de verilmiştir.

Tablo 6.8.'e bakıldığında, deney grubunda yani MSG verilen grupta trigliserit değerlerinin  $61,02 \pm 18,90$ 'dan  $78,76 \pm 25,02$ 'ye yükseldiği ve bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. ( $p=0,006$ ;  $p<0,05$ ).

Deney grubunda HDL kolesterol değerinin  $52,65 \pm 5,23$ 'ten  $43,64 \pm 4,14$ 'e düştüğü ve bu düşüşün de istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. ( $p=0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Total kolesterol değerinde anlamlı derecede bir azalma görülmektedir. Total kolesterol değeri  $59,75 \pm 5,69$ 'dan  $48,93 \pm 6,57$ 'ye düşmüştür. ( $p=0,000$ ,  $p<0,05$ ).

Tablo 6.9.'da ise kontrol grubunun 1.ve 2. kan ölçüm değerlerinin analizi verilmiştir. Bu analize bakıldığında sadece total kolesterol değerinde anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir. Total kolesterol değeri  $59,46 \pm 7,37$ 'den  $48,99 \pm 7,32$ 'ye düşmüştür. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p=0,003$ ;  $p<0,05$ ). Tablo 6.9.'da kontrol grubunun diğer değerlerinde anlamlı bir fark görülmemektedir.

Şekil 6.3.'te deney grubunun 1. ve 2. kan analizinin grafiksel olarak gösterimi verilmiştir. Bu şekle bakıldığında görsel olarak trigliserit değerinde artış olduğu, HDL kolesterol ve total kolesterolde azalma olduğu görülmektedir.

**Tablo 6.8.** Deney grubunun başlangıç ve gebelik öncesi kan analizleri

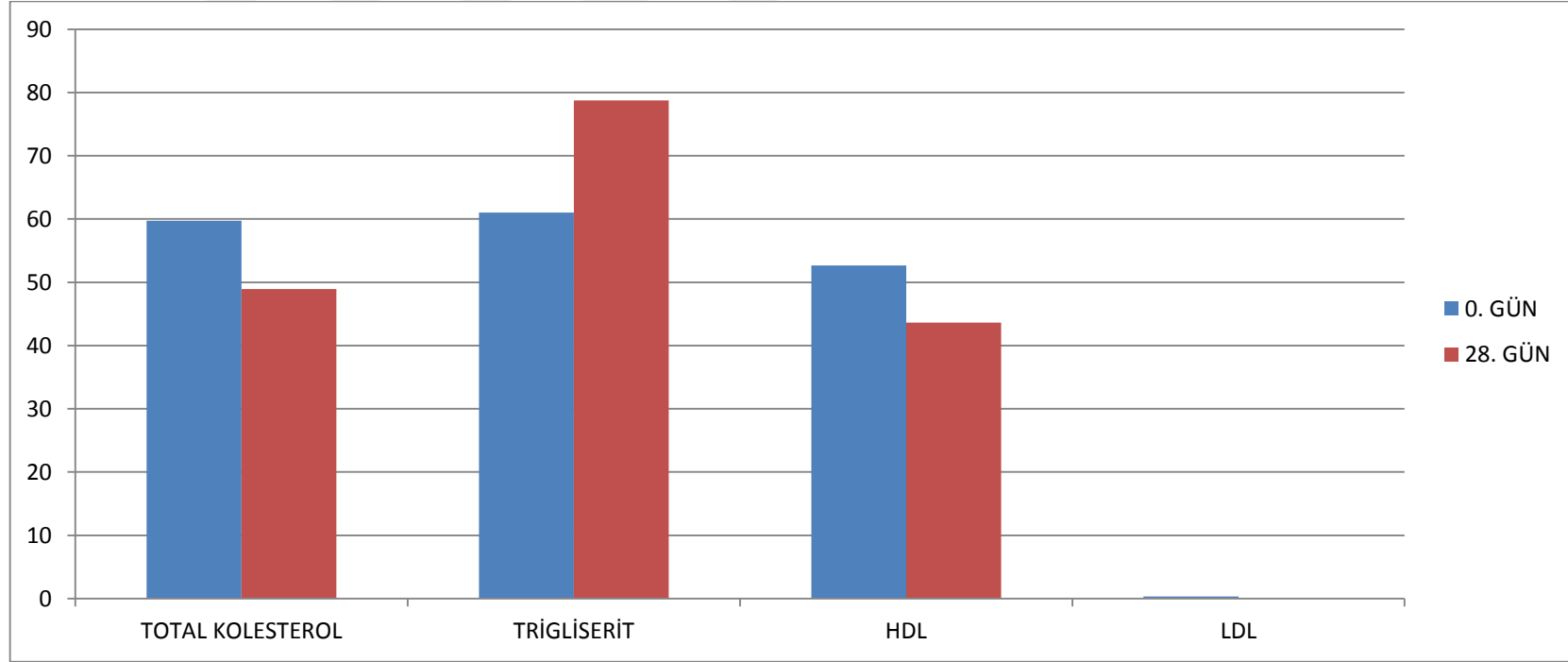
Kan Lipitleri	Total Kolesterol		Trigliserit		HDL		LDL	
	0	28	0	28	0	28	0	28
Ort±SS	59,75±5,69	48,93±6,57	61,02±18,90	78,76±25,02	52,65±5,23	43,64±4,14	0,35±0,87	0,00±0,00
P	*0,000		*0,006		*0,000		0,090	

\*P<0,005 düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuştur.

**Tablo 6.9.** Kontrol grubunun başlangıç ve gebelik öncesi kan analizleri

Kan Lipitleri	Total Kolesterol		Trigliserit		HDL		LDL	
	0	28	0	28	0	28	0	28
Ort±SS	59,46±7,37	48,99±7,32	70,47±16,34	78,64±37,48	49,36±5,95	45,25±6,81	0,60±1,57	0,00±0,00
P	*0,003		0,365		0,155		0,260	

\*P<0,005 düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuştur.



Şekil 6.3. Deney grubunun başlangıç ve gebelik öncesi kan analizleri



Tablo 6.10., Tablo 6.11., ve Tablo 6.12.'da sırasıyla deney B grubu, deney A grubu ve kontrol grubunun gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan ölçüm analiz değerleri verilmiştir. Deney sürecinde gebelik öncesi kan alımı gerçekleştikten sonra deney A grubuna MSG verilmesi kesilmiş, su verilmeye başlanmıştır. Deney B grubuna ise MSG verilmeye devam edilmiştir. Bu nedenle gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analizinde deney A ve deney B grubu ayrı ayrı ele alınmıştır.

Tablo 6.10.'a bakıldığında Deney B grubunda yani, çalışma sonuna kadar MSG verilen grupta total kolesterol değeri  $49,36 \pm 3,52$ 'den  $53,43 \pm 2,24$ 'e yükselmiştir. Bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p=0,032$ ;  $p<0,05$ )

Tablo 6.10.'da deney B grubunda trigliserit değeri  $63,13 \pm 12,92$  değerinden  $86,50 \pm 40,11$  değerine yükselmiştir. Fakat bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 6.11.'de deney A grubunun gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan ölçüm analiz değerleri verilmiştir. Bu değerlere göre deney A grubunda yani MSG verilmesi kesilip, yerine su verilmeye başlanan grupta hiçbir anlamlı değer olmamakla birlikte trigliserit değeri  $88,41 \pm 27,10$ 'dan  $75,26 \pm 32,84$ 'e düşmüştür. Deney grubunun başlangıç ve gebelik öncesi kan ölçüm analizine bakıldığında trigliserit değerinde bir artış meyili vardır. Deney B grubunun gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan ölçüm analizi değerinde de bir artış eğilimi varken deney A grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile bir azalış eğilimi söz konusudur.

Tablo 6.12.'de kontrol grubunun gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan ölçüm analiz değerleri verilmiştir. Bu değerlere bakıldığında istatistiksel açıdan herhangi bir anlamlı değer görülmemektedir.

Deney B, deney A ve kontrol gruplarının gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan ölçüm analizlerinin grafiksel gösterimi sırasıyla Şekil 6.4., 6.5. ve 6.6.'da verilmiştir.

**Tablo 6.10.** Deney B grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları

Kan Lipitleri Günler*	Total Kolesterol		Trigliserit		HDL		LDL	
	28	87	28	87	28	87	28	87
Ort±SS	49,36±3,52	53,43±2,24	63,13±12,92	86,50±40,11	43,33±2,41	47,10±0,40	0,00±0,00	0,00±0,00
P		**0,032		0,342		0,145		-

