

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GIDA LEZZET ARTTIRICILARINDAN  
MONOSODYUM GLUTAMAT' IN BEZELYE (*Pisum  
sativum L.*) ÜZERİNE GENOTOKSİK ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Didem KÖMÜR**

**Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ**

**Enstitü Bilim Dalı : BOTANİK**

**Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. E. Selcen DARÇIN**

**Ocak 2012**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GIDA LEZZET ARTTIRICILARINDAN  
MONOSODYUM GLUTAMAT' IN BEZELYE (*Pisum  
sativum L.*) ÜZERİNE GENOTOKSİK ETKİSİ

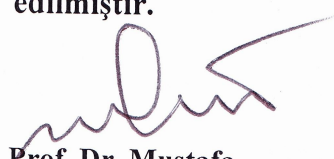
YÜKSEK LİSANS TEZİ

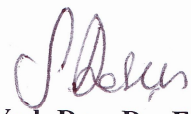
Didem KÖMÜR


Enstitü Anabilim Dalı : BİYOLOJİ

Enstitü Bilim Dalı : BOTANİK

Bu tez 10 / 01 /2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Mustafa  
KÜÇÜKİSLAMOĞLU  
Jüri Başkanı

  
Yrd. Doç. Dr. E. Selcen  
DARÇIN  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr. Ali DOĞRU  
Üye

## TEŐEKKÖRLER

Eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Sayın DanıŐmanım Yrd. Doç. Dr. E. Selcen DARÇIN' a teŐekkÖrlerimi sunarım. ÇalıŐmam da her koŐulda desteğini, bilgisini, yardımını esirgemeyen eş danıŐmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. S. TÖlay HEKİMBAŞI' na teŐekkÖrlerimi bir borç bilirim. Tohumların temin edilmesi hususunda, ilgi ve yardımlarından dolayı Konya Selçuk Üniversitesi Ziraat FakÖltesi Yrd. Doç Dr. Ahmet TAMKOÇ 'a, katkı maddesinin elde edilmesinde ise ÇadıŐ Kimya A.Ő'ye teŐekkÖrlerimi sunarım. Ayrıca maddi manevi desteğini her zaman Özerimde hissettiğim aileme Őukranlarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xii

## BÖLÜM1.

GİRİŞ.....	1
1.1. Genel Bilgiler.....	1
1.1.1. Tarihçe.....	1
1.2. Gıda Katkı Maddeleri.....	4
1.2.1. Gıda katkı maddeleri için ilgili yönetmelik ve kuruluşlar.....	9
1.2.1.1. Kodeks Alimentarius Komisyonu (Codex Alimentarius Comission ).....	10
1.2.1.2. JECFA (Gıda Katkıları FAO/WHO Ortak Uzmanlar Komitesi.....	10
1.2.1.3. Türk gıda kodeksi.....	11
1.2.2. Gıda katkı maddesi onayında yapılan güvenlik testleri.....	12
1.2.3. Gıda katkı maddelerinin gruplandırılması.....	15
1.2.4. Gıda katkı maddelerinin kullanımında genel koşullar ve kullanım amaçları.....	17
1.3. Lezzet Arttırıcı Gıda Katkı Maddeleri.....	18
1.4. Monosodyum Glutamat.....	19

1.4.1. Metabolizmada glutamatın rolü.....	21
1.4.2. MSG' nin fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	23
1.4.3. Diyet glutamatın kinetiği ve metabolizması.....	26
1.4.4. MSG' nin kullanım şekli ve alanları.....	27
1.4.4.1. MSG' nin yiyecek ve içeceklerle ağız yoluyla alınması .....	28
1.4.4.2. Sub kutanöz alım (deri altından).....	28
1.4.5. MSG' nin kabul edilir kullanım değerleri.....	30
1.4.6. Gıda katkı maddelerinin istenmeyen reaksiyonları.....	33
1.4.7. MSG' ye atfedilen olumsuz reaksiyonlar.....	33
1.4.7.1. MSG için bildirilen yan etki reaksiyonları.....	34
1.4.7.2. Reaksiyonların yaygınlığı (prevalansı).....	35
1.4.7.3. CRS için yapılan çalışmalar.....	36
1.5. MSG' nin Genotoksik Etkileri.....	37
1.6. MSG ile İlgili Yapılan Çalışmalar.....	38

## BÖLÜM 2.

MATERYAL VE METOT.....	46
2.1. Materyal.....	46
2.1.1. Bezelye ( <i>Pisum sativum L.</i> ).....	46
2.1.2. Monosodyum glutamat.....	48
2.2. Metot.....	48
2.2.1. Monosodyum glutamat çözeltisinin hazırlanışı.....	49
2.2.2. Tohumların farklı konsantrasyonlarda çimlendirilmesi.....	49
2.2.3. Preperatların hazırlanması.....	50
2.2.4. Işık mikroskobu gözlemleri.....	51
2.2.5. Mitotik indeksin hesaplanması.....	51
2.2.6. Kromozom anormalliklerinin hesaplanması.....	51
2.2.7. İstatistiksel verilerin hesaplanması.....	52

## BÖLÜM 3.

BULGULAR.....	53
---------------	----

3.1. MSG' nin Genotoksik Etkileri.....	53
3.1.1. Farklı MSG konsantrasyonlarının bezelye tohumlarının çimlenmesi üzerine etkileri.....	53
3.1.2. Farklı MSG konsantrasyonlarının çimlenen bezelye tohumlarının kök büyümesi üzerine etkileri.....	58
3.1.3. Farklı MSG konsantrasyonlarının çimlenen bezelye tohumlarının kök ucu hücrelerinde ki mitotik indeks üzerine etkisi .....	61
3.1.4. Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlenen bezelye tohumlarının kök ucu hücrelerindeki mitotik anormallik oranları.....	62
3.1.5. Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlenen bezelye tohumlarının kök ucu hücrelerindeki interfaz anormalliği oranları.....	63
3.1.6. Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlenen bezelye tohumlarının kök ucu hücrelerindeki normal ve anormal mitotik evreler.....	65
3.2. Farklı MSG Konsantrasyonlarında Çimlendirilen Bezelye Tohumlarında Mitotik Anormallik Tanımları.....	66

BÖLÜM 4. TARTIŞMA.....	67
---------------------------	----

KAYNAKLAR.....	75
----------------	----

ÖZGEÇMİŞ.....	95
---------------	----

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A:	: Anormal hücre
ADI:	:Acceptable Daily Intake-günlük tüketilebilir miktar
AN:	:Anormallik oranı (%)
ARC:	:Arkuat nukleus
CAC:	:Codex Alimentarius Comission
CRS:	:Çin Restoran Sendromu
E code:	:European community-E kodu
FAO:	:Gıda ve Tarım Örgütü
FASEB:	:Federation of American Societies for Experimental Biology
FDA:	:Food and Drug Administration
g:	:Gram
GH:	:Büyüme hormonu
GRAS:	:Generally Recognized As Safe
HCl:	:Hidroklorik asit
IgE:	:Immunoglobulin E
JECFA:	:Joint. Expert Committee on Food Additives
JE-VAX :	:Japon Ancephalitis Aventis Pasteur
kg:	:Kilogram
l:	:Litre
LD:	:Lethal doz-öldürücü
LPO:	:Lactopropioaseto-orcein
mg:	:Miligram
MI:	:Mitotik indeks
MMR:	:Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık
MR:	:Vax -Kızamık-Kızamıkçık
MSG:	:Monosodyum glutamat
N:	:Normal hücre

N: :Normalite  
NOAEL: :No Observed Adverse Effect Level -yan etkinin olmadığı seviye  
QS: :Quantum Satis  
VHM: :Ventromedial hipotalamik çekirdek lokasyonu  
WHO: :Dünya Sağlık Örgütü  
WTO: :Dünya Ticaret Örgütü  
YF-VAX: :Yellow Fever Aventis Pasteur



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Monosodyum glutamatın kristal şekli.....	24
Şekil 1.2.	Aylık kontrol ve MSG uygulanan dişi (D) ve erkek (E) farelerin makroskopik görünümü.....	43
Şekil 2.1.	<i>Pisum sativum L.</i> ( $2n = 14$ ) ' un metafaz kromozomları.....	47
Şekil 2.2.	Önemli bir protein kaynağı olan bezelye.....	48
Şekil 3.1.	Saf su, 1, 5 ve 10g/l MSG' de çimlenen bezelye tohumlarının 48 saat çimlenme süreci sonundaki görünümleri (Konsantrasyon arttıkça çimlenme azalmaktadır).....	56
Şekil 3.2.	15, 20, 25, 35 ve 45g/l doz gruplarında çimlenen tohumların 48 saat sonunda gözlenen tohumlarda kararırma durumu.....	57
Şekil 3.3.	35 ve 45g/l doz gruplarında çimlenen tohumlarda 72 saat sonunda gözlenen tohumlarda kararırma.....	58
Şekil 3.4.	Farklı MSG konsantrasyonlarda çimlendirilen tohumların 24 saat sonundaki kök uzunlukları.....	59
Şekil 3.5.	Farklı MSG konsantrasyonlarda çimlendirilen tohumların 48 saat sonundaki kök uzunlukları.....	60
Şekil 3.6.	Farklı MSG konsantrasyonlarda çimlendirilen tohumların 72 saat sonundaki kök uzunlukları.....	61
Şekil 3.7.	MSG' nin 5g/l konsantrasyonuna maruz kalmış hücrelerde anafazda geri kalma (beyaz ok) (10X40).....	67
Şekil 3.8.	MSG' nin 5g/l konsantrasyonuna maruz kalan hücrelerde çekirdek büzölmeleri (beyaz ok) (10X10).....	67
Şekil 3.9.	MSG' nin 5g/l' lik konsantrasyonu sonucu metafazda poliploidi (beyaz ok) (10X100).....	68
Şekil 3.10.	1g/l' lik konsantrasyona maruz kalmış hücrelerde normal metafaz evresi (10X100).....	68

Şekil 3.11.	MSG' nin 10g/l konsantrasyonuna maruz kalan hücrelerde anafaz köprüsü (beyaz ok) (10X100).....	69
Şekil 3.12.	15g/l' lik konsantrasyonda gözlenen çekirdek büzülmeleri (beyaz ok) (10X10).....	69
Şekil 3.13.	20g/l' lik konsantrasyondaki hücrelerde çekirdek büzülmesi (beyaz ok) (10X40).....	70
Şekil 3.14.	10g/l' lik konsantrasyonda ki hücrelerde gözlenen çekirdek büzülmesi (beyaz ok) (10X100).....	70
Şekil 3.15.	20g/l' lik konsantrasyonda gözlenen çift çekirdekli hücreler (beyaz ok) (10X40).....	71
Şekil 3.16.	1g/l' lik konsantrasyonda metafaz safhasında gözlenen kromozom kısalma ve yapışma (beyaz ok) (10X40).....	71
Şekil 3.17.	10 g/l' lik konsantrasyonda anafazda geri kalma (beyaz ok) (10X100).....	72
Şekil 3.18.	20g/l' lik konsantrasyonda çift çekirdek (beyaz ok) (10X100).....	72
Şekil 3.19.	5g/l'lik konsantrasyonda gözlenen kromozom yapışma (beyaz ok) (10X40).....	73
Şekil 3.20.	10g/l' lik konsantrasyonda eksik kromozom (beyaz ok) (10X100)...	73
Şekil 3.21.	1g/l' lik konsantrasyonda kromozomlarda yapışma (beyaz ok) (10X40).....	74

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.1.	Gıda katkı maddelerinin tanımları ve fonksiyonları.....	6
Tablo 1.2.	Gıda katkı maddesi olarak kullanılmayan maddeler.....	9
Tablo 1.3.	Gıda katkı maddesi onayında izlenen basamaklar.....	13
Tablo 1.4.	Bazı gıdalardaki bağlı ve serbest glutamat içerikleri.....	20
Tablo 1.5.	Çeşitli baharat, paketlenmiş yiyecek ve restoran yemeklerinde ki serbest glutamat içeriği.....	21
Tablo 1.6.	Monosodyum glutamatın kimyasal yapısı.....	25
Tablo 1.7.	MSG' nin ağız yoluyla alındığı ambalajlı gıdalar.....	29
Tablo 1.8.	MSG içeren aşular.....	30
Tablo 1.9.	Gıda katkılarının güvenlik değerlendirmesi için toksikolojik çalışmalar.....	31
Tablo 1.10.	Türkiye' de MSG mevzuatı.....	32
Tablo 3.1.	Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan MSG çözeltilerinin çimlenme üzerine etkisi.....	54
Tablo 3.2.	Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlendirilen tohumların 24, 48 ve 72 saat sonundaki kök uzunluğu değerleri.....	59
Tablo 3.3.	Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlendirilen tohumların kök ucu hücrelerindeki mitotik indeks değerleri.....	62
Tablo 3.4.	Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlendirilen tohumların kök ucu hücrelerindeki mitotik anormallik oranları.....	63
Tablo 3.5.	Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlendirilen tohumların normal ve anormal interfaz evre dağılımı ve anormallik oranları.....	64
Tablo 3.6.	Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlendirilen tohumların kök ucu hücrelerindeki mitotik evre anormallik oranları.....	65

## ÖZET

Anahtar kelimeler: Bezelye (*Pisum sativum L.*), Monosodyum Glutamat, Genotoksik

Bu çalışmada gıdalarda sıkça kullanılan lezzet artırıcı madde monosodyum glutamatın genotoksik etkisi model organizma bezelye (*Pisum sativum L.*) üzerinde incelenmiştir. 1, 5, 10, 15, 20, 25, 35 ve 45 g/L' lik konsantrasyonlarda bitki tohumları çimlendirilmişken, kontrol grubundaki tohumlar ise saf suda çimlendirilmiştir.

Araştırma sonucuna göre çimlenme oranı, 24, 48 ve 72 saat boyunca kontrole kıyasla monosodyum glutamatın tüm konsantrasyonlarında ileri derecede anlamlı bulunmuştur. 72 saat sonunda 35 ve 45g/L' lik gruplarda çimlenme gözlenememiştir.

Monosodyum glutamatın doz miktarı arttıkça bölünen hücre ve bununa paralel olarak mitotik indeksin düşüşü istatistiksel açıdan her bir dozda anlamlı olarak tespit edilmiştir. ( $p < 0.001$ ). 35 ve 45g/L' de ise bu değer hesaplanamamıştır.

İstatistiksel hesaplamalar sonucunda Monosodyum glutamatın tüm konsantrasyonlarında mitotik bölünmeler sonucunda görülen anormallikler anlamlı bulunmuştur. Mitotik hücrelerde kromozomlarda yapışma, kısalıp kalınlaşma, anafaz köprüleri, anafazda geri kalma, poliploidi, çift çekirdek gibi birçok anormallik gözlenmiştir. Araştırma sonucunda, çalışmada kullanılan tüm konsantrasyonların genotoksik etki yarattığı gözlenmiştir.

# **GENOTOXIC EFFECTS OF FOOD FLAVOR ENHANCER MONOSODIUM GLUTAMATE ON PEAS (*PISUM SATIVUM L.*)**

## **SUMMARY**

Key Words: Peas (*Pisum sativum L.*), Monosodium glutamate, Genotoxic

In this study, genotoxic effects of Monosodium glutamate used as food additive substance in various foods have been investigated on the model organism of *Pisum sativum L.* When as the plant seeds were germinated in 1, 5, 10, 15, 20, 25, 35 and 45g/L concentration values, the seeds in control group were germinated in distilled water.

As a result of this study, when compared to control, during 24, 48 and 78 hours, the germination rate of monosodium glutamate in all concentration was found highly significant. At the end of 72 hours, it was observed that there is no germination in 35 and 45 g/L groups.

