



**MONOSODYUM GLUTAMAT'IN
SIÇANLARDA BİLİŞSEL HAFIZA VE BEYİN
FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**2024
YÜKSEK LİSANS TEZİ
ANATOMİ**

Halil Şaban ERKARTAL

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şeyma TOY**

**MONOSODYUM GLUTAMAT'IN SIÇANLARDA BİLİŞSEL
HAFIZA VE BEYİN FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Halil Şaban ERKARTAL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Şeyma TOY

T.C.

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anatomi Anabilim Dalında

Yüksek Lisans Tezi

Olarak Hazırlanmıştır

KARABÜK

Haziran 2024

Halil Şaban ERKARTAL tarafından hazırlanan “MONOSODYUM GLUTAMAT’IN SIÇANLARDA BİLİŞSEL HAFIZA VE BEYİN FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Şeyma TOY

.....

Tez Danışmanı, Anatomi Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Anatomi Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 27/06/2024

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Doç. Dr. Şeyma TOY (KBÜ)

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Nesibe YILMAZ (KBÜ)

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Rukiye ÇİFTÇİ (GİBTÜ)

.....

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Zeynep ÖZCAN

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Halil Şaban ERKARTAL

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MONOSODYUM GLUTAMAT'IN SIÇANLARDA BİLİŞSEL HAFIZA VE BEYİN FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Halil Şaban ERKARTAL

**Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anatomi Anabilim Dalı**

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Şeyma TOY

Haziran 2024, 49 sayfa

Monosodyum glutamat (MSG) ağırlıklı olarak Asya ülkelerinde olmakla birlikte dünya genelinde yaygın kullanılan bir lezzet verici maddedir. MSG, günümüzde birçok paketli gıda ve hazır yiyeceklerin içinde kullanılsa da birçok soru işaretini beraberinde getirmektedir. Bu çalışmanın amacı MSG'nin vücut ağırlığı üzerine, beyin fonksiyonlarına ve bilişsel fonksiyonlara etkisini deneysel olarak göstermektir.

Çalışmada 180-220 gr ağırlığında 20 adet dişi sıçan Karabük Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırma Merkezi'nden sağlandı ve deneysel aşamaya kadar 20-24 C° oda sıcaklığında %50-60 nemde 12 saat ışıklı, 12 saat karanlık ortamda bakım uygulandı. Herhangi bir hastalık ya da ölüm ihtimaline karşı her iki gruba da 10 hayvan dahil edildi. Deneyin ilk gününden itibaren 28 gün boyunca kontrol grubuna 4mg/ kg serum fizyolojik, deney grubuna ise 4mg/ kg MSG verildi. Sıçanlara bilişsel kapasiteyi

ölçmenin amaçlandığı Barnes maze testi her gün uygulandı. Deney sonucunda hayvanlar anestezi altına alınarak dekapitasyon yapıp sonrasında beyin dokuları alındı. Alınan dokuların bir yarısı ile biyokimyasal analizler yapılırken diğer yarısı ile histopatolojik analizler yapıldı.

28 günün sonunda kontrol grubunun ortalama ağırlığı $204,71 \pm 2,60$ gr ve deney grubunun ortalama ağırlığı $221,72 \pm 8,96$ gr olarak bulundu. Barnes maze test süreleri ise kontrol grubunda median 6,75 sn iken deney grubunda 21,00 sn idi. Ortalama deneme sayıları kontrol grubunda $4,76 \pm 3,39$ iken deney grubunda $7,09 \pm 2,59$ olarak bulundu. Total Antioksidan Seviyesi (TAS) kontrol grubunda $1,75 \pm 0,14$ mmol Trolox/L ve deney grubunda $1,40 \pm 0,21$ mmol Trolox/L olarak bulundu. Total Oksidan Seviyesi (TOS) kontrol grubunda $4,22 \pm 1,71$ mmol Trolox/L ve deney grubunda $7,15 \pm 1,35$ mmol Trolox/L olarak bulundu. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ise kontrol grubunda $2,46 \pm 1,05$ mmol Trolox/L ve deney grubunda $5,23 \pm 1,40$ mmol Trolox/L olarak bulundu. Histopatolojik analizlerde ise deney grubunda bazı nöron hücrelerinde büzüşme, dejenerasyon, piknoz, karyoliz, nekroz ve hafif satellitozis bulgularına rastlandı.

Çalışmamızın sonucunda MSG'nin; sıçanların vücut ağırlığı, beyin fonksiyonları ve bilişsel kapasitesi üzerine negatif etkileri olduğu, beyin dokusunun hücresel yapısı üzerinde olumsuz değişikliklere sebep olduğu ve dokudaki oksidatif stresi artırdığı ortaya koyuldu.

Anahtar Sözcükler : Monosodyum glutamat, bilişsel hafıza, beyin fonksiyonları

Bilim Kodu :1005

ABSTRACT

Master Thesis

EVALUATION OF THE EFFECT OF MONOSODIUM GLUTAMATE ON COGNITIVE MEMORY AND BRAIN FUNCTIONS IN RATS

Halil Şaban ERKARTAL

**Karabük University
Institute of Graduate Program
Department of Anatomy**

Thesis Advisor:

Assoc. Prof. Dr. Seyma TOY

June, 2024, 49 pages

Monosodium glutamate (MSG) is a widely used flavoring agent worldwide, mainly in Asian countries. Although MSG is used in many packaged and ready-to-eat foods, it raises many questions. The aim of this study was to experimentally demonstrate the effects of MSG on body weight, brain functions and cognitive functions.

In the study, 20 female rats weighing 180-220 g were obtained from Karabük University Experimental Medicine Applications and Research Center and maintained at 20-24 C° room temperature, 50-60% humidity, 12 hours light and 12 hours dark environment until the experimental phase. In case of any disease or death, 10 animals were included in each group. Starting from the first day of the experiment, 4mg/kg saline was given to the control group and 4mg/kg MSG to the experimental group for 28 days. The Barnes maze test, which aims to measure cognitive capacity, was applied

to the rats every day. At the end of the experiment, the animals were anesthetized, decapitated and brain tissues were removed. Biochemical analyses were performed with one half of the tissues and histopathological analyses were performed with the other half.

At the end of 28 days, the mean weight of the control group was 204.71 ± 2.60 gr. and the mean weight of the experimental group was 221.72 ± 8.96 gr. The median Barnes maze test duration was 6.75 second in the control group and 21.00 second in the experimental group. The mean number of trials was 4.76 ± 3.39 in the control group and 7.09 ± 2.59 in the experimental group. Total Antioxidant Status (TAS) was 1.75 ± 0.14 mmol Trolox/L in the control group and 1.40 ± 0.21 mmol Trolox/L in the experimental group. Total Oxidant Status (TOS) was 4.22 ± 1.71 mmol Trolox/L in the control group and 7.15 ± 1.35 mmol Trolox/L in the experimental group. Oxidative Stress Index (OSI) was 2.46 ± 1.05 mmol Trolox/L in the control group and 5.23 ± 1.40 mmol Trolox/L in the experimental group. In histological analysis, shrinkage, degeneration, pyknosis, karyolysis, necrosis and mild satellitosis were observed in some neuron cells in the experimental group.

As a result of our study, it was revealed that MSG had negative effects on body weight, brain functions and cognitive capacity of rats, caused negative changes on the cellular structure of brain tissue and increased oxidative stress in the tissue.

Key words : Monosodium glutamate, cognitive memory, brain functions

Science Code :1005

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime başlamam ile birlikte; bana her zaman yol gösteren, ufkumu daima genişleten, yeni şeyler öğreten ve üretmeye teşvik eden hem mesleki hem meslek haricinde her konuda kendisine soru sormaktan çekinmediğim, aynı zamanda tez danışmanım olan çok değerli hocam Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Şeyma TOY'a

Eğitimime başladığım andan itibaren beni sürekli araştırmaya teşvik eden ve kafamdaki her soru işaretine çözüm bulan, bilgilerini ve tecrübelerini büyük bir zevkle aktaran, yaptığı çalışmalar ve davranışlarıyla kendime örnek aldığım, bir hocadan öte bir ağabey gibi olan Arş. Gör. Yusuf SEÇGİN'e ve klinik olarak kendisinden çok şey öğrendiğim, Arş. Gör. Şeyda SEÇGİN'e

Eğitimime başladıktan sonra karşılaştığım sorunlarda yardımcı olan ve tecrübelerini aktaran, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli Arş. Gör. Rukiye Sümeyye BAKICI'ya ve Arş. Gör. Necati Emre ŞAHİN'e

Eğitimimde ve çalışmalarımnda hep destek veren, deneysel çalışma tecrübelerini aktaran ve yeni yöntemler gösteren çok değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Nesibe YILMAZ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ümit YILMAZ'a, yaptığım çalışmalarda tecrübeleriyle beni aydınlatan ve yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Tahir KAHRAMAN'a, KBÜBAP-23-YL-102 proje kodu ile tezimi finansal olarak destekleyen Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Bugünlere gelmemi sağlayan ve beni her alanda destekleyen, benim için hayatının her alanında tereddütsüz fedakarlıklar yapan; anneme, babama, abime, ablama, akademik hayatımda beni hep destekleyen arkadaşlarıma ve sevdiklerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SİNİR SİSTEMİ	3
2.1.1. Nöron Çeşitleri.....	3
2.1.2. Reseptör Çeşitleri.....	4
2.2. BEYİN ANATOMİSİ	5
2.2.1. Beyin Morfolojisi	5
2.2.2. Loblar, Sulcus, Gyrus, Kortikal Sahalar	6
2.2.3. Encephalon Kısımları ve Özellikleri	8
2.2.4. Hypothalamus'un Bağlantıları.....	12
2.3. KRANİAL SİNİRLER VE ÇEKİRDEKLERİ.....	13
2.4. DİLİN PAPİLLALARI VE DUYUSU	15
2.5. MONOSODYUM GLUTAMAT	16
2.6. BİLİŞSEL TESTLER	17
2.6.1. Barnes Maze Testi.....	18
2.6.2. Multiple T-Maze Testi.....	18

2.6.3. Morris Water Maze Testi	19
BÖLÜM 3	20
MATERYAL VE METOT	20
3.1. DENEY HAYVANLARI.....	20
3.1.1. Kullanılan Malzeme, Araç ve Gereçler	20
3.1.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	21
3.1.3. Numune Alınması	21
3.2. DOKU ANALİZİ	22
3.2.1. Dokuların Homojenizasyonu	22
3.2.2. Histopatolojik Analiz	23
3.2.3. Hematoksilen&Eosin (H&E) Boyama Protokolü.....	23
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ	24
3.3.1. Doku Total Oksidan Seviyesi (TOS) Analizi.....	24
3.3.2. Doku Total Antioksidan Seviyesi (TAS) Analizi	24
3.3.3. Doku Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	24
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
BÖLÜM 4	26
BULGULAR.....	26
4.1. AĞIRLIK TAKİBİ.....	26
4.2. BİLİŞSEL TEST VERİLERİ	28
4.3. BEYİN DOKUSUNA AİT BİYOKİMYASAL BULGULAR	32
4.4. HİSTOLOJİK BULGULAR	32
BÖLÜM 5	36
TARTIŞMA.....	36
BÖLÜM 6	41
SONUÇ VE ÖNERİLER	41
6.1. SONUÇ	41
6.2. ÖNERİLER	41

	<u>Sayfa</u>
KAYNAKLAR.....	42
EK AÇIKLAMALAR A.	47
ÖZGEÇMİŞ	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Beynin superior ve inferiordan görünüşü	6
Şekil 2.2. Beynin lobları	6
Şekil 2.3. Beynin gyrusları	7
Şekil 2.4. Beyin sapı üzerinde kranial sinirlerin çıkış yerleri	14
Şekil 2.5. Dilin tat ve somatik innervasyonu	16
Şekil 2.6. Barnes maze test	18
Şekil 2.7. Multiple t-maze test	19
Şekil 2.8. Morris water maze test.....	19
Şekil 3.1. Beyin diseksiyonu.....	22
Şekil 3.2. Rat beyinlerinin superior ve inferiordan görüntüsü.....	22
Şekil 4.1. Grupların ağırlık değişimleri	26
Şekil 4.2. Grupların günlük testi tamamlama süreleri.....	28
Şekil 4.3. Grupların yaptığı deneme sayıları.....	30
Şekil 4.4. Hipokampusun histopatolojik görüntüsü; A) ve B) kontrol grubu, C) ve D) deney grubu (hematoksilen ve eozin boyama. 200X büyütme).....	33
Şekil 4.5. Hipotalamusun histopatolojik görüntüsü; K) ve L) kontrol grubu, M) ve N) deney grubu (hematoksilen ve eozin boyama. 200X büyütme).....	34
Şekil 4.6. Gruplarda oluşan hücre hasarı	35

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Brodmann sahaları ve fonksiyonları	7
Çizelge 2.2. Hypothalamus çekirdekleri	11
Çizelge 2.3. Kranial sinirler ve çekirdekleri	14
Çizelge 4.1. Hayvanların günlük ağırlık ortalamaları	27
Çizelge 4.2. Hayvanların test süreleri	29
Çizelge 4.3. Hayvanların deneme sayıları.....	31
Çizelge 4.4. Beyin dokusunun antioksidan kapasite ve oksidatif stres parametreleri	32
Çizelge 4.5. Hücre hasarı parametreleri	34

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMALAR

ACTH	:Adrenokortikotropik Hormon
ALP	:Alkalen Fosfataz
ALT	:Alanin Aminotransferaz
AST	:Aspartat Aminotransferaz
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	:Katalaz
FSH	:Folikül Uyarıcı Hormon
Gr.	:Gram
GSH	:Glutasyon
GST	:Glutasyon S-Transferaz
HCT	:Hematokrit
HDL-c	:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Hgb	:Hemoglobin
LDL-c	:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	:Luteinizan Hormon
LPO	:Lipit Peroksitleri
LTH	:Laktotropik Hormon
MCHC	:Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	:Ortalama Korpusküler Hacim
MDA	:Malondialdehit
MSG	: Monosodyum Glutamat
MSH	:Melanosit Uyarıcı Hormon
N.	:Nervus
NO	:Nitrik Oksit
Nuc.	:Nucleus
OSİ	:Oksidadif Stres İndeksi

RBC	:Eritrosit
SOD	:Süperoksit Dismutaz
STH	:Somatotrofik Hormon
TAG	:Trigliserit
TAS	:Total Antioksidan Seviyesi
TC	:Serum Total Kolesterol
TOS	:Total Oksidan Seviyesi
TSH	:Tiroit Stimülan Hormon
TT	:Toplam Tiyol
VLDL-c	:Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Lezzet artırıcı ya da aroma verici olarak kullanılan maddelerin kullanımı ve üretimi günümüzde giderek yaygınlaşmaktadır. Toplumların sosyal, ekonomik ve kültürel yapılarına beslenme ve çalışma alışkanlıklarına göre bu maddelerin kullanımı değişkenlik gösterir. Gıdalarda monosodyum glutamat (MSG), aspartam, lesitin, karragenan vb. katkı maddeleri tercih edilen katkı maddelerinden bazılarıdır [1]. Bu katkı maddeleri arasında MSG; tatlı, tuzlu, acı ve ekşi olarak bilinen genel tatların dışında umami adı verilen farklı bir tat sağlar [2].

MSG ile ilgili yapılan bazı öncül çalışmalarda bu katkı maddesinin solunum, dolaşım, sindirim ve sinir sistemlerine etki ettiği; ayrıca neonatal dönemde meydana gelebilecek bir maruziyetin, canlının nucleus (nuc.) arcuatus ve nuc. ventromedialis gibi hipotalamik çekirdeklerde hasar oluşturduğu ve kilo artışı, yağ depolanması, motor aktivitede azalma, büyüme hormonu salgılanmasında eksiklikler gibi bir takım problemleri de beraberinde getirdiği gözlenmiştir [3]. Ayrıca tavuklar üzerinde yapılan bir çalışmada MSG'nin medulla spinalis gelişimine etkisinin olumsuz yönde olduğu ve nöronlarda nekroza sebep olduğu gözlenmiştir [4]. Mohammad ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise belirli süre ve dozda MSG verilen hayvanların verilmeyenlere göre vücut ağırlığı, gıda alımı ve rölatif abdominal yağlarında anlamlı düzeyde artmalar olduğu görülmüş; yine aynı çalışmada serum total kolesterol (TC), trigliserit (TAG), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-c), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL-c) değerleri ile leptin ve resistin hormonlarında artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-c) değeri ile adiponektin hormonunda ise azalma görülmüştür [5].