**Tablo 6.11.** Deney A grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları

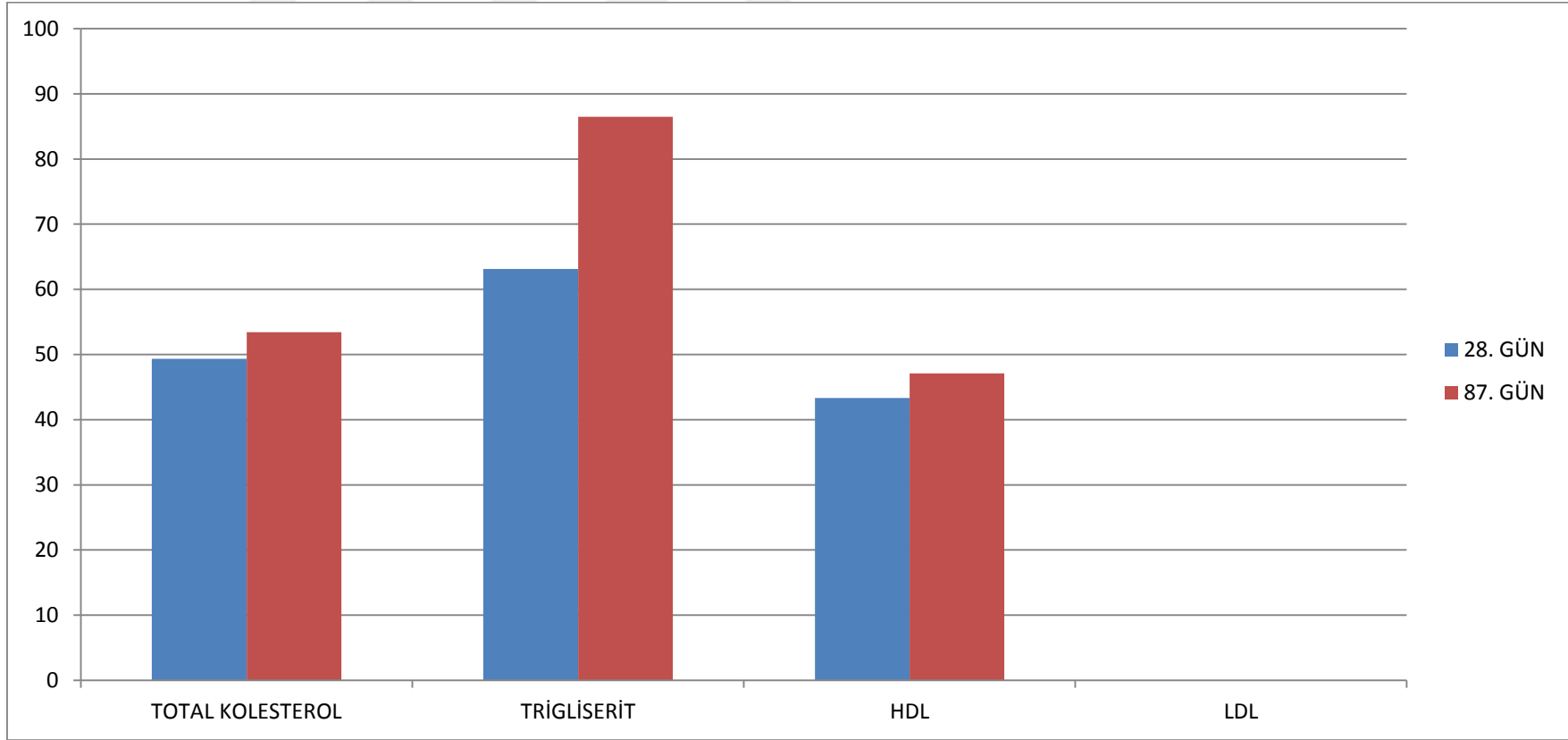
Kan Lipitleri Günler*	Total Kolesterol		Trigliserit		HDL		LDL	
	28	87	28	87	28	87	28	87
Ort±SS	47,43±4,14	47,90±6,51	88,41±27,10	75,26±32,84	43,15±3,16	44,33±4,78	0,00±0,00	0,00±0,00
P		0,857		0,270		0,489		-

**Tablo 6.12.** Kontrol grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları

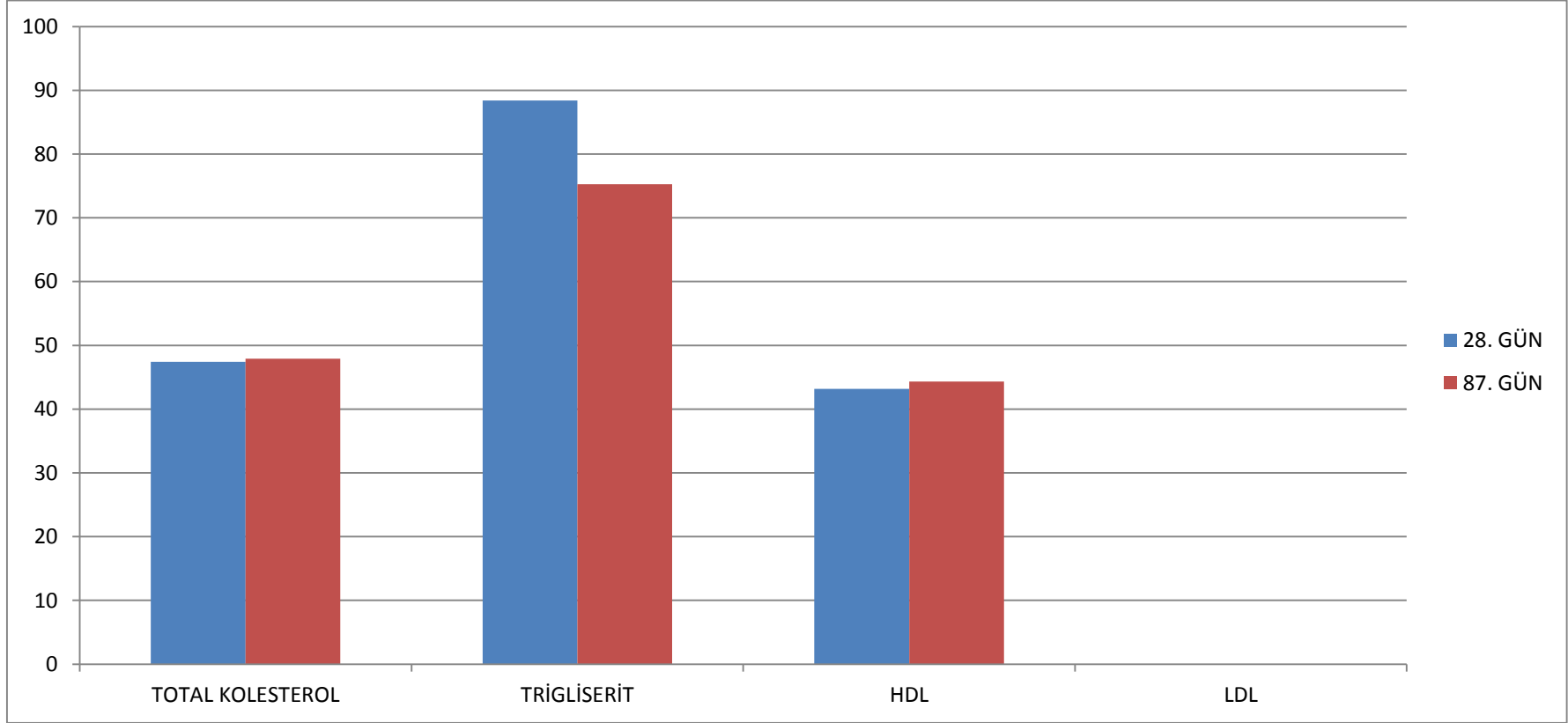
Kan Lipitleri Günler*	Total Kolesterol		Trigliserit		HDL		LDL	
	28	87	28	87	28	87	28	87
Ort±SS	44,62±7,19	45,87±3,35	49,42±7,41	51,90±10,97	42,75±7,02	44,87±3,89	0,00±0,00	0,00±0,00
P		0,625		0,397		0,374		-

\*Gebelik öncesi kan örnekleri 28. günde, laktasyon sonrası kan örnekleri 87. günde alınmıştır.

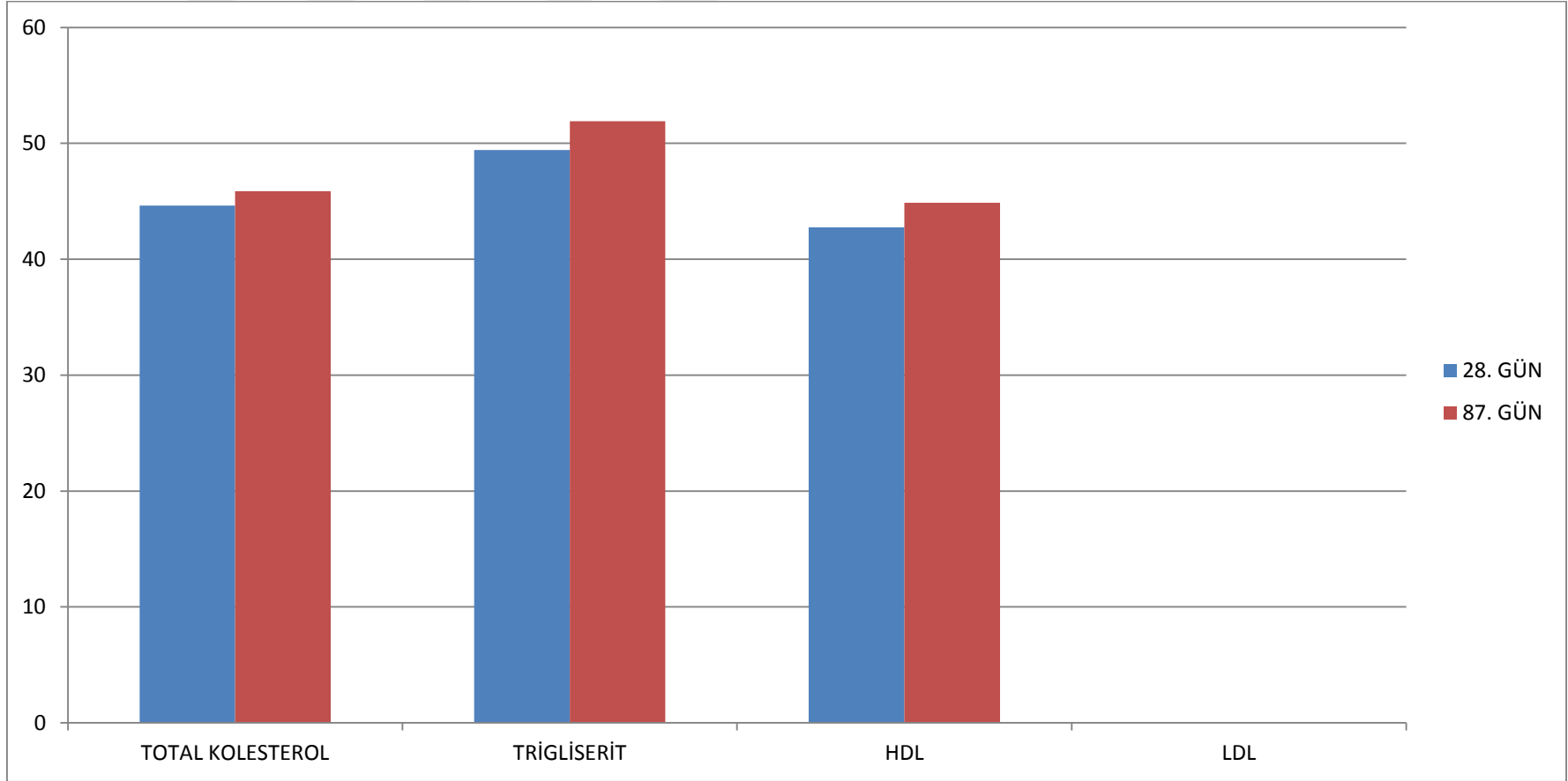
\*\*P<0,05 düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuştur.



Şekil 6.4. Deney B grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları



Şekil 6.5. Deney A grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları



Şekil 6.6. Kontrol grubu gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analiz sonuçları

## 6.5. Üreme durumlarının tespiti

Üreme durumlarının tespiti aşaması üç başlıkta incelenmiştir.