When the concentration of monosodium glutamate increased, the rate of mitosis was decreased. As a result the decrease of mitotic index was found significant ( $p < 0.001$ ). But in 35 and 45g/L, this rate couldn't be calculated.

As a result of calculations, abnormalities in all concentration of monosodium glutamate in mitosis were found to be significant. Ungathering on metaphase plate, sticky chromosomes, polyploidy, anaphase bridges, dual-core abnormalities were observed in mitotic cells. Finally, it was indicated that all concentrations used in this study showed a genotoxic effects.

# **BÖLÜM 1. GİRİŞ**

## **1.1. Genel Bilgiler**

Günümüzde dünya nüfusunun çoğu şehirlerde yaşamaktadır. Bu yüzden tüketilen gıdalardan birçoğunu kendilerinin yetiştirme imkanı yoktur. Bunun yanında, birçok kişi hızlı yaşam tarzının oluşturduğu vakit darlığı, hazır yiyeceklerin pratik olması ve cazip gelen tat ve görüntülerinden dolayı hazır gıda kullanımını arttırmış olup doğal beslenmeden uzaklaşmıştır. Bunun sonucunda da, mevcut gıda alışkanlığımız neredeyse tamamen değişmeye yüz tutmuştur. Gıda maddelerinin üretim ve tüketim durumları dikkate alındığında, katkı maddelerinin kullanılması teknolojik bir zorunluluk haline gelmiştir. Çünkü gıda katkı maddeleri gıdaya sadece tat, koku ve lezzet vermemekte; aynı zamanda gıdaya gelebilecek olumsuz değişimlerin önüne geçme, asit oranının düzenlenmesi, oksitlenmeyi engelleme, kıvam değişiklikleri olmaması ve tortulaşmaması gibi gerekli özellikleri yerine getirmede de kullanılır.

### **1.1.1. Tarihçe**

Gıdalara istenerek eklenen kimyasal maddeler ile ilgili tarihsel gelişmeler M.Ö.' ye dayanır. Bu gelişmeler incelendiğinde, tuz ve odun tütsüsünün bilinen en eski katkıları olduğu anlaşılmaktadır. M.Ö. 3000 yıllarında et ürünlerini kürelemede tuzdan yararlandığı, M.Ö. 900 yıllarında ise, tuz ve odun tütsüsünün gıda saklama yöntemlerinde kullanıldıkları görülmektedir. Ortaçağlarda, et ürünlerini koruma amaçlı tuz ve tütsünün yanı sıra katılan nitratin, etin rengini olumlu yönde

değiştirmek, korumak ve botulizmi önlemek amacıyla da kullanıldığı bilinmektedir. M.Ö. 50. yy.' da, tuz, odun tütsüsü ve baharatlardan lezzet verici olarak yararlanılmıştır. Gıda boyaları ise, günümüzden yaklaşık 3500 yıl kadar önce Mısırlılar tarafından kullanılmış, 1856' da *aniline purple* adlı renk maddesinin sentezi ile yapay boya maddelerinin üretimi başlamıştır (Altug ve Elmacı, 2001).

İnsanlar, gıdalardaki tatlı tadı veren maddelerden yaşamlarının her döneminde etkilenmiştir. Bu etkileşimin doğumsal olduğu, yeni doğanın tatlı tadını sevmesiyle de belirgindir. İnsanların yedikleri gıdaları tatlı yapmak üzere ilk kullanılan maddenin bal olduğu, daha sonrasında şeker kamışından elde edilen sakarozun kullanılmaya başlandığı ifade edilmekte, Dünya savaşları sırasında da sakarozun üretiminde şeker pancarının başlıca kaynak olduğu belirtilmektedir. 1879 yılında Remsen Fahlberg tarafından sentezlenen sakarin ise ilk yapay tatlandırıcıdır (Demirözü, 2010).

19. yüzyılda sanayileşme ve endüstrinin gelişmesiyle paralel olarak gıda katkı maddelerinin kullanımında artış görülmüştür. Gıdalara katılmaya başlayan benzoik asit, sodyum karbonat, sakarinden daha iyi bir tada sahip olan siklomat gibi maddeler, günümüzde de gıda katkısı olarak kullanılmaktadır. 20. Yüzyılda gıda üretiminin artması ile gıda katkı maddelerinin kullanımında da önemli artışlar gözlenmiştir. Örneğin, işlenmiş peynir yapımında sitratlar, fosfatlar gibi emülsifiye edici tuzlar kullanılmış, emülgatör katımı ile margarin yapımı giderek kolaylaşmış, gıdaların duysal kalitesini geliştirmek amacıyla lezzet maddeleri ve lezzet arttırıcılardan yararlanılmaya başlanılmıştır. Katkı maddelerinin toksikoloji değerlendirilmeleri konusu önem kazandıkça, özellikle gıda boyalarının kullanımlarına kısıtlamalar getirilmiştir (Altug ve Elmacı, 2001).

Gıda katkı maddeleri, tarihsel süreç içerisinde yararlı amaçlar dışında da kullanılmıştır. Bu nedenle, o dönemlerde katkı maddelerinin zararlı veya ucuz dolgu

maddeleri olarak kullanılmalarını önlemek için yasalar çıkarılmıştır. Özellikle gıdalara boya katılmasının oldukça karışık bir geçmişi bulunmakta olup, cıva, arsenik ve kurşun bileşikleri gibi toksin etkili maddelerin gıdaları boyamada kullanıldıkları bildirilmektedir. Sütü korumak amacıyla formaldehitin, eti korumak amacıyla ise boraksın kullanımı, una beyaz renkte tozların katılması gibi örnekler de katkı maddelerinin gıdalarda uygulamaları konusunda yasal düzenlemeler yapılması gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda, gıda katkı maddelerinin tarihsel gelişimlerinin iki etki ile şekillendiği görülmektedir. Birincisi; gelişen teknoloji ile paralel olarak, gıda saklama yöntemlerinin geliştirilmesine duyulan gereksinim, ikinci etki ise; tüketici gözünde gıdanın kalitesinin daha iyi olarak algılanmasını sağlamaktır. Bu etkilerden ilki, günümüzde gelişen uluslararası ticaret göz önüne alındığında gıda katkı maddelerinin teknolojinin vazgeçilmez bir parçası olmalarının nedenini açıklamaktadır. İkinci etki ise; daha farklı bir anlayışla ele alınmış olup, katkı maddelerinin gıdaların mevcut duyuşsal veya teknolojik özelliklerini geliştirmek amacıyla kullanılmalarını sağlamıştır. Bu amaçlar doğrultusunda, gıda katkı maddelerinin dünyadaki pazarı 1900' lü yıllarda 10 milyar dolara ulaşmış olup, 21. yüzyılda bu pazarın daha da büyümesi beklenmektedir (Altug ve Elmacı, 2001). Resmi belgelere göre, 1965 yılında A.B.D' de yaklaşık 300.000 ton gıda katkı maddesi kullanılmıştır. (Yumuturuğ, 1980).

20. yüzyılın başlarında gıdalara ilave edilen, çoğu doğal kaynaklı olan birkaç bin kimyasal madde kullanılmakta iken, son yıllarda yaklaşık 80.000 civarında kimyasal madde, çeşitli amaçlar için kullanılmakta ve bu sayı her geçen yıl artmaktadır. Kimyasal maddelerin kullanımı özellikle 1940'lardan sonra hızla artmış ve 1985 yılında 250 milyon ton/yıl' a yükselmiştir. Bugün bu rakam 400 milyon ton/yıl' a ulaşmıştır. Bu maddelerin tüketimi arttıkça, bazı semptomlarla bağlantılı olarak çeşitli bulgular ortaya çıkmıştır. Bunların içinde astım, baş ağrısı, uyuşukluk, halsizlik, alerjik durumlar, hiperaktivite ve aşırı duyarlılık, egzama ve ishal gibi çok çeşitli rahatsızlıklar görülmüştür. Gıda katkı maddelerinin muhtemel etkilerinin yanında çok ciddi olan ve gelecek nesillerin sağlıksız olmasına sebep olabilecek bir tehlike de genetik mutasyonlara sebep olarak, kanser oluşturma riskidir (Karakaya, 2008).



Günümüzde bir çok gıda katkı maddesinin çeşitli test sistemleriyle mutajen oldukları, hatta bazılarının kanser oluşumuna da sebep oldukları bildirilmiştir (Abe ve Sasaki, 1977; Wolff ve Rodin, 1978; Leonard ve Leonard, 1979; Rao ve ark., 1979; Suzuki ve Suzuki, 1988; Munzer ve ark., 1990; Akın ve Sümer, 1991; Chlopkiwicz ve ark., 1995; Matsui ve ark., 1996; Mukherjee ve Chakrabarti, 1997; Rencüzogulları ve ark., 2001a; Rencüzogulları ve ark., 2001b; Sasaki ve ark., 2002).

Gıda katkı maddelerinin çeşitli amaçlarla kullanılmasının yanı sıra, bunların insan genomunda mutasyonlara sebebiyet verip vermeyeceğinin ortaya çıkarılması çok önemlidir. Bir kimyasal maddenin böyle olumsuz etkisinin olup olmadığının belirlenmesi, kısa süreli genotoksisite testleri ile mümkündür. Perry ve Evans (1975)'in bilinen mutajen ve karsinojen Chinese hamster (*Cricetulus griseus*) yumurta hücrelerinde kardeş kromatid değişimi ve kromatid aberasyonu, mikronükleusu uyardığını saptamalarından sonra, bu testler mutajen ve karsinojenlerin belirlenmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Carrano ve ark. (1978) ise, bir maddenin mutasyon meydana getirmesiyle kardeş kromatid değişimi oluşumunu arttırması arasında doğru oransal bir ilişkinin olduğunu belirtmiştir.

## 1.2. Gıda Katkı Maddeleri

Katkı maddesi ifadesi, Latince bir terim olan '*addere*' kelimesi ile ifade edilen 'katmak' sözcüğünden türetilmiştir. Genel olarak gıda katkı maddesi, tek başına gıda olmayan ancak gıdalara üretim, işleme, depolama veya ambalajlama gibi aşamalarda eklenen madde veya madde kısımları olarak ifade edilebilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yürürlükte olan Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası'nda 1958 yılında Gıda katkı maddeleri ile ilgili yapılan tanımda, katkı maddeleri; 'belirli

bir amaçla kullanımları sonucunda, doğrudan veya dolaylı şekilde gıdanın bileşeni haline gelen veya karakteristiklerini değiştiren maddeler' olarak tanımlanmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Gıda ve Tarım Örgütü (FAO)' nun ortak çalışmaları ile oluşturulmuş Kodeks Alimentarius Komisyonu (CAC) tarafından ifade edilen tanım oldukça ayrıntılıdır. Bu tanımda, gıda katkı maddeleri, 'tek başına gıda olarak kullanılmayan ve gıdanın tipik bir bileşeni olmayan, besleyici değeri olsun veya olmasın, imalat, işleme, hazırlama, uygulama, ambalajlama, taşıma, muhafaza ve depolama aşamalarında, gıdalara teknolojik amaçla katılan ya da bu gıdaların içinde veya yan ürünlerinde doğrudan ve dolaylı olarak bir bileşeni haline gelen veya bunların karakteristiklerini değiştiren maddeler' olarak ifade edilir. Bu tanım, gıdalara istemeden bulaşan kontaminant ve gıdanın besleyici değerini arttırmak için kullanılan maddeleri içermemektedir (Altug ve Elmacı, 2001).

Türkiye'de ise, gıda katkı maddelerinin tanımı, işlevi ve kullanımı, 16.11.1997 tarihli ve 23172 sayılı resmi gazetelerde Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği' nin birinci bölümün 4 ve 5. Maddelerinde yayımlanmıştır. Yönetmeliğe göre, ' Tek başına gıda olarak tüketilmeyen, gıda ham veya yardımcı maddesi olarak kullanılmayan, tek başına besleyici değeri olan veya olmayan, seçilen teknoloji gereği kullanılan işlem veya imalat sırasında kalıntı veya türevleri mamul maddede bulunabilen, gıdanın üretilmesi, tasnifi, işlenmesi, hazırlanması, ambalajlanması, taşınması, depolanması sırasında gıda maddesinin tat, koku, görünüş, yapı ve diğer niteliklerini korumak, düzeltmek veya istenmeyen değişikliklere engel olmak ve düzeltmek amacıyla kullanılmasına izin verilen maddelerdir'. Bu tebliğ kapsamında, renklendiriciler ve tatlandırıcılar dışında yer alan gıda katkı maddelerinin fonksiyonlarının tanımları ise, Tablo 1.1' de verilmiştir. Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliğinin 5. maddesinin a ve b bendinde de bazı maddelerin gıda katkı maddesi olarak kullanılamayacağı, Tablo 1.2' de belirtilmiştir.

Tablo 1.1. Gıda katkı maddelerinin tanımları ve fonksiyonları

<b>FONKSİYONEL SINIF</b>	<b>TANIMI</b>
<b>Ambalajlama gazları</b>	Gıda maddesi kaba yerleştirilmeden önce, yerleştirilirken veya yerleştirildikten sonra kap içine verilen hava dışındaki gazlar
<b>Antioksidanlar</b>	Yağların acılaşması ve renk değişikliği gibi oksidasyonun neden olduğu bozulmaları önleyerek, gıdaların raf ömürlerinin uzatılmasını sağlayan maddeler
<b>Aroma arttırıcılar</b>	Gıdanın mevcut tat ve/veya kokusunu artıran maddeler
<b>Asitler</b>	Asitliği arttıran ve/veya gıdada ekşi bir tat oluşumunu sağlayan maddeler
<b>Asitlik düzenleyiciler</b>	Gıdaların asitlik veya alkaliliğini değiştiren veya kontrol eden maddeler
<b>Emülgatörler</b>	Bir gıda maddesinde, yağ ve su gibi birbirini ile karışmayan iki veya daha fazla fazın homojen bir karışım oluşturmasını veya oluşan homojen karışımın sürekliliğini sağlayan maddeler
<b>Emülsifiye edici tuzlar</b>	Peynirde bulunan proteinleri dispers hale getirerek yağ ve diğer bileşenlerin homojen dağılımını sağlayan maddeler
<b>Hacim arttırıcılar</b>	Gıdaların mevcut enerji değerini önemli oranda arttırmadan, gıdaların hacmini arttıran maddeler

Tablo1.1. Devam

<b>Jelleştiriciler</b>	Jel oluşumu ile gıdada farklı bir yapı oluşturan maddeler
<b>Kabartıcılar</b>	Gaz oluşturarak hamurun/yumurtalı soslu hamurun hacmini artıran madde veya madde karışımların
<b>Kıvam arttırıcılar</b>	Gıdanın kıvamını arttıran maddeler
<b>Koruyucular</b>	Gıdaların mikroorganizmalarla bozulmalarını önleyerek raf ömürlerinin uzatılmasını sağlayan maddeler
<b>Köpük oluşturuçular</b>	Sıvı veya katı gıdalarda gaz fazın homojen dağılımını sağlayan maddeler
<b>Köpüklenmeyi önleyiciler</b>	Köpüklenmeyi azaltan veya önleyen maddeler
<b>Metal bağlayıcılar</b>	Metalik iyonlarla kimyasal kompleks oluşturan maddeler
<b>Modifiye nişastalar</b>	Fiziksel veya enzimatik uygulamaya, asit veya alkali ile inceltmeye veya ağartmaya tabi tutulmuş olsun veya olmasın, yenilebilir nişastaların bir veya daha fazla kimyasal işleme tabi tutulması ile elde edilen maddeler
<b>Nem vericiler</b>	Gıda maddelerinin düşük nemli ortamdan etkilenip kurumasını önleyen veya toz gıdaların sıvı ortamlarda çözünmesini kolaylaştıran maddeler
<b>Parlatıcılar</b>	Yağlayıcılar da dahil gıdaların dış yüzeyine uygulandığında parlak bir görünüm veren veya koruyucu bir tabaka sağlayan maddeler