Birçok çalışmada MSG'nin zararları belirtilse de günümüzde paket gıdaların tüketiminin artması, çabuk ve hazır yiyeceklerin yaygınlaşması gibi sebeplerle bu görmezden gelinmekte ve kullanımı katlanarak artmaktadır. Giderek yaygınlaşan kullanım bu maddelerin güvenilirliğinin sorgulanmasını da beraberinde getirmiştir. Bu

sebeple bu maddeler hakkında yapılan araştırmalar günden güne artmıştır. Yapılan bu araştırmalarda, kullanılan katkı maddelerinin canlıda hangi sistemlere zarar vereceği deneysel hayvan modelleri oluşturularak araştırılmakta ve canlıya ne ölçüde etki edebileceği görölmektedir. Çalışmaların genelinde katkı maddelerinin doğrudan etki edeceği sindirim sistemi esas alınarak modeller oluşturulmuş ve buna bağlı hastalıklar sorgulanmıştır. Fakat etkilerin sadece bu sistem ile sınırlı olmadığı yeni yapılan çalışmalar ile her gün literatüre eklenmektedir [6].

Yapılan çalışmada; dünyada birçok ölkede bireylerin günlük ortalama olarak tükettiği MSG miktarının alt limitinde [2] maruziyet oluşturup, bu maruziyetin etkilerini sıçanlar üzerinde bilişsel testler, histopatolojik ve biyokimyasal analizler ile ortaya koymayı amaçladık.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. SINIR SİSTEMİ

2.1.1. Nöron Çeşitleri

Nöronlar; dendrit, akson ve hücre gövdesi olmak üzere üç temel morfolojik parçadan oluşup işlevsel ve yapısal olarak asimetric olan sinir sistemi elemanlarıdır. Dışarıdan alınan uyarıların merkeze iletilmesi ve merkezden gelen uyarıların efektör organa iletilmesinde görev alırlar. Bir uyarının nöron tarafında iletilmesinde ise sırasıyla dendrit-hücre gövdesi-akson-akson uçları şeklinde bir yol izlenir. Nöronlar biçimsel, işlevsel veya kullandığı nörotransmitere göre sınıflandırılabilir. Biçimsel olarak; unipolar, bipolar, multipolar, psedounipolar, dikenli veya dikensiz gruplarına ayrılabilir. İşlevsel olarak; projeksiyon nöronu, internöron, motor nöron, primer duyu nöronu, duysal röle nöron, hızlı-yavaş uyum sağlayan nöron, eksitatör ve inhibitör gruplarına ayrılabilir. Kullandığı nörotransmitere göre ise adrenerjik, kolinerjik, glutamaterjik ve peptiderjik olarak incelenebilir [7–10].

Merkezi ve periferik sinir sisteminde görev alan nöronlar birçok farklı görevde özelleşmiş glia hücreleri tarafından desteklenir. Merkezi sinir sisteminde oligodendrositler, mikroglia ve astrositler görülürken periferik sinir sisteminde Schwann hücreleri, spinal gangliyon ve kranial sinirlerde satellit hücreleri glia hücreleri olarak bilinmektedir. Oligodendrositler ağırlıklı olarak nöronların aksonlarını miyelin kılıf ile sararlar ve hasarlarında multiple skleroz benzeri hastalıklar görülebilir. Astrositlerin sinir dokusuna destek olup nöronal uzantılara iskelet sağlamak, kan beyin bariyerini oluşturan endotel hücrelerine yardım etmek, omurilik ve beyin etrafında bulunan pia-glia zarını oluşturmak gibi görevleri vardır. Ayrıca merkezi sinir sistemine gelen bir hasarda sayıları çoğalır ve skar dokusu oluştururlar.

Mikroglialar merkezi sinir sisteminde savunma görevini üstlenip; dejenere ve hasarlı hücreleri, plakaları ve zararlı maddeleri fagositoz yoluyla temizler. Ependim hücreleri beyin omurilik sıvısının dolaşımına siliyer hareketleri aracılığıyla yardımcı olurlar. Schwann hücreleri periferik sinir sisteminde miyelin kılıf yapımından sorumludur. Satellit hücreleri ise ganglionlarda bulunan nöronlara destek olur [7–10].

2.1.2 Reseptör Çeşitleri

Reseptörler çevreden gelen uyarıları algılamak üzere vücut üzerinde dağılan; buldukları yer ve işlevleri bakımından gruplara ayrılan özelleşmiş yapılardır. Vücutta buldukları yere göre; eksteroseptor, interoseptor veya proprioseptor olarak sınıflandırılırken aldıkları uyarı çeşidine göre; mekanoreseptör, termoreseptör, nosiseptör, fotoreseptör, baroreseptör, kemoreseptör ve osmoreseptör şeklinde gruplara ayrılırlar [10].

Eksteroseptörlerin bir kısmı genel reseptörler olarak ifade edilir ve deri ile kıl kökü yakınlarında yüzeysel yerleşimlidir. Dil, burun, göz ve kulakta yer alanlar ise özel reseptörlerdir. İnteroseptörler ise iç organlarda, damar duvarlarında ve salgı bezlerinde bulunur. Proprioseptörler kas, ligament, tendon, eklem kapsülü ve iç kulaktaki dengeyle alakalı yapılarda bulunurlar [9].

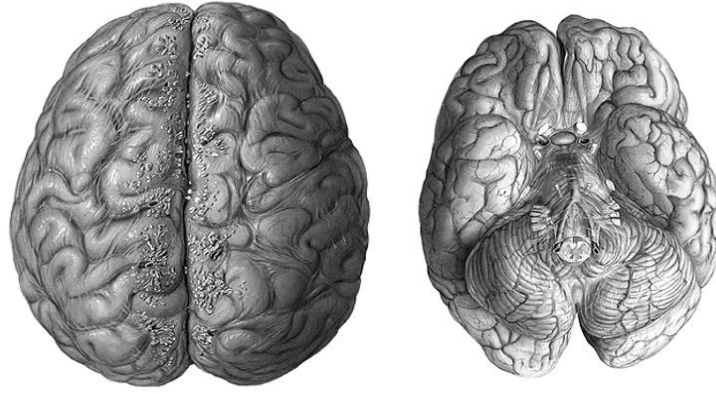
Mekanoreseptörler; propriosepsiyon, temas, basınç, vibrasyon, denge, işitme, kan basıncı gibi duyuları alır. Sıcak ve soğuk değişikliği ise termoreseptörler tarafından alınır. Fiziksel ya da kimyasal bir uyaran sonucu dokular zarar görüp ağrı oluştuğu takdirde ise bu duyu nosiseptörlerce alınır. Kemoreseptörler ise kan gazı, su ve glikoz konsantrasyonundaki değişiklikler ile birlikte tat ve koku duyularını almak üzere özelleşmişlerdir. Bu reseptörlerin dışında baroreseptörler; damarlarda oluşan kan basıncına, osmoreseptörler osmotik basınçta oluşan farklılıklara ve son olarak fotoreseptörler ışığa karşı duyarlıdır [9].

2.2. BEYİN ANATOMİSİ

2.2.1. Beyin Morfolojisi

İnsan vücudunda fonksiyonları devam ettirebilmek adına hücreler bir araya gelip dokuları, dokular organları, organlar ise sistemleri oluşturmaktadır. Bu sistemlerin vücutta gerçekleştirmesi gereken temel görevler vardır. Örneğin sindirim sistemi vücuda alınan besinlerin sindirilmesinden sorumlu iken boşaltım sistemi bu besinlerin sindirilmesi sonucu geriye kalan artıkları vücuttan uzaklaştırmakla görevlidir. Solunum sistemi, yaşamsal fonksiyonlarımızı devam ettirebilmemiz için gereken oksijeni bize sağlarken dolaşım sistemi ise besin ve oksijeni vücudun her bir hücresine ulaştırmakla sorumludur. Diğerlerine nazaran daha geniş yer kaplayan ve daha fazla yapıyı içeren lokomotor sistem ise kemik, eklem ve kas gibi yapıları içererek bireyin postürünü korumasını ve mobilitesini sağlamakla görevlidir. Bu sistemlerin dışında ürogenital sistem boşaltım ve üreme ile ilgili fonksiyonları gerçekleştirirken lenfatik sistem vücudun immünitesini sağlar. Bütün bu sistemlerin dışında; bu sistemlerin organizasyonunu ve devamlılığını sağlayan, dışarıdan alınan uyarılara karşı verilen tepkileri ve reaksiyonlarını düzenleyen, vücudun her yerine dağılan sinir sistemi bulunmaktadır [10].

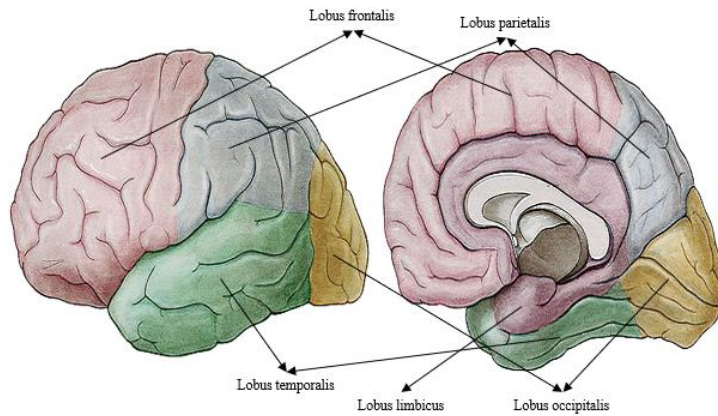
Sinir sistemi merkezi ve periferik olmak üzere iki ana başlıkta incelenir. Merkezi sinir sistemi; cerebrum, cerebellum, truncus encephali (3 yapı birlikte encephalon olarak isimlendirilir) ve medulla spinalis yapılarından oluşurken periferik sinir sistemi; spinal ve kranial sinirlerden oluşmaktadır. Encephalon konum olarak cavitas cranii içerisinde bulunan, çevresi tamamen meninges adı verilen ve 3 katmandan oluşan zar ile çevrili, meydana gelebilecek travma ve sarsıntılara karşı çevresinde beyin omurilik sıvısı bulunan, birçok kıvrımlı çıkıntı (gyrus) ve oluğa (sulcus) sahip olan, çocuklarda yaklaşık 350g ve yetişkinlerde 1400g ağırlığında bir organdır (Şekil 2.1) [9,10].



Şekil 2.1. Beynin superior ve inferiordan görünüşü [11]

2.2.2. Loblar, Sulcus, Gyrus, Kortikal Sahalar

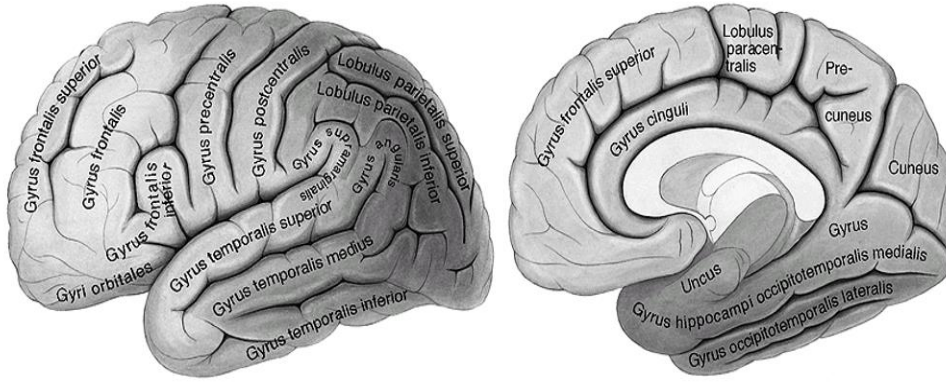
Encephalon; postembriyonik olarak 6 parçada incelenir. Bunlar: telencephalon, diencephalon, bulbus, pons, mesencephalon ve cerebellum'dur. Beyni oluşturan iki hemisfer comissural yollar aracılığıyla birbirine bağlanır. Ayrıca ikisi fonksiyonel olmak üzere toplam altı loba ayrılır. Frontal, parietal, temporal ve occipital loblar ana lob olarak ifade edilirken; lobus insularis ve lobus limbicus fonksiyonel loblar olarak ifade edilir. Ayrıca intrauterin hayatın beşinci ayı itibariyle sulcus adı verilen girintiler ve gyrus adı verilen çıkıntılar oluşmaya başlamaktadır [9,10].



Şekil 2.2. Beynin lobları [11]

İlk olarak frontal, parietal ve temporal lob arasında bulunan sulcus lateralis (Slyvius oluğu); parietal ve frontal loblar arasında yer alan sulcus centralis (Rolando oluğu);

parietal ve oksipital lob arasında yer alan sulcus parieto-occipitalis; occipital lob üzerinde yer alan sulcus calcarinus ve gyrus cinguli'nin üst tarafında yer alan sulcus cinguli yapıları oluşur ve tamamı primer oluklar olarak ifade edilir. Daha sonrasında sekonder oluklar olarak ifade edebileceğimiz; frontal lob üzerinde yer alan sulcus precentralis ve sulcus frontalis, parietal lob üzerinde yer alan sulcus postcentralis ve sulcus parietalis inferior, temporal lob üzerinde yer alan sulcus temporalis, temporal lobun iç kısmının alt yüzünde yer alan sulcus collateralis ve gyrus cinguli ile corpus callosum arasında yer alan sulcus corporis callosi yapıları oluşur (Şekil 2.2) [9,12].



Şekil 2.3. Beynin gyrusları [11]

Bu yapılar belirli fonksiyon görmek için özelleşmiş gyrusları birbirinden ayırır (Şekil 2.3). Cortex cerebri'de yer alan bu yapılar Korbinian Brodmann tarafından Nissl boyama tekniği ile boyanmış ve fonksiyonel olarak 52 alan belirlenmiştir (Çizelge 2.1) [10,12].