I ) Deney ve kontrol gruplarında, çiftleşme haftasından sonra kaçar tanesinin gebe kaldığının tespit edilme aşaması Tablo 6.13.'te gösterilmiştir.

**Tablo 6.13.** Gebelik durumlarının tespiti

<b>Gruplar</b>	<b>Gebe Olan</b>	<b>Gebe Olmayan</b>	<b>Gebelik Yüzdesi</b>
<b>Deney A</b>	6	4	%60
<b>Deney B</b>	3	7	%30
<b>Kontrol</b>	5	5	%50

Deney sırasında kontrol grubunda 5 hayvan, deney A grubunda 6 hayvan ve deney B grubunda 3 hayvan gebe olmuştur. Bu durumda kontrol grubunun gebelik yüzdesi % 50 iken deney A grubunun gebeliği % 60 ve deney B grubunun ise % 30'dur.

II ) Hamile olan sıçanların kaç tanesinin gebelik sürecini düşük yapmadan başarı ile tamamladığının tespit edilme aşamasıdır. Bu aşamada deney A, deney B ve kontrol grubunda bulunan gebe sıçanların tamamı düşük yapmadan başarılı bir gebelik dönemi geçirmişlerdir.

III ) Gebe sıçanların doğum dönemlerinde kaçar adet yavru doğurduğunun ve doğan yavruların doğum ağırlığının tespit edilme aşamasıdır. Tablo 6.14.'de doğan yavru sıçan sayısı ve doğum yapan anne sıçanların doğurganlık oranı ve yavruların doğum ağırlığı verilmiştir.

**Tablo 6.14.** Doğan yavru sayıları

<b>Gruplar</b>	<b>Yavru Sayısı</b>	<b>Anne Sıçanların Doğurganlık Oranı*</b>	<b>Yavruların Doğum Ağırlığı (G)</b>
<b>Deney A</b>	52	$52/6 = 8,66$	6,84
<b>Deney B</b>	17	$17/3 = 5,66$	5,35
<b>Kontrol</b>	41	$41/5 = 8,2$	6,09

\*Anne sıçan başına yavru sayısı ortalaması

Deney A grubunda 6 anneden 52 yavru, deney B grubunda 3 anneden 17 yavru ve kontrol grubunda ise 5 anneden 41 yavru doğmuştur.

Doğurganlık oranı; bir deney grubunda doğum yapan anne sıçanların ortalama doğurganlık potansiyelini veren ifadedir. Grup içerisinde bir anne sıçanın ortalama doğurduğu yavru sayısını verir. Bu da, grupta doğan yavru sayısının grupta doğum yapan anne sayısına oranı ile elde edilir.

Tablo 6.14.'e bakıldığında kontrol grubunun doğurganlık oranının 8,2 olduğunu, diğer bir deyişle kontrol grubundaki bir hayvanın ortalama 8,2 adet yavru doğurduğu görülmektedir. Deney B grubunda yani, çalışmanın başından sonuna kadar MSG verilen grupta ise bu değer 5,66'ya düşmektedir. Fakat deney A grubunda yani, çalışma başından çiftleşme öncesine kadar MSG verilen ve çiftleşme sonrası MSG kesilip yerine su verilmeye başlanan grupta bu değer 8,66 olmaktadır. Yavruların doğum ağırlığına bakıldığında deney A grubunun yavruları ortalama 6,84 g doğarken, deney B grubu yavruları 5,35 g, kontrol grubu yavruları ise 6,09 g doğmuştur.

## **6.6. Bilişsel hafıza testi**

Yetişkin ve yavru sıçanlarda bilişsel hafıza ve beyin fonksiyon testi olarak Barnes maze testi kullanılmıştır.

### 6.6.1. Yetişkin sıçanlarda bilişsel hafıza testi

Yetişkin sıçanlarda uygulanan Barnes maze testinin sonuçları Tablo 6.15.'te verilmiştir. Bu tabloda her gün yapılan 4 denemeden birincisi, grupların öğrendiği deneme değeri ve prob değeri sonuçları verilmiştir.

**Tablo 6.15.** Anne sıçanlarda Barnes maze sonuçları

Deneme	Kontrol Grubu		Deney A Grubu		Deney B Grubu	
	Deneme Süresi (sn)	Hata Sayısı	Deneme Süresi (sn)	Hata Sayısı	Deneme Süresi (sn)	Hata Sayısı
1	77,87±58,75	5,20±5,88	82,35±55,44	7,80±5,24	84,78±62,36	6,00±5,12
5	32,60±16,91	7,70±4,85	41,24±49,39	7,80±9,69	62,41±48,98	13,50±12,97
9	17,69±10,64	2,30±2,31	26,16±16,26	5,30±4,00	46,63±34,35	9,60±6,93
13	18,77±9,48	5,10±4,58	35,11±52,11	8,20±6,97	33,68±29,12	8,50±5,80
17	18,14±10,60	2,90±2,84	16,40±8,91	3,90±2,55	23,42±12,85	5,90±4,07
21	15,72±11,61	4,80±4,80	16,45±9,53	4,50±3,02	12,45±6,63	2,10±2,38
22	9,88±6,12	2,00±2,49	11,41±6,64	2,50±2,12	15,03±10,92	4,70±4,08
24	9,88±6,12	2,00±2,49	9,87±6,20	2,20±3,45	20,29±19,18	4,00±4,21
25	9,88±6,12	2,00±2,49	9,87±6,20	2,20±3,45	14,35±10,12	4,00±3,46
29	9,88±6,12	2,00±2,49	9,87±6,20	2,20±3,45	18,31±6,73	5,10±3,87
32	9,88±6,12	2,00±2,49	9,87±6,20	2,20±3,45	9,91±5,83	1,60±1,50
Prob	7,20±5,06	1,40±2,11	8,20±4,51	2,10±3,95	14,74±8,39	3,20±2,39

Kontrol grubunun öğrenme denemeleri içerisinde genel olarak daha kısa sürede hedefe ulaştığını ve daha az sayıda hatalar yaptığı görülmektedir. Kontrol grubunun 22. denemede grup ortalamasının 10 saniyenin altına indiği yani grubun hedef noktayı öğrendiği, deney A grubunun 24. denemede, deney B grubunun ise 32. denemede öğrendiği görülmektedir. Tüm grupların öğrendikten 1 hafta sonraki probe değerlerine bakıldığında kontrol grubunun 7,201 sn ile öğrendiğini grup olarak hatırladığı, deney



A grubunun 8,19 sn ile öğrendiği fakat kontrol grubunun gerisinde kaldığı, deney B grubunun ise 14,73 sn ile öğrendiğini hatırlayamadığı tespit edilmiştir. Anne sıçanlarda Barnes maze testi sonuçlarının genel bir özeti Tablo 6.16'da verilmiştir.

**Tablo 6.16.** Anne sıçanlarda Barnes maze testi sonuçları

	<b>Kontrol</b>	<b>Deney A</b>	<b>Deney B</b>
Prob deneme süresi (sn)	7,201	8,198	14,73
Prob hata sayısı	1,4	2,1	3,2
Deneme sayısı	22	24	32
Deneme günü	6	6	8

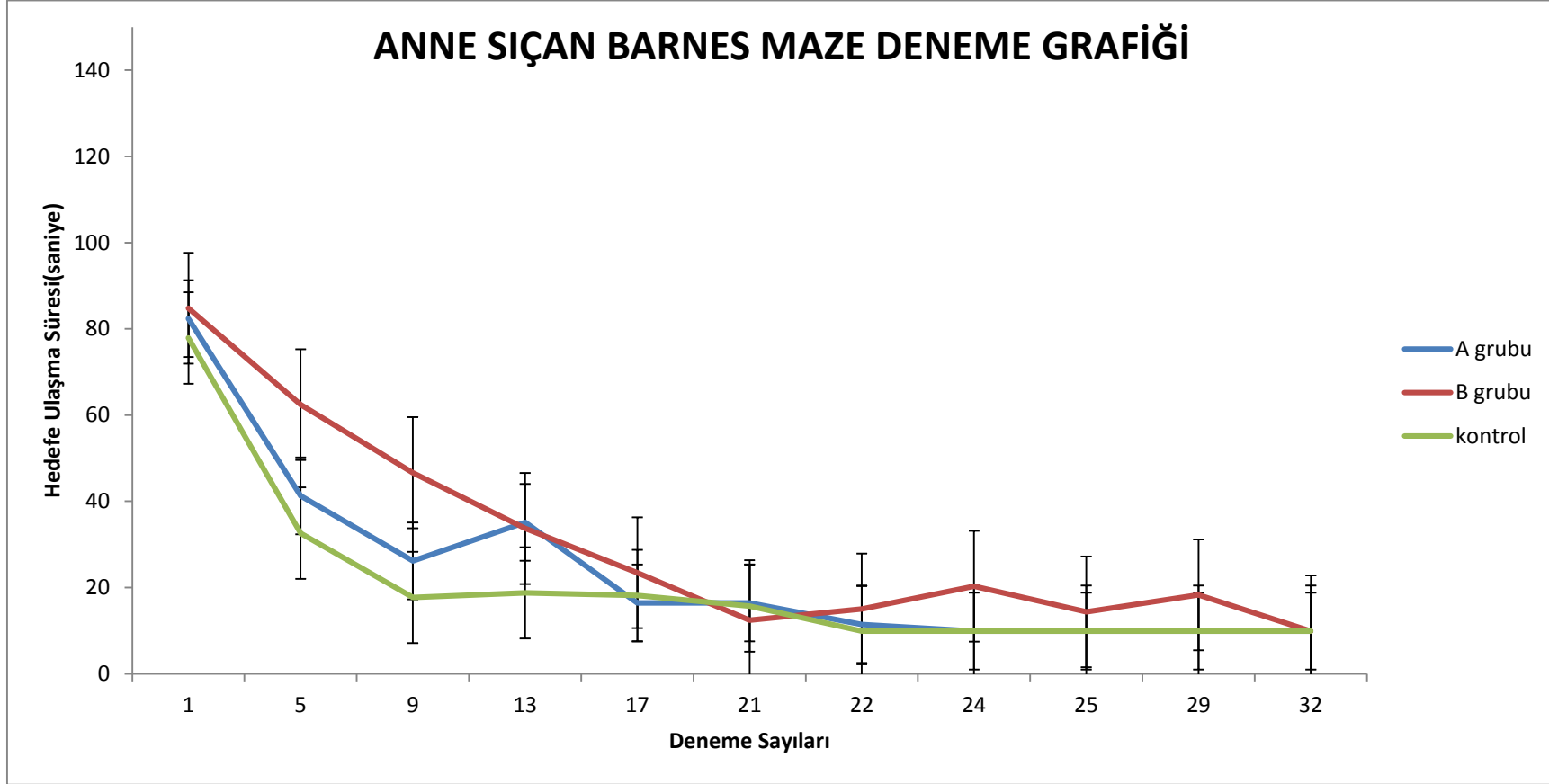
Tablo 6.17.'de yetişkin sıçanlarda yapılan Barnes maze testinin istatistik verileri yer almaktadır. Bu verilere göre deneme 9'da ve deneme 29'da kontrol grubu ile deney B grubu değerleri arasında anlamlı bir fark vardır. Diğer denemelerde anlamlı fark bulunmamaktadır. Prob değerine bakıldığında ise kontrol grubu ile deney B grubu arasında anlamlı derecede fark bulunduğu görülmektedir.