Tablo 1.1. Devam

<b>Sertleştiriciler</b>	Meyve ve sebzelerin yapısını koruyan ya da dokularını sert veya gevrek hale getiren veya mevcut jelleştiriciler ile reaksiyona girerek jel oluşumunu sağlayan veya güçlendiren maddeler
<b>Stabilizörler</b>	Gıdaların fiziko-kimyasal durumlarını korumalarını sağlayan, gıdada bulunan iki veya daha fazla birbiri ile karışmayan fazın homojen dağılımının sürekliliğini sağlayan, gıdaların var olan renklerini koruyan veya kuvvetlendiren, proteinler arası çapraz bağ oluşturarak gıda parçacıklarının bağlanmasını sağlayan, gıdaların bağlanma kapasitelerini artıran maddeler
<b>Taşıyıcılar</b>	Taşıyıcı çözücüler dahil olmak üzere, gıda katkı maddelerini ve aromaları çözmek, seyreltmek veya bunların dağılımını sağlamak için kullanılan ya da herhangi bir teknolojik etki göstermeden gıda katkı maddeleri ve aromaları fiziksel yollarla modifiye ederek, bu maddelerin teknolojik fonksiyonlarını değiştirmeden, uygulama ve kullanımını kolaylaştıran maddeler
<b>Topaklanmayı önleyiciler</b>	Gıda parçacıklarının birbirine yapışma eğilimini azaltan veya önleyen maddeler
<b>Un işlem maddeleri</b>	Hamurun işleme ve pişirme kalitesini geliştirmek amacı ile una veya hamura ilave edilen, emülgatörler dışındaki maddeler

Tablo 1.2. Gıda katkı maddesi olarak kullanılmayan maddeler

<ul style="list-style-type: none"><li>- İşlem yardımcıları,</li><li>- Bitki üretiminde bitkileri korumak için kullanılan maddeler,</li><li>- Aromalar,</li><li>- Gıda maddelerine beslenme ögesi olarak katılan mineral vitamin, iz elementler ve benzeri ürünler,</li><li>- Pektin içeren maddeler ve kurutulmuş elma posası veya turunçgillerin kabuğundan veya her ikisinin karışımından, seyreltik asit muamelesini takiben sodyum ve potasyum tuzları ile kısmi nötralizasyon sonucu elde edilen türev maddeler (sıvı pektin),</li><li>- Sakız mayaları,</li><li>- Beyaz veya sarı dekstrin, kavrulmuş veya dekstrine edilmiş nişasta, asit veya alkali uygulaması ile modifiye edilmiş nişasta, ağartılmış nişasta, fiziksel olarak modifiye edilmiş nişasta ve amilolitik enzim uygulamasına tabi tutulmuş nişasta,</li><li>- Amonyum klorür,</li><li>- Kan plazması, yenilebilir jelatin, protein hidrolizatları ve bunların tuzları, süt proteini ve gluten,</li><li>- Glutamik asit, glisin, sistein, sistin ve bunların tuzları dışındaki aminoasitler ve bunların tuzları ve katkı fonksiyonuna sahip olmayanları,</li><li>- Kazeinatlar ve kazein,</li><li>- İnülin.</li></ul>
---

### 1.2.1. Gıda katkı maddeleri için ilgili yönetmelik ve kuruluşlar

Gıda katkı maddeleri ile ilgili çalışmalar ulusal boyuttan çıkıp, uluslar arası bir kavram olmuştur. Bu maddelerin incelenmesinde çeşitli kuruluşlar görev almaktadır. Bunlardan bazıları şunlardır:

### **1.2.1.1. Kodeks Alimentarius Komisyonu (Codex Alimentarius Commission)**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Gıda ve Tarım Organizasyonu Örgütü'nün (FAO) ortak çalışmaları ile Uluslararası Gıda Kodeks Komisyonu (CAC) 1963 yılında kurulmuştur. Bugün üye ülke sayısı 180' e ulaşmıştır. Kuruluşun görevi, dünyada gıda ile ilgili uygulamaların sağlık ve teknoloji yönünden standartlaştırılmasıdır. Kuruluşun bu amaçla hazırladığı dokümanlar, tüm dünya ülkeleri için güvenli gıda üretiminde referans olarak kullanılmaktadır. Kodeks standartları ülkeler için uygulanması zorunlu standartlar değildir. Ancak; ülkeler ulusal standartlarını hazırlarken, kodeks standartlarını dikkate alırlar. Kodeks Alimentarius, çalışmalarını 20 komiteyle sürdürür. Bu komitelerin çalışma grupları dünyada konunun en yetkin bilim insanlarından oluşturulur. Kodeks tarafından oluşturulan standartların, dünyada gıda güvenliği sağlamasına ek olarak ülkeler arasındaki gıda ticaretinde bilim dışı suni engellerin önlenmesi gibi de bir yararı da vardır (Anonim, 1).

### **1.2.1.2. JECFA (Gıda katkıları FAO/WHO ortak uzmanlar komitesi )**

CAC' nin alt kuruluşu olan Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (JECFA), 1956 yılından beri gıda katkı maddelerinin insan sağlığı yönünden değerlendirilmesi için toplanan FAO/WHO ortak uzmanlar komitelerine verilen isimdir (Anonim, 2). Bu komiteler gündemlerine aldıkları gıda katkı maddeleri için tüm bilimsel verileri inceleyerek değerlendirmeler yapmaktadırlar. Her yıl gıda katkı maddeleri ile ilgili yaptıkları toplantılarda, tüm ülkelere öneri niteliğinde standartlar hazırlamaktadırlar.

Bağcı, 1997' ye göre bu komitenin çalışmalar yaptığı bazı konular:

- Maddelerin biyokimyasal özelliklerini belirler (Absorbsiyonu, dağılımı ve atılımı).

- Deney hayvanları üzerindeki toksikoloji çalışmaları ve allerji-intolerans durumlarını araştırmak üzere, gerekirse insan deneyleri yaparlar.
- Gıdalara katılacak katkı maddelerinin maksimum miktarlarını belirler ve onaylar.
- Gıda katkı maddeleri ile ilgili listeleri hazırlayarak değerlendirir.
- Gıdalarda katkı maddelerinin analizini yapabilmeye kullanılan metotları standardize eder.

Gıda katkı maddelerinin sağlık üzerindeki zararları konusunda çalışmalar (güvenlik testleri) yapar. Analizler tamamlandığında ADI' yı (günlük tüketilebilir miktar) ve NOAEL' i (yan etkinin olmadığı seviye) belirler.

### **1.2.1.3. Türk gıda kodeksi**

Türkiye'de kullanılan tüm gıda katkı maddelerinin kullanımları, Avrupa Birliği' ne uyumlu olarak hazırlanan 'Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği (1997)' ne bağlı tebliğlerle yönetilmektedir:

1. Gıdalarda Kullanılan Renklendiriciler Tebliği (2002/55) (25.8.2002 tarih ve 24857 sayılı Resmi Gazete)

2. Gıdalarda Kullanılan Tatlandırıcılar Tebliği (2006/45nolu tebliğ) (21.9.2006 tarih ve 26296 sayılı Resmi Gazete)

3. Renklendiriciler Tatlandırıcılar Dışındaki Gıda Katkı Maddeleri Tebliği (2002/55) (22.12.2003 tarih ve 25324 sayılı Resmi Gazete)

Değişiklik I: Renklendiriciler ve Tatlandırıcılar Dışındaki Gıda Katkı Maddeleri Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (Tebliğ No:2004/15) (28.3.2004 tarih ve 24416 sayılı Resmi Gazete)



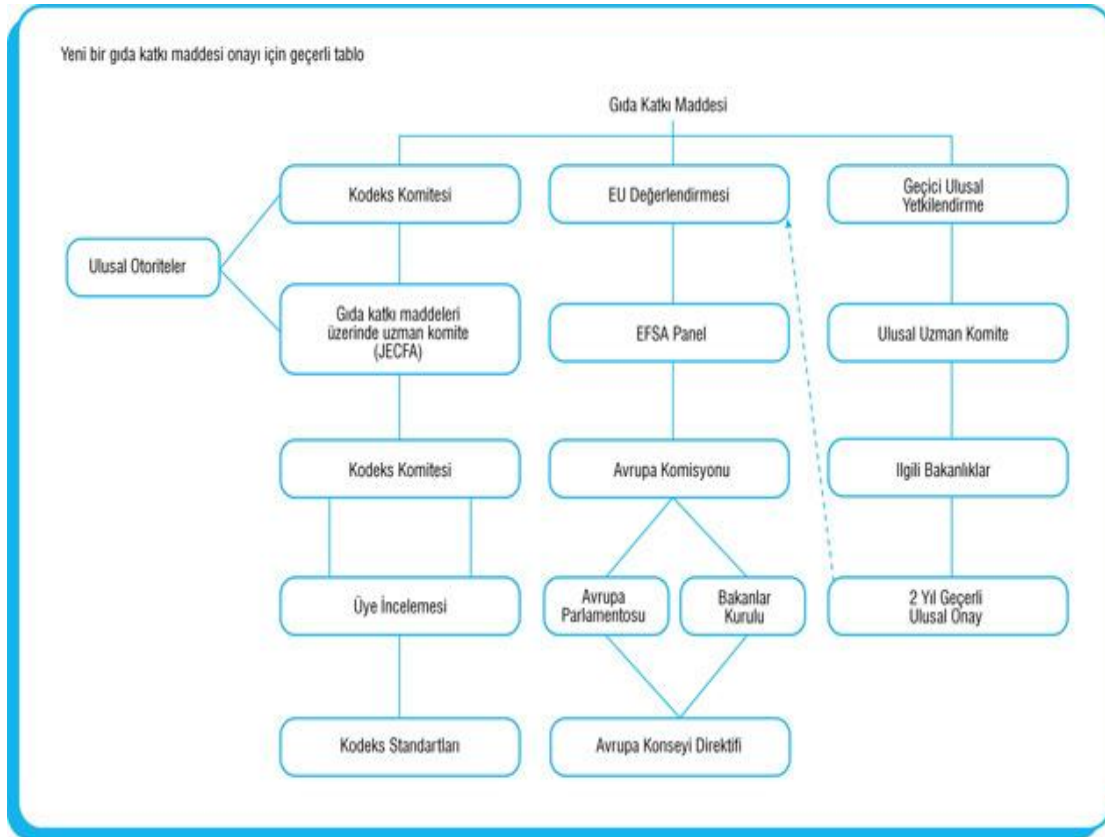
Değişiklik II: Renklendiriciler ve Tatlandırıcılar Dışındaki Gıda Katkı Maddeleri Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (Tebliğ No:2004/49) (13.1.2005 tarih ve 25699 sayılı Resmi Gazete)

Yukarıdaki yasal düzenlemelere ek olarak, gıda katkı maddeleri' nin saflık kriterleri ve bazı gıda katkı maddelerinin analiz yöntemleri ile ilgili tebliğler de bulunmaktadır (Anonim, 3).

### **1.2.2. Gıda katkı maddesi onayında yapılan güvenlik testleri**

Gıdalar sınır tanımayan bir hareket içindedir. Bir ülkede üretilen bir gıda çok sayıda ülkede tüketilebilir. Buna ek olarak, yerel pazar için üretilen bir ürünün dahi turizm hareketleri nedeniyle tüm dünya ülkeleri vatandaşları tarafından tüketilme ihtimali vardır. Bu nedenle gıda güvenliği uluslar arası iş birliğini gerektiren bir konudur. Başta WHO/FAO Codex Alimentarius ve JECFA olmak üzere konuda en üst düzey karar verici uluslararası organların kurulması bu ihtiyaçtan doğmuştur. Tablo 1.3' te gıda katkılarının güvenlik değerlendirmesine dayalı kullanım onaylarının verilmesindeki uluslararası ve ulusal işbirliğinin şeması görülmektedir (Benford, 2000).

Tablo1.3. Gıda katkı maddesi onayında izlenen basamaklar



JECFA tarafından katkı maddeleri uzun süreli olarak ayrıntılı güvenlik testlerinden geçirilir. Toksikoloji testlerinin deney hayvanlarında yapılmasından sonra gıda katkı maddelerinin ADI değerleri ve günlük alınabilecek doz değerleri belirlenir. Deney hayvanlarında öldürücü etki yapan dozda gıda katkı maddesi verilir ( lethal doz: deney hayvanlarının hepsinin ölümüne sebep olan doz miktarı. LD50: deney hayvanlarının % 50'sinin ölümüne sebep olan doz miktarı). Her defasında doz azaltılarak doz- yanıt ilişkisi araştırılır. Her ayrı dozda, bu hayvanların hücre, doku ve organlarında, toksikokinetik çalışmalar ve toksisite testleri incelenir (Saygı, 2003; Sarıkaya, 2005).

- Toksikokinetik Çalışmalar: İncelenen katkı maddesinin organizmada emilimi, dağılımı, biyotransformasyonu ve atılımı incelenir.
- Toksisite Testleri:

- Akut Toksikite Testi: En az üç doz ve tek seferde uygulanan ve 1, 2, 24, 48, 72 ve 96 saat gibi kısa süreler içinde uygulanan testlerdir.
- Subakut Toksikite Testi: Kimyasal madde deney hayvanlarına her gün bir veya daha fazla tekrarlanan şekilde verilir. Test süresi 1-3 haftadır.
- Subkronik Toksikite Testi: Sıçan ve köpek gibi deney hayvanlarının seçildiği bu testte deney süresi 3 aydır.
- Kronik Toksikite Testi: Uzun dönemde kimyasal madde maruziyetinin neden olabileceği toksik etkilerin saptanması için dizayn edilen toksikite testidir.
- Mutajenik etki: DNA üzerinde kalıcı değişikliklerdir.
- Karsinojenik etki: Kanseri yapıcı etkidir.
- Teratojenik etki: Sakat yavru doğumlarına yol açan etkidir.
- Transplasental Karsinojenik etki: Gebenin yavrusunda doğumdan yıllar sonra kanser oluşumudur.
- İmmünotoksik etki: İmmün sistem üzerinde toksik etkidir.
- Fertilite testi: Üreme yeteneğini belirlemede etkidir.
- Nörotoksik etki: Sinir sistemi üzerine toksik etkidir.

Çalışmalar sonucunda, gıda katkı maddesinin hiçbir etkisinin bulunmadığı bir doz elde edilmezse, katkı maddesinin besinlere katılmasına izin verilmez. Ama deney hayvanına hiçbir olumsuz etki göstermeyen bir doz elde edilirse, bu doza 'etkisiz doz' veya NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) denir. Bu doz, deney hayvanının vücut ağırlığının kilogramı başına mg olarak saptanmış bir dozdur ve insandaki etkileri bilinmemektedir. Deney insanlar üzerinde de etik nedenlerle yapılamayacağından, elde edilen dozun 1/10' u alınır. İnsanlar arasındaki bireysel ayrıcalıklar düşünülerek yine 1/10 alınarak NOAEL 100 olan güvenlik faktörüne bölünür. Yani deney hayvanında hiçbir etki göstermeyen dozun 1/100' ü insan için kabul edilir. ( $ADI = NOAEL / 100$ ). Böylece günlük alınabilecek miktar (ADI) insanın vücut ağırlığının kilogramı başına mg olarak belirlenir (Yurttagül, 2008).