Çizelge 2.1. Brodmann sahaları ve fonksiyonları [9]

Alan	Lob	Gyrus	Fonksiyon
1, 2, 3	Parietal	Gyrus postcentralis	Primer somatik duyu merkezi
4	Frontal	Gyrus precentralis	Primer motor merkez
5	Parietal	Lobulus parietalis superior	Sekonder somatik duyu ve hafıza ile ilgili
6	Frontal	Gyrus precentralis'in ön kısmı	Premotor (suplementer) merkez
7	Parietal	Precuneus, lobulus parietalis superior	Sekonder somatik duyu ve hafıza ile ilgili
8	Frontal	Gyrus frontalis superior	Frontal göz alanı
9, 10, 11, 12	Frontal	Gyrus frontalis önü, prefrontal cortex	Limbik sistem, kişilik ve karar verme ile ilgili
13, 14, 15, 16	Lobus insularis	Gyrus insularis	Duygusal işlem ve tepki, karar verme

17	Occipital	Gyrus lingualis, cuneus	Primer görme merkezi
18	Occipital	Gyrus lingualis, cuneus	Sekonder görme merkezi
19	Occipital	Gyrus lingualis, cuneus	Assosiasyon görme merkezi
20	Temporal	Gyrus temporalis inferior	Görsel uyum
21	Temporal	Gyrus temporalis medius	Anlamsal bellek, karışık gelen sesleri algılama
22	Temporal	Gyrus temporalis superior	Duyulan sesleri tanımlama, sekonder işitme merkezi
23	Parietal	Gyrus cinguli arkası	Duygusal düzen ve algılama ile limbik sistem
24	Frontal	Gyrus cinguli önü	Motor planlama, emosyonel duyu, hafıza, limbik sistem
25	Frontal	Subgenual alan	Duygusal kelimeleri değerlendirme, duygusal duyuları düzenleme, motivasyon, limbik sistem
26	Parietal	Gyrus cinguli arkası	Duygusal girdileri algılama ve düzenleme, limbik sistem
27	Temporal	Gyrus temporalis medius	Koku ve limbik sistem
28	Temporal	Gyrus parahippocampalis, uncus derininde	Limbik sistem, yardımcı koku merkezi
29	Parietal	Gyrus cinguli arkası	Anısal bellek, duygusal düzenleme, limbik sistem
30	Parietal	Gyrus cinguli arkası	Eylemler arasında bağlantı, duygusal düzenleme, algı ve limbik sistem
31	Parietal	Gyrus cinguli arkası	Duygusal düzenleme, algı ve limbik sistem
32	Frontal	Gyrus cinguli önü	Motor planlama, hafıza, duygusal duyular, limbik sistem
33	Frontal	Gyrus cinguli önü	Motor planlama, hafıza, duygusal duyular, limbik sistem
34	Temporal	Entorhinal cortex, gyrus parahippocampalis	Çalışma belleği ve koku merkezi
35	Temporal	Perirhinal cortex, uncus derininde	Çalışma belleği ve yardımcı koku merkezi
36	Temporal	Perirhinal cortex	Çalışma belleği ve limbik sistem
37	Temporal	Gyrus occipitotemporalis lateralis	Görme ile işitmenin assosiyasyon merkezi
38	Temporal	Temporopolar alan	Görsel hafıza ile yüz tanıma
39	Parietal	Gyrus angularis	Depo bilgiyi hafızadan geri çağırma, dikkat ve dil, okuma yazma
40	Parietal	Gyrus supramarginalis	Duygusal tepkiler ve konuşulanı anlama
41, 42	Temporal	Gyrus temporalis transversus (Heschel gyrus)	İşitme merkezi
43	Parietal	Operculum	Tat merkezi
44, 45	Frontal	Gyrus frontalis inferior	Dominant hemisferde bulunan motor konuşma merkezi
46	Frontal	Prefrontal cortex	Dikkat ile bilişsel işler, çalışma belleği
47	Frontal	Prefrontal cortex	Dilin işlenmesi ile ilgili
48	Temporal	Area retrosubicularis, Hippocampus	Duygusal duyuların işlenmesi
49	Temporal	Area parasubicularis	Duygusal duyular
50	-	-	-
51	Temporal	Area prepiriformis	Bilinmiyor
52	Temporal	Area paraincularis	Dikkati toplamada aktif olabilir.

2.2.3. Encephalon Kısımları ve Özellikleri

Beyin yapısının ilk oluşumunda nöral tüpte genler tarafından üç bölge belirlenir. Bu bölgelerden en önde prosencephalon, arkasında mesencephalon ve onun arkasında rhombencephalon yer alır. Daha sonra bu veziküllerin tekrar boğumlanmasıyla prosencephalon iki parçaya ayrılarak telencephalon ve diencephalon'u, rhombencephalon iki parçaya ayrılarak metencephalon ve myelencephalon'u

oluştururken mesencephalon'da bir değişim gerçekleşmez. Telencephalon; erişkin bireylerde beyin hemisferlerinin, basal çekirdeklerin, hippocampus'un ve bulbus olfactorius'un yer aldığı kısımdır. Diencephalon'da ise thalamus, hypothalamus, epithalamus, metathalamus, subthalamus, nörohipofiz ve retina yer alır. Pons ve cerebellum'un olduğu kısım metencephalon olarak isimlendirilirken bulbus ise myelencephalon'da yer alır. Mesencephalon'da ise nuc. ruber, substantia nigra, tectum ve tegmentum yer alır [7,8].

Telencephalon yapısı içinde sulcuslar, gyruslar ve onlar tarafından oluşturulan kortikal sahaların bulunduğu loblar dışında; nuc. caudatus, putamen, globus pallidus ve nuc. subthalamicus gibi bazal çekirdekler; beyin korteksi, beyindeki hemisferleri corpus callosum, commissura anterior ve commissura hippocampi aracılığıyla birbirine bağlayan fibrae commissurales telencephali ve substantia alba'dan oluşan capsula interna bulunur. Ayrıca içerisinde beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunan lateral ventrikülde bu kısımda yer alır [7,8].

Beyin hemisferlerinin arasında kalan ve kelime anlamı olarak ara beyin manasına gelen yapıya ise diencephalon ismi verilir. Diencephalon yaşam için önemli olup özel fonksiyonlara sahip olan 4 kısımdan oluşur. Bu kısımlardan en büyüğü; koku haricinde diğer duyuvarın tamamının uğradığı ve cortex'e iletildiği bir ara istasyon olan thalamus'tur. Bu yapı aynı zamanda cortex'in uyanık halde kalmasını sağlar. Her iki tarafta bulunan thalamus yapıları birçok çekirdekten oluşmuş ve bir gri cevher oluşumu olan adhesio interthalamica aracılığıyla birbirine bağlanmıştır. Gri cevher yapısından oluşan thalamus üzerinde beyaz cevherden oluşup, thalamus'u kısımlara ayıran ve lamina medullaris interna adı verilen Y şeklinde bir yapı mevcuttur. Thalamus'ta bulunan çekirdekler bu yapıya göre gruplara ayrılıp isimlendirilmiştir. Lamina medullaris interna'nın ön ve üst kısmında yer alan çekirdekler, ön grup olarak ifade edilir. Bu grupta yer alan nuc. anterodorsalis, nuc. anteroventralis ve nuc. anteromedialis; heyecan, sevinç, sevgi, hüzn, korku gibi hislerimizin oluşmasında ve hafızada önemli bir yere sahip olan çekirdeklerdir. Lamina medullaris interna yapısının lateral kısmında yer alan iki grup çekirdeğe ise dorsal (üst) ve ventral (alt) grup çekirdekler denir. Dorsal grup çekirdekler (nuclei dorsales thalami) arasında limbik sistemle ilgili olan nuc. dorsalis anterior, efferentleri gyrus postcentralis'e projekte

olan nuc. dorsalis posterior ve sensitif assosiasyon sahalarıyla ilgili olan nuclei pulvinares yer alır. Ventral grup çekirdekler (nuclei ventrales thalami) ise motor fonksiyonu etkilediği düşünülen nuc. ventralis anterior ve nuc. ventralis intermedius ile lemniscus spinalis ve lemniscus medialis'ten gelen duyu impulslarını alan nuc. ventralis posterolateralis ve kranial sinirler tarafından iletilen uyarıları alan nuc. ventralis posteromedialis'tir. Lamina medullaris interna yapısının iç kısmında kalan çekirdek grubuna medial grup çekirdekler denir. İç grupta yer alan nuc. medialis dorsalis ve nuc. medialis ventralis; somatik, visseral, olfaktör duyu impulslarını toplayıp entegre eder ve meydana gelen olaylarda duyarlılığımızı sağlayıp kişiliğimizi ortaya koyar. Bu grupların dışında thalamus'ta yer alan bazı küçük çekirdekler bulunmaktadır. Bunları; beyin korteksinin thalamus'ta bulunan çekirdekler üzerindeki etkisini ayarlayan nuclei reticulares thalami, ağrıya karşı vücudumuzda istemsiz oluşan davranışları ve hareketlerin kontrolünü sağlayan nuclei interlaminares thalami ve son olarak visseral aktivitelerle ilgili olan nuclei mediani thalami olarak sıralayabiliriz. Ayrıca metathalamus yapısı da thalamus'un içinde ele alınır. Metathalamus'ta ise görme ile ilgili olan corpus geniculatum laterale ve işitme ile ilgili olan corpus geniculatum mediale yapıları bulunur [7–10].

Thalamus'tan sonra diencephalon'da bulunan bir diğer yapı thalamus'un alt kısmında yer alan hypothalamus'tur. Hypothalamus genel olarak otonom sinir sisteminin merkezi olarak tanımlanır ve merkezi sinir sistemi ile endokrin sistem arasında köprü görevi görmektedir. Üzerinde bazı özelleşmiş yapılar bulunmaktadır. Bunlar;

- Chiasma opticum: Görme ile ilgili olan ve hypothalamus içinde çapraz yapan sinir lifleridir.
- Lamina terminalis: Chiasma opticum'un üst, commissura anterior'un alt kısmında yer alır.
- İfundibulum: Eminentia medialis'ten sap şeklinde hipofize doğru uzanır ve hipofizin arka lobuna bağlanır.
- Corpus mamillare: Limbik sistem ve beslenme refleksi ile ilgili olup tuber cinereum'un posteriorunda yerleşen yuvarlak şeklinde bir çift yapıdır.

- Tuber cinereum: Chiasma opticum ile corpus mamillare arasında kalan ve içindeki çekirdek sebebiyle eminentia mediana adlı kabarıntıyı oluşturan yapıdır.
- Nucleus hypothalamicus: Hypothalamus çekirdekleri medialden laterale olacak şekilde üç zonda yer alır. Medialde 3. ventriküle en yakın olan bölgeye periventricular, daha dışına medial (intermedia) ve en dışta kalan bölgeye lateral bölge denir. Ayrıca bu sınıflamanın dışında önden arkaya doğru olacak şekilde de çekirdekler üç grupta sınıflandırılır. Lamina terminalis ile chiasma opticum arasında kalan bölgeye zona rostralis (regio hypothalamica anterior), recessus infundibularis'in etrafında ortada bulunan bölgeye zona tuberalis (regio hypothalamica intermedia), corpus mamillare ve hypothalamus'un arka kısmının olduğu bölgeye ise zona caudalis (regio hypothalamica posterior) ismi verilir (Çizelge 2.2) [9,10].

Çizelge 2.2. Hypothalamus çekirdekleri [10]

	ZONA ROSTRALİS		ZONA TUBERALİS	ZONA CAUDALİS
ZONA PERİVENTRİCULARİS	Nuc. preopticus Nuc. periventricularis	Nuc. suprachiasmaticus	Nuc. arcuatus	
ZONA MEDİALİS	Nuc. medialis	Nuc. hypothalamicus ant. Nuc. paraventricularis Nuc. supraopticus	Nuc. dorsomedialis Nuc. ventromedialis	Nuc. mamillaris Nuc. hypothalamicus post.
ZONA LATERALİS	Nuc. lateralis	Nuc. hypothalamicus lat.	Nuc. tuberales laterales	

- Nuc. preopticus: Cinsel davranış kontrolü ve üremeye ilgili hormonların adenohipofiz'den salınımında görevlidir.
- Nuc. periventricularis: Adenohipofiz'den salınan hormon miktarını düzenler.
- Nuc. medialis: Üremeye ilgili hormonların adenohipofiz'den salınımında görev alır.
- Nuc. lateralis: Cinsel davranış kontrolünü sağlar.
- Nuc. suprachiasmaticus: Retina tarafından alınıp iletilen uyarılar aracılığıyla gündüz ile gece ayırımını yaparak biyolojik ritmin düzenlenmesinde rol alır.

- Nuc. hypothalamicus anterior.: Vücutta termoregülasyona yardımcı olur. Vazodilatasyona yardımcı olup harabiyetiyle hipertermi gözlenir.
- Nuc. paraventricularis: Antidiüretik hormon, oksitosin ve kortikotropin salgılatıcı hormonların salınımında görev alır.
- Nuc. supraopticus: Antidiüretik hormon ve oksitosin salımında görev alır.
- Nuc. hypothalamicus lateralis.: Uyarılmasıyla birlikte kişide yemek yeme indüklenir ve harabiyetinde beslenme yetersizliği ile anoreksiya gözlenir.
- Nuc. arcuatus: Hypothalamus'u uyaran hormonların salınımıyla ilgilidir.
- Nuc. dorsomedialis: Ruhsal durum, açlık hissi ve vahşi davranışların ortaya çıkmasıyla ilgilidir.
- Nuc. ventromedialis: Kişinin tokluğu hissetmesinde görev alan merkezdir. Bunu yanında ısı regülasyonu, korku ve cinsel davranışlarda rol alır. Harabiyetiyle birlikte canlı tokluk hissetmez ve bu durum obeziteye neden olur.
- Nuclei tuberales laterales: Vücut ısısı ve kan basıncının regülasyonu, ağrı duyusu ve uyanıklık gibi işlevlere yardımcı olup harabiyetinde iştahsızlığa yol açar.
- Nuclei mamillares: Otonom veya endokrin bir vazifesi olmamakla birlikte işlevsel olarak limbik sistemde görev alır. Bellek ve emosyonel durumlarla ilgilidir.
- Nuc. hypothalamicus posterior.: Başlıca göre ısı regülasyonudur ve vücudun termostatu olarak ifade edilebilir.

2.2.4. Hypothalamus'un Bağlantıları

Hypothalamus'un altında bulunan fossa hypophysialis içinde, hypothalamus'a infundibulum adı verilen bir yapı ile bağlanan glandula pituitaria (hipofiz bezi) bulunur. Bu bezin arkada bulunan neurohypophysis kısmında hormon depo edilip salgılanır fakat sentezlenmez. Önde bulunan adenohypophysis kısmında ise diğer bezler üzerinde uyarıcı etkisi olan adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroit stimulan hormon (TSH), somatotrofik hormon (STH), folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), melanosit uyarıcı hormon (MSH) ve laktotropik hormon (LTH) hormonları salgılanır [9].

Diencephalon üzerinde bulunan bir diğer yapı thalamus'un alt, hypothalamus'un caudal ve mesencephalon'un üst kısmında bulunan subthalamus'tur. Subthalamus; zona incerta, nuc. subthalamicus, fasciculus subthalamicus, ansa lenticularis, fasciculus thalamicus, fasciculus lenticularis, Forel'in H alanı, Forel'in H1 alanı, Forel'in H2 alanı ve nuclei campi perizonalis yapılarından oluşur [9].

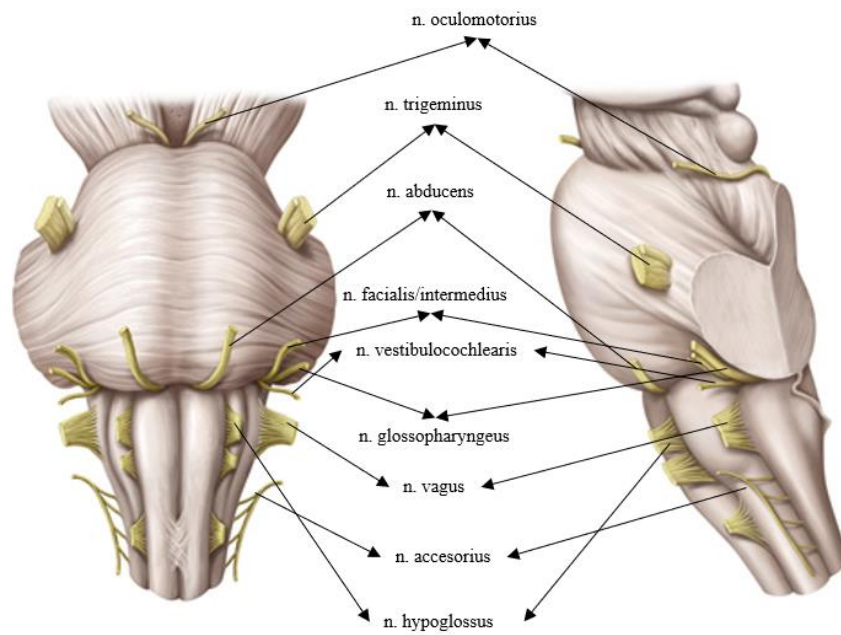
Diencephalon'da bulunan son yapı ise gonadal fonksiyonlarda, biyolojik ritmin düzenlenmesinde rol alan ve üçüncü göz olarak ifade edilen epithalamus'tur. Epithalamus yapısını ise glandula pinealis (epifiz bezi), habenula ve stria medullaris thalami oluşturur [9].