Tablo 6.17. incelendiğinde, kontrol grubunun öğretilen olguyu öğrenmesi için diğer gruplardan daha az sayıda deneme yaptığı ve bu denemelerde genel olarak deney A ve deney B gruplarına göre daha hızlı olduğu ve daha az hata yaptığı görülmektedir. Aynı tabloda her gruba öğrendiği günden 1 hafta sonra yapılan prob değerleri de verilmiştir. Prob kısmında öğretilen olgunun 1 haftada ne kadarlık kısmının hatırlandığı ölçülür. Prob değerlerine bakıldığında ise kontrol grubunun deney B grubuna göre anlamlı derecede daha az sürede hedefi bulduğu, diğer bir deyişle deney B grubunun kontrol grubuna göre çok daha uzun sürede hedefe ulaştığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

**Tablo 6.17.** Anne sıçanların deneme sonuçlarının istatistik değerlendirmeleri

Deneme	Gruplar	P	
1	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,866
		Deney B Grubu	0,795
5	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,644
		Deney B Grubu	0,118
9	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,413
		Deney B Grubu	0,008*
13	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,304
		Deney B Grubu	0,348
17	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,723
		Deney B Grubu	0,289
21	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,864
		Deney B Grubu	0,447
22	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,679
		Deney B Grubu	0,171
24	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,999
		Deney B Grubu	0,067
25	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,998
		Deney B Grubu	0,206
29	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,998
		Deney B Grubu	0,006*
32	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,998
		Deney B Grubu	0,991
PROB	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,723
		Deney B Grubu	0,012*

Aşağıda yer alan Şekil 6.7.'de anne sıçanların Barnes maze testinde başlangıçtan öğrenme noktasına kadar geçen sürede denemeler boyunca hedefe ulaşma süreleri ve hata çizgileri verilmiştir.

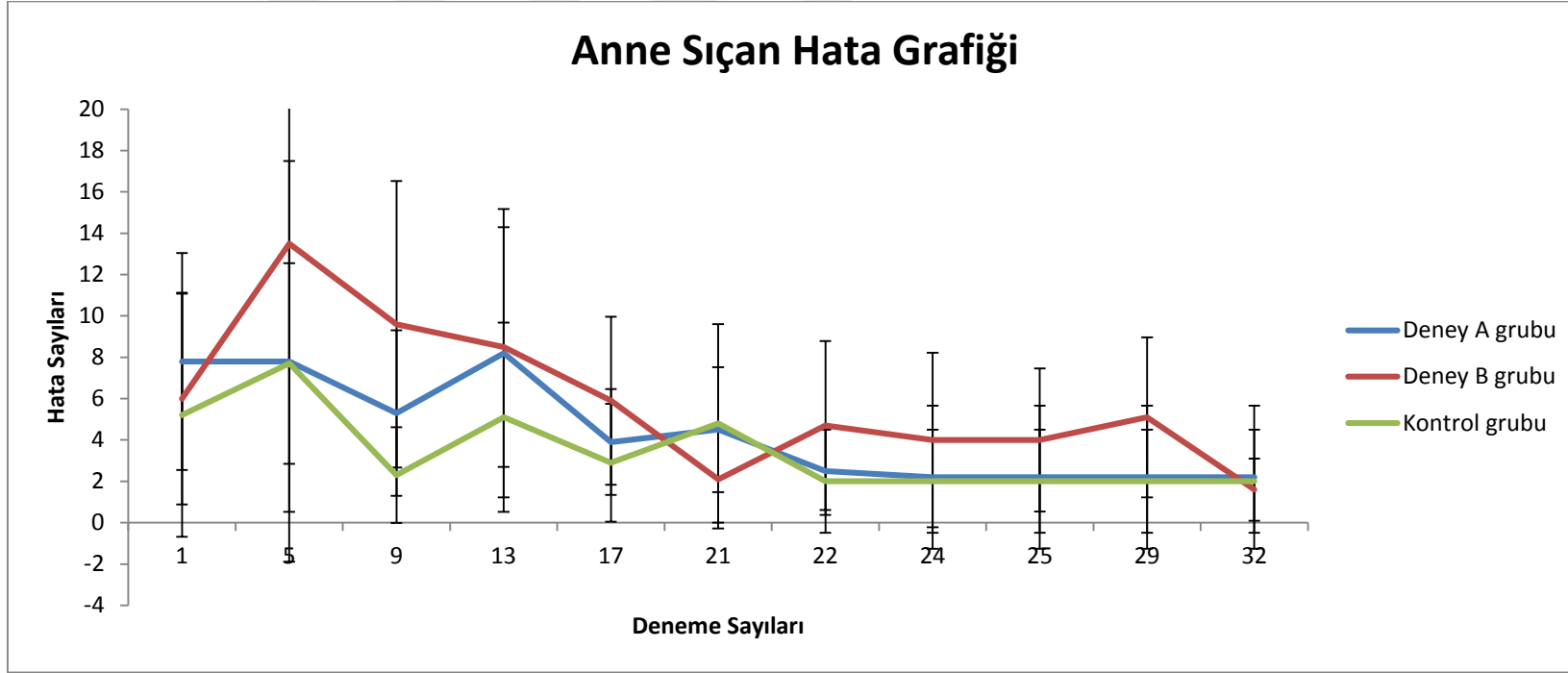


Şekil 6.7. Anne siçanları Barnes maze test grafiği

Şekil 6.7.'ye bakıldığında kontrol grubunun deneme çizgisinin deney A ve deney B çizgilerine göre genel olarak daha aşağıda olduğu görülmektedir. Bu durum deney gruplarının kontrol grubuna göre daha kötü skor yaptığı anlamına gelmektedir.

Şekil 6.8.'e anne sıçanların denemelerde yaptıkları hatalar görülmektedir. Grafiğe göre kontrol grubunun hata çizgisi deney grubu çizgilerinin genel olarak altındadır ve bu durum da deney gruplarının kontrol grubuna göre daha fazla hata yaptığı anlamına gelmektedir.





Şekil 6.8. Anne sıçanların hata grafiği

## 6.6.2. Yavru sıçanlarda bilişsel hafıza testi

Yavru sıçanlarda uygulanan Barnes maze testinin sonuçları Tablo 6.18.'de verilmiştir. Bu tabloda her gün yapılan 4 denemeden birincisi, grupların öğrendiği deneme değeri ve prob değeri sonuçları verilmiştir.

**Tablo 6.18.** Yavru sıçanlarda Barnes maze sonuçları

Denem e	Kontrol Grubu		Deney A Grubu		Deney B Grubu	
	Deneme Süresi (Sn)	Hata Sayısı	Deneme Süresi (Sn)	Hata Sayısı	Deneme Süresi (Sn)	Hata Sayısı
1	128,82±41,2 9	11,33±2,9 4	136,40±62,9 0	11,29±8,7 1	139,24±62,3 1	9,57±4,96
5	12,80±8,72	2,67±3,44	36,96±23,50	4,43±1,90	45,73±53,24	6,57±5,29
9	30,57±26,49	8,00±6,16	43,55±41,96	9,29±7,59	26,03±13,88	5,29±2,06
13	11,24±11,31	2,67±4,68	27,32±15,27	4,57±4,04	38,41±37,20	9,00±10,2 1
15	7,78±4,22	1,50±1,76	18,51±13,65	3,57±3,41	24,00±17,18	5,29±3,09
17	7,78±4,22	1,50±1,76	22,66±18,75	4,86±5,15	49,14±62,67	7,29±5,99
21	7,78±4,22	1,50±1,76	12,54±7,36	2,71±1,98	20,53±22,55	4,71±7,97
25	7,78±4,22	1,50±1,76	10,71±8,22	2,14±2,19	21,70±13,97	4,86±2,79
27	7,78±4,22	1,50±1,76	9,42±6,65	2,43±2,30	21,04±23,42	6,29±9,59
29	7,78±4,22	1,50±1,76	9,42±6,65	2,43±2,30	24,72±24,61	5,00±4,47
33	7,78±4,22	1,50±1,76	9,42±6,65	2,43±2,30	16,89±12,81	4,43±5,50
34	7,78±4,22	1,50±1,76	9,42±6,65	2,43±2,30	6,87±2,96	1,29±0,95
<b>Prob</b>	11,78±15,36	3,00±4,00	16,67±11,60	6,71±4,35	11,06±5,48	3,71±2,93

Tablo 6.18'da yavru sıçanlarda kontrol grubunun öğrenme denemeleri içerisinde genel olarak daha kısa sürede hedefe ulaştığını ve daha az sayıda hatalar yaptığı görülmektedir.

**Tablo 6.19.** Yavru sıçanların Barnes maze genel sonuçları

	Kontrol	Deney A	Deney B
Prob deneme süresi (sn)	11,78	16,67	11,06
Prob hata sayısı	3	6,71	3,71
Deneme sayısı	15	27	34
Deneme günü	4	7	9

Tablo 6.19'a bakıldığında kontrol grubunun 15. denemede grup ortalamasının 10 saniyenin altına indiği yani grubun hedef noktayı öğrendiği, deney A grubunun 27. denemede, deney B grubunun ise 34. denemede öğrendiği görülmektedir. Tüm grupların öğrendikten 1 hafta sonraki prob değerlerine bakıldığında kontrol grubunun 11,78 sn olduğu, deney A grubunun 16,67 sn olduğu, deney B grubunun ise 11,06 sn olduğu belirlenmiştir.

Aşağıda yer alan Tablo 6.20.'ye bakıldığında ise yavru sıçanlarda yapılan Barnes maze testinin istatistik verileri yer almaktadır. Bu verilere göre deneme 15'te ve deneme 25'te kontrol grubu ile deney B grubu değerleri arasında anlamlı bir fark vardır. Diğer denemelerde anlamlı fark bulunmamaktadır. Probe değerine bakıldığında ise anlamlı fark görülmemektedir.