### 1.2.3. Gıda katkı maddelerinin gruplandırılması

Bilimsel çalışmaların sonucunda JECFA tarafından kabul edilen ADI değerlerinden yararlanılarak her ülkenin sağlık otoriteleri katkı maddelerinin katılacağı gıdaları ve katılma miktarını kendi ülkelerinin koşullarına göre belirlemektedir. İncelemeler sonucu kabul edilen katkı maddeleri, bazen ait oldukları madde grubuna göre, bazen de üretiminde kullanıldığı gıda maddelerine göre gruplandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalardan bazıları şöyledir:

Hazır gıdaların paketleri üzerinde kullanım amaçlarına göre katkı maddelerinin kategorileri, bunu izleyen özel adlar ve ‘ E code (european community )’ numaraları ile belirtilir. ‘E’ numaraları Avrupa Birliği tarafından belirlenen gıda katkı maddelerine pratik bir kodlama yöntemi olarak geliştirilmiştir. Gıda katkı maddeleri temel işlevlerine göre şöyle sıralanır ( Saldamlı, 1998):

- Renklendiriciler ( E 100 - 180)
- Koruyucular ( E 200 – 297)
- Antioksidanlar ( E 300- 321)
- Emülsifiyer ve stabilizatörler (E 322- 500 )
- Asit baz sağlayıcılar (E 500- 578)
- Tatlandırıcılar, koku verenler, lezzet arttırıcılar ( E 620- 637)
- Geniş amaçlılar (E 900- 927)

Gıda katkı maddelerinin fonksiyonlarına göre gıdanın fiziksel ve fizikokimyasal özelliklerini etkileyen katkı maddeleri (Doğruyol, 2007):

- Kıvam arttırıcılar,
- Sübyeleştiriciler- Emülgatörler,

- Sabit tutucular- Stabilizatörler,
- Asitliği düzenleyen ve tampon maddeleri,
- Yayıcı- dağıtıcı maddeler,
- Kabartıcı maddeler,
- Topaklanmayı önleyici maddeler,
- Enzimler, kalıplandırıcılar.

Gıdanın duylara yönelik özelliklerini etkileyen katkı maddeleri (Doğruyol, 2007):

- Kıvam arttırıcılar,
- Sübyeleştiriciler- Emülgatörler,
- Sabit tutucular- Stabilizatörler,
- Asitliği düzenleyen ve tampon maddeleri,
- Yayıcı- dağıtıcı maddeler,
- Kabartıcı maddeler,
- Topaklanmayı önleyici maddeler,
- Renk kararmasını engelleyen maddeler,
- İzole edici maddeler,
- Tütsüleyici veya salamura edici maddeler,
- Nemlendirici maddeler,
- Renklendirici maddeler,
- Pelteleştirici maddeler,
- Tatlandırıcılar,
- Un kalitesini arttıran maddeler,
- Gıdanın tezgâh ömrünü etkileyen maddeler.

#### 1.2.4. Gıda katkı maddelerinin kullanımında genel koşullar ve kullanım amaçları

Günümüzde besinlerin üretim ve tüketim ilişkileri gıda katkı maddelerinin kullanımını teknolojik bir zorunluluk haline getirmiştir. Beslenme alışkanlıklarının değişmesi, endüstrileşme, ev dışında çalışmaların artış göstermesi, besin hazırlamak için sürenin azalması ve zaman harcamama isteği insanları gıda katkı maddelerinin bolca kullanımına sevk etmiştir. Bu yüzden tüketilen gıda katkı maddeleri; Küçüköner, 2002' ye göre:

- Ürünün besin değerini korumalı,
- Kaliteyi iyileştirmeli,
- Atıkları azaltmalı,
- Tüketici kabul edilebilirliğini arttırmalı,
- Depolama kalitesini iyileştirmeli,
- Gıdanın hazırlanabilirliğini kolaylaştırmalıdır.

Gıda katkı maddelerinin uygulanma biçimleri ise, Altug ve Elmacı, 2001'e göre:

- Kötü kalitede veya bozulmuş gıdayı maskeleyen veya hatalı ürün elde etme tekniğini gizleme,
- Gıdaları hatalı işleme, taklit gıda yapımı ve tüketiciyi aldatma,
- Ürünün besleyici değerini azaltma,
- İstenilen etkiyi oluşturacak teknik miktardan fazla kullanma gibi amaçlarla gıdaya katılmaları ve katkıların yerini tutabilecek veya eşit derecede kabul edilebilir işleme ve ambalaj tekniklerinin varlığında kullanım, yasal olmayan uygulanma biçimleridir.

Gıda katkı maddelerinin kullanım koşulları Bağcı, 1997' ye göre ve şöyle sıralanmaktadır:

- Gıda katkı maddelerinin hiç biri, hangi amaçla gıdaya katılmış olursa olsun; insan sağlığına olumsuzluk vermemelidir.
- Kullanılacak olan katkı maddesinin analiz sonuçları ve kullanılma miktarları biliniyor olmalıdır.
- Katıldığı yiyeceklerin besleyici değerine zarar vermemeli, besin değerini azaltmamalı, değiştirmemeli ve besinlerin emilimini azaltmamalıdır.
- Katılan maddenin açık ismi ve miktarı, gıdanın üzerindeki etikette belirtilmelidir.
- Gıda katkı maddesi, katıldığı gıdalarda homojen dağılmış olmalı ve ürünün maliyetini artırmamalıdır.
- Gıdaya katılması düşünülen katkı maddesinin, özellikleri hakkında bilgiler bulunmalı, bu konuda *in vivo* ve *in vitro* deneyler yapılmalıdır.
- Katkı maddesi olarak kullanılan maddeler, belirgin özelliklerine göre belirlenip, belirlenenden başkası kullanılmamalıdır.
- Katılması düşünülen maddenin, kantitatif analizini yapabilecek güvenilir analiz yöntemleri bulunmalı, bu analizleri yapacak kontrol hizmetlerini yürütecek kurumlar olmalıdır.
- Katkı maddesinin hangi gıdalara, ne miktarda ve hangi amaçlarla katılabileceği, gıda katkı maddeleri kodeksinde belirtilmiş olmalıdır. Gıdaya belirtilen miktarlardan fazlası katılmamalı, üretim sırasında katkı maddesi kullanılan gıdalar sürekli denetlenmelidir.

### 1.3. Lezzet Arttırıcı Gıda Katkı Maddeleri

Tek başlarına lezzetleri olmamalarına rağmen, katıldıkları gıda maddelerinin lezzetlerini artırmaktadırlar. Çok az miktarda kullanıldıkları zaman bile etkileri

fazladır. Bu etkiyi nasıl yaptıkları konusunda birkaç teori bulunmaktadır. Bunlardan birisi, bu maddelerin dilde ki tat alma tomurcuklarının hassasiyetlerini arttırarak lezzeti zenginleştirdiği, bir diğeri ise tükürük salgısını arttırarak bu işlevi yaptığı yolundadır. Bu maddeler et, balık, sebze, meyve, tahıl, katı ve sıvı yağ, kabuklu yemiş ve çeşitli içkilerde kullanılabilirler (Anonim, 4).

#### 1.4. Monosodyum Glutamat

Monosodyum glutamat (MSG, E621), esansiyel olmayan bir amino asit olan glutamik asitin sodyum tuzudur. İnsan dahil tüm canlı organizmaların yapı taşları olan proteinler, glutamik asit ve diğeri 19 amino asitin belirli sayıda ve sırada birbirlerine bağlanması ile oluşurlar. Diğeri bir deyişle glutamik asit, her canlı organizmada bolca bulunan bir kimyasal bileşiktir (Anonim, 5).

Glutamat, besinlerde çok çeşitli durumlarda bulunur. Hem doğada en bol bulunan doğal amino asittir hem de serbest glutamat formda diğeri amino asitlere bağlanarak bulunur. Serbest formda lezzet arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu özelliğinden dolayı, saflaştırılmış tuz ya da hidrolize protein olarak sık sık gıdalara eklenir (Anonim, 5).

Glutamat; et, balık, kümes hayvanları, süt ve sebze de dahil olmak üzere hemen hemen tüm gıdalarda doğal olarak bulunur. Oransal olarak, daha çok serbest glutamat olarak ortaya çıkmaktadır. Genel olarak anne sütü, peynir ve et gibi protein yönünden zengin besinler ve nispeten sebzelerin çoğu düşük miktarda bağlı glutamat içerir. Ancak özellikle domates, patates, bezelye gibi sebzeler daha düşük protein içeriğine rağmen, serbest glutamat seviyeleri yüksektir. Geleneksel baharat ve sos kullanan restoran gıdaları gibi çeşitli işlenmiş ve hazır gıdalar ile doğal gıda



kaynakların her ikisine de önemli seviyelerde serbest glutamat bulunur. Çeşitli gıdaların tipik glutamat içeriği Tablo 1.4 ve 1.5’ te verilmiştir (Anonim, 5). Hayvansal proteinlerin yaklaşık %11-12’si, bitkisel proteinlerin ise % 40’ı glutamat içerebilir (Giacometti, 1979).

Tablo 1.4. Bazı gıdalardaki bağlı ve serbest glutamat içerikleri (Yamaguchi ve Ninomiya, 1998)

<b>GIDA</b>	<b>PROTEİNE BAĞLI GLUTAMAT (mg/100g)</b>	<b>SERBEST GLUTAMAT (mg/100g)</b>
<b>Süt ve süt ürünleri:</b>		
İnek sütü	819	2
Anne sütü	229	22
Parmesan peyniri	9847	1200
<b>Kanath ürünleri:</b>		
Yumurta	1583	23
Tavuk eti	3309	44
Ördek	3636	69
<b>Et:</b>		
Sığır eti	2846	33
Domuz eti	2325	23
<b>Balık:</b>		
Morina	2101	9
Uskumru	2382	36
Somon	2216	20
<b>Sebze:</b>		
Bezelye	5583	200
Mısır	1765	130
Havuç	218	33
Ispanak	289	39
Domates	238	140
Patates	280	180

Tablo 1.5. Çeşitli baharat, paketlenmiş yiyecek ve restoran yemeklerindeki serbest glutamat içeriği (Nicholas ve Jones, 1991; Yoshida, 1998)

<b>GIDA TÜRÜ</b>	<b>SERBEST GLUTAMAT İÇERİĞİ (mg/100g)</b>
<b>Konsantre özler:</b>	
Vegemite	1431
Marmite	1960
İstiridye sosu	900
<b>Soya sosları:</b>	
Çin	926
Japonya	782
Kore	1264
Filipinler	412
<b>Balık sosları:</b>	
Nam-pla	950
Nuoc-mam	950
Ishiru	1383
Bakasang	727
<b>Yoğunlaştırılmış çorbalar</b>	0 – 480
<b>Soslar, karışımları, baharatlar</b>	20 – 1900
<b>Çin Restoran yemekleri</b>	<10 – 1500
<b>İtalyan restoranı yemekleri</b>	10 – 230
<b>Batı restoran yemekleri</b>	<10 – 710

#### 1.4.1. Metabolizmada glutamatın rolü

Glutamat, vücut dokularında ve organlarda büyük miktarlarda bulunup metabolizmada birçok önemli fonksiyona sahiptir. Yetişkin bir insanın günlük alım miktarı 4800 mg olarak tahmin edilmiştir (Munro, 1979).

Glutamatın önemli bazı metabolik rolleri:

- 1) Protein sentezi için substrattır: Glutamat, doğada en fazla miktarda bulunan amino asittir. Doğada ağırlık itibariyle %10-40 oranında bulunur. L-glutamik asit protein sentezi için gerekli bir substrattır. Glutamik asit, proteinlerin ikincil yapısının oluşması için gerekli fiziksel ve kimyasal  $\alpha$ - heliks özelliklere sahiptir (Young and Ajami, 2000);
- 2)  $\alpha$ -ketoglutarat ile transaminasyon ortaklığı vardır: L-glutamat, dehidrogenazın katalizlediği bir reaksiyonla  $\alpha$ -ketoglutarat ve amonyaktan L-glutamat sentezlenir (sitrik asit döngüsü). Amino asitlerin sentezinde bu reaksiyon temel öneme sahiptir. Glutamat, diğer amino asitlerin biyosentezinde transaminasyon reaksiyonları ile amino grup vericisi olarak rol oynadığından büyük öneme sahiptir (Lehninger, 1982);
- 3) Glutamin öncüsüdür: Glutamin sentetaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla glutamattan, glutamin oluşur. Kanda taşınmasından dolayı içine serbest amonyak dönüşümünün temel yolu olduğu için, amino asit metabolizmasında önemli bir merkezi tepkidir. Glutamin ve glutamat böylece, özellikle karbon metabolizmasında karbonhidrat ve protein arasında, karbonhidrat ve azot metabolizması arasında anahtar bağlantılar oluşturur (Reeds ve ark., 2000);
- 4) Glutatyon üretimi için substrattır: Glutatyon, glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan tripeptidtir. Tüm hayvan hücrelerinde bulunan glutatyon peroksidaz etkisiyle toksik peroksit indirgeyicisi olarak rol oynamaktadır. Glutatyonun ayrıca hücre zarının iç ve dış arasından amino asit taşıma işlevini yaptığı kabul edilmektedir (Lehninger, 1982);
- 5) N-asetilglutamat öncüsüdür: N-asetilglutamat, karbomil fosfat sentetazın önemli bir allosterik aktivatörüdür. Üre döngüsünde önemli bir düzenleyici enzimdir. Amino asit deaminasyon oranı ve üre sentez hızı arasında uyum olmasını sağlamıştır (Brosnan, 2000);

- 6) Önemli bir nörotransmitterdir: Glutamat, beyin içinde önemli bir eksitatör transmitter olarak rol oynar ve hızlı sinaptik ilettime aracılık eder. Bazı dokular için (mukoza) önemli bir enerji kaynağıdır (Watkins ve Evans 1981).
- 7) Bazı dokular (mukoza) için önemli bir enerji kaynağıdır: Önemli bir enerji substratı olarak görev yapar. Açlık ve beslenme dönemleri boyunca plazma glutamat konsantrasyonunun stabil bir durumda olması, diyet glutamatın bağırsak metabolizmasındaki net etkiyi gösterir (Young ve Ajami, 2000).

#### 1.4.2. MSG' nin fiziksel ve kimyasal özellikleri

MSG, şeker kamışı ve şeker pancarı gibi doğal kaynaklardan fermantasyon yoluyla, bunun yanı sıra mısırdan, nişasta hidrolizi ile de üretilir. Fermantasyon sürecinin gelişiminden önce, MSG, buğday gluteni ve yağı alınmış soya gevreği gibi doğal proteinlerin hidrolizi ile elde edilmekteydi (Anonim, 5).

Genellikle beyaz kristal toz olarak üretilip pazarlanmaktadır (Şekil 1.1). Saf MSG, çok hafif tatlımsı veya tuzludur. Fakat ilave edildiği besine kendi tad ve kokusunu aşamaz, besinde zaten bulunan tad ve kokuyu yükseltir. Bunun ne şekilde gerçekleştiği bilinmemekle birlikte, başlangıçta bulunan glutamatın zamanla gıdanın işlemi sırasında kaybolan bir kısmının MSG ilavesiyle tamamlandığı belirlenmiştir. Örneğin, taze besinlerin hasattan 24 saat sonra serbest glutamatlarının çoğunu kaybettiği sanılmaktadır. Bazı sebzelerde %50 ye kadar kayıp görülmüştür. Bu besinlerin pişirilmeleri veya işlenmeleri sırasında MSG ilavesi besinin başlangıçtaki tad ve kokusunu geri getirir. Ürünün tek karakteristiği ağızda tükürük algısını arttırmasıdır. Böylece tüketilen besinlerin düşük miktardaki aromatik lezzetinin hissedilme şansı artar (Keskin, 1981).