2.3. KRANİAL SİNİRLER VE ÇEKİRDEKLERİ

- N. olfactorius (I): Koku duyusu ile ilgili lifler içeren bir sinirdir
- N. opticus (II): Görme ile ilgili olup sadece duyu lifleri içeren bir sinirdir.
- N. oculomotorius (III): Gözdeki ekstraoküler ve intraoküler kaslarla ilgili olup motor ve parasempatik lifler içerir.
- N. trochlearis (IV): M. obliquus superior kasını innerve edip sadece motor lif taşır.
- N. trigeminus (V): Boyun ve baş bölgesinde yayılım gösterip motor ve duyu dallar içerir. En kalın kranial sinirdir.
- N. abducens (VI): Sadece motor lifler taşıyıp gözü dışa baktıran m. rectus lateralis'i innerve eder.
- N. facialis (VII): Genel duyu ve tat duyusunu alan ayrıca motor ve parasempatik lifleri içeren miks tip bir sinirdir.
- N. vestibulocochlearis (VIII): Sadece duyu lifi içeren, işitme ve denge ile ilgili olan bir sinirdir.
- N. glossopharyngeus (IX): Ağırlıklı olarak dil, ağız, yutak bölgelerinde lifleri olan miks tip bir sinirdir.
- N. vagus (X): Genel duyu, tat, motor ve parasempatik lifleri içeren miks tip bir sinirdir. Ayrıca en uzun seyre ve en geniş innervasyon sahasına sahip olan kranial sinirdir.

- N. accesorius (XI): Sadece bazı kasların innervasyonunda göre alan motor lifleri içeren bir sinirdir.
- N. hypoglossus (XII): Dilin kaslarını innerve eden ve dil hareketini sağlayan, sadece motor liflerden oluşan bir sinirdir

Kranial sinir çekirdekleri, ganglionları ve nucleusları Çizelge 2.3'te ve beyin sapından çıkış yerleri Şekil 2.4'te gösterildi.



Şekil 2.4. Beyin sapı üzerinde kranial sinirlerin çıkış yerleri [11]

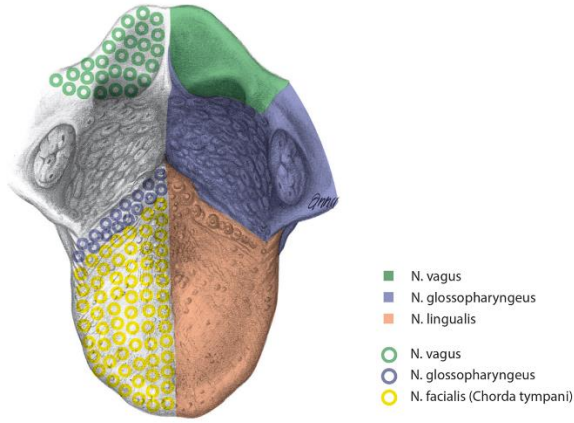
Çizelge 2.3. Kranial sinirler ve çekirdekleri [10]

SİNİR	NUCLEUS	GANGLİON	CRANIUM'DAN ÇIKIŞI
N. olfactorius (I)	-	-	Os ethmoidale/ lamina cribrosa
N. opticus (II)	-	-	Canalis opticus
N. oculomotorius (III)	Nuc. nervi oculomotorii	Ganglion ciliare	Fissura orbitalis superior
	Nuc. accesorii nervi oculomotorii		

N. trochlearis (IV)		Nuc. nervi trochlearis	-	Fissura orbitalis superior
N. trigeminus (V)	N. ophthalmicus	Nuc. mesencephalicus nervi trigemini	Ganglion trigeminae/semilun	Fissura orbitalis superior
		Nuc. principalis nervi trigemini	are	Foramen rotundum
	N. maxillaris	Nuc. spinalis nervi trigemini		
		Nuc. motorius nervi trigemini		
N. mandibularis			Foramen ovale	
N. abducens (VI)		Nuc. nervi abducentis	-	Fissura orbitalis superior
N. facialis (VII)		Nuc. nervi facialis	Ganglion geniculi	Meatus acusticus internus
		Nuc. tractus solitarii		
		Nuc. salivatorius sup.		
N. vestibulocochlearis (VIII)		Nuc. cochlearis ant. ve post.	Ganglion spirale	Meatus acusticus internus
		Nuc. vestibularis sup., med., lat. Ve inf.	Ganglion vestibulare	
N. glossopharyngeus (IX)		Nuc. tractus solitarii	Ganglion superius	Foramen jugulare
		Nuc. ambiguus		
		Nuc. salivatorius inferior	Ganglion inferius	
N. vagus (X)		Nuc. ambiguus	Ganglion superius	Foramen jugulare
		Nuc. tractus solitarii		
			Ganglion inferius	
		Nuc. dorsalis nervi vagi		
N. accesorius (XI)		Nuc. ambiguus	-	Foramen jugulare
N. hypoglossus (XII)		Nuc. nervi hypoglossi	-	Canalis nervi hypoglossi

2.4. DİLİN PAPILLALARI VE DUYUSU

Dil ağzın içinde bulunup üzeri mukozayla kaplı olan ve bu mukozada belirli tatları almak için özelleşmiş kimyasal reseptörleri bulunan bir organdır. Bu reseptörlere tat tomurcukları ya da papillaları ismi verilir. Bunlardan papilla fungiformis, papilla lentiformis, papilla foliata ve papilla vallata tat almak için özelleşmişken; papilla conicae ve papilla filiformes'ler sadece mekanik etkiye sahip olup gıdaları parçalamaya yardımcı olurlar. Papilla fungiformis ve lentiformis tatlı ve tuzluya duyarlıyken, papilla foliata ekşiye, papilla vallata acıya duyarlıdır. Dilin önde kalan 2/3 kısmının özel tat duyusu n. facialis'in dalı olan olan chorda tympani tarafından, sulcus terminalis'in arkasında kalan 1/3'lük kısmının özel tat duyusu n. glossopharyngeus tarafından, epiglottis çevresinin özel tat duyusu ise n. vagus tarafından alınır [8,9]. Dilin tat ve somatik innervasyonu Şekil 2.5'te gösterildi.



Şekil 2.5. Dilin tat ve somatik innervasyonu [13]

2.5. MONOSODYUM GLUTAMAT

Glutamat ilk olarak 1866 yılında Alman bilim insanı Karl Ritthausen tarafından keşfedilmiştir. Glutamik asit tuzları ise ilk olarak 1908’ de ortaya çıkarılmıştır. Glutamik asitten elde edilen eşsiz umami tadı Profesör Kikunae Ikeda tarafından tanımlanmıştır. Japonca’da lezzetli anlamına gelmekle beraber umami tadının kaynağı; Profesör Ikeda tarafından, konbu deniz yosunundan hazırlanan çorbanın içindeki glutamik asit olarak belirtilmiştir. Bu kaynağa ek olarak Kinoshita büyük miktarlarda glutamik asit biriktiren *Corynebacterium glutamicus* isimli bakteri türünü ortaya çıkarmıştır [2]. 1994 yılında Filer ve Stegink tarafından glutamatın vücut tarafından sentezlendiği ve aminoasitlerle yapısal proteinler üretmek için bağlantı kurduğu ortaya konmuştur [14]. Diğer proteinlerle bağ kuran glutamat tatsızdır ve gıdaya umami tadı vermez [15]. Ancak bu durumun dışında izole glutamat tarafından sağlanan umami tadı; bazı sebzeler, deniz ürünleri, et ve peynir gibi gıdaların tatlarının daha karakteristik hale gelmesine katkıda bulunur. Umami tadı, yemeklerinde konbu dashi gibi saf umami çözeltilerinin yer aldığı Japonlar için bilindik bir tat iken; batı kültürü için diyetlerinde saf umami tadı içeren gıdaların olmaması nedeniyle pek bilindik değildir. 1982 yılında; fizyoloji, beslenme ve gıda kimyası, moleküler biyoloji gibi alanlarda uzmanlaşmış bir grup Japon bilim insanı tarafından Umami Araştırma Derneği kurulmuş ve sonrasında Avrupa ve ABD’den katılan bilim insanlarıyla birlikte dünyanın çeşitli yerlerinde bir dizi uluslararası sempozyumlar düzenlenmiştir [16].

Codex Alimentarius'a göre lezzet artırıcı olarak ifade edilen glutamat ve tuzları MSG, monopotasyum glutamat, kalsiyum diglutamat, monoamonyum glutamat ve magnezyum diglutamat şeklinde sınıflandırılmıştır [17]. Gıdalara eklenen glutamat doğal olarak oluşan glutamata benzer bir lezzet sağlar [18]. Her gıda için optimum bir glutamat seviyesi mevcut iken bazı tatlı ve acı gıdalar glutamat ilavesiyle zenginleştirilemez [19]. Ayrıca ideal umami konsantrasyonu bireyler arasında farklılık gösterir. Ancak birçok çalışmanın bulgularına göre bireylerin çoğu lezzet artışına göre oldukça hassastır [20]. Yine Avrupa bölgesinde yapılan bir çalışmada optimum umami konsantrasyonu Asya'da yer alan tüketicilerin bildirdiklerinden daha fazla bulunmuş ve bunun sebebi olarak Avrupalı tüketicilerin umami tadına olan farkındalığının görece eksikliğinden veya genetik, gen-çevre etkileşiminden olduğu ifade edilmiştir [21].

Yapılan bu çalışmaların ışığında batı toplumlarında aromalı hazır gıdaların tüketiminde artış gözlenmiştir [22]. Hazır gıdalara ilave edilen glutamat üzerine yapılan araştırmada İngiltere için günlük glutamat dozu 12/mg/kg/gün olarak görülmüştür [23]. Japonya, Kore gibi Asya ülkelerinde glutamat ve diğer glutamat tuzları Avrupa ülkelerinden daha yoğun kullanılmaktadır [24]. Bahsedilen bu ülkelerde yaklaşık tüketim günde 1.2-1.7 g/gün olarak ifade edilmiştir.

2.6. BİLİŞSEL TESTLER

Deney hayvanları geçmişten günümüze birçok hastalığın tedavisinde etkin bir ilaç oluşturabilmek adına belirli şartlar ve gereklilikler altında öncelikle hastalıkların modellendiği ve sonrasında tedavi için gerekli çalışmalar yapıldığı, laboratuvar ortamında bu amaçla üretilip yetiştirilen canlılardır. Çalışmaların gerçeği yansıtması ve optimum verimin elde edilmesi için hangi hastalık modelinin hangi hayvanda oluşturulacağı dikkatle seçilmelidir. Deneysel olarak hamster, kobay, kedi, köpek, maymun, domuz, koyun gibi hayvanlar kullanılabilir olmakla birlikte çoğu çalışmada en sık tercih edilen hayvanlar sıçan, fare ve tavşandır. Bu hayvanlarda gerçekleştirilen deneysel prosedürler sonucunda meydana gelen değişiklikleri gözlemek için histopatolojik ve biyokimyasal analizler yapılabilmekle birlikte canlıların davranışlarındaki değişimleri gözlemek için de birtakım testler

uygulanabilmektedir. Sinir sistemini etkileyecek bir girişimde canlının bilişsel düzeyini ortaya koyacak testlerin yapılması tercih edilebilir [25,26].

2.6.1. Barnes Maze Testi

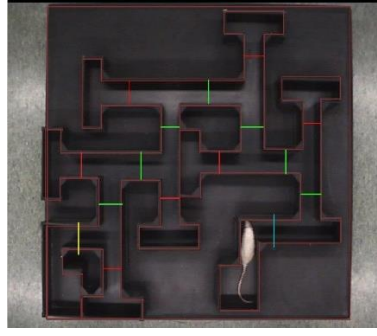
Barnes maze, multiple t-maze, Morris water maze gibi testler bu testlerin arasında sayılabilir [26]. Barnes labirent testi, uzamsal öğrenme ve hafızayı test etmek üzere tasarlanmış bir testtir. Bu testte hayvanların yapması beklenen davranış açık platform yüzeyinden platformun altında bulunan hedef odaya ulaşmalarıdır [27].



Şekil 2.6. Barnes maze test

2.6.2. Multiple T-Maze Testi

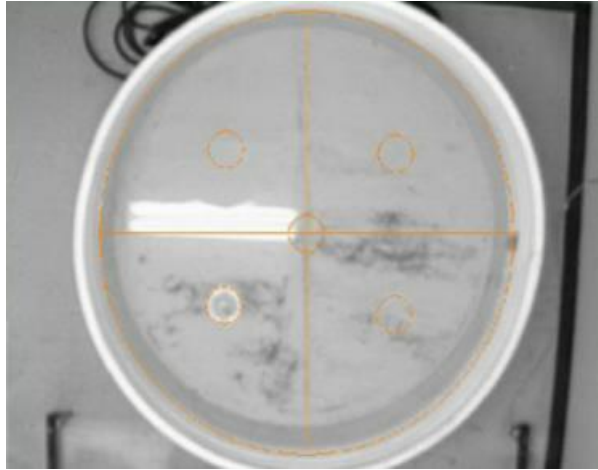
Çoklu t labirent testinde de amaç uzamsal öğrenme olarak ifade edilebilir. Bu testte fareleri yiyecek arama konusunda motive etmek için 16 saat boyunca yiyecekten mahrum bırakmak gerekir. Başlangıçta fareler siyah bir odada bulunuyorken hedef, farelerin ödülü bulmasıdır [28].



Şekil 2.7. Multiple t-maze test [29]

2.6.3. Morris Water Maze Testi

Morris su labirenti testide yine diğer testlere benzer amaçlarla yapılmakla birlikte testte farelerden istenen suyun içinde güvenli bölgeye ulaşmalarıdır [30].



Şekil 2.8. Morris water maze test[30]

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Karabük Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (2023/4/14 Sayılı Karar) kararınca uygun görülmüş olup yine Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün KBÜBAP-23-YL-102 nolu projesi ile finansal olarak desteklendi.

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışma için kullanılan deney hayvanları, Karabük Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Yaptığımız çalışmada 180-220 gr ağırlığında 20 adet dişi Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar deneysel aşamaya kadar standart koşulların sağlandığı odalarda 20-24 C°'de %50-60 oda neminde, 12 saat ışıklı ortamda (08:00-20:00), 12 saat karanlık ortamda (20:00-08:00) bakım uygulandı. Pelet yem kullanılarak ad libitum beslenmeleri sağlandı.

3.1.1. Kullanılan Malzeme, Araç ve Gereçler

Çalışma sürecinde kullanılan malzeme, araç ve gereçlerin tümü aşağıda belirtildi.

- Doku Saklama Kabı
- Serum Fizyolojik
- Monosodyum Glutamat (Sigma)
- Cam Erlenmayer
- TAS Kiti (Rel Assay)
- TOS Kiti (Rel Assay)
- F Taban Şeffaf Plate
- Deney Tüpü

- Thermo Scientific Multiskan Go ELİSA Okuyucu
- Homojenizatör Bioprep-24
- Hassas Terazı Radwog As 220
- Vortex Velp ZX3
- Manyetik Karıştırıcı Thermo
- Santrifüj Cihazı Nüve NF 1200
- Derin Dondurucu (-40 C°)
- Mikropipet Seti İsolab

3.1.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

%95 istatistiksel güç ve $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde, bağımsız gruplar için t-testine göre en küçük örneklem genişliği 12 (her grup için 6) olarak hesaplanmıştır.

Oluşturulan her grupta 10'ar adet sıçan olacak şekilde 20 adet 180-220 gr ağırlığındaki dişi sıçanlar iki ayrı gruba bölündü.

- Kontrol Grubu: 28 gün boyunca 4 mg/kg gavaj ile distile su verildi.
- Deney Grubu: 28 gün boyunca gavaj ile 4 mg/kg MSG uygulandı [2].

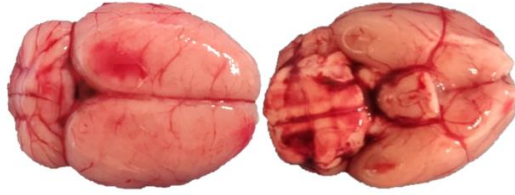
Sigma Aldrich firması tarafından sağlanan 49621 üretim kodlu MSG saf şekilde hayvanlara verildi.