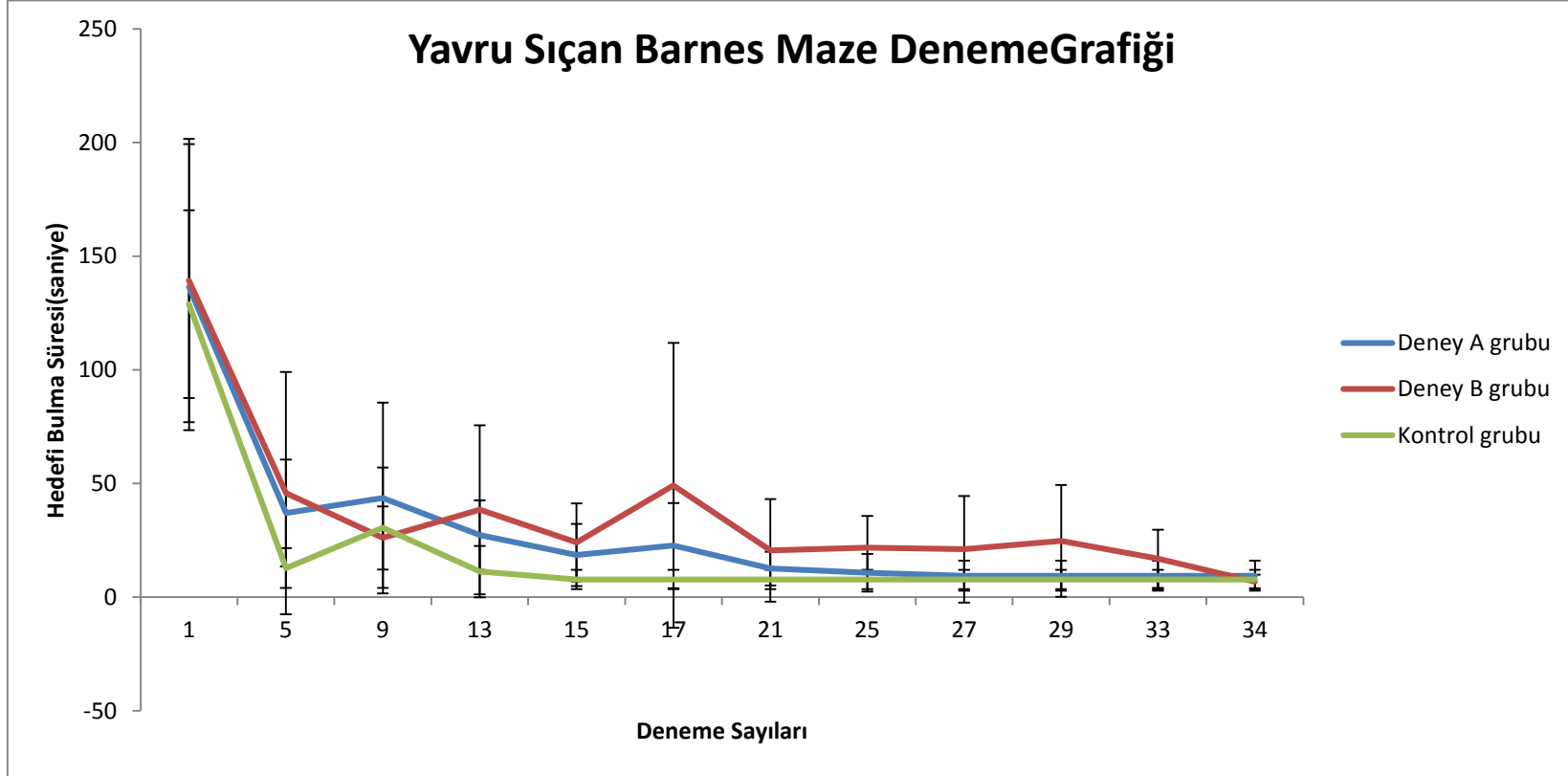
Tablo 6.19.'a bakıldığında, kontrol grubunun öğretilen olguyu öğrenmesi için diğer gruplardan daha az sayıda deneme yaptığı ve bu denemelerde genel olarak deney A ve deney B gruplarına göre daha hızlı olduğu ve daha az hata yaptığı görülmektedir. Yine tabloya bakıldığında her gruba öğrendiği günden 1 hafta sonra yapılan probe değerleri de verilmiştir. Probe kısmında öğretilen olgunun 1 haftada ne kadarlık kısmının hatırlandığı ölçülür. Probe değerlerine bakıldığında deney ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Aşağıda yer alan Şekil 6.8.'de, yavru sıçanların Barnes maze testinde başlangıçtan öğrenme noktasına kadar geçen sürede denemeler boyunca hedefe ulaşma süreleri ve hata çizgileri verilmiştir.

**Tablo 6.20.** Yavru Barnes maze istatistik verileri

<b>Deneme</b>	<b>Gruplar</b>		<b>P</b>
<b>1</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,927
		Deney B Grubu	0,747
<b>5</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,644
		Deney B Grubu	0,108
<b>9</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,289
		Deney B Grubu	0,788
<b>13</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,412
		Deney B Grubu	0,064
<b>15</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,449
		<b>Deney B Grubu</b>	<b>0,042*</b>
<b>17</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,220
		Deney B Grubu	0,073
<b>21</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,310
		Deney B Grubu	0,127
<b>25</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,053
		<b>Deney B Grubu</b>	<b>0,022*</b>
<b>27</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,156
		Deney B Grubu	0,122
<b>29</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,079
		Deney B Grubu	0,063
<b>33</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,134
		Deney B Grubu	0,083
<b>34</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,342
		Deney B Grubu	0,741
<b>Prob</b>	Kontrol Grubu	Deney A Grubu	0,911
		Deney B Grubu	0,446



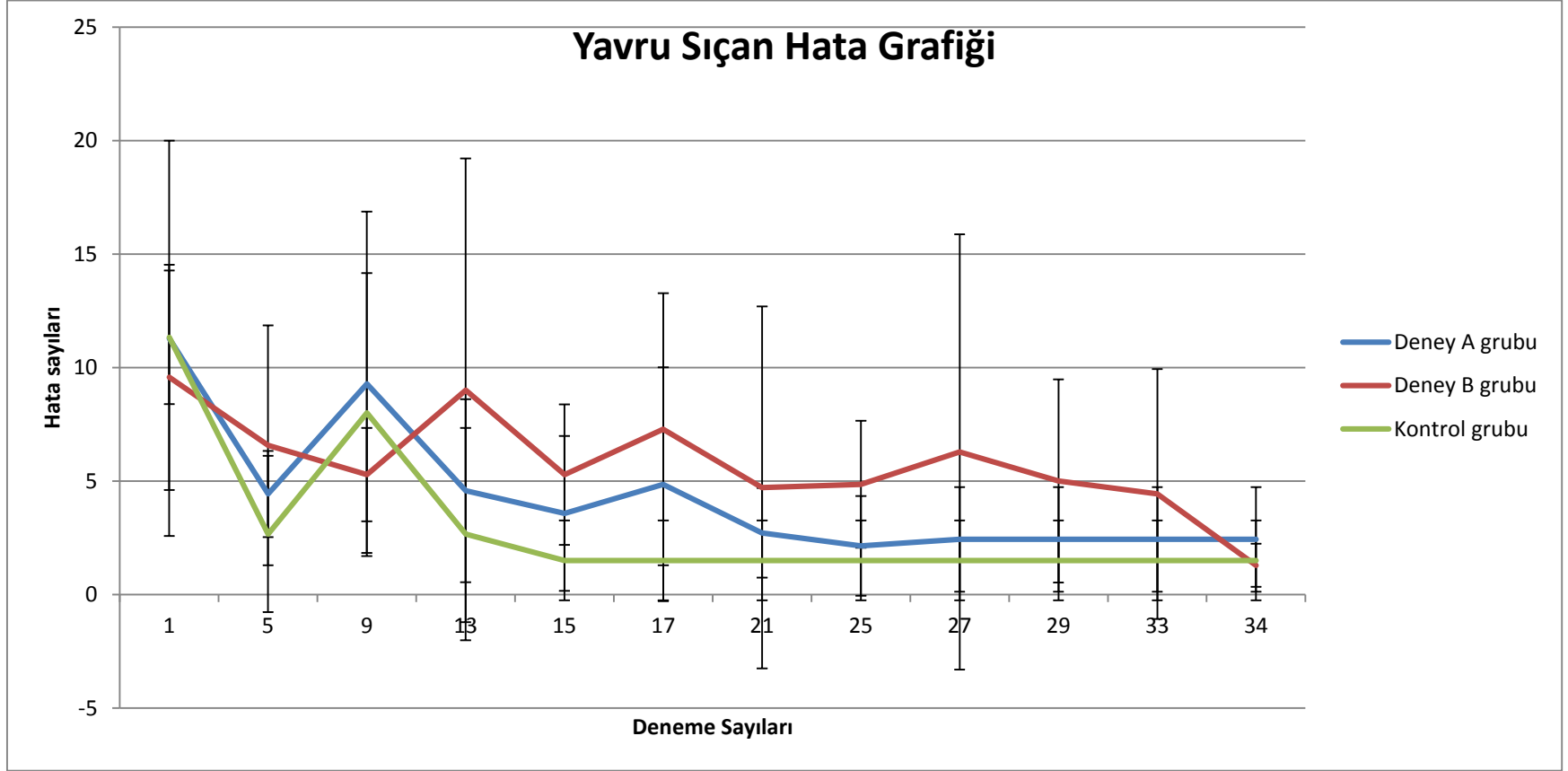


Şekil 6.8. Yavru sıçanların Barnes maze deneme grafiği

Şekil 6.8.'e bakıldığında kontrol grubunun deneme çizgisinin deney A ve deney B çizgilerine göre genel olarak daha aşağıda olduğu ve bu durum da deney gruplarının kontrol grubuna göre daha kötü skor yaptığı anlamına gelmektedir.

Aşağıda yer alan Şekil 6.9.'a bakıldığında yavru sıçanların denemelerde yaptıkları hatalar görülmektedir. Grafiğe göre kontrol grubunun hata çizgisi deney grubu çizgilerinin genel olarak altındadır ve bu durum da deney gruplarının kontrol grubuna göre daha fazla hata yaptığı anlamına gelmektedir.