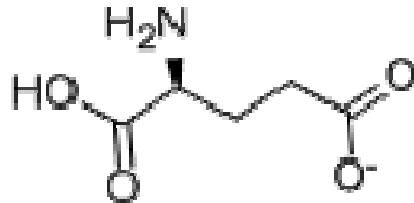
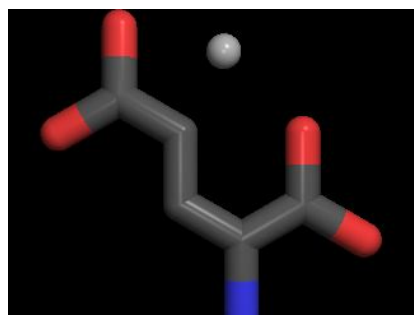


Şekil 1.1. Monosodyum glutamatın kristal şekli

MSG, suda kolay çözünür ama etanolde de çözünebilir. Higroskopik değildir. Oda sıcaklığında, uzun süreli depolama sırasında görünümü ve kalitesinde değişiklik olmaz. Normal gıda işleme ya da pişirme sırasında çözünür, ancak asidik ortamlarda (pH 2.2-2.4) ve yüksek sıcaklıklarda ise kısmen kurutulmuş ve 5-pirolidon-2-karboksilata dönüştürülmüştür (Yamaguchi ve Ninomiya, 1998).

Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği, monosodyum glutamatın kimyasal özelliklerini; EK-1. Gıda Maddelerinde Kullanılan Renklendiriciler ve Tatlandırıcılar Dışındaki Katkı Maddelerinin Saflık Kriterleri Tebliğ Tarihi 2005 / 16 25778 resmi gazetede 06.04.2005 yayımlamıştır. Bu tebliğe göre kimyasal yapısı Tablo 1.6' da belirtilmiştir.

Tablo 1.6. Monosodyum glutamatın kimyasal yapısı

ÖZELLİK	MONODOSYUM GLUTAMAT
Eş anlamlılar	Sodyum glutamat, MSG, E621, L- Glutamat, Glutamik asit monosodyum tuzu, L-glutamik asit monosodyum tuzu, , Çin baharatı
Kimyasal adı	Monosodyum L-glutamat monohidrat
Hizmet kayıt numarası (CAS number)	142-47-2
Kimyasal formülü	C5H8NaNO4.H2O
Kimyasal yapısı (Anonim 6 ve 7)	<p style="text-align: center;"><math>\text{Na}^+</math></p>  <p style="text-align: center;"><math>\text{H}_2\text{N}</math></p> <p style="text-align: center;"><math>\text{HO}</math></p> <p style="text-align: center;"><math>\text{O}^-</math></p> 
Molekül ağırlığı	187.13
Saflık	Susuz bazda içeriği, % 99,0'dan az ve % 101,0'dan fazla olmamalıdır
Fiziksel durumu (20°C):	Katı (Solid)
Formu	Beyaz, kokusuz kristaller veya kristal şeklinde toz
pH	Veri yok
Erime / donma noktası	Veri yok
Kaynama noktası	Veri yok
Parlama noktası	Veri yok
Yoğunluğu	Veri yok
Çözünürlük	Veri yok

1908 yılında Tokyo Imperial Üniversitesi'nden Kikunae Ikeda yosun türü barındıran suda glutamik asit kristallerinin varlığını farketmiş ve kristallerin acı, tatlı, tuzlu ve ekşi tattan farklı olarak nötr bir tada sahip olduğunu belirlemiştir. Bu yeni tadı 'UMAMI (tuzlu lezzet)' olarak adlandırmaya ve kullanmaya karar vermiştir. Böylelikle glutamik asidi, gıdaların orijinal tadını geliştiren bir baharat olarak tanımlamıştır. MSG, Asya kültüründe de dört temel tattan farklı olarak (tatlı, ekşi, tuzlu, acı) tespit edilmiştir. Umami, 'iştah açıcı tatlılık' olarak tercüme edilmiştir. Batı kültürleri tadı tanımlamada zorluk çektiği için benzersiz olarak belirlenmiştir. Yakın zamanlarda umami, beşinci temel tat olarak yaygın bir kabul görmüştür (Campbell, 1998).

MSG için, 'bir tat aktifleştirici kimyasal' ve 'benzersiz tat verici' gibi ifadeler söylenir. MSG için en uygun lezzet konsantrasyonu gıdanın % 0.2-0.8 arasında değişmektedir. Yaklaşık 60 kg vücut ağırlığına sahip bir insan için, en yüksek lezzetli dozdur (Walker and Lupien, 2000).

#### **1.4.3. Diyet glutamatın kinetiği ve metabolizması**

Glutamat, amino asitler için spesifik olan bir taşıma sistemi tarafından emilir. Diyet proteindeki glutamik asit, serbest amino asitler ve küçük peptidler olarak sindirilir. Her ikisi de mukoza hücrelerinde emilir. Peptidler ve serbest amino asitler hidrolize olan bazı glutamatlar metabolize edilir. Kanda aşırı glutamat görünür, böylelikle karaciğerde metabolize edilir. (Schultz ve ark., 1970).

Köpeklerde (Neame and Wiseman, 1958) ve daha sonra sıçanlarda yapılan çalışmalarda (Windmueller, 1982; Windmueller ve Spaeth, 1974; Windmueller ve Spaeth, 1975), diyet glutamatın büyük çoğunluğunun gastrointestinal sistem tarafından metabolize olduğu gösterilmiştir. Aslında çok az diyet glutamat, portal

kan akımına ve sisteme girer, neredeyse sadece bağırsak dokular tarafından emilmektedir (Young ve Ajami, 2000).

Sonuçlar, diyet glutamatın mukozada %95'inin ilk geçişte metabolize olduğu, bunun %50'sinin portal CO<sub>2</sub>' ye, az bir kısmının da alanin ve laktata dönüştüğü görülmüştür. Bu durum, glutamatın bağırsakta enerji üretimi için kullanılan tek bileşik olduğunu gösterir. Çalışmalarda da diyet glutamatın %10' unun mukozal protein sentezine dahil olduğu belirlenmiştir. Geri kalanının ise; prolin, arjinin ve glutatyon sentezi için kullanıldığı rapor edilmiştir (Munro, 1979; Meister, 1979). İnsan plazmasının 4.4- 8.8 mg/l arasında serbest glutamat içerdiği bildirilmiştir (Pulce ve ark., 1992)

Glutamat emiliminde, gıdaların etkisi ve plazma düzeyleri üzerine çalışmalar, insanların yanı sıra, fare, domuz ve maymun gibi canlılarda da yapılmıştır. Yavru farelere MSG bebek formülünde (mamalarda) verilmişken, erişkinlere et suyu ile verilmiş, plazma glutamat düzeylerinde düşüş olmuş, aynı doz su içinde verildiğinde daha yüksek seviyelere ulaşmıştır. (O'Hara ve ark., 1977). Glutamat emilimi ve plazma düzeyleri üzerine yiyeceklerin benzer etkileri, insanlarda da gözlenmiştir. Prematürelere dahil olmak üzere bebek mamalarına aynı dozlarda, yetişkinlere 150 mg/kg (vücut ağırlığına) verildikten sonra metabolizma etme kapasiteleri takip edilmiş ve plazma glutamat oranlarında hafif artış görülmüştür (Tung ve Tung, 1980). Sonuç olarak, insan plazma glutamat seviyesi, su ile alım sonucunda azalmaktadır.

#### **1.4.4. MSG' nin kullanım şekli ve alanları**

İnsanlar diyetlerinde iki ana kaynaktan glutamata alabilir: Bunlardan biri diyet proteinleri, diğeri önemli miktarda serbest glutamat içeren besinlerin yenmesidir



(doğal, hidrolize protein şeklinde veya MSG eklenmiş). Bunun dışında sub kutanöz olarak aşı ile de vücuda MSG verilebilir (Anonim, 5).

#### **1.4.4.1. MSG' nin yiyecek ve içeceklerle ağız yoluyla alınması**

MSG, çok çeşitli ambalajlı gıda da çok miktarda bulunur (Tablo 1.7). Hastane, huzurevi, kafeterya gibi restoran ve endüstriyel gıda bulunduran yerlerin yemek listesindeki yiyeceklere katkı maddesi olarak bol miktarda eklenir (Tablo 1.7). Çünkü gıda işletmecileri ve üreticiler, ambalajların üzerinde ki MSG miktarlarına uymaya gerek görmez. Bundan dolayı normal bir kişinin günlük tüketim miktarının ne olacağını bilmenin yolu bulunmamaktadır. Sanayi araştırmalarına göre insanı daha fazla ve hızlı yemeye teşvik etmek için gıdanın % 0.6' sı kadar MSG' nin gıdalara eklenmesi bile yeterli olabilir (Bellisle ve ark., 2003). Bu durumda, kişinin günlük beslenme diyetinin %0.6' sı kadar içerebilir. Bir çocuk veya yetişkin günlük 2 kg yemek alımında 12 g MSG dozu almış olacaktır. 1 kg' lık sıçan için 12 g MSG dozu öldürmeye yeterli olabilir (FAO/WHO, 1974).

Böylelikle diyet glutamat, mukozal hücre içerisine aktif taşıma ile emilerek alınır ve metabolizma için önemli bir enerji kaynağıdır. Çok az diyet glutamat portal kan akımına ulaşır. Plazma glutamat düzeyleri sadece diyet glutamat ve yenen MSG nedeniyle etkilenir. MSG sadece yüksek dozlarda yutulduğu zaman (>5g) plazma glutamat konsantrasyonunda önemli artışlar meydana gelecektir, ancak bu durumda bile konsantrasyon 2 saat içinde normale döner (Anonim, 5).

#### **1.4.4.2. Sub kutanöz alım (deri altından)**

Bebeklerin veya belli bir yaşın altındaki çocuklarda daha önceki JECFA raporlarında izin verilmemesine rağmen, Tablo 1.8' de görüldüğü gibi pek çok bebek ve çocuk aşılarında MSG' nin çeşitli dozları bulunmaktadır.

Tablo 1.7. MSG' nin ağız yoluyla alındığı ambalajlı gıdalar

Süt bazlı içecekler ve / veya aromalı (örneğin çikolatalı süt, kakao, yumurta likörü fermente, içme yoğurt, peynir altı suyu bazlı içecekler)
Yoğunlaştırılmış süt ve analogları (düz)
Kaymak (düz)
Süt tozu ve krema tozu ve toz analogları (düz)
Peynir ve analogları
Süt bazlı tatlılar (örneğin, puding, meyveli veya aromalı yoğurt)
Margarin ve benzeri ürünler
Yağ emülsiyonları ve / veya karışık aromalı ürünler dahil olmak üzere yağ emülsiyonları
Gıda kategorisinde süt bazlı tatlı ürünleri hariç yağ bazlı tatlılar
Şerbet ve şerbetler gibi yenilebilir buzlar,
İşlenmiş meyve
Kurutulmuş sebzeler (mantar ve mantar, kök ve yumrular, bakliyat ve baklagiller ve aloe vera dahil), deniz yosunu ve kabuklu yemişler ve tohumlar
Şekerleme
Yulaf ezmesi dâhil kahvaltılık gevrekleri,
Ön makarnalar ve makarna ve benzeri ürünler (pişirilmiş)
Fırıncılık ürünleri
Bütün parçaları veya kesim işlenmiş et, kümes hayvanları ve onun ürünleri
Yenilebilir muhafazaları (örneğin, sosis muhafazaları)
Yumuşakçalar, kabuklular dahil, yarı saklanmış balık ve balık ürünleri, ve ekinodermiler
Yumurta bazlı tatlılar (örneğin, muhallebi)
Baharat ve çeşniler
Sirkeler
Hardallar
Hazır çorbalar, et suları, bulyonlar
Soslar ve benzeri ürünler
Salata (örneğin, makarna salatası, patates salatası)
Kakao ve fındık tabanlı ürünler
Maya ve benzeri ürünler
Fermente soya ürünleri
Gıda kategorisinin ürünleri hariç özel tıbbi amaçlı diyetetik gıdalar
Zayıflama amaçlı ve kilo için diyetetik formülleri
Gıda takviyeleri
'spor', 'enerji' veya 'elektrolit' içki ve particulated içecekler dahil su bazlı aromalı içecekler,
Bira ve malt içecek
Elma ve armut şarabı
Şarap (üzüm dışındaki)
Aromatize alkollü içecekler (örneğin, bira, şarap ve ispirotolu soğutucu tipi içecekler, düşük alkollü refreshers
Hemen hemen tüm cipslerde

Tablo 1.8. Monosodyum glutamat içeren aşilar (Anonim, 5)

Not: Jelatin kelimesi hidrolize MSG için kullanılmıştır.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMR - Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık Merck &amp; Co, Inc 800.672.6372 Kızamık, kabakulak, kızamıkçık canlı virüs, neomisin sorbitol, hidrolize jelatin, civciv embriyo sıvı ve insan fetal dokudan diploid hücreleri içerir.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MR-Vax - Kızamık-Kızamıkçık Merck &amp; Co, Inc 800.672.6372 Kızamık, kızamıkçık canlı virüs neomisin sorbitol, jelatin, civciv embriyonik sıvı hidrolize ve insan diploid fetal doku hücreleri içerir.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attenuvax - Kızamık Merck &amp; Co, Inc 800-672-6372 Kızamık canlı virüsü neomisin sorbitol hidrolize jelatin, civciv embriyo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biavax - Kızamıkçık Merck &amp; Co, Inc 800-672-6372 Kızamıkçık canlı virüs neomisin sorbitol hidrolize jelatin, insan diploid fetal doku hücre içerir.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• JE-VAX - Japon Ancephalitis Aventis Pasteur Türkiye 800.VACCINE Nakayama-NIH Japon ensefaliti virüsü suşu, inaktif formaldehit (Tween-80) ve thimerosal fare serumu proteinleri ,polisorbat 80 ve jelatin</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RabAvert - Kuduz Chiron Behring GmbH &amp; Company 510.655.8729 Sabit-virüs suşu, Flury LEP neomisin, Chlortetracycline ve amfoterisin B, potasyum glutamat, ve sukroz insan albumin, sığır jelatini ve serum "ari olarak bilinen ülkelerden gelecek sığır spongioform ensefalopati, "ve tavuk protein</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varivax - Suçiçeği Merck &amp; Co, Inc 800.672.6372 İşlenmiş su çiçeği canlı virüs neomisin fosfat, sakaroz ve monosodyum glutamat (MSG) jelatin, fetal sığır serumu, kobay embriyo hücrelerinin, insan kanından elde albümin ve insan diploid fetal doku hücreleri içerir.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• YF-VAX - Yellow Fever Aventis Pasteur Türkiye 800.VACCINE 17D Sarı humma virüsü sorbitol civciv embriyo ve jelatin içerir.</li> </ul>

#### 1.4.5. MSG' nin kabul edilir kullanım değerleri

Gıda katkı maddelerinin kullanımı, ister sentetik olsun ister doğal kaynaklı olsun,

uluslararası ve ulusal sağlık örgütleri ile gıda komitelerinin onayı ile günümüzde kabul edilebilir. Bu onay, büyük sorumluluk taşıyan bir yetkidir. İnsan sağlığını korumak için yapılan güvenlik değerlendirmesinde ki herhangi bir hata, çok büyük olumsuzluklara neden olabilir. Gıda katkı maddeleri ve insana ulaşacak olan her kimyasal maddenin güvenlik değerlendirmesi toksikoloji biliminin konusudur. Her gıda katkı maddesi çok kapsamlı toksisite testlerinden geçirilir (Tablo 1.9). Bu testlerin her biri için ‘endişe düzeyi düşük, endişe düzeyi ara ve endişe düzeyi yüksek değerleri’ dikkate alınır. Testlerden insan sağlığı için zararsız olduğu kanıtlananlar için ilgili sağlık veya gıda otoritesine onay için başvurulur. Bu başvurular, toksikologlardan oluşan komitelerde incelenir. Değerlendirmeler sonucunda, belirlenen kullanım koşullarında insan sağlığı için güvenli kabul edilenlerin kullanımına izin verilir. Kullanım izni alan tüm katkı maddeleri, daha sonrada sürekli bilimsel denetim altında olur. Gerektiğinde yeni güvenlik değerlendirmelerine tabi tutulabilir (Anonim, 8).