3.1.3. Numune Alınması

28 gün boyunca her gün olacak şekilde kontrol grubu için 4 mg/kg su, deney grubu için 4 mg/kg MSG gavaj yoluyla uygulandı. Sonrasında sıçanlar her gün Barnes maze testine sokulup süreleri kaydedildi. 28 günün sonunda anestezi altında dekapitasyon uygulanıp hayvanlar sakrifiye edilip ve beyinleri diseke edildi (Şekil 3.1, 3.2). Elde edilen beyin dokusu iki parçaya bölünüp bir parçası biyokimyasal analizler yapılmaya kadar -40 C° derin dondurucuda saklandı. Diğer kısmı histopatolojik analizler için %10'luk formaldehit içeren kaplara koyularak analiz yapılacak birime gönderildi.



Şekil 3.1. Beyin diseksiyonu



Şekil 3.2. Rat beyinlerinin superior ve inferiordan görüntüsü

3.2. DOKU ANALİZİ

3.2.1. Dokuların Homojenizasyonu

Derin dondurucuda (-40 C°) olan beyin dokuları çalışma günü çıkartıldı. Beyin dokusu tartılıp ve 1/10 (w/v) oranında 50 mM fosfat buffer solusyon (PBS) tamponu ($\text{pH}=7.4$) eklenerek buz izolasyonu altında 10.000-12.000 devirde 1-2 dk manuel homojenizatör ile tüm beyin dokusu parçalanıncaya kadar homojenize edildi. Kalan homojenantlar, 5000 rpm'de $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 10 dakika santrifüj edilip süpernatant ayrıldı. Elde edilen

süpernatanttan da total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS) analiz edilip oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı.

3.2.2. Histopatolojik Analiz

Histopatolojik analizler sırasında ışık mikroskobu, hassas terazi, distile su cihazı, doku takip cihazı, kronometre, mikrotom cihazı kullanıldı. Histopatolojik analizler öncesi makroskobik olarak sıçanların cranium' u açıldı ve beyin dokusu diseke edilerek çıkarıldı. Deney gruplarına ait beyin doku örnekleri ışık mikroskobik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilerek rutin histopatolojik takip işlemlerinin ardından, parafine gömülüp parafin bloklama işlemi gerçekleştirildi. Işık mikroskobu incelemeleri için parafin bloklardan mikrotom ile 4 µm kalınlığında adezivli ve pozitif şarjlı kesitler alındı. Deparafinizasyon işleminin ardından preparatlar histokimyasal boyamalar için hazır hale geldi.

3.2.3. Hematoksilen&Eosin (H&E) Boyama Protokolü

Mikrotom kullanılarak 4-5µ kalınlığında alınan kesitler, üç seri ksilolde toplamda 5'er dakika sürelerle deparafinize edildi. Ardından, kesitler sırasıyla 3 dakika boyunca absolut alkolde, 2'şer dakika boyunca %96, %80, %70 ve %50'lik alkolde bekletildi. Alkol serisinden çıkan doku preparatları distile su içerisinde 2 dakika bekletildi. Mayer's hematoksilen solüsyonunda 6 dakika boyunca bekletildi ve sonra akan çeşme suyu altında yıkandı. Daha sonra, 1 dakika boyunca Eosin solüsyonunda bekletilen kesitler, sırasıyla %50, %70, %80 ve %96 alkol serilerinin her birinde 1 dakika bekletildikten sonra absolut alkolde 3 dakika bekletildi. Son olarak, 3 seri ksilolde 5'er dakika boyunca bekletildi ve Entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı. Boyanan kesitler histopatolojik yönden değerlendirilerek, Leica DMI 5000B mikroskop ve Leica DFC 425C dijital kamera kullanılarak, 20X objektifte mikrofotografaları çekildi.

3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZ

3.3.1. Doku Total Oksidan Seviyesi (TOS) Analizi

Çalışmada elde ettiğimiz dokular üzerinde kullanılan bu metot Erel'in oluşturduğu prensip üzerine yapıldı [31]. Ferrik iyonların kromojen solüsyonu karşısında oluşturduğu turuncu renkli kompleksin 530 nm'de 25 °C sıcaklıkla ELİSA cihazında kolorimetrik olarak ölçülerek değerlendirildi. Bu analiz esnasında Total Oksidan Seviyesi kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep/Türkiye, TZ23156O) kullanıldı. Test, hidrojen peroksit ile kalibre edilerek sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv /L olarak elde edildi.

3.3.2. Doku Total Antioksidan Seviyesi (TAS) Analizi

Ratlardan elde edilen beyin dokusunun TAS değeri Erel'in geliştirdiği metoda göre analiz edildi [32]. Bu analiz metodu antioksidan moleküllerinin kararlı ve renkli ABTS (2,2'-Azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) radikalini indirgemesi sonucunda bu renkli özellikteki radikalın dekolarize olması prensibine dayanmaktadır. Çalışmada kullandığımız metot esnasında Rel Assay brand kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep/Türkiye, TZ23142A) kullanıldı ve 660 rpm'de 25°C ELİSA cihazında kolorimetrik olarak çift okuma ile değerlendirildi. Test, vitamin E eşdeğeri olan Trolox ile kalibre edilip sonuçlar mmol Trolox Equiv/L olarak elde edildi.

3.3.3. Doku Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Çalışma sonucunda elde edilen TOS değerinin TAS değerine oranlanmasıyla elde edilen değer OSİ olarak ifade edilecektir. $\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox equivalent/L})$ formülü kullanılarak OSİ değeri elde edildi [33–35].

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (Version 13.0) ve Minitab 17 istatistiksel yazılım programı ile yapıldı. Tüm gruplardaki ölçülebilir değişkenlerin (TAS, TOS, OSİ, Total Protein, Histopatolojik Skorlar, Beslenme Durumu, Bilişsel Test Süresi, Doğru Çekmeceyi

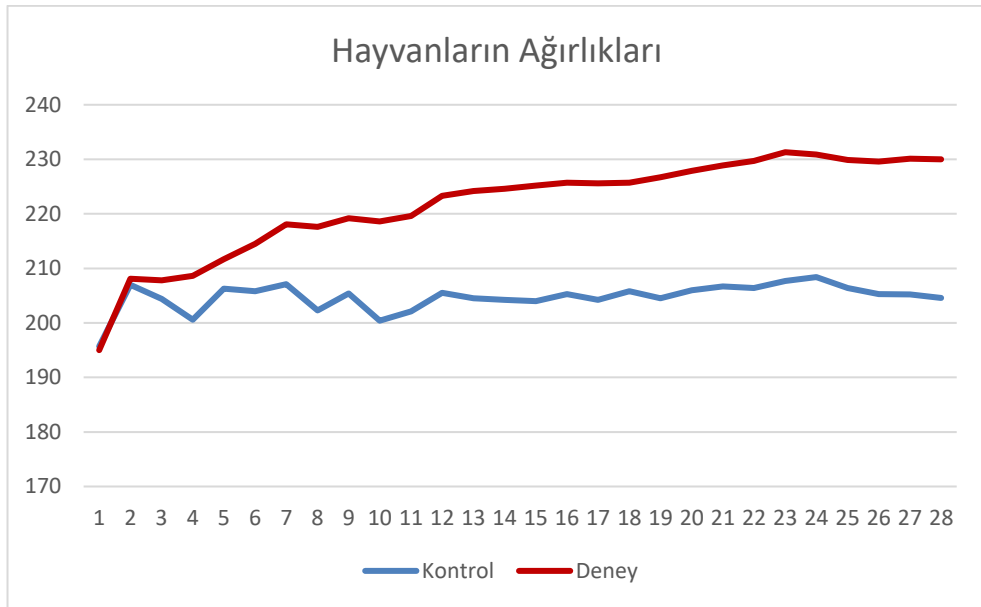
bulma sayısı, ağırlık kaybı) analizi ile gruplar arasındaki farklar tespit edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım gösterenlere One Way Anova (Post hoc: Tukey, Dunnett T3) testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyenler ise Kruskal-Wallis H testi ile test edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama±Standart sapma değerlerine yer verildi ($p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1. AĞIRLIK TAKİBİ

Çalışmanın ilk gününden itibaren deneye dahil edilecek her hayvanın vücut ağırlığı günlük olarak kaydedildi. İlk günde kontrol grubundaki hayvanların ağırlıkları ortalaması 195,70 gr. iken aynı gün deney grubundaki hayvanların ağırlık ortalaması 195,00 gr. idi. Çalışma süresi boyunca ağırlık ortalamaları yatay bir şekilde seyreden kontrol grubunun son gün ağırlık ortalaması ise 204,60 gr. oldu. Deney grubunda ise hayvanların ağırlıkları ortalamasında yaklaşık olarak %18'lik bir artışla 230,00 gr.'a ulaştı. Yapılan normallik analizi sonucunda verilerin normal dağılıma uygun olduğu görüldü. Normal dağılıma uyan verilerin ortalama, standart sapma ve p değerleri belirlendi. Deneyin 8. günü ile birlikte 10. gününden son gününe kadar her iki grubun ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (p:0,000).



Şekil 4.1. Grupların ağırlık değişimleri

Hayvanların ağırlık ortalamaları ve standart sapma değerleri günlük olarak Çizelge 4.1’de verildi.

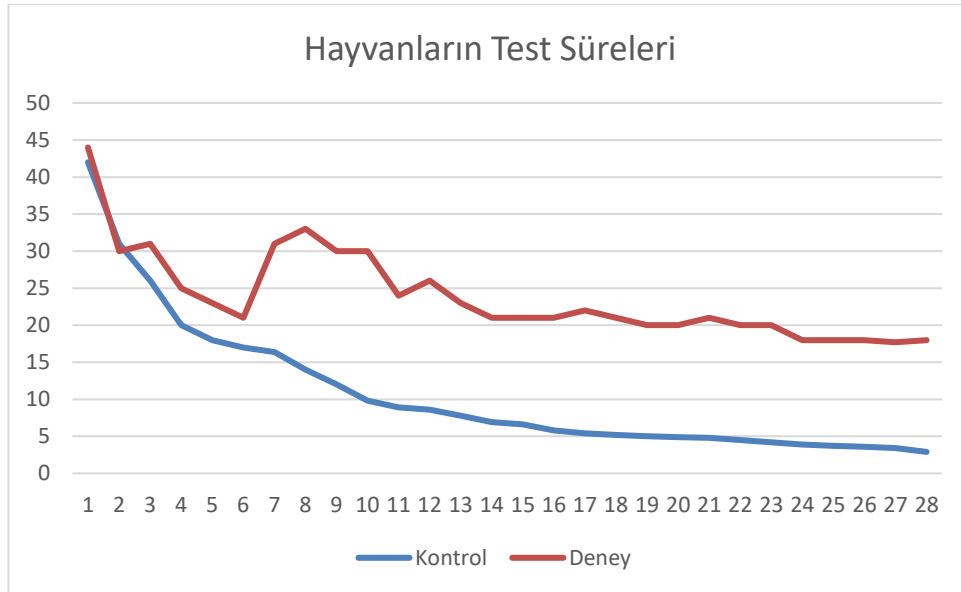
Çizelge 4.1. Hayvanların günlük ağırlık ortalamaları

Günler	Gruplar	Mean	Std. Dev.	p
1	Kontrol	195,70	4,57	0,790
	Deney	195,00	6,78	
2	Kontrol	207,00	15,68	1,000
	Deney	208,10	15,13	
3	Kontrol	204,40	16,10	0,664
	Deney	207,80	18,26	
4	Kontrol	200,60	15,84	0,212
	Deney	208,60	11,33	
5	Kontrol	206,30	15,80	0,418
	Deney	211,70	13,21	
6	Kontrol	205,80	17,10	0,198
	Deney	214,50	12,10	
7	Kontrol	207,10	17,74	0,058
	Deney	218,10	15,56	
8	Kontrol	202,30	12,52	0,009
	Deney	217,60	10,52	
9	Kontrol	205,40	15,66	0,061
	Deney	219,20	15,09	
10	Kontrol	200,40	17,81	0,018
	Deney	218,60	12,70	
11	Kontrol	202,10	16,00	0,009
	Deney	219,60	12,29	
12	Kontrol	205,50	12,50	0,007
	Deney	223,30	12,81	
13	Kontrol	204,50	12,77	0,011
	Deney	224,20	14,85	
14	Kontrol	204,20	13,92	0,003
	Deney	224,60	11,80	
15	Kontrol	204,00	11,80	0,000
	Deney	225,20	5,98	
16	Kontrol	205,30	13,25	0,005
	Deney	225,70	11,17	
17	Kontrol	204,20	17,01	0,003
	Deney	225,60	6,43	
18	Kontrol	205,80	16,56	0,005
	Deney	225,70	9,89	
19	Kontrol	204,50	10,65	0,001
	Deney	226,70	12,07	
20	Kontrol	206,00	17,42	0,004
	Deney	227,90	10,91	
21	Kontrol	206,70	7,80	0,001
	Deney	228,90	13,86	
22	Kontrol	206,40	13,91	0,001
	Deney	229,70	11,08	
23	Kontrol	207,70	13,38	0,002
	Deney	231,30	15,36	
24	Kontrol	208,40	14,73	0,001
	Deney	230,90	9,13	

25	Kontrol	206,40	14,18	0,003
	Deney	229,90	13,06	
26	Kontrol	205,30	13,97	0,004
	Deney	229,60	14,60	
27	Kontrol	205,20	13,67	0,000
	Deney	230,10	8,45	
28	Kontrol	204,60	13,11	0,007
	Deney	230,00	15,84	
Toplam	Kontrol	204,71	2,60	0,000
	Deney	221,72	8,96	

4.2. BİLİŞSEL TEST VERİLERİ

Çalışmanın başlangıcından itibaren hayvanlara uygulanan Barnes maze testinin tamamlanma süreleri kaydedildi. Normallik analizi sonucunda normal dağılım göstermeyen veriler için median, minimum, maksimum ve p değerleri günlük olarak kaydedildi. Başlangıçta kontrol grubunun median değeri 37,00 sn olarak bulunurken bu değer deney grubu için 39,50 sn olarak bulundu. Kontrol grubunun testi tamamlama süresi deneyin ilk gününden son gününe kadar yaklaşık olarak %93 oranında azalmış iken deney grubunda böyle bir iyileşme görülmedi ve %60 oranında kaldı. Her iki grupta da bu süresinin azalması hayvanların güvenli bölgeyi öğrenmesiyle ilgili olup süreler arasında oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,000). Şekil 4.2’de her iki grubun günlük testi tamamlama süreleri gösterildi.



Şekil 4.2. Grupların günlük testi tamamlama süreleri

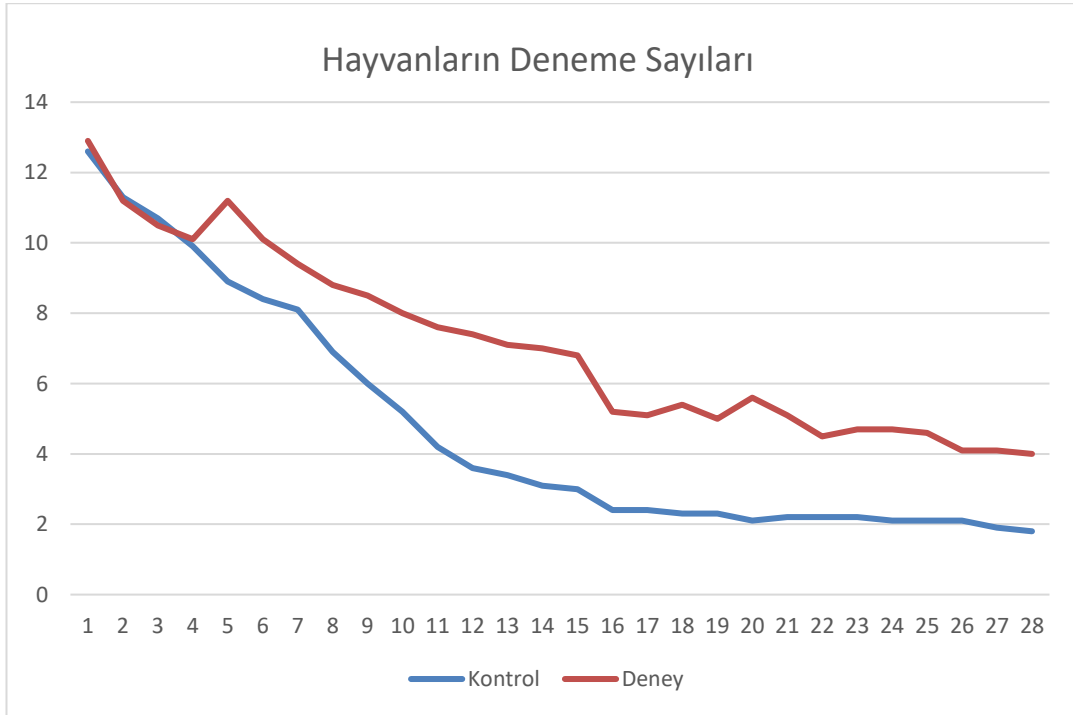
Hayvanların testi tamamlamak için geçirdikleri süreyle ilgili değerler Çizelge 4.2’de verildi.