Şekil 6.9. Yavru siçanların hata grafiği

## 7. TARTIŞMA

Yapılan çalışmada MSG verilen deney gruplarında kontrol grubuna göre kilo alımında artış meydana gelmiş, su ve yem tüketimlerinde artış gözlenmiştir. Yetişkin sıçanlarda meydana gelen ağırlık artışı istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde 24. ve 28. günlerde kontrol ve deney grubu arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür.

Monosodyum glutamat verilen sıçan ve fare gruplarının kilo alımlarındaki belirgin artışı gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Verilen MSG, aşırı şişmanlığa neden olabilen enerji alımında bir artış meydana getirebilmekte sıçanların metabolizmalarındaki karbonhidrat, yağ ve protein seviyelerini değiştirebilmektedir Mozes et al (26), Bergen et al (27), Diniz et al (28).

MSG verilen anne sıçanlarda ve yavrularında öğrenme ve hatırlamanın ölçülmesi Barnes maze testi uygulanarak yapılmıştır. Yetişkin barnezi sonucunda MSG verilen hayvanların kontrol grubuna göre hedef nokta olgusunu öğrenme yetilerinin daha zayıf kaldığı, yani hedef noktanın güvenli olduğunu öğrenmeleri için geçen deneme sayılarının daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte MSG verilen hayvanlarda hata sayısının kontrol grubu hayvanlarına göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak MSG'nin öğrenmeyi olumsuz etkilediği söylenebilmektedir. Prob kısmına gelindiğinde ise yani öğrendikten 1 hafta sonra yapılan hatırlama testinde kontrol grubunun öğrendiğini unutmadığı ve hatırlayabildiği belirlenmiştir. Sonuçlar deney A grubu için de benzer bulunmakla birlikte hedefi bulma süresi bakımından kontrol grubunun gerisinde kaldıkları görülmüştür. Deney B grubu prob denemesinde 10 saniyenin üzerine çıktığından öğrendiğini unuttuğu sonucuna varılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı derecede fark vardır. Fakat aynı etki deney A grubunda görülmedi. Bu nedenle MSG'nin öğrenmeyi etkilediği konusunda daha güçlü veriler elde ederken, hafızayı olumsuz etkilediği yönünde elde edilen verilerin zayıf kaldığı söylenebilir.

Yavru sıçanlara yapılan Barnes maze testinde ise deney B grubunun yavrularının hedef noktayı öğrenme kısmında en kötü skorları yaptığı, ikinci sırada deney A grubu geldiği ve en iyi skoru da kontrol grubunun yavrularının yaptığı belirlenmiştir. Prob

denemelerinde ise deney A, deney B ve kontrol grubu arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Buradan çıkarılan sonuca göre, çiftleşme öncesi üç hafta ile gebelik ve laktasyon süreleri boyunca vücut ağırlığı başına gün aşırı 4 mg MSG verilen annelerin yavruları öğrenme zorluğu çekmektedir. Çiftleşme dönemine kadar MSG verilip, ardından MSG verilmeyen annelerin yavruları ise deney B grubuna oranla daha iyi skor yapmışlardır. Yani MSG nin etkisi alındığı süre içerisinde daha etkin olmuştur. Fakat en iyi skoru kontrol grubu yapmıştır. MSG alınmadığı durumda öğrenme çok daha etkin gerçekleşmiştir. Çalışma kapsamında herhangi bir şekilde hafıza ve unutma konusu ile ilgili yorumda bulunmak için elde yeterli verinin bulunmadığı düşünülmekte, sadece öğrenme gücü hakkında yorumda bulunulabilmektedir.

Çalışmamızdan çıkardığımız sonucu destekleyen bilimsel çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada gebeliğin on yedinci ve yirmi birinci günleri arasında annelerine ağız yoluyla MSG (2,5 mg/g ya da 4,0 mg/g vücut ağırlığı) verilen yavru farelerin, periventriküler organlarında ya da hipotalamus içerisinde nöronal hasar gözlemlenmemesine rağmen altmışıncı günde Y-labirent deney düzeneğinde ayırt etme yetilerinin belirgin şekilde azaldığı belirtilmiştir Yu et al (73).

Literatürde MSG'nin hipotalamik arkuat çekirdeklerini olumsuz etkilediği ifade edilmektedir. MSG, yeni doğan sıçanlarda hipotalamik arkuat çekirdekler içerisinde yüksek oranda nöronal doku ölümlerine neden olan bir madde olarak kullanılmaktadır Pelaez et al (56). Doğumdan sonraki 1., 3., 5. ve 7. günlerde MSG (4 mg/g) verilmesi prefrontal beyin korteksi değişikliklerine ve gözlemlenen sıçanlara nazaran doğum sonrası 8-14 günden itibaren kortikal hücre sayısında azalmalara neden olmaktadır Gonzalez-Burgos et al (58), Rivera-Cervantes et al (59). Periton boşluğuna uygulama (4 mg/g) ile yapılan kontroller karşılaştırıldığında; MSG verilen yeni doğan sıçanlarda, hipofiz bezinin adenomundaki adrenokortikotropik hormon yoğunluğu ve artmış pro-opiomelanokortin mRNA seviyeleri bulunmuştur Skultetyova et al (74). Ayrıca yapılan çalışmalar; MSG verilen yeni doğanların, destek hücreleri ve görme sinirlerinin azalması ile nöronal hücre ölümleri sergilediklerini göstermiştir Reif-Lehrer et al (62), Regan et al. (63), Hyndman and Adler (64).

Ayrıca, yeni doğan sıçanlara ağız yoluyla verilen MSG'nin nörotoksik dozları (10 gün için 2 mg/g), erişkinlik döneminde hafif davranışsal bozukluklara sebebiyet vermekte

ve yeni doğan dönemindeki MSG alımı ile ilişkili olan doğum sonrası doksanıncı günde öğrenim performansında belirgin azalmaya neden olmaktadır Ali et al (75). Yapılan bir çalışmada MSG'nin uzun süre kullanımında erkek ve dişi sıçanlarda öğrenme, bellek, kan parametreleri ve yağ dokusu üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda MSG'nin belleğe olumsuz etkide bulunduğu gözlenmiştir. MSG tüketen sıçanlarda intrakardiyak kanda glikoz, trigliserit ve kolesterol seviyeleri yükselmiş karaciğer ağırlıkları azalmıştır ( $p<0,05$ ). MSG uygulamasının sıçanlarda davranış, öğrenme, bellek, kan parametreleri ve yağ dokusu üzerine olan olumsuz etkilerinin cinsiyetten bağımsız geliştiği ifade edilmiştir Yazgan (78). Söz konusu çalışmalar, hem yetişkin hem de yeni doğan metabolizmasında büyük etkisi olan dişi kemirgenlerin yavrularında MSG alımının etkili olduğunu belirtmiştir Onyema et al (76) , Roman- Ramos et al (77), Afifi and Abbas (30), Collison et al (55).

MSG'nin kan lipit değerleri üzerine etkisini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Böyle bir çalışmada ilk iki kan analizi sonucunda MSG verilen deney grubunda kan trigliserit değerinin anlamlı şekilde yükseldiği ancak MSG verilmeyen kontrol grubunda böyle bir değişimin belirlenmediği bildirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda, gebelik öncesi ve laktasyon sonrası kan analizi sonucundaki değerlere bakıldığında bu dönemlerde MSG verilen deney B grubunda trigliserit değerinde artış meydana geldiği, total kolesterol değerinde artışın anlamlı olduğu, MSG verilmeyen kontrol grubu ve MSG verilmesi kesilen deney A grubunda hiçbir anlamlı veri görülmediği tespit edilmiştir.

Bu verileri kısmen destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Yüksek kalorili besin tüketen sıçanların metabolizmalarındaki değerlere göre MSG ile beslenen sıçanların metabolizmasında daha düşük günlük enerji alımı ve vücut ağırlığına karşın karın bölgesinde daha yüksek yağ bulunması ve vücut ağırlığının yağ içermesi ilginç bir bulgudur Afifi and Abbas (30). Yağ miktarı/vücut ağırlığı oranı ile ilgili benzer sonuçlar, yaşamının ilk 10 günü içerisinde 4 g/kg MSG enjekte edilen 30 günlük sıçanlarda gözlemlenmiştir. Kontrol edilen sıçanlara oranla MSG verildikten sonraki düşük vücut ağırlığı ile durdurulan büyüme ve obezite sonuçlarına rağmen daha yüksek derecede adiposit lipit içeriği, hücre çapı, yüzey alanı ve hacmi bulunmuştur Dolnikoff et al (31).

Çalışmamızda, MSG'nin hayvanlarda üreme durumuna etkisi de araştırılmıştır. Deneyin başından gebelik öncesine kadar ve gebelik sürecinde MSG verilen deney B grubu, içerisinde en az gebe barındıran ve en az sayıda yavru dünyaya getiren, bununla birlikte doğurganlık oranı da en az bulunan gruptur. MSG ve üreme sistemine etkisini inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur.

Erkek Swiss albino farelerde, perinatal dönem süresince; doğumdan sonraki 2., 4., 6., 8. ve 10. günlerde, 2 mg/g dozunda mono sodyum glutamatın deri altına uygulanması, yaşamının yetmiş beşinci gününde birincil spermatositin pakiten basamak sayısında artışa yol açmaktadır Das and Ghosh (42). Aynı zamanda, yeni doğan sıçanlara çift dozajda MSG uygulanması; hipofiz bezlerinde ve testislerde ağırlığın azalması ve cinsel açıdan olgunluğa erişen 4 aylık sıçanlarda testosteron seviyelerinin düşmesi ile sonuçlanmaktadır Miskowiak and Partyka (60).

Sonuç olarak, çalışmamızda günlük beslenmelerine MSG ileve edilen sıçanların ağırlıkları, yem ve su tüketimlerinin arttığı, yetişkin sıçanların öğrenme ve hatırlama yeteneklerinin azaldığı görülmüştür. Üç deneme grubunda yer alan sıçanların yavrularında ise ağırlıkları, yem ve su tüketimleri açısından anlamlı bir farklılık görülmezken, gebelik öncesinde 28 gün süreyle MSG verildikten sonra iki gruba ayrılarak gebelik ve laktasyon döneminde MSG verilmesine devam edilen sıçanların yavrularında öğrenme zorluğu belirlenmiştir.