Tablo 1.9. Gıda katkılarının güvenlik değerlendirmesi için toksikolojik çalışmalar

Kemirgenler ile kısa vadeli toksisite çalışmaları
Kemirgenler ile subkronik toksisite çalışmaları
Kemirgen olmayanlar ile subkronik toksisite çalışmaları
Kemirgen olmayanlar ile bir yıllık toksisite çalışmaları
Kemirgenler ile kronik toksisite veya kombine kronik toksisite / karsinojenite çalışmaları
Kemirgenler ile karsinojen çalışmaları
Üreme çalışmaları
Gelişimsel toksisite çalışmaları
İnsan Çalışmaları

MSG, tüm sağlık ve gıda komiteleri ve bilim kuruluşları tarafından insan sağlığı için güvenli kabul edilmektedir. FDA tarafından, 1980 yılında güvenlik değerlendirmesi sonucunda en güvenli gıdaların yer aldığı GRAS (Generally Recognized As Safe) sınıfına dahil edilmiştir (Anonim, 9).

1987 yılında FASEB tarafından güvenlik değerlendirmesi yapılmıştır. Bunun sonucunda, en güvenli gıda katkılarının yer aldığı ‘ADI Not Specified- ADI Belirlenmemiş’ grubuna alınmıştır. Bu iki grupta en güvenli katkıların bulunduğu gruplardır (FASEB, 1987).

Türkiye’ de MSG’ nin kullanım şekli, Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği’ nin ‘Renklendiriciler ve Tatlandırıcılar Dışındaki Gıda Katkı Maddeleri Tebliği’ ndeki (Tebliğ No: 2008/22) esaslar dahilinde Tarım ve Köy işleri Bakanlığı tarafından belirlenmiştir. Bu yönetmeliğe göre MSG, uluslar arası ‘ADI Not Specified- ADI Belirlenmemiş’ ve ‘GRAS (Generally Recognized As Safe)’ uygulamalarına göre Tablo 1.10’ da gösterildiği gibi kullanılmalıdır.

Tablo 1.10. Türkiye’ de MSG mevzuatı  
Quantum Satis (QS): Miktar sınırlaması yok.(ihtiyaç kadar)

<b>Gıda Katkı Maddesinin E Kodu ve Adı</b>	<b>Gıda Maddesi</b>	<b>En Yüksek Değer</b>	<b>Açıklama</b>
E 620 Glutamik asit <b>E 621 Monosodyum glutamat</b> E 622 Monopotasyum glutamat	Tüm gıda maddeleri (5 inci maddenin (d) bendinde yer alanlar hariç)	10 g/kg	Tek başına veya birlikte
E 623 Kalsiyum diglutamat E 624 Monoamonyum glutamat E 625 Magnezyum diglutamat	Çeşni verici maddeler	QS	

#### 1.4.6. Gıda katkı maddelerinin istenmeyen reaksiyonları

Çoğu gıda katkı maddelerine duyarlılık nüfusun sadece küçük bir kısmında meydana gelir (Anzfa, 1997, Maff, 1987).

Gıda katkı maddeleri ile ilgili bildirilen en tipik yan etkilerden biri astımı tetiklemesidir. Astımlı kişilerin %23-67' si gıda katkı maddesi aldıklarında astımın tetiklendiği (Dawson ve ark., 1990; Abramson ve ark., 1995), tepkilere göre (çift kör araştırma tekniği) çeşitli çalışmalarda %5' inden az bir yaygınlık oranı olduğu belirlenmiştir (Bock ve Aitkins, 1990; Onorato ve ark., 1986).

#### 1.4.7. MSG' ye atfedilen olumsuz reaksiyonlar

Kodeks Alimentariusta MSG, hiçbir günlük alım limiti belirlenmeden gıda kategorilerinde onaylı bir lezzet arttırıcı olarak bulunur ( FASEB, 1987). Glutamat, hemen hemen büyük sistem ve organlarda etkileri bulunan bir amino asittir. Glutamat reseptörlerini daha çok tetikleyerek çok farklı tepkileri teşvik edip hücre ölümü ve diğer sistemik sorunlara neden olabilir. 30 yıldır bilim adamları ve araştırmacılar bilerek obez ve prediyabetik denekler oluşturmak, epileptik nöbetleri tetiklediğini ve iskemik inme oluşumunu tetiklediğini belirtmek ve hücre dokularını *in vivo*, *in vitro* ortamlarda yok etmek için MSG kullanmışlardır. Yayınlanan çeşitli bilimsel çalışmalarda bir düzine farklı ülkede ve bin üzerinde denekte olumsuz etkilere yol açtığı kullanım çalışmaları ile belirlenmiştir. MSG' nin deneklerin diyetine eklenerek daha fazla yiyecek yeme, daha hızlı ve daha sık yeme isteğini arttırdığı gösterilmiştir. Bazı kanıtlar, MSG kullanımının sadece obezite ve diyabet sayısına değil, otizm ve dikkat noksanlığını artırdığını ve hiperaktivite bozukluğuna da neden olduğunu ispatlamıştır (Erb, 2006).

#### 1.4.7.1. MSG için bildirilen yan etki reaksiyonları

1968 yılında New England Journal of Medicine yayımlarında Çin restoranlarında yemek yedikten 15 ile 30 dakika sonra başlayan yaklaşık 2 saat süren hiçbir kalıcı etkisi olmayan bir sendrom tanımı buldular. Kwok, 1968'e göre, belirtiler 'iki kol ve sırtta doğru yayılan uyuşma, genel halsizlik ve çarpıntı' olarak tarif edildi. Bu semptomların nedeninin yemek içinde bulunan tuz, MSG veya alkol gibi çok sayıda faktörün olabileceğini belirtti. Bu dönemde 'Çin Restoran Sendromu (CRS)' kompleks semptomu üzerinde durulmuştur.

O zamandan bu yana çok sayıda literatürde, CRS için etken olarak MSG'ye odaklanılmıştır. Sürekli artan sayıda çeşitli belirtiler, sonradan CRS belirtilerine eklenmiştir. 1995 yılında Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB), United States Food and Drug Administration (FDA) komisyonluğunda, MSG ile ilgili raporların gözden geçirme girişiminde bulunup, aşağıdaki belirtiler MSG'nin ağızdan alımları ile geçici ve kendini sınırlayan akut reaksiyonların temsilcisi olarak kabul edildiği sonucuna varmışlardır. (FASEB, 1995):

- Boyun, göğüs ve kol arasında yanma hissi,
- Yüz basıncı/ gerginlik,
- Göğüs ağrısı,
- Baş ağrısı,
- Bulantı,
- Çarpıntı,
- Sırt, kol ve boyuna doğru uyuşma,
- Yüz, şakaklar, üst sırt, boyun ve kollarda karıncalanma, hararet, güçsüzlük,
- Bronkospazm (sadece astımlılarda gözlenen)
- Uyuşukluk,
- Halsizlik.

Daha bir çok semptom raporlarında ( örneğin, atrial fibrilasyon, ventriküler taşkirdi ve aritmiler) FASEB, itimat edilen sonuçlar vermemiştir. Bunları doğrulayıcı kanıt, gıdaların MSG içeriğine bağlama konusunda yoksundur (Raiten ve ark., 1995).

CRS' nin ilginç bir özelliği, semptomların çoğu bir veya birçok karakterize belirtilerden herhangi biri ile etkilenen bireyler ile değişir şeklinde tanımlanır olmasıdır. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda, en sık rastlanan subjektif semptomlar; karıncalanma, kızarma, kas sertliği, yaygın halsizlik, baş ağrısı ve uyuşukluktur (Yang ve ark., 1997; Geha ve ark., 2000a).

#### **1.4.7.2. Reaksiyonların yaygınlığı (prevalansı)**

CRS' nin gerçek prevalansını belirlemek ve denemek için az sayıda çalışma yapılmıştır ve bunlar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bir anket çalışması CRS prevalansını % 25 olarak ortaya koysa da (Reif-Lehrer, 1977), diğer bir anket genel nüfusun %1-2' si arasında çok daha düşük olduğunu göstermiştir (Kerr ve ark., 1979a). Sonuçların çelişkili olmasından dolayı farklı araştırmacılar çalışmalarında semptomların sadece görünür belirtilerini karakterize etmişlerdir.

The Reif-Lehrer (1977) araştırmasında, tahmini prevalansı %25 olarak bulmuş ve çeşitli ön yargılara sahip olarak eleştirilmiştir. Dolayısıyla gerçek prevalansı abartılı tahmin ettiği için eleştirilmiştir (Kerr ve ark., 1979b; Pulce, 1992; Geha ve ark., 2000b). Kerr ve ark., 1979a, bir süre sonra bazı önyargıları düzeltme girişiminde bulunarak, CRS' nin yaygınlık oranının %1-2 arasında olduğunu bildirmiştir. Böylece, reaksiyonların gerçek prevalansının daha güvenilir bir gösterge kabul edilmesi için bu çalışmayı gerçekleştirmişlerdir. Bu anket National Consumer Panel of the Market Research Corporation of America (Amerika market çalışmalarının ulusal tüketici paneli) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yüzden herhangi bir nüfus önyargısından kaçınılmıştır.



### 1.4.7.3. CRS için yapılan çalışmalar

CRS için birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Önerilen mekanizmalardan bazıları MSG ile ilgili iken bazıları farklı sebeplere dayandırılmıştır. Bunlardan biri, MSG içeren yiyecek yedikten tüketildikten sonra birkaç dakika ile bir kaç saat içinde ortaya çıkan semptomların aşırı duyarlılık reaksiyonuna benzediğini ileri sürmektedir. Anaflaktik reaksiyona neden olma olasılığı hükmü kırılamazken, ancak Ig E aracılı reaksiyon için hiçbir kanıt bulunamamıştır. (Pulce ve ark., 1992). Asetilkolinosis, B6 vitamin eksikliği, reflü, özofajit ve histamin zehirlenmesi gibi diğer alerjik olmayan mekanizmaların da CRS' ye neden olabileceği öne sürülmüştür.

Ghadimi ve ark., (1971), CRS' nin, MSG' nin aşırı dozlarda yenmesiyle glutamatın trikarboksilik (TCA) asit döngüsü üzerinden asetilkoline dönüşmesi ve asetilkolin miktarının artışı sonucu oluştuğunu öne sürmüştür. Asetilkolin enjeksiyonundan sonra görülen semptomlar (baş ağrısı, çarpıntı, zonklama, hararet hissi, kızarma) ile CRS semptomları arasındaki benzerlik dikkat çekmiştir.

Folkers ve ark., (1984), MSG duyarlı bireylerin yaşadığı sağlık sorunlarının, B6 vitamini eksikliği sonucu oluştuğunu ileri sürmüştür. Tamamlayıcı olarak B6 vitamini alındığında CRS belirtilerinin engellendiğini ileri sürmüştür.

Kenney (1986), CRS' nin MSG' den kaynaklandığını fakat bir nörolojik/ fizyolojik kaynaklı reaksiyon olmadığını bildirmiştir. Aynı araştırmacı, CRS' yi reflü olarak ve MSG' nin de özofagusu tahriş edici bir etken olarak nitelendirmiştir. Bu belirtiler ile CRS etkisi ile üst yemek borusundaki ağrının benzer olduğu gözlenmiştir. Çalışmalar göstermiştir ki, infüzyon yoluyla alınan kahve, portakal suyu, domates suyu gibi görünüşte ilişkisiz maddeler de çeşitli türde benzer semptomlara neden olmuştur (Price ve ark., 1978).

Chin ve ark., (1989), CRS ve scombroid zehirlenmesi arasındaki benzerliklerden dolayı, besinlerdeki doğal histamin ve bazı Çin Restoran yemeği çeşnilerinin histamin içeriği testleri arasında da benzerlik olduğunu öne sürmüşlerdir. Gıda testleri histamin içeriğinin tek başına zehirlenmeye neden olacak kadar yeterli olmadığını, belirli durumlarda yüksek miktarda alınmasının toksik etkiye yol açabileceğini göstermiştir.

Zanda ve ark. (1973), 3 gr MSG dozunu sağlıklı 73 deneğe uygulamıştır. Tüm olgular öznel olarak değerlendirilmiştir (örneğin yanma hissi, bulantı, baş ağrısı) ve objektif değişiklikler gibi (örneğin nabız, kan basıncı) hiçbir hastalık belirtisi deneklerde görülmemiştir.

Bu güne kadar çok az çalışmada, önerilen bu mekanizmaların araştırılması yapılmıştır. FASEB (1995) raporu, semptomları belirleme mekanizmalarında kısıtlama çalışmaları ile oral MSG' nin neden olduğu sorunlara metabolik yanıt arasında bağlantı yapmak için yetersiz bulunmuştur. Özellikle hiçbir çalışmada kan glutamat konsantrasyonları ve ikincil odak noktası olan yan etkileri konusunda kan glutamat verileri ile ilgili objektif ölçümler bulunmamaktadır.

### **1.5. MSG' nin Genotoksik Etkileri**

DNA' ya ve genlere toksik etki göstererek mutasyonlara ve kanserlere neden olan kimyasal maddelere genotoksik maddeler denir. Bir kimyasal maddenin olumsuz etkisinin olup olmadığının belirlenmesi, kısa süreli genotoksisite testleri ile mümkündür (Perry ve Evans, 1975).

JECFA (1988), MSG' nin sıçan, fare ve köpeklerde ki subkronik, akut ve kronik toksisite çalışmalarıyla birlikte üreme toksisitesi ve teratolojik çalışmaları

incelemiştir. Değerlendirmeler sonucunda, MSG' nin çok düşük bir oral toksisiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Subkronik çalışmaların yanı sıra klinik çalışmalarda, iki yıla kadar fare ve sıçanların üreme aşaması dahil olmak üzere diyet dozu %4' e kadar herhangi bir yan etkisi görülmemiştir. Ayrıca köpeklerde yapılan iki yıllık bir çalışma sonucu, %10' luk MSG' nin kilo artışı, organ ağırlıklarında değişiklik, klinik endekslerde ölüm ya da genel davranışlar üzerine herhangi bir olumsuz etkisi saptanmamıştır. Üreme ve teratoloji çalışmalarında, yüksek dozlarda bile oral alım sonucunda herhangi bir yan etkisi görülmemiştir.