Çizelge 4.2. Hayvanların test süreleri

Günler	Gruplar	Median	Minimum	Maximum	p
1	Kontrol	37,00	15,00	103,00	0,861
	Deney	39,50	15,00	80,00	
2	Kontrol	18,50	10,00	19,00	0,186
	Deney	28,00	23,00	42,00	
3	Kontrol	23,00	12,00	61,00	0,623
	Deney	21,00	16,00	75,00	
4	Kontrol	17,50	12,00	36,00	0,345
	Deney	20,50	7,00	60,00	
5	Kontrol	15,00	11,00	43,00	0,151
	Deney	18,00	12,00	60,00	
6	Kontrol	16,00	12,00	24,00	0,427
	Deney	16,00	14,00	44,00	
7	Kontrol	16,00	6,00	30,00	0,212
	Deney	18,00	12,00	94,00	
8	Kontrol	12,50	8,00	20,00	0,000
	Deney	29,00	25,00	50,00	
9	Kontrol	10,50	7,00	18,00	0,002
	Deney	25,50	11,00	49,00	
10	Kontrol	8,00	2,00	24,00	0,002
	Deney	22,00	18,00	104,00	
11	Kontrol	6,50	3,00	18,00	0,008
	Deney	18,00	12,00	56,00	
12	Kontrol	8,50	5,00	12,00	0,000
	Deney	27,00	12,00	55,00	
13	Kontrol	4,00	3,00	19,00	0,000
	Deney	22,00	15,00	40,00	
14	Kontrol	7,00	2,00	9,00	0,000
	Deney	17,00	12,00	60,00	
15	Kontrol	6,50	2,00	11,00	0,000
	Deney	19,00	16,00	35,00	
16	Kontrol	6,00	2,00	9,00	0,000
	Deney	19,00	16,00	30,00	
17	Kontrol	6,00	2,00	9,00	0,000
	Deney	21,50	18,00	28,00	
18	Kontrol	5,00	2,00	8,00	0,000
	Deney	19,00	13,00	28,00	
19	Kontrol	5,00	2,00	8,00	0,000
	Deney	19,50	12,00	27,00	
20	Kontrol	4,50	2,00	8,00	0,000
	Deney	18,50	15,00	26,00	
21	Kontrol	3,50	2,00	9,00	0,000
	Deney	20,00	16,00	27,00	
22	Kontrol	3,50	2,00	9,00	0,000
	Deney	18,50	14,00	30,00	
23	Kontrol	4,00	1,00	8,00	0,000
	Deney	19,00	16,00	25,00	
24	Kontrol	3,00	1,00	8,00	0,000
	Deney	16,00	15,00	24,00	
25	Kontrol	2,50	1,00	8,00	0,000
	Deney	15,50	14,00	25,00	
26	Kontrol	3,50	1,00	7,00	0,000
	Deney	16,00	10,00	30,00	
27	Kontrol	3,50	1,00	6,00	0,000

	Deney	16,50	12,00	24,00	
28	Kontrol	3,00	1,00	5,00	0,000
	Deney	17,50	15,00	25,00	
Toplam	Kontrol	6,75	2,90	42,00	0,000
	Deney	21,00	17,70	44,00	

Gruplarda yer alan hayvanların güvenli deliği bulmak için yaptıkları ortalama deneme sayıları grafikte günlük olarak gösterilmiştir. Hayvanların güvenliği deliği bulmak için yaptıkları deneme sayıları günlük olarak kaydedildi. Normallik analizi sonucunda normal dağıldığı görülen verilerin ortalama, standart sapma ve p değerleri belirlendi. Kontrol grubunun ilk günde yaptığı ortalama deneme sayısı 12,60 olarak görüldü. Deney grubunda ortalama deneme sayısı ise 12,90 olarak görüldü. Kontrol grubundaki hayvanları deneme sayıları ilk günden son güne kadar yaklaşık %86 iyileşme gösterirken deney grubundaki iyileşme bu değer yaklaşık olarak %69 ile sınırlı kaldı. Hayvanların güvenli gölgeyi öğrenmesiyle birlikte her iki grupta deneme sayıları iyileşirken aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,001). Her iki gruptaki hayvanların deneme sayıları Şekil 13'te verildi.



Şekil 4.3. Grupların yaptığı deneme sayıları

Hayvanların testi gerçekleştirirken yaptıkları yanlış denemelerin ortalaması ve standart sapması Tablo 6’da verildi.

Çizelge 4.3. Hayvanların deneme sayıları

Günler	Gruplar	Mean	Std. Dev.	p
1	Kontrol	12,60	4,17	0,849
	Deney	12,90	2,60	
2	Kontrol	11,30	4,14	0,791
	Deney	11,20	6,14	
3	Kontrol	10,70	2,06	0,816
	Deney	10,50	1,72	
4	Kontrol	9,90	2,64	0,880
	Deney	10,10	3,18	
5	Kontrol	8,900	2,03	0,067
	Deney	11,20	3,08	
6	Kontrol	8,40	1,71	0,031
	Deney	10,10	1,52	
7	Kontrol	8,10	2,42	0,451
	Deney	9,40	4,70	
8	Kontrol	6,90	2,81	0,241
	Deney	8,80	2,62	
9	Kontrol	6,00	3,06	0,075
	Deney	8,50	2,84	
10	Kontrol	5,20	2,53	0,014
	Deney	8,00	1,94	
11	Kontrol	4,20	2,10	0,001
	Deney	7,60	1,71	
12	Kontrol	3,60	2,17	0,000
	Deney	7,40	1,58	
13	Kontrol	3,40	1,43	0,000
	Deney	7,10	1,79	
14	Kontrol	3,10	1,52	0,001
	Deney	7,00	1,89	
15	Kontrol	3,00	2,16	0,005
	Deney	6,80	2,39	
16	Kontrol	2,40	1,35	0,002
	Deney	5,20	1,40	
17	Kontrol	2,40	1,35	0,005
	Deney	5,10	1,91	
18	Kontrol	2,30	1,34	0,004
	Deney	5,40	2,37	
19	Kontrol	2,30	1,42	0,002
	Deney	5,00	1,83	
20	Kontrol	2,10	0,99	0,000
	Deney	5,60	1,90	
21	Kontrol	2,20	1,48	0,003
	Deney	5,10	1,79	
22	Kontrol	2,20	1,32	0,011
	Deney	4,50	2,07	
23	Kontrol	2,20	1,69	0,005
	Deney	4,70	1,16	
24	Kontrol	2,10	1,60	0,004
	Deney	4,70	1,83	
25	Kontrol	2,10	1,10	0,000
	Deney	4,60	0,84	
26	Kontrol	2,10	1,10	0,001
	Deney	4,10	0,99	
27	Kontrol	1,90	0,88	0,002

	Deney	4,10	1,370	
28	Kontrol	1,80	0,79	0,001
	Deney	4,00	1,16	
Toplam	Kontrol	4,76	3,39	0,001
	Deney	7,09	2,59	

4.3. BEYİN DOKUSUNA AİT BİYOKİMYASAL BULGULAR

Beyin dokusuna ait TAS, TOS, OSİ biyokimyasal bulguları aşağıdaki tabloda belirtildi. MSG'nin beyin dokusu üzerinde oksidatif stres ve antioksidan kapasitesini değerlendirmek için kullandığımız TAS, TOS, OSİ değerleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir. Kontrol grubuna göre MSG grubunda TAS'ta anlamlı azalış (p:0,000) bulundu. TOS seviyesinde ve OSİ'de ise kontrol grubuna göre MSG grubunda anlamlı artışın (p:0,000) olduğu bulundu. Bu bulgular Çizelge 4.4'te özetlendi.

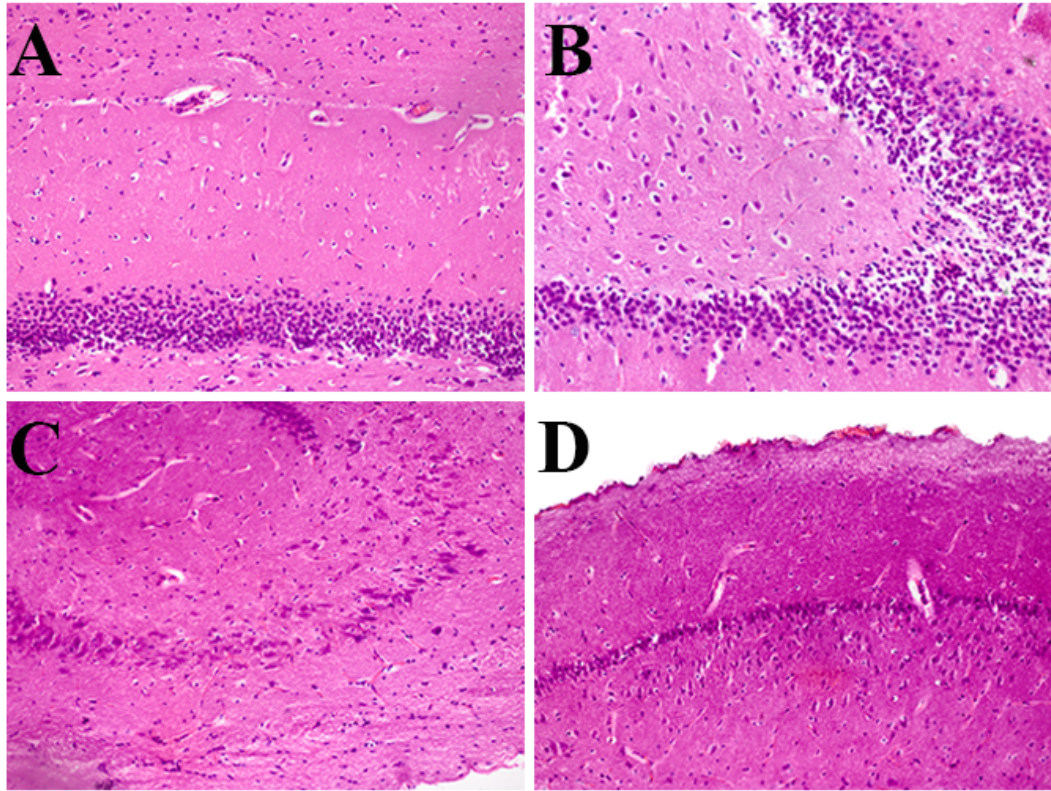
Çizelge 4.4. Beyin dokusunun antioksidan kapasite ve oksidatif stres parametreleri

Testler	Gruplar	Mean	Std. Dev.	p
TAS	Kontrol	1,75	0,14	0,001
	Deney	1,40	0,21	
TOS	Kontrol	4,22	1,71	0,001
	Deney	7,15	1,35	
OSİ	Kontrol	2,46	1,05	0,000
	Deney	5,23	1,40	

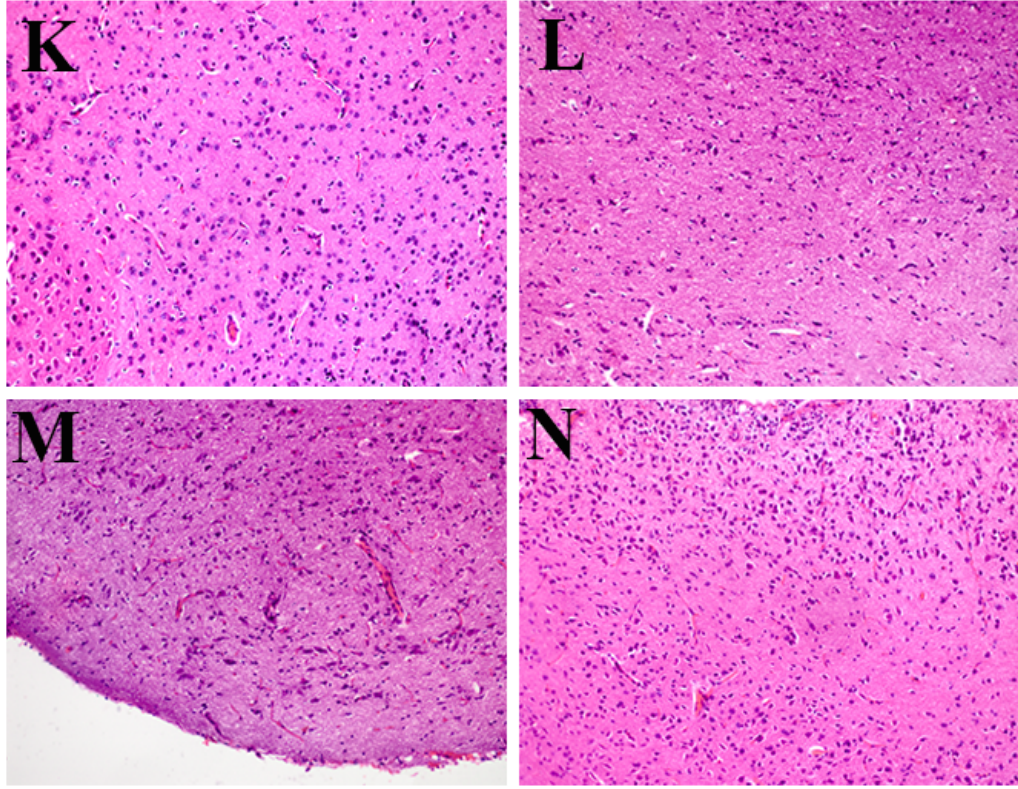
4.4. HİSTOLOJİK BULGULAR

Her iki gruba ait hipokampal ve hipotalamik bölgelerdeki histopatolojik bulgular Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te gösterildi. Buna göre; kontrol grubunda hippocampus'ta nöronlar normal primidal şekilli ve sıralı yapıda görülmüştür. Bunun yanı sıra Cornu Ammonis (CA1) ve CA2 bölgeleri ve çevrelerindeki damarlarda hafif hiperemi kaydedilmiştir. (Şekil 4.4A ve B). Deney grubunda ise Kontrol grubuna kıyasla hipokampal bölgede özellikle de Dental Gyrus (DG)' taki primidal nöronlarda; büzüşme, dejenerasyon ve çekirdeklerinde piknoz ve karyolize rastlandı (Şekil 4.4C). Ancak CA1,2,3 ve 4'teki nöronal yapıların DG'dekilere göre daha az nöronal büzüşme, dejenerasyon ve hasara sahip olduğu görüldü (Şekil 4.4D). Deney grubundaki tüm hayvanlarda hipokampal bölgedeki damarların tamamına yakınında dolgunluk ve hafif-orta düzeyde hiperemi kaydedildi.

Hipotalamik bölgede ise her iki grupta da benzer biçimde normal nöronal yapının korunduğu gözlemlendi (Şekil 4.5). Diğer taraftan Deney grubunda 4 hayvanda özellikle hippocampus lateralinde hafif-orta şiddette nöronal dejenerasyon ve nekroza ve bununla birliktelik gösteren hafif satellitozise rastlandı (Şekil 4.5M). Hipotalamik bölgedeki iki grup için en temel fark ise damarsal değişiklikler olarak kaydedildi. Deney grubunda ortadan şiddetliye değişen hiperemi ve konjesyonun yanı sıra 2 örnekte de hafif vaskülitise rastlandı (Şekil 4.5M ve N).



Şekil 4.4. Hipokampusun histopatolojik görüntüsü; A) ve B) kontrol grubu, C) ve D) deney grubu (hematoksilen ve eozin boyama. 200X büyütme).