## 8. SONUÇ

MSG verilen deney gruplarında yem ve su tüketiminin arttığı görülmüştür. Vücut ağırlık değişimleri 24. ve 28. gün verileri arasındaki anlamlı ilişki de bu durumu desteklemektedir. Kan lipit değerinde MSG'nin başlangıç ve gebelik öncesi ölçümleri arasında trigliserit değerini anlamlı derecede artırdığı görülürken, kontrol grubunda görülmemiştir. MSG'nin gebelik öncesi ve laktasyon sonrası ölçümleri arasında deney B grubunda total kolesterol değerinde anlamlı bir artış sağladığı görülürken deney A ve kontrol grubunda herhangi bir anlamlılık görülmemiştir. Çalışmada, MSG'nin hayvanlarda üreme durumuna etkisi de araştırılmıştır. Deneyin başından sonuna kadar MSG verilen deney B grubu, içerisinde en az gebe barındıran ve en az sayıda yavru dünyaya getiren, bununla birlikte doğurganlık oranı da en az bulunan gruptur.

MSG'nin bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonlarına etkisi de incelenmiştir. Bu bağlamda Barnes maze testi uygulanmıştır. Testin sonucuna göre MSG'nin öğrenmede bir bozukluk oluşturduğu kanısına varılmıştır. Çünkü öğrenmede bozukluk durumu hem doğrudan MSG verilen hayvanlarda, hem de o hayvanların yavrularında görülmüştür. Fakat yavrularda hafıza ve hatırlama konusu üzerine MSG'nin herhangi bir olumsuz etkisi tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak MSG'nin, sıçanlarda yem ve su tüketimlerinin artışı ile birlikte ağırlık artışından, kan lipit değerlerinin yükselmesinden, bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilenmesinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür.



## 9. KAYNAKLAR

1. Sisk D.R., Kuwabara T. Histologic changes in the inner retina of albino rats following intravitreal injection of monosodium L-glutamate. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 223(5):250-8, 1985.
2. Chiaki S. " History of glutamate production ". *Am J Clin Nutr.* 90 (3): 728S–732S.27462F, September 2009.
3. Reif-Lehrer, L, Bergenthal, J, Hanninen, L. Effects of monosodium glutamate on chick embryo retina in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 14(2), 114-124, 1975.
4. Regan, J.W, Roeske, W.R, Ruth, W.H., Deshmukh, P. and Yamamura, H.I. "Reductions in retinal gamma-aminobutyric acid (GABA) Content and in [3H]flunitrazepam binding after postnatal monosodium glutamate injections in rats," *J Pharmacol Exp Ther.:* 218(3);791-796, 1981.
5. Sand, J. "A short history of MSG good science, bad science, and taste cultures". *Gastronomica: The Journal of Food and Culture.:* 5(4); 38-49, 2005.
6. Walker R, Lupien JR. " The safety evaluation of monosodium glutamate". *J Nutr.* 130(4), 1049S-1052S, April 2000.
7. Freeman, M. "Reconsidering the effects of monosodium glutamate: a literature review" *J Am Acad Nurse Pract.:* 18 (10); 482–486, 2006.
8. Nijjima A, Togyama T, Adachi A. Cephalic-phase insulin release induced by taste stimulus of monosodium glutamate (umami taste). *Experientia.:* 15;36(2);232-4, 1980.
9. Rogers, P.J., Blundell, J.E. "Umami and appetite: effects of monosodium glutamate on hunger and food intake in human subjects". *Physiol Behav.:* 48(6);801-804, 1990.
10. Hu L., Fernstrom JD., Goldsmith PC. Exogenous glutamate enhances glutamate receptors subunit expression during selective neuronal in the ventral arcuate nucleus of postnatal mice. *Neuroendocrinology.:* 68(2);77-88, 1998.
11. Yoshida T. "Industrial manufacture of optically active glutamic acid through total synthesis". *Chem Ing Tech* 42: 641?644, 1970.
12. Kinoshita S, Udaka S, Shimamoto M. "Studies on amino acid fermentation. Part I. Production of L-glutamic acid by various microorganisms". *J Gen Appl Microbiol* 3: 193205, 1957.
13. Win. C, Principles of Biochemistry. Boston, MA: Brown Pub Co., 1995.
14. Yamaguchi, S., Ninomiya, K. What is umami? *Food Reviews International, Special Issue: Umami*, 14(2-3), 123-138, 1998
15. IFIC, Review of monosodium glutamate, examining the myths: 1994.
16. Walker R, Lupien J. The safety evaluation of monosodium glutamate. *J Nutr.:* 130;1049S–52S, 2000.

17. Yamaguchi S, Takahashi C. " Interactions of monosodium glutamate and sodium chloride on saltiness and palatability of a clear soup ". *J Food Sci.*: 49 (1); 82–85.1984.tb13675, 1984.
18. Taylor-Burds CC, Westburg AM, Wifall TC, Delay ER. Behavioral comparisons of the tastes of L-alanine and monosodium glutamate in rats. *Chem Senses.*: 29(9);807-14, 2004.
19. Diniz YS, Faine LA, Galhardi CM, Rodrigues HG, Ebaid GX, Burneiko RC, Cicogna AC, Novelli EL. Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: metabolic syndrome and oxidative stress in rats. *Nutrition.*: 21(6);749-55, 2005.
20. Eweka O. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the kidney of adult Wistar rats. *Internet J Health* 6:2, 2007.
21. Samuels S. The toxicity/safety of MSG: a study in suppression of information. *Account Res* 6(4):259–310, 1999.
22. Hermanussen M, Garcia AP, Sunder M, Voigt M, Salazar V, Tresguerres JA. Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite. *Eur J Clin Nutr.* 60(1);25-31, 2006.
23. Fernandez-Tresguerres Hernandez JA. Effect of monosodium glutamate given orally on appetite control (a new theory for the obesity epidemic). *An R Acad Nac Med (Madr).* 122(2):341-55, 2005.
24. Von Diemen, V., Trindade, E. N., & Trindade, M. R. M. "Effect of the oral administration of monosodium glutamate during pregnancy and breast-feeding in the offspring of pregnant Wistar rats." *Acta Cirurgica Brasileira* 25.1: 37-42, 2010.
25. Fernstrom JD. Pituitary hormone secretion in normal male humans: acute responses to a large, oral dose of monosodium glutamate. *J Nutr.* 130(4S Suppl):1053S-7S, 2000.
26. Mozes, S., Sefcikova, Z., Lenharde, L. and Raeek, L. "Obesity and Changes of Alkaline Phosphatase Activity in the Small Intestine of 40-80-Day Old Subjects to Early Postnatal Overfeeding of Monosodium Glutamate," *Physiological Research*, Vol. 53, pp. 177-186, 2004.
27. Bergen, H. T., Mizuno, T. M. and Taylor, J. Hyperphagia and Weight Gain after Gold-Thioglucose and Monosodium Glutamate: Relation to Hypothalamic Neuropeptide, *Endocrinology*, 139(11): 4483- 4488, 1998.
28. Diniz, Y. S., Fernando, A. A., Campos, K. E., Mani, F., Ribas, B. D. and Novelli, E. L. "Toxicity of Hyper Caloric Diet and Monosodium Glutamate: Oxidative Stress and Metabolic Shifting in Hepatic Tissue, *Food and Chemical Toxicology*, 42(2):313-319, 2004.
29. Bojanić V, Bojanic Z, Najman S, Savić T, Jakovljević V, Najman S, Jancić S . Diltiazem prevention of toxic effects of monosodium glutamate on ovaries in rats. *Gen Physiol Biophys.* 28 Spec No:149-54, 2009.

30. Afifi, M. M. & Abbas, A. M. "Monosodium Glutamate versus Diet Induced Obesity in Pregnant Rats and Their Offspring," *Acta Physiologica Hungarica*, 98(2), 177-88, 2011.
31. Dolnikoff, M., Martin-Hidalgo, A., Machado, U. F., Lima, F. B. & Herrera, E. "Decreased Lipolysis and Enhanced Glycerol and Glucose Utilization by Adipose Tissue Prior to Development of Obesity in Monosodium Glutamate (MSG) Treated-Rats," *Int J Obes (Lond)*.: 25(3), 426-33, 2001.
32. Egbuonu A, Obidoa O, Ezeokonkwo C, Ezeanyika L, Ejikeme P. Hepatotoxic effects of low dose oral administration of monosodium glutamate in male albino rats. *Afr J Biotechnol* 8:3031–5, 2009.
33. Biodun D, Biodun A. Spice or poison? Is monosodium glutamate safe for human consumption. *Natl Concord*. 4:5, 1993.
34. Olney, J.W, and Ho, O.L. "Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate, or cysteine". *Nature* 227:609-611, 1970.
35. Olney, J.W, "Glutamate-induced neuronal necrosis in the infant mouse hypothalamus". *J Neuropathol Exp Neurol* 30:75-90, 1971.
36. Burde, R.M, Schainker, B., and Kayes J. "Acute effect of oral and subcutaneous administration of monosodium glutamate on the arcuate nucleus of the hypothalamus in mice and rats". *Nature* 233:58-60, 1971.
37. Burde, R. M, Schainker, B., Kayes, J. "Monosodium glutamate: necrosis of hypothalamic neurons in infant rats and mice following either oral or subcutaneous administration". *J Neuropathol Exp Neurol* 31:181, 1972.
38. Takasaki, Y. "Protective effect of mono- and disaccharides on glutamate-induced brain damage in mice". *Toxicol Lett* 4:205-210, 1979.
39. Toth, L, Karscu, S., Feled,i J., and Kreutzberg, G.W. "Neurotoxicity of monosodium Lglutamate in pregnant and fetal rats". *Acta Neuropathol* 75(1):16-22, 1987.
40. Onakewhor J, Oforofuo I, Singh S. Chronic administration of monosodium glutamate induces oligozoospermia and glycogen accumulation in Wistar rat testes. *Afr J Reprod Health*; 2(2):190–7, 1998.
41. Oforofuo O, Onakewhor J, Idaewor P. The effect of chronic administration of MSG on the histology of the adult Wistar rat testes. *Biosci Res Commun* 1997;9:2.
42. Das R, Ghosh S. Long-term effects of monosodium glutamate on spermatogenesis following neonatal exposure in albino mice – a histological study. *Nepal Med Coll J* ; 12:149–53, 2010.
43. Igwebuike U, Ochiogu I, Ihedinihu B, Ikokide J, Idika I. The effects of oral administration of monosodium glutamate (MSG) on the testicular morphology and cauda epididymal sperm reserves of young and adult male rats. *Vet Arch* ;81:525–34, 2011.