Farombi ve Nyema, 2006' da yapmış oldukları çalışmada antioksidan etkiye sahip olan vitamin C ve vitamin E' nin MSG' nin karaciğer, böbrek ve beyinde neden olabileceği oksidatif hasarları incelemiştir. Buna ek olarak, MSG ve bu antioksidantların sıçan kemik iliği mikronükleus modelinde herhangi bir DNA hasarına yol açmadığı bulunmuştur.

Margery ve Shaw (1970), bazı kimyasal maddelerin fare kromozomlarındaki hasar oluşturma kapasitesini incelemiştir. Bu maddeler arasında MSG' nin yüksek dozlarının yeni doğan farelere uygulanması sonucu kromozom kırıklarına neden olabileceği ve bunun sonucunda da beyin hasarına neden olabildiğini öne sürmüşlerdir.

## 1.6. MSG ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Arauz-Contreras ve ark. (1984) MSG' nin düşük tek bir dozunun bile sıçanlarda epileptik nöbet tetiklenmesine neden olduğunu belirtmişlerdir. 3, 10, 60 ve 180 günlük Sprague-Dawley sıçanlarda 4 mg-1gr arası MSG dozu çalışmaları yapılmıştır. Konvulsif dönemin süreci genç hayvanlarda daha uzun iken, yaşlı hayvanlarda daha kısa olarak görülmüştür. Yaş ilerledikçe gecikme süresi artmaktadır. Konvulsiyon dönemde 3 ve 10 günlük sıçanlarda tonic kas kasılması, 60 günlüklerde tonic/clonic

kasılmalar, 180 günlük sıçanlarda ise clonic kasılma durumları görülmüştür. Şiddetli konvülsiyon ve ölüm insidansı ise yaşla birlikte gittikçe artmıştır.

Beas-Zarate ve ark. (1989), erişkin sıçanlara (60 günlük) intraperitoneal olarak 5 mg/g MSG enjekte etmiş, sarsıcı konvulsif periyotta (enjeksiyondan 1 saat sonrası) nörepinefrin ve dopamin salınımı olduğu ölçmüşlerdir. Sonuçta MSG' nin, epileptik nöbetleri tetiklediği belirlenmiştir.

Rascher ve Mestres (1980), yavru sıçanlarda MSG' nin *in vivo* mutajenik etkisini incelemişlerdir. Beyinde lezyon oluşumunu gözlemek için MSG kullanılmıştır. 4 günlük yavru sıçanlara cilt altı MSG enjeksiyonu sonucu hipotalamus nükleuslarında yüksek derecede hücre nekrozu gözlenmiştir. Gözlemler sonucunda, MSG' nin tek bir dozunun, kemirgenler ve civcivlerde merkezi sinir sistemi hasarı ve beyin hasarına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Hu ve Fernstrom, (1998), sıçanlardaki sitogenetik değişiklikleri değerlendirmiştir. Belirli dozlarda glutamatin, sıçanın postnatal ayrık beyin bölgesinde seçici nörodejenerasyona yol açtığını bildirmiştir. Arkuat nükleustaki (ARC) kompleksler beyin en çok Glu-duyarlı bölgesinde ortaya çıkmış, belki de bu durum nöronlar ve astroglia tanisit hücreleri arasındaki ilişkilerin yönetimiyle oluşmuştur. 0.2 mg/g MSG dozu, subependimal nöronların fenotipi belirlenmeyen 3. ventrikül üstü yakınlarında açık ama ayrık yaralanmaya neden olmuştur. MSG' nin biraz daha yüksek dozları, ARC ventral bölge ile sınırlı ek nöronlarda da zarar oluşturur.

Corder ve ark. (1990)' larının yapmış olduğu çalışmada, denek sıçana yaşamının ilk on günü boyunca gün aşırı 4 mg/g MSG dozu uygulanmıştır. Arkuat nükleus lezyonları (kromozom hasarı) ve büyüme hormon nöronlarında yıkım görüldüğünü tespit etmişlerdir.

Robinson ve ark. (1975)' in yapmış olduğu karsinogenik çalışmasında, MSG' nin çeşitli dozları beş günlük erkek civcivlere enjekte edilmiş, vücut ağırlığı, gıda alımı, şişmanlık oranı, sperm üretimi, bazı endokrin kriterler ve beyin patolojisi 235 gün sonra belirlenmiştir. Tüm MSG' li civcivlerde ventromedial hipotalamik çekirdek lokasyonu (VHM) görülmüştür. Buna ek olarak (beyin bölgelerinde) VHM, göğüs çekirdekleri, dorsomedial ön çekirdekler, oval nükleus, lateral ön beyin demetleri tespit edilmiştir.

Sisk ve Kuwabara (1985)' nin gerçekleştirmiş olduğu sitogenetik çalışmada, subkutan enjeksiyon ile kemirgenlere MSG enjekte edildikten bir saat sonrasında en iç retinal nöronların ortadan kaybolması ile birlikte, tabakaların incilmesiyle hücre içi şişme ve nekroz oluşumu bildirilmiştir. Benzer bir durum, intravitreal glutamat enjeksiyonundan sonra erişkin sıçan retinasında da görülebilir. Daha iyi tanımlamak için sistemik uygulama sonrası ile bu süreci karşılaştırmak için, erişkin Sprague-Dawley sıçan gözlerine intravitreal 1 milimol MSG enjekte edilip, 2 aylık süreç içerisinde retinaları incelenmiştir. Sonuç olarak erişkin sıçan retinaları şiddetli dejeneratif değişiklikler göstermiştir. İki aşamada bu belirtiler ilerlemiştir: başlangıç aşamasında yoğun hücre içi şişlik, ikinci aşamada ise nekroz ve hücre kaybı şeklindedir.

Reif-Lehrer ve ark. (1975) MSG' yi, on iki günlük civciv embriyo retinasına eklemiş, ışık mikroskobu ile yapılan incelemeler sonucu, retinada ciddi morfolojik hasara neden olduğunu tespit etmişlerdir. Hasar, 0.3 mM gibi düşük konsantrasyonlarda birkaç saat sonra belirginleşmiştir. Glutamil- transferaz indüksiyonu, bu amino asit tarafından inhibe edilip, genel protein sentezi ve RNA sentezi de etkilenmiştir.

Yeni bir diyet, diyabet ilaçları ve tedavileri yapılan çalışmalarda, obezite ve hiperinsülinema özelliklerini sergileyecek bir denek kullanılması gerekir. Bilim adamları için, obeziteyi tetikleyen faktörlerin tekrarlanabilir sonuçları ile deneysel grubunda % 100 tekrarlanabilir olması gerekir. Garantili sonuçlar elde etmek için araştırmacılar düzenli olarak MSG' yi subkutan olarak yeni doğmuş yada kısa bir süre sonra test deneğine enjeksiyon uygulamışlardır (Erb, 2006).

Bunyan ve ark. (1976), MSG' nin çeşitli metotlarla fare ve çeşitli yaşlardaki sıçanlarda obezite görülme sıklığını ölçmüştür. Yeni doğmuş farelerin deri altına 3 mg/g MSG dozu enjekte etmiş; 1,2,3,6,7 ve 8 günlükken farelerin % 16' sı önce ölmüştür. Hayatta kalan % 90 veya daha fazlası belirgin bir şekilde obez olmuştur. Bu enjeksiyonun yeni doğanda uygulanması, yağlanma nedeniyle yağlanmayı neredeyse %100 oranında uyarıştır.

Colucci ve ark. (1993)' e göre; MSG, erişkin koyunların yiyeceğine eklenince iştah artışına yol açmıştır. Koyunun yemek borusuna fistül takılarak çeşitli saman diyetlerine MSG ilavesiyle, koyunun nasıl etkilendiği belirlenmiştir. 5-40 g/kg MSG konulmuş ince ve kaba toprak samanları yem alımını %146-164 oranında artırmıştır. Bu bulgular, düşük kaliteli diyetlerin lezzetinin ve tüketim miktarının MSG ile artırılabilceğini göstermiştir.

Kanarek ve ark. (1979), kalori düzenleme ve obezite oluşumunu, yeni doğan sıçanlara parental MSG enjeksiyon sonrası incelemiştir. 20 gün boyunca, gün aşırı sıçana 2 mg/g veya 4 mg/g MSG dozu enjekte edilmiştir. Yetişkinlikte, kalori alımını düzenleme yeteneği ve hayvanların değişen kalori diyetlerine ulaşma yeteneği test edilmiştir. Kontrol hayvanları beslenme koşulları sırasında nispeten sabit kalori alımına devam ederken, MSG' li besin verilen hayvanların kalori sorunlarına yanıt alamadığı ortaya konulmuştur.

Rogers ve Blundell (1990)' in yapmış olduğu çalışmada, denekler ön öğün olarak, sabit boyutta, farklı konsantrasyonlarda MSG içeren çorbaları tüketmişlerdir. Bu ön öğünün iştah üzerine etkileri çorbalar tükendiğinde üç farklı çalışmada değerlendirilmiştir. MSG ile en önemli bulgu, ön öğün çorba ikram edildikten sonra öğle yemeği ardından daha hızlı bir motivasyon ile yendiği sonucuna varmışlardır.

Bellisle ve ark. (1991), MSG 'yi iki farklı gıdaya ekleyip, etkileri 36 sağlıklı genç erkek ve kadında araştırmıştır. %0.6' lık MSG' nin lezzeti artırmayı geliştirdiği belirlenmiştir. Deneysel gıdalarla beslenen kişilerde yapılan haftalık testler sonucu lezzetin giderek arttığını ve daha fazla ve hızlı yediklerini belirtmişlerdir. MSG' nin Fransız diyet bağlamında bir lezzet artırıcı olarak rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır. Genç ve yaşlıların her ikisinde de uzun vadeli alımını geliştirmek için dikkatli şekilde kullanılması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Macho ve ark. (2000), MSG' nin sıçanlarda pankreası uyardığını göstermiştir. Kandaki aşırı insülin, yağ dokusu içinde glukoz dönüşümünü artırır. Doğum sonrası erken dönemde, sıçanlara verilen MSG, insülin direnci varlığını düşündüren bir erişkinlikte obezite, hiperinsülinemi ve hiperglisemiye indükler. Bu nedenle, glukoz taşınması ve lipogenez yoluyla adipositlerde insülin etkisinin araştırılmasının yanı sıra, insülinin yağ dokusu ve iskelet kasında bulunan spesifik reseptörlere bağlanması üzerindeki etkileri incelenmiştir. Doğum sonrası üç aylık dönem boyunca MSG uygulanan sıçanlarda plazma insülin miktarının arttığı görülmüştür.

Hatta bir fare ağzına MSG eklenerek insülin artışı da tetiklenebilir:

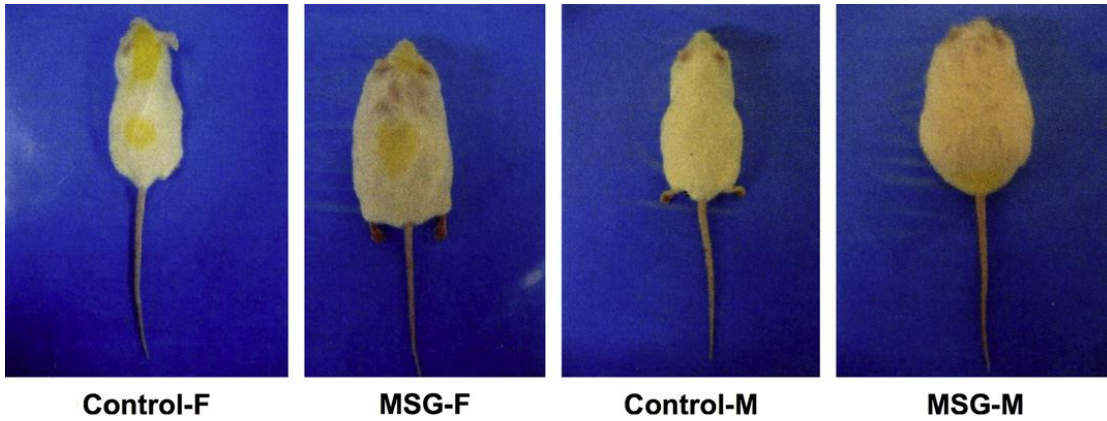
Mourtzakis ve Graham (2002), daha fazla metabolizma çalışması için yedi erkek deneğe vücut ağırlığı başına 150 mg/g doz MSG' li besin verilmiştir. MSG uygulaması, yüksek insülin düzeyleri ile sonuçlanmıştır.

Chevassus ve ark. (2002), 19-28 yaş arasındaki 18 sağlıklı gönüllü bireye oral yoldan MSG (10 g) ve glukoz (75g) vermiştir. Çalışma sonucunda sağlıklı gönüllülerde konsantrasyona bağlı olarak glukoz- insülin salınışı belirlenmiştir.

Ayrıca MSG' nin obeziteye eğilimli sıçanlarda yağ dokusu oluşturmakla birlikte, keton salınımını azalttığı gösterilmiştir.

Nakai ve ark. (1986), MSG uygulanan sıçanlarda, kontrol grubuna göre daha belirgin intraperinatal yağ depolanması ve kısa-nazo-anal kuyruk uzunluğu görmüştür.

Nakanishi ve ark. (2008), kontrol grubuna göre MSG uygulanan sıçanlarda, karaciğer iltihaplanması görüldüğünü ve toplam plazma düzeylerindeki keton cisimleri azaldığını belirtmişlerdir (Şekil 1.2). Vice ve ark. (2005)' e göre ise, keton cisimlerinin vücutta kullanımı ve üretimi, yalın kontrol grubundaki kadınlara göre obez kadınlarda daha düşüktür.



Şekil 1.2. Aylık kontrol ve MSG uygulanan dişi (D) ve erkek (E) farelerin makroskobik görünümü (Nakanishi et al., 2008)

Savastano ve ark. (2006), orjinik bir hipofiz hastalığı olmayan obez bireylerde, büyüme hormon sekresyonu ve salgısal noksanlığın şiddeti obezite derecesi ile doğru orantılı olduğu belirlemişlerdir.

Hermanussen ve ark. (2006), tatlandırıcı ajan olarak MSG' nin hipotalamus üzerindeki etkisi ile iştahın artmasına böylece dünya çapında obeziteye eğilimli bireylerin oluşmasına yol açtığı kanısına varmışlardır. Özellikle amino asitler ve besleyici proteinlerin tavsiye edilen günlük miktarlarının gözden geçirilmesini ve diyetlerde fazlasından kaçınmayı tavsiye etmiştir.



Nagata ve ark. (2006), MSG uygulanan hem dişi hem de erkek farelerin obez olduğunu gözlemlemiş, fakat 29 haftalık bireylerde yemek yeme istekleri yokken glikozüri tespit etmişlerdir. Özellikle insidansı yüksek olan fareler, erkek farelerdir (%70). Kanlarındaki glukoz konsantrasyonu, insülin seviyesi, toplam kolesterol ve trigliserid miktarı 29 haftalık kontrol grubu farelere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 54 haftalık farelerde belirgin bir obezite, kanda glukoz konsantrasyonunda artış, insülin artışı ve total kolesterol artışı görülmüştür. Patolojik çalışmalar sonucunda pankreatik adacık hipertrofisi fareler 29 haftalık iken gözlenmiş ama en belirgin hali 54 haftada kendini göstermiştir. Bu durum araştırmacılara göre şeker hastalığının devamı olarak tanımlanmıştır.

Komeda ve ark. (1980), bazı kemirgen türlerinde MSG alımı ile obezitenin başlamasına rağmen, bazılarında sadece diyabetin görüldüğünü bildirmişlerdir. Bir günlük Çin hamsterlarına MSG enjeksiyonu sonucu obezite belirtisi görülmemiş ancak diyabetik sendrom gelişmiştir.