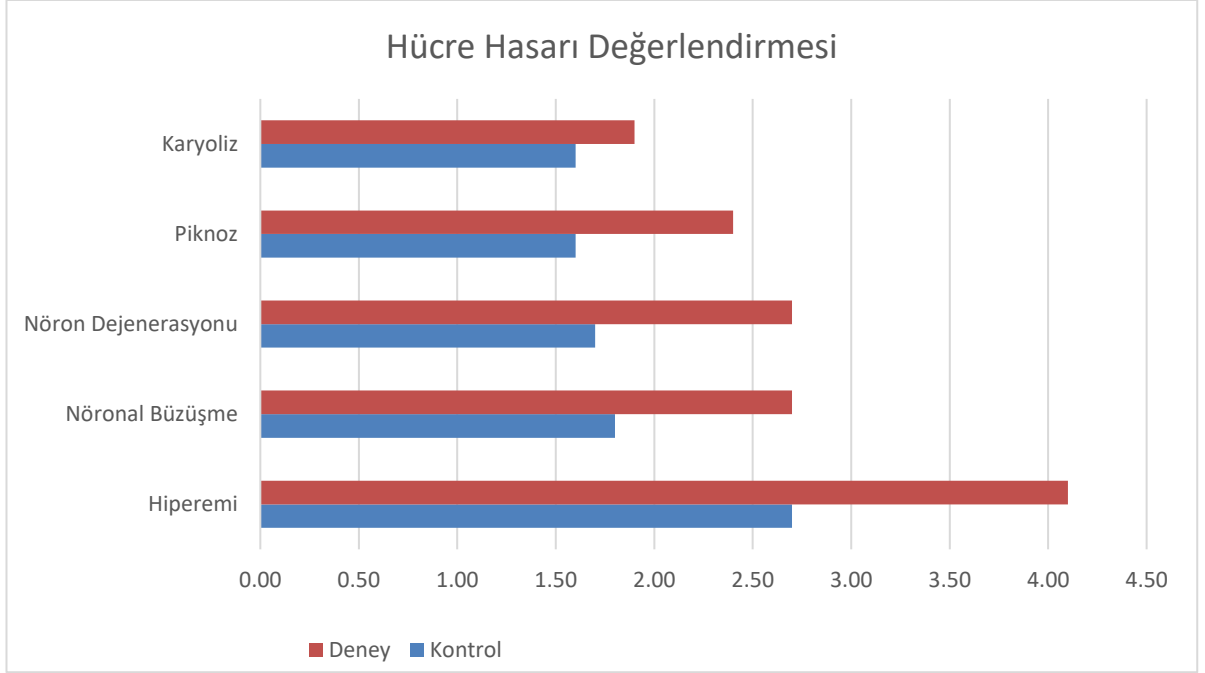
Şekil 4.5. Hipotalamusun histopatolojik görüntüsü; K) ve L) kontrol grubu, M) ve N) deney grubu (hematoksilen ve eozin boyama. 200X büyütme).

Uygulanan prosesler sonucu elde edilen dokuların tamamına skorlama yapıldı ve hücre hasarının şiddeti belirlendi (Tablo 8). Bu analizlere göre deney grubunda yer alan hayvanların beyin dokularındaki hiperemi ($p:0,019$), nöronal büzüşme ($0,024$), nöron dejenerasyonu ($0,009$) ve piknoz ($0,010$) düzeyleri kontrol grubuna göre daha şiddetli görülürken karyolizlerinde anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p:0,308$). Bu skorlar Çizelge 4.5 ve Şekil 4.6’da gösterildi.

Çizelge 4.5. Hücre hasarı parametreleri

Hücre Hasarı	Gruplar	Ortalama	Std. Dev.	p
Hiperemi	Kontrol	2,70	0,82	0,019
	Deney	4,10	1,45	
Nöronal Büzüşme	Kontrol	1,80	0,91	0,024
	Deney	2,70	0,67	
	Kontrol	1,70	0,67	0,009

Nöron Dejenerasyonu	Deney	2,70	0,82	
Piknoz	Kontrol	1,60	0,69	0,010
	Deney	2,40	0,51	
Karyoliz	Kontrol	1,60	0,51	0,308
	Deney	1,90	0,73	



Şekil 4.6. Gruplarda oluşan hücre hasarı

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

MSG'nin sıçanların beyin fonksiyonları ve bilişsel kapasitelerine etkisini araştırmak için yaptığımız bu çalışmada, deney grubundaki sıçanların kilolarında kontrol grubuna göre daha fazla artış, bilişsel test süreleri ve deneme sayılarında artma, oksidatif streslerinde artma, hiperemi, nöronal büzüşme, nöron dejenerasyonu ve piknoz bulguları elde edildi.

Yaygın olarak kullanılan tatlandırıcılardan biri olan MSG'nin sağlık açısından güvenilirliği tartışmalıdır. Literatürde bu alanda birçok çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar MSG'nin vücuttaki birçok sistem üzerine etkisi olduğunu göstermektedir [36–39]. Kiloyu arttırdığını, bilişsel kapasiteyi negatif yönde etkilediğini, oksidatif stresi artırdığını; mide, karaciğer, böbrek, gibi dokularda birçok histopatolojik değişikliğe sebep olduğunu ifade eden bu çalışmalara her gün bir yenisi eklenmektedir. Sıçanların ağırlığındaki değişimlerle ilgili olup literatürde yer alan, Ün tarafından yapılan bir çalışmada MSG verilen hayvanların ağırlığının, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu belirlenmiştir [40]. El-Helbawy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, MSG verilen grubun çalışma sonundaki ağırlığının kontrol grubundan fazla olduğu belirlenmiştir[37]. Roman-Ramos ve ark. tarafından yapılan çalışmada Abdel Moneim ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmaya benzer şekilde MSG grubunun ağırlığının, kontrol grubundan fazla olduğu gösterilmiştir [41,42]. Abd El-Aziz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; 3 haftalık bir periyotta kontrol ve MSG grupları olan hayvanların ağırlıkları arasında belirgin fark bulunmuş, ayrıca günlük ve deney süresince aldıkları total gıda miktarları arasında da anlamlı bir fark olduğunu belirtmiştir[38]. Çalışmamızın ilk gününde kontrol ve deney grubunda yer alan hayvanların ağırlıkları birbirine yakın idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Deneyin son gününe kadar her iki grubun da ağırlıklarının artmasına karşın kontrol grubu deney grubuna göre daha düşük miktarda görüldü. Deney grubunun ağırlığında ise belirgin

bir artış görüldü. Deneyin sonunda tüm günlerin ortalama değerleri alındı ve deney grubunun ağırlığı kontrol grubuna göre daha fazla görüldü. Sonuç olarak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p:0,000$) bir fark oluştu. Yapılan literatür taramasında tespit edilen çalışmalar da yaptığımız çalışmayı desteklemektedir.

Bilişsel testler ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda; Ün'ün yaptığı çalışmada elde ettiği sonuçlara göre; MSG uygulanan grubun hedef noktayı bulma süresi ve yaptığı hatalı deneme sayısı kontrol grubundan çok daha fazla görülmüştür [40]. Abdel Moneim ve ark. tarafından yapılan çalışmada; Barnes maze testine alternatif bir labirent testi kullanılmış ve yine MSG uygulanan grubun hedef noktayı bulmadaki ortalama süresi kontrol grubuna göre çok daha fazla görülmüştür [41]. Çalışmada hayvanların bilişsel kapasitesini ölçmek adına literatürde yaygın olarak kullanılan Barnes maze testi seçildi. Birçok örneği olan labirent testlerinin arasında Barnes maze diğerlerine oranla daha kolay elde edildiği için tercih edildi. Bu test sonucunda test süresi ve deneme sayılarını değerlendirildi. Deneyin ilk gününde testi tamamlama süresi kontrol ve deney gruplarında birbirine çok yakın görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Deneyin son gününde ise bu değer kontrol grubunda testi tamamlama süresi belirgin bir iyileşme gösterirken deney grubu çok daha az iyileşme gösterdi. Tüm günlerin ortalaması alındığında ise yine kontrol grubunun ortalama süresi deney grubundan çok daha iyi görüldü. İstatistiksel olarak analiz edildiğinde iki grup arasında anlamlı ($p:0,000$) bir fark bulundu. Deneme sayılarına baktığımızda deneyin ilk gününde her iki grupta deneme sayısı birbirine çok yakın olarak görüldü. Deneyin son gününde kontrol grubunun deneme sayısında belirgin bir iyileşme görülürken deney grubu buna nazaran daha az gelişme gösterdi. Tüm günlerin ortalamasına baktığımızda yine kontrol grubunun deney grubuna göre çok daha iyi bir ortalamaya sahip olduğunu görüldü. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda her iki grup arasında anlamlı ($p:0,000$) bir fark bulundu.

MSG'nin sebep olduğu histopatolojik değişikliklerle ilgili yapılan literatür taramasında; Eweka ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bir grup dişi Wistar sıçana düşük dozlarda MSG verilmiş ve bu grubun kontrol grubuna göre belirgin farklar içerdiği histopatolojik incelemede görülmüştür. Bu farklar; fallopi tüpündeki kolumnar epitelde hücresel boyutta hipertrofiler, endosalphinksi mezosalphinksten ayıran

membranda bozulmalar, stroma hücrelerinde belirgin vaskülasyonlar ve kırmızı kan hücrelerinde parçalanmalar şeklinde sıralanmıştır [36]. Yine Eweka ve ark. tarafından karaciğer üzerine yapılan bir çalışmada MSG verilen grubun; kontrol grubundan farklı olarak santral karaciğer veninde dilatasyon ve bu ven içinde parçalanmış kırmızı kan hücreleri, sito-mimarisi bozulan hepatositler ile karaciğerde atrofik ve dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir [39]. Eweka ve ark. tarafından yapılan bir ince bağırsak çalışmasında da yine MSG verilen hayvanların ince bağırsak yapılarında atrofik ve dejeneratif değişimler görülmüştür. Bunlar artmış bazofili, artmış hücresel hipertrofi ve hücresel proliferasyon olarak sıralanabilir [43]. Eweka ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise mide dokusu incelenmiş ve MSG uygulanan grupta hücresel hipertrofi ve artmış bazofili gibi dejeneratif ve atrofik değişiklikler gözlenmiştir [44]. Akpınar ve ark. tarafından tavuk embriyolarında nöral tüp gelişimi üzerine yapılan çalışmada; MSG uygulanan grupta dilatasyonun fazla olduğu ve embriyo boyunda azalma olduğu gözlenmiştir [45]. Hussin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MSG'nin böbrek üzerine etkileri incelenmiş ve kontrol grubu ile MSG grubu olan bir deney tasarlanmış; bunun sonucunda MSG'nin nefronların infiltrasyon bariyerlerini etkilediğini, Bowman kapsülünün çapı ve Bowman boşluklarını göreceli olarak artırdığını belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada MSG grubunda; intraglomerüler mezangial hücrelerde hipertrofi ve hipoplazi, glomerüler kapillerlerde tıkanıklık ve bazal membranda kalınlaşma gibi değişiklikler görülmüştür [46]. Çalışmamızda yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda hayvanların hipokampusunda yer alan DG'deki primidal nöronlarda; büzüşme, dejenerasyon ve çekirdeklerinde piknoz ve karyolize rastlandığı bildirilmektedir. Ayrıca bu bölgedeki damarların tamamına yakınında dolgunluk ve hafif-orta düzeyde hiperemi görülmüştür. Bunun yanında bazı hayvanlarda, lateral hipokampusta hafif-orta şiddette nöronal dejenerasyon, nekroz ve bununla birliktelik gösteren hafif satellitozis bildirimiştir. Yine bunun yanında birkaç hayvanda ortadan şiddetliye değişen hiperemi ve konjesyon ile birlikte hafif düzeyde vaskülitis ortaya çıkmıştır. Bu konuda literatürde yer alan çalışmaların bizim çalışmamıza benzer sonuçlar verdiği görülmektedir.

TAS değerlerindeki değişimlerle ilgili yapılan literatür taramasında; Okwudiri ve ark. tarafından böbreklerdeki oksidatif stresi ölçmek amacıyla yapılan bir çalışmada lipid peroksidasyon, glutatyon, glutatyon s-transferaz, süperoksidaz dismutaz ve katalaz

aktiviteleri MSG verilen grup ile kontrol grubunda kıyaslanmış ve bu değerler arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur [47]. Shivasharan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MSG'nin beyin dokusunda meydana getirdiği oksidatif stres incelenmiş; kontrol grubuna kıyasla deney grubunda glutatyon), toplam Tiyol, Glutatyon S-Transferaz, katalaz değerlerinin düştüğü ve Lipit Peroksidasyon değerinin yükseldiği görülmüştür [48]. Umukoro ve ark. tarafından MSG'nin beyin dokusunda oluşturduğu oksidatif stresi değerlendiren bir çalışmada orta ve yüksek doz MSG verilen gruplarda glutatyon değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur [49]. Hazzaa ve ark tarafından yapılan bir çalışmada beyin dokusunda süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesine bakılmış ve MSG grubunda bu değer kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur [50]. Onaolapo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MSG'nin beyin yapısında sebep olduğu değişimler ele alınmış ve SOD değerleri incelenmiş; bu değerlerin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür[51].

MSG; canlılar üzerinde birtakım biyokimyasal değişiklikler meydana getirmekte ve bu durum yapılan araştırmalara da bilimsel veri olarak yansımaktadır. Çalışmamızda biyokimyasal analiz olarak her iki grubun TAS, TOS ve OSİ değerleri ölçüldü. Elde ettiğimiz değerleri incelediğimizde TAS değerinin deney grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü. İstatistiksel analizler sonucunda deney grubunun TAS değeri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük (p:0,000) bulundu. Literatürü incelediğimizde elde ettiğimiz veriler, çalışmamız sonucunda ortaya çıkan sonuçları desteklemektedir.

Literatürde TOS ve OSİ değerlerindeki değişikliği incelediğimizde Ahmed ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MSG verilen grubun Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) ve malondialdehit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur [52]. Shivasvaran ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kontrol ve MSG gruplarında nitrit değerlerine bakılmış ve MSG grubunda bu değer kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [48]. Umukoro ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MSG'nin beyinde meydana getirdiği oksidatif strese bakılmış ve malondialdehit değeri orta ile yüksek doz MSG verilen gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [49]. Hazzaa ve ark

tarafından beyin dokusundaki malondialdehit konsantrasyonunu ele alan bir çalışma yapılmış ve MSG grubunda bu konsantrasyon kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [50]. Onaolapo ve ark. tarafından MSG'nin beyin yapısına etkisini ele alan bir çalışmada katalaz ve nitrik oksit değerleri ele alınmış; MSG grubunda katalaz değeri kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük çıkarken, nitrik oksit değeri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [51]. Elde ettiğimiz TOS değerlerine bakıldığında bu değer deney grubunda kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulundu. Yaptığımız istatistiksel analizler sonucunda TOS değeri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek ($p:0,000$) bulundu. OSİ değerlerine bakıldığında deney grubunun değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. İstatistiksel analizler sonucunda deney grubunda meydana gelen OSİ kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,000$). Yukarıda incelenen yayınların da çalışmamız sonucu ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Bu analizlerin dışında yapılan birçok çalışmada birçok biyokimyasal değer ortaya konmuş, incelenmiş ve kıyaslaması yapılmıştır. Al-Mousawi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada birtakım biyokimyasal analizler yapılmış ve bunların sonucunda MSG verilen grupta; Hemoglobin (Hbg), Hematokrit (HCT), Eritrosit (RBC), Ortalama Korpusküler Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC) değerlerinin azaldığı, Ortalama Korpusküler Hacim (MCV), Ortalama Korpusküler Hemoglobin (MCH), AST, ALT, Alkalen Fosfataz (ALP), serum kreatinin ve kan üresi değerlerinin ise arttığı gözlemlenmiştir [53]. Hussin ve ark tarafından yapılan bir çalışmada MSG grubunun böbreklerinde oluşan birçok histopatolojik değişikliğin yanında kreatin değerlerinde de artış gözlenmiştir [46]. El-Morsi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MSG'nin karaciğer üzerinde meydana getirdiği değişiklikler incelenmiş, ALT ve kolesterol değerleri ile birlikte apoptoz alanı kontrol grubuna göre anlamlı derece farklı bulunmuştur [54]. Bu çalışmaların ışığında da MSG'nin literatürde bahsi geçen birçok biyokimyasal parametre üzerinde negatif etkiye sahip olduğunu sonucuna varılabilir. Çalışmamızın limitasyonu olarak farklı dozda MSG verilen grupları kıyaslayamamış olmak ve uzun süreli takibin yapılamamış olması gösterilebilir.