44. Nayanatara A, Vinodini N, Damadar G, Ahemed B, Ramaswamy C, Shabarinath M. et al. Role of ascorbic acid in monosodium glutamate mediated effect on testicular weight sperm morphology and sperm count in rat testis. *J Chin Clin Med* ;3:1–5, 2008.
45. Narayanan S.N., Kumar R.S., Paval J., and Nayak S. “Effects of ascorbic acid on the monosodium glutamate-induced neurobehavioral changes in periadolescent rats”. *Bratisl Lek Listy* 111(5):247-252, 2010.
46. Farombi, E.O., and Onyema, O.O. “Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin”. *Hum Exp Toxicol* 25(5):251-259, 2006.
47. Bhattacharya, T., Bhakta, A. and Ghosh, S.K.: Long term effect of monosodium glutamate in liver of albino mice after neonatal exposure, *Nepal Med Coll J.* 13(1); 11-16, 2011.
48. FAO, W. H. O. Requirements of Vitamin A, Iron, Folate, and Vitamin B12: Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO Food and Nutrition Series, 23, 1988.
49. Tung, T.C. and Tung, T.S. 1980. “Serum free amino acid levels after oral glutamate intake in infant and adult humans”. *Nutr Rep Int* 22:431-443.
50. Newman, A. J., Heywood, R., Palmer, A. K., Barry, D. H., Edwards, F. P., & Worden, A. N. The administration of monosodium L-glutamate to neonatal and pregnant rhesus monkeys. *Toxicology*, 1(3), 197-204, 1973.
51. Freeman, M. Reconsidering the effects of monosodium glutamate: A literature review. *J Am Assoc Nurse Pract* 18 (10); 482–486, 2006.
52. Olney, J.W. and Sharpe, L.G. “Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate”. *Science (Washington, DC)* 166:386-388, 1969.
53. Olney, J.W, Sharpe, L.G., and Feigin, R.D. “Glutamate-induced brain damage in infant primates”. *J Neuropathol Exp Neurol* 31:464-488, 1972.
54. Mattson, M.P. “Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease.” *Ann N Y Acad Sci* 1144:97-112, 2008.
55. Collison, K. S, Makhoul, N.J., Zaidi, M.Z., Al-Rabiah, R., Inglis, A., Andres, B.L. et al “Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis,” *Nutr Metab (Lond)* 9(1), 58, 2012.
56. Pelaez, B, Blazquez, J.L., Pastor, F E., Sanchez, A. and Amat, P. “Lectin histochemistry and ultrastructure of microglial response to monosodium glutamate-mediated neurotoxicity in the arcuate nucleus,” *Histol Histopathol* 14(1):165-174, 1999.
57. Gerber, U, Gee, C.E., and Benquet, P. “Metabotropic glutamate receptors: intracellular signaling pathways”. *Curr Opin Pharmacol* 7:56-61, 2007.

58. Gonzalez-Burgos, I, Perez-Vega, M. I. and Beas-Zarate, C. "Neonatal exposure to monosodium glutamate induces cell death and dendritic hypotrophy in rat prefrontocortical pyramidal neurons," *Neurosci Lett* 297(2):69-72, 2001.
59. Rivera-Cervantes, M.C, Torres, J.S., Feria-Velasco, A., Armendariz-Borunda, J. and Beas-Zarate, C. "NMDA and AMPA receptor expression and cortical neuronal death are associated with p38 in glutamate-induced excitotoxicity in vivo," *J Neurosci Res* 76(5):678-687, 2004.
60. Miskowiak, B. and Partyka, M. "Neonatal treatment with monosodium glutamate (MSG): Structure of the TSH Immunoreactive pituitary cells". *Histol Histopathol* 15(2):415-419, 2000.
61. Blanks, J. C, Reif-Lehrer, L. and Casper, D. "Effects of monosodium glutamate on the isolated retina of the chick embryo as a function of age: A morphological study," *Experimental Eye Research* 32(1):105-124, 1981.
62. Reif-Lehrer, L, Bergenthal, J. and Hanninen, L. "Effects of monosodium glutamate on chick embryo retina in culture," *Invest Ophthalmol* 14(2):114-124, 1975.
63. Regan, J.W, Roeske, W.R, Ruth, W.H, Deshmukh, P. and Yamamura, H.I. "Reductions in retinal gamma-aminobutyric acid (GABA) Content and in [3H]flunitrazepam binding after postnatal monosodium glutamate injections in rats," *J Pharmacol Exp Ther* 218(3):791-796, 1981.
64. Hyndman, A.G, and Adler, R. "Analysis of glutamate uptake and monosodium glutamate toxicity in neural retina monolayer cultures," *Brain Res* 254(2):303-314, 1981.
65. Arauz-Contreras, J, and Feria-Valesco, A. "Monosodium L-glutamate induced convulsions-1. Differences in seizure pattern and duration of effect as a function of age in rats". *Gen Pharmacol* 15(5):391-395, 1984.
66. Szabadfi, K, Atlasz, T, Horvath, G., Kiss, P, Hamza, L., Farkas, J. et al. Early postnatal enriched environment decreases retinal degeneration induced by monosodium glutamate treatment in rats. *Brain Res* 1259:107-112, 2009.
67. Singh, K, and Ahluwalia, P. Studies on the effect of monosodium glutamate [MSG] administration on some antioxidant enzymes in the arterial tissue of adult male mice. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 49(2), 145-148, 2003.
68. <http://www.lafayetteneuroscience.com/printview.asp?id=2014>
69. Harrison, F. E, Reiserer, R. S, Tomarken, A. J, McDonald, M. P. Spatial and nonspatial escape strategies in the Barnes maze. *Learning and memory*, 13(6), 809-819, 2006.
70. [www.TSE-Systems.com](http://www.TSE-Systems.com)
71. Rosenfeld CS, Ferguson SA. Barnes Maze Testing Strategies with Small and Large Rodent Models. *J Vis Exp.*;(84):51194, 2014.

72. Colucci P.E, and Grovum, W.L. "Factors affecting the voluntary intake of food by sheep. The effect of monosodium glutamate on the palatability of straw diets by sham-fed and normal animals". *Br J Nutr* 69(1):37-47, 1993.
73. Yu, T, Zhao, Y, Shi, W, Ma, R, Yu, L. "Effects of Maternal Oral Administration of Monosodium Glutamate at a Late Stage of Pregnancy on Developing Mouse Fetal Brain," *Brain Research*, 747(2), 195-206, 1997.
74. Skultetyova, I, Kiss, A. Jezova, D. "Neurotoxic Lesions Induced by Monosodium Glutamate Result in Increased Expression and Decreased Corticosterone Clearance in Rats," *Neuroendocrinology*, 67(6), 412-20, 1998.
75. Ali, M. M, Bawari, M, Misra, U. K. Babu, G. N. "Locomotor and Learning Deficits in Adult Rats Exposed to Monosodium-LGlutamate during Early Life," *Neurosci Lett*. 284(1-2), 57-60, 2000.
76. Onyema, O. O, Farombi, E. O, Emerole, G. O, Ukoha, A. I. Onyeze, G. O. "Effect of Vitamin E on Monosodium Glutamate Induced Hepatotoxicity and Oxidative Stress in Rats," *Indian J Biochem Biophys*. 43(1), 20-4, 2006.
77. Roman-Ramos, R, Almanza-Perez, J. C, Garcia-Macedo, R., Blancas-Flores, G, Fortis- Barrera, A, Jasso, E. I, et al "Monosodium Glutamate Neonatal Intoxication Associated with Obesity in Adult Stage is Characterized by Chronic Inflammation and Increased mRNA Expression of Peroxisome Proliferator- Activated Receptors in Mice," *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 108(6), 406-13, 2011.
78. Yazgan K, MSG'nin Öğrenme, Bellek, Kan Parametreleri ve Yağ Dokusu Üzerine Olan Etkisinin Erkek ve Dişi Sıçanlarda Araştırılması. E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, s.1, 24(3), Kayseri 2015.

## 10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



E-İmzalıdır

Sayı : 38828770-604.01.01-E.1818  
Konu : Etik Kurulu Kararı

31/08/2015

**Sayın Yrd. Doç. Dr. Nihal BÜYÜKUSLU**

Üniversitemizin Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Monosodyum Glutamat’ın Sıçanlarda Üreme Sistemine, Beslenme Durumuna, Vücuttaki Yağlanma Oranlarına, Bilişsel Hafıza ve Beyin Fonksiyonlarına Etkisi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
(İMÜ-HADYEK) Başkanı

EK:

-Karar Formu (1 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre PROF. DR. HANEFİ ÖZBEK tarafından 31/08/2015 tarihinde e-imzalanmıştır.  
Doğrulama Kodu: <http://ebys.medipol.edu.tr/e-imza/confirmationCodeDocumentViewer.aspx?Code=908922BE1X4>

Kavacık Mahallesi Ekinciler Caddesi No: 19 Beykoz / İSTANBUL  
Tel: (216) 681 5100 Faks: (212) 531 7555



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ,  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (İMÜ-HADYEK)  
ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
21/08/2015	61		Yrd. Doç. Dr. Nihal Büyükcü

<p>“Monosodyum Glutamat'ın Sıçanlarda Üreme Sistemine, Beslenme Durumuna, Vücuttaki Yağlanma Oranlarına, Bilişsel Hafıza ve Beyin Fonksiyonlarına Etkisi” başlıklı bilimsel araştırma Etik Kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.</p>
<p>Etik Onay Geçerlilik Süresi: 12 ay</p>

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Dr. Ertuğrul KILIÇ	
Üye	Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK	
Üye	Yrd. Doç. Dr. H. Emir YÜZBAŞIOĞLU	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Sine Özmen TOĞAY	
Üye	Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Özgü Şeyda DURGUT	
Üye	Fahriye ŞENBAHÇE	



## 11. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	İlyas	<b>Soyadı</b>	ÜN
<b>Doğum Yeri</b>	Kavak/Samsun	<b>Doğum Tarihi</b>	09.09.1992
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kimlik No</b>	40195980084
<b>E-mail</b>	ilyasun1992@gmail.com	<b>Tel</b>	0543 526 44 40

### Eğitim Düzeyi

### Yabancı Diller

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı	
<b>Lisans</b>	İstanbul Medipol Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	2015	
<b>Lise</b>	Canik İMKB Anadolu Lisesi	2010	
<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Anlama</b>	<b>Konuşma</b>	<b>Yazma</b>
İngilizce	iyi	orta	İyi

### Yabancı Dil Sınav Notu

KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	<b>73,96</b>	<b>70,99</b>	<b>61,46</b>

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Çok İyi
SPSS	İyi