BÖLÜM 6

SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇ

MSG ortalama 4 haftalık kullanım süresinde; canlının kilosunda diyetinde MSG almayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artışa sebep oldu. Belirli bir süre her iki grup içinde aynı seyreden kilo artışı bir süre sonra MSG verilmeyen hayvanlarda yatay seyretmekte iken MSG verilen hayvanlarda bu artış devam etti. Bu da uzayan MSG kullanımının ilerleyen dönemlerde obeziteye sebep olabileceği hipotezini doğrulamaktadır.

Deney sürecinde MSG gerilen gruptaki hayvanların bilişsel kapasiteleri de MSG verilmeyen hayvanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma gösterdi.

Deney grubunun bilişsel test skorları hem günler içerisinde hem de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma gösterdi. MSG verilen gruptaki hayvanların beyin dokusundaki TOS artıp TAS seviyesi azaldı.

Son olarak histopatolojik bulgularda görüldüğü üzere MSG hayvanların beyin dokusuna ve sinir hücrelerine belirgin hasarlar verip beyin dokusunu histopatolojik olarak da negatif yönde etkiledi.

6.2. ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmada ortaya çıkan biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlar ışığında; MSG'nin kullanım alanı ve dozunun mutlaka bir standarda bağlanması, özellikle çocukların tükettiği gıdalarda daha dikkatli olunması, beyin gelişimini etkileyebileceği öngörüldüğünden pediatrik popülasyonun incelendiği ve gözlemlendiği çalışmaların artması, yasal tedbirin artırılıp buna bağlı denetimlerin sıklaştırılmasının toplum sağlığı bakımından önemli olacağı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Ceyhun Sezgin, A. and Baydan, S., "Gıda Sanayinde Kullanılan Katkı Maddeleri ve Sağlık İlişkileri (Additives Used in Food Industry an Their Relation to Health)", *Journal Of Tourism And Gastronomy Studies*, 9 (5): 527–542 (2021).
2. Wijayasekara, K. and Wansapala, J., "Uses, effects and properties of monosodium glutamate (MSG) on food & nutrition", *International Journal Of Food Science And Nutrition*, 2 (3): 132–143 (2017).
3. Kazmi, Z., Fatima, I., Perveen, S., and Malik, S. S., "Monosodium glutamate: Review on clinical reports", *International Journal Of Food Properties*, 1–9 (2017).
4. Bölükbaş, F. and Öznurlu, Y., "Yumurtaya verilen monosodyum glutamat'ın tavuk embriyolarında medulla spinalisin servikal bölgesinin embriyonik gelişimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi", *Journal Of Advances In VetBio Science And Techniques*, 6 (3): 298–311 (2021).
5. Al-Attabi, M., Alzubaidi, N. A. K., and Al-Moussawi, N., "Effect of Dietary Monosodium Glutamate on Some Dipose-Derived Hormones in Adult Male Rats", *Journal Of Advances In Biology*, 7 (2): 1268–1274 (2015).
6. Zanfirescu, A., Ungurianu, A., Tsatsakis, A. M., Nițulescu, G. M., Kouretas, D., Veskoukis, A., Tsoukalas, D., Engin, A. B., Aschner, M., and Margină, D., "A Review of the Alleged Health Hazards of Monosodium Glutamate", *Comprehensive Reviews In Food Science And Food Safety*, 18 (4): 1111–1134 (2019).
7. Arıncı, K. and Elhan, A., "Anatomi", 7. Ed., *Güneş Tıp Kitabevleri*, Ankara, 437 (2020).
8. Arifoğlu, Y., "BRS Nöroanatomi", 1. Ed., *İstanbul Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 369 (2018).
9. Arifoğlu, Y., "Her Yönüyle Nöroanatomi", *İstanbul Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 472 (2022).
10. Erzurumlu, R., Şengül, G., and Ulupınar, E., "Nöroanatomi", 2. Ed., *Güneş Tıp Kitabevleri*, Ankara, 488 (2023).
11. Gilroy, A. M., MacPherson, B. R., Ross, L. M., Broman, J., and Josephson, A., "Atlas of Anatomy", *Thieme Stuttgart*, (2008).

12. Waschke, J., Böckers, T. M., Paulsen, F., and Sargon, M. F., "Sobotta Anatomi Konu Kitabı", *Güneş Tıp Kitabevleri*, (2016).
13. Arifoğlu, Y., "Her Yönüyle ANATOMİ", 3. Ed., *İstanbul Tıp Kitabevleri*, (2021).
14. Filer, L. J. and Stegink, L. D., "A report of the proceedings of an MSG workshop held august 1991", *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, 34 (2): 159–174 (1994).
15. Yoshida, Y., "Umami taste and traditional seasonings", *Food Reviews International*, 14 (2–3): 213–246 (1998).
16. Kurihara, K., "Glutamate: from discovery as a food flavor to role as a basic taste (umami)", *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 90 (3): 719S-722S (2009).
17. "Codex class names and the international numbering system for food additives CAC/GL 36-1989", *Codex Alimentarius Commission*, (1989).
18. Kuninaka, A., "Studies on taste of ribonucleic acid derivatives", *Journal Of The Agricultural Chemical Society Of Japan*, 34: 489–492 (1960).
19. Heyer, B. R., "Monosodium Glutamate and Sweet Taste: Discrimination between the Tastes of Sweet Stimuli and Glutamate in Rats", *Chemical Senses*, 29 (8): 721–729 (2004).
20. Yeomans, M. R., Gould, N. J., Mobini, S., and Prescott, J., "Acquired flavor acceptance and intake facilitated by monosodium glutamate in humans", *Physiology & Behavior*, 93 (4–5): 958–966 (2008).
21. Bellisle, F., "Experimental studies of food choices and palatability responses in European subjects exposed to the Umami taste", *Asia Pacific Journal Of Clinical Nutrition*, 17 Suppl 1: 376–379 (2008).
22. Dillon, P. M., "Invasion of the MSG-free ingredients", *Food Eng*, 64: 133–136 (1993).
23. Rhodes, J., Titherley, A. C., Norman, J. A., Wood, R., and Lord, D. W., "A survey of the monosodium glutamate content of foods and an estimation of the dietary intake of monosodium glutamate", *Food Additives And Contaminants*, 8 (3): 265–274 (1991).
24. "The 1977 Survey of Industry on the Use of Food Additives: Description of the Survey Vol. 1", *National Research Council (US), Committee on GRAS List Survey-Phase III*, (1979).
25. Rodriguiz, R. M. and Wetsel, W. C., "12 assessments of cognitive deficits in mutant mice", *Animal Models of Cognitive Impairment*, 187 (2006).

26. Patil, S. S., Sunyer, B., Höger, H., and Lubec, G., "Evaluation of spatial memory of C57BL/6J and CD1 mice in the Barnes maze, the Multiple T-maze and in the Morris water maze", *Behavioural Brain Research*, 198 (1): 58–68 (2009).
27. Sunyer, B., Patil, S., Höger, H., and Lubec, G., "Barnes maze, a useful task to assess spatial reference memory in the mice", *Protocol Exchange*, (2007).
28. Wenk, G. L., "Assessment of Spatial Memory Using the T Maze", *Current Protocols In Neuroscience*, 4 (1): (1998).
29. Bechtold, F., Splechtna, R., and Matkovic, K., "Visual Exploratory Analysis for Multiple T-Maze Studies", *Eurographics Workshop On Visual Computing For Biology And Medicine*, 11 pages (2018).
30. Bromley-Brits, K., Deng, Y., and Song, W., "Morris Water Maze Test for Learning and Memory Deficits in Alzheimer's Disease Model Mice", *Journal Of Visualized Experiments*, (53): 2920 (2011).
31. Erel, O., "A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status", *Clinical Biochemistry*, 38 (12): 1103–1111 (2005).
32. Erel, O., "A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation", *Clinical Biochemistry*, 37 (4): 277–285 (2004).
33. Harma, M., Harma, M., and Erel, O., "Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole", *Swiss Medical Weekly*, (2003).
34. Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E., and Selek, S., "Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking", *International Journal Of Cardiology*, 100 (1): 61–64 (2005).
35. Yumru, M., Savas, H. A., Kalenderoglu, A., Bulut, M., Celik, H., and Erel, O., "Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study", *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, 33 (6): 1070–1074 (2009).
36. Eweka, A. O., Eweka, A., and Om'iniabohs, F. A. E., "Histological studies of the effects of monosodium glutamate of the fallopian tubes of adult female Wistar rats", *North American Journal Of Medical Sciences*, 2 (3): 146–149 (2010).
37. El-Helbawy, N., Radwan, D., Salem, M., and El-Sawaf, M., "Effect of monosodium glutamate on body weight and the histological structure of the zona fasciculata of the adrenal cortex in young male albino rats", *Tanta Medical Journal*, 45 (2): 104 (2017).
38. S. Abd El-Aziz, G., El-Fark, M. O., Hassan, S. M., and Badawoud, M. H., "Effects of Prolonged Oral Intake of Monosodium Glutamate (MSG) on Body Weight and

- Its Correlation to Stomach Histopathological Changes in Male Rats", *The Thai Journal Of Veterinary Medicine*, 44 (2): 201–208 (2014).
39. Eweka, A., Igbigbi, P., and Ucheya, R., "Histochemical studies of the effects of monosodium glutamate on the liver of adult wistar rats", *Annals Of Medical And Health Sciences Research*, 1 (1): 21–29 (2011).
 40. Ün, İ., "Monosodyum glutamat'ın sıçanlarda beslenme durumuna, vücuttaki yağlanma oranlarına, üreme sistemine, bilişsel hafıza ve beyin fonksiyonlarına etkisinin incelenmesi", (2016).
 41. Abdel Moneim, W. M., Yassa, H. A., Makboul, R. A., and Mohamed, N. A., "Monosodium glutamate affects cognitive functions in male albino rats", *Egyptian Journal Of Forensic Sciences*, 8 (1): 9 (2018).
 42. Roman-Ramos, R., Almanza-Perez, J. C., Garcia-Macedo, R., Blancas-Flores, G., Fortis-Barrera, A., Jasso, E. I., Garcia-Lorenzana, M., Campos-Sepulveda, A. E., Cruz, M., and Alarcon-Aguilar, F. J., "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: INFLAMMATORY MARKERS IN OBESE MICE", *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 108 (6): 406–413 (2011).
 43. Eweka, A. and Om'Iniabo, F. A. E., "Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the small intestine of adult Wistar rat", *Electronic Journal Of Biomedicine*, (2007).
 44. Eweka, A., Om'Iniabo, F., and Adjene, J., "Histological Studies Of The Effects Of Monosodium Glutamate On The Stomach Of Adult Wistar Rats", *Annals Of Biomedical Sciences*, 6 (1): 45–52 (2008).
 45. Akpınar, A., Berikol, G., Erdogan, U., and Akpınar, R., "The Effect of Monosodium Glutamate on Neural Tube Development of Early Chicken Embryo: An in vivo Experimental Study", *Medical Bulletin Of Haseki*, 61 (2): 141–145 (2023).
 46. Hussin, A. M., Tala'a, A. A., Fadhil, S. A. N., and Salman, H. A., "The adverse effect of long term intake of Monosodium Glutamate on kidney performance", *IOP Conference Series: Earth And Environmental Science*, 880 (1): 012056 (2021).
 47. Okwudiri, O. O., Sylvanus, A. C., and Peace, I. A., "Monosodium glutamate induces oxidative stress and affects glucose metabolism in the kidney of rats", *International Journal Of Biochemistry Research & Review*, 2 (1): 1–11 (2012).
 48. Shivasharan, B. D., Nagakannan, P., Thippeswamy, B. S., and Veerapur, V. P., "Protective Effect of Calendula officinalis L. Flowers Against Monosodium Glutamate Induced Oxidative Stress and Excitotoxic Brain Damage in Rats", *Indian Journal Of Clinical Biochemistry*, 28 (3): 292–298 (2013).

49. Umukoro, S., Oluwole, G. O., Olamijowon, H. E., Omogbiya, A. I., and Eduviere, A. T., "Effect of Monosodium Glutamate on Behavioral Phenotypes, Biomarkers of Oxidative Stress in Brain Tissues and Liver Enzymes in Mice", *World Journal Of Neuroscience*, 05 (05): 339–349 (2015).
50. Hazzaa, S., Abdelaziz, S., Abd Eldaim, M., Abdel-Daim, M., and Elgarawany, G., "Neuroprotective Potential of Allium sativum against Monosodium Glutamate-Induced Excitotoxicity: Impact on Short-Term Memory, Gliosis, and Oxidative Stress", *Nutrients*, 12 (4): 1028 (2020).
51. Onaolapo, O. J., Onaolapo, A. Y., Akanmu, M. A., and Gbola, O., "Evidence of alterations in brain structure and antioxidant status following 'low-dose' monosodium glutamate ingestion", *Pathophysiology*, 23 (3): 147–156 (2016).
52. Ahmed, R., Abdul-Hamid, M., Galaly, S., and Hamdalla, H., "MONOSODIUM GLUTAMATE-INDUCED LIVER MICROSCOPIC AND BIOCHEMICAL CHANGES IN MALE RATS, AND THE POSSIBLE AMENDMENT OF QUERCETIN", *Egyptian Journal Of Zoology*, 71 (71): 44–55 (2019).
53. Al-Mousawi, N. H., "Study on effect of glutamate monosodium exposure on some blood and biochemical parameters in adult albino rats", (2017).
54. Doaa A. El-Morsi, M.D., H. A., M. D., Mohamed El-Sherbiny, M.D., M. E.-S., M. D., Eslam K. Fahmy, M.D., H. A. E.-K., M. D., and Al-Moniem Saeed, M.D., A. A., "Monosodium Glutamate Induced Hepatotoxicity and Oxidative Stress: Pathophysiological, Biochemical and Electron Microscopic Study", *The Medical Journal Of Cairo University*, 87 (March): 397–406 (2019).

EK AÇIKLAMALAR A.

ETİK KURUL İZİNİ

17.04.2023 - E.237342



T.C.
KARABÜK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-55212866-050.99-237342
Konu : Etik Kurul İzni Hakkında.(2023/4/14
Sayılı Karar)

17.04.2023

Sayın Doç.Dr. Şeyma TOY

Karabük Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna proje yöneticisi olarak sunmuş olduğunuz "*Monosodyum Glutamat'ın Sıçanlarda Bilişsel Hafıza ve Beyin Fonksiyonlarına Etkisinin Değerlendirilmesi*" başlıklı Yüksek Lisans projeniz 14.04.2023 tarihinde yapılan etik kurul toplantısında amaç, gerekçe ve uygulamayla ilgili olarak Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre incelenmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: BSU6E98N6V

Belge Doğrulama Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=4043&cD=BSR6E988ML&cS=237342>

Adres: Karabük Üniversitesi Demir Çelik Kampüsü Merkez/Karabük

Bilgi için: Beyza Nur KALAYCI

Telefon: 444 0478

Unvanı: Memur

e-Posta: iletisim@karabuk.edu.tr İnternet Adresi: <http://www.karabuk.edu.tr>

Kep Adresi: karabukuniversitesi@hs01.kep.tr

25293



ÖZGEÇMİŞ

Halil Şaban ERKARTAL, ilk öğretimini Karabük Merkez Atatürk İlköğretim Okulu'nda, orta öğretimini Öğlebeli Osmangazi Ortaokulu'nda tamamladı, Karabük Zübeyde Hanım Anadolu Lisesi'nden 2017 yılında mezun olduktan sonra Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon bölümünden 2021 yılında mezun oldu. 2022 yılında Karabük Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.