MSG' nin sıçanlarda plasenta bariyerini geçtiği belirtilmiştir. Yeni çalışmalar göstermiştir ki, annelere uterusun MSG enjeksiyonu sonucu, fetusta eksitotoksik perinatal beyin yaralanması riski oluşturduğu durumları gözlenmiştir.

Toth ve ark. (1987), Gebe sıçanlara MSG' nin subkutan enjeksiyonu sonrasında asetilkolinesteraz pozitif nöronların akut nekrozisine neden olmuştur. Hücre ölümü, kromozomal hasar sonucu oluşmuştur. Gebe hayvanlarda ve bunların fetuslarında nöronal hücre ölümü olduğu ortaya çıkmıştır. Bu gözlemler sonucunda, zengin glutamat içeren gıdaların gebe anneler tarafından tüketimi sonrası, fetuslarda transplasental zehirlenme olasılığı yüksektir.

Gao ve ark. (1994), Kunming'li anne farelere her gün 1 mg/g ve alternatif olarak 2.5 mg/g MSG dozu enjekte edildiği zaman, yavrularda hipotalamus ta da nöronal

kromozom hasarı gözlenmiştir. MSG ile uyarılan karakteristik histopatolojik değişiklikler; sitoplazma şişmesi, karanlık piknotik çekirdekler ve nöronların kaybı olarak saptanmıştır. Bu deneysel bulgular, MSG' nin doza bağlı olarak transplasental nörotoksisite oluşturduğunu göstermektedir. Bunun sonucunda ise yavrularda öğrenme yeteneği ve hafızanın azalabileceği sonucuna varılmıştır. Gebelikte tatlandırıcı ajan MSG' yi terk etmek, protein ve amino asitin tavsiye edilen günlük alım miktarlarını gözden geçirmelerini önermektedirler.

Chambille ve ark. (1993), kemirgenlerin postnatal döneminde MSG' nin günlük enjeksiyonu sonucu, retinal lezyonlar, görsel yolun değişikliği ile sinir dejenerasyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir. Doğum sonrası ilk on gün içerisinde hayvanlar günlük doz almıştır. Bunun sonucunda benzer biçimde iki deneyde de kromozomal hasar nedeni ile ganglion hücre tabakasının % 56' sı yok olmuştur.

Kawamura ve ark. (1989), denek sıçanların doğumdan sonra 9. ve 10. günlerinde, cilt altından her bir sıçana ayrı ayrı 5 mg/g doz enjekte edildiğinde gözde lens boyutları ve şeffaflık değişikliklerinin takibi incelemiştir. Katarakt sıklığı, sıçanlar dört aylıkken % 75' e ulaşırken yaş ilerledikçe artmıştır. Lens epitelyum hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ve katarakt gözlenmiştir. Lenslerin boyut ve ağırlığı, kontrol grubuna göre daha kısa ve azdır. Bu bulgular doğrultusunda sıçanlarda katarakt oluşumunun, MSG ile indüklenen etiyolojik bir faktör olabileceği sonucuna varmışlardır.

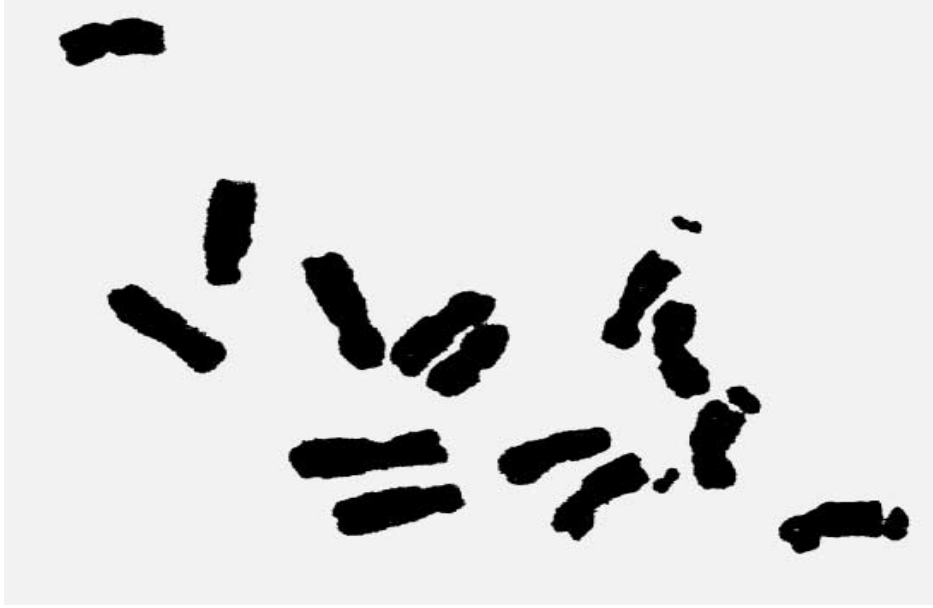
## **BÖLÜM 2. MATERYAL ve METOT**

### **2.1. Materyal**

#### **2.1.1. Bezelye (*Pisum sativum L.*)**

Bu çalışmada, bitki model organizma olarak kullanılan *Pisum sativum L.* ( $2n= 14$ ) bitkisine ait tohumlar, Konya Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yrd. Doç Dr. Ahmet TAMKOÇ tarafından temin edildi.

Bahçe bezelye (*Pisum sativum L.*), önemli baklagillerdendir. *Pisum* cinsi, *Fabacea* ailesinin *Vicieae* alt grubuna ait bir üyesidir. Bu cinste, ekili olan *Pisum sativum L.* ve yabani bir türü olan *Pisum fulvum Sibth. and Sm.* kabul edilir (Davis, 1970). *Pisum sativum L.* karyotik analizi yapılan (Lewitsky, 1931) ve somatik kromozom sayısı belirlenen ( $2n:14$ ) (Cannon, 1903) ilk bitkilerdendir ve 7 çift kromozoma sahiptir (Blixt, 1958). Bezelye, Şekil 2.1' de görüldüğü gibi az sayıda ve büyük kromozomlara sahip olduğu için genetik çalışmalarında model organizma olarak sıkça kullanılır.



Şekil 2.1. *Pisum sativum L.* ( $2n = 14$ )' un metafaz kromozomları (Ellis, 1993)

*Pisum sativum L.* Avrasya' da yerli olarak erken Neolitik çağlardan beri, Yakın Doğu' da tarımsal ürün olarak yetiştirilen bir bitkidir (Zohary, 1988). İnsan ve hayvan beslenmesinde kullanılan önemli bir protein kaynağıdır. Son yıllarda elde edilen bilgilere göre insan beslenmesinde, özellikle kalite bakımından üstün bir besin maddesi olduğu anlaşılınca bezelye ıslah ve üretimine hız verilmiş, konserve ve dondurulmuş gıda sanayisinde kullanımı hızla artmıştır. Diğer ülkelerle beraber ülkemizde de birçok konserve fabrikasında işlenen çeşitli sebzeler arasında bezelye ön sıralarda yer almaktadır.

Türkiye' de bezelye, küçük ölçüde bahçelerde taze meyve ve taze dane olarak tüketilmek için yetiştirilir (Şekil 2.2). Pazar ve konservecilik için bezelye kültürü daha çok geniş, bakımlı tarlalarda yapılmaktadır (Akçin, 1988). Bezelye Türkiye' nin doğal florasında mevcut bir bitki türüdür. Tarman (1954), bezelyenin başka ülkelere bizim ülkemizden götürülmüş, ıslah edilmiş ve çoğaltılmış olduğunu bildirmektedir. Türkiye' nin yerli bitkisi olan bezelyeden üreticilerimizin daha fazla faydalanabilmesi için çok çeşitli ekolojik şartlara sahip ülkemizin bölge şartlarına uygun bezelye hatlarına ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 2.2. Önemli bir protein kaynağı olan bezelye

### **2.1.2. Monosodyum glutamat**

Gıda katkı maddelerinden, E 621 olarak bilinen lezzet arttırıcı monosodyum glutamat (Çağdaş Kimya A.Ş.) kullanıldı.

### **2.2. Metot**

Çalışmaların deneyleri Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü (GYTE), Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü öğretim üyesi, Yrd. Doç. Dr. Tülay Hekimbaşı' nın laboratuarında gerçekleştirildi.

### 2.2.1. Monosodyum glutamat çözeltisinin hazırlanışı

Çözeltilerin hazırlanmasında, T.C. Tarım ve Köy işleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından gıdalarda maksimum kullanım değeri olarak belirlenen 10 g/kg' nin alt ve üst değerlerindeki 1, 5, 10, 15, 20, 25, 35 ve 45 g/l gibi çeşitli konsantrasyonları kullanıldı.

Katı fazda bulunan MSG, hassas terazide 0.1g olarak tartılıp, üzerine 100 ml saf su ilave edilip çalkalandı. Böylelikle 1 g/l' lik konsantrasyon hazırlanmış oldu. Diğer konsantrasyonların hazırlanmasında da aynı şekilde hassas terazide 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.5 ve 4.5 g MSG tartılıp 100 ml saf suya tamamlanıp çalkalanarak oluşturuldu.

### 2.2.2. Tohumların farklı konsantrasyonlarda çimlendirilmesi

- a) Her bir petri kabı yüzeyine kurutma kâğıtları kesilerek yerleştirildi.
- b) Dokuz tane petri kabına ayrı ayrı 30 tohum konuldu.
- c) Petrilere saf su (kontrol) ile diğerleri ise 1, 5, 10, 15, 20, 25, 35 ve 45 g/l' lik MSG konsantrasyonları ile yeterince ıslatıldı.
- d) Aynı ortam ve eşit şartlar altında 3 gün çimlenmeye bırakıldı.
- e) Çimlenen tohumların 24, 48 ve 72 saat sonunda tohumların çimlenme oranları, kök uzunlukları ayrı ayrı hesaplandı.

### 2.2.3. Preperatların hazırlanması

- Monosodyum glutamat çözeltileri ile çimlendirilen tohumların 72 saat sonunda uç kısmı ön fiksasyon amacı ile kesildi (1-2 cm).  $\alpha$ -monobromonaftelinin doymuş çözeltilisinde 4° C' de 16-17 saat süreyle bekletildi.
- Fikse edebilmek için kök uçları farmer çözeltilisine alınarak (1: glasiyel asetikasit, 3: etil alkol) +4° C' de depolandı.
- Preparat hazırlanacak olan kök uçları Farmer çözeltilisinden alınıp %70' lik alkol ile daha sonra da saf su ile yıkandı.
- 1 N HCl' de 60° C' ye ısıtılan sıcak su banyosunda 10 dakika bekletildi. Burada amaç, hücre çeperleri bileşenlerinin parçalanıp ve kromozomlardaki DNA' nın aldehit gruplarının serbest hale geçmesini sağlamaktır. Bu sayede Feulgen boyası ile DNA iyi bir etkileşime geçerler.
- Kök uçları Feulgen boyasına konularak karanlık ortamda 2 saat bekletildi.
- Boyanmış olan kök uçlarından 1-2 mm kesilerek lamın üzerine alındı.
- Lam üzerine 1 damla LPO (Lactopropioaseto-orcein) boyası damlatıldı. Kesilen kök uçları pirinç çubuk yardımı ile boya içinde ezildi. Üzerine hava kabarcığı kalmayacak şekilde lamel kapatıldı.
- Lamel üzerinde bulunan fazla boya, başparmakla preparata kuvvetlice bastırılarak kurutma kâğıdına çekildi.
- Kurutma kâğıdı preparat üzerinde iken kurşun kalemin düz zemini ile hücreleri iyice preparata yaymak için dik vuruşlar gerçekleştirildi.
- Son olarak daimi preparat olarak saklanması için lamel etrafı tırnak cilası ile kapatıldı.
- Daimi preparatlar, ışık mikroskopunda (Olympus BX50) incelenip fotoğrafları çekildi.

#### **2.2.4. Işık mikroskobu gözlemleri**

Hazırlanan preperatlar, 10X10, 10X40 ve 10X100' lük büyütme işlemi kullanılarak Olympus BX50 ışık mikroskobunda incelenip fotoğraf çekimi yapıldı.

#### **2.2.5. Mitotik indeksin hesaplanması**

Mitoz bölünme halinde olan meristem hücrelerinin toplam hücre sayısına yüzde (%) olarak oranı mitotik aktiviteyi vermektedir.

Her bir konsantrasyona ait 5 preperat ışık mikroskobunda incelenerek her preperatta sonucunda toplam 3000 hücre sayıldı. Her 3000 hücre içinde mitoz bölünme geçiren hücreler ve içinde bulunduğu mitoz evresi tespit edilerek, mitotik indeks değerleri yüzde (%) olarak hesaplandı.

#### **2.2.6. Kromozom anormalliklerinin hesaplanması**

Her bir konsantrasyon ve kontrol grubu için sayılan 3000 hücre içerisinde mitoz geçiren hücrelerde mevcut olan çekirdek büzülmesi, çift çekirdek, poliploidi, eksik kromozom bulunması, kromozomlarda büzülme, yapışma, metafaz plağında toplanamama, anafazda geri kalma, anafazda köprü oluşturma, mikro nükleus oluşumu gibi anormallikler tanımlanıp, sayıları tespit edildi.



### 2.2.7. İstatiksel verilerin hesaplanması

Çalışmadaki çimlenme oranları, kök uzunluğu oranları ve mitotik indeks istatistiksel hesaplamaları için Student t test, sayılan hücrelerde mitotik anormallik ve interfaz anormalliğinin anlam derecesini karşılaştırmak için Ki Kare testi (x2) kullanıldı (Anonim, 10 ve Anonim, 11).

## **BÖLÜM 3. BULGULAR**

### **3.1. MSG' nin Genotoksik Etkileri**

#### **3.1.1. Farklı MSG konsantrasyonlarının bezelye tohumlarının çimlenmesi üzerine etkileri**

Kontrol ve 1, 5, 10, 15, 20, 25 g/ l' lik konsantrasyonların 24, 48 ve 72 saat sonunda çimlenme oranını artırdığı gözlemlendi. Fakat 35 g/l' lik konsantrasyonda, 48 saatte tek bir çimlenme gözlemlendi. Bunun sonucunda gözlemin doğruluğunu netleştirmek için 3 kez ayrı ayrı zamanlarda ve eşit koşullarda çimlenme tekrarlandı, fakat herhangi bir çimlenme bu tekrarlar da gözlemlenemedi. 45 g/l' lik MSG konsantrasyonuna sahip örnekte de 24, 48 ve 72 saat gibi çimlenme sürelerinde herhangi bir çimlenmeye rastlanılmadı. Aynı şekilde bu sonucun doğruluğunu netleştirmek amacıyla 3 kez farklı zamanlarda, aynı şartlar altında, çözeltiler taze olarak hazırlanıp tohumlar 24, 48 ve 72 saat çimlenme süresine bırakıldı. Her hangi farklı bir sonuca varılmadı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan MSG çözeltilerinin çimlenme üzerine etkisi

Uygulanan MSG konsantrasyonları (g/l)	Çimlenmeye Bırakılan Tohum Sayısı	Çimlenme Oranları		
		24 saat (%)	48 saat (%)	72 saat (%)
Kontrol grubu	30	73.3	100	100
1 g/l	30	36.6	100	100
5 g/l	30	26.6	96.6	100
10 g/l	30	0	96.6	100
15 g/l	30	0	33.3	33.3
20 g/l	30	0	30.0	30.0
25 g/l	30	0	10.0	10.0
35 g/l	30	0	3.3	3.3
45 g/l	30	0	0.0	0.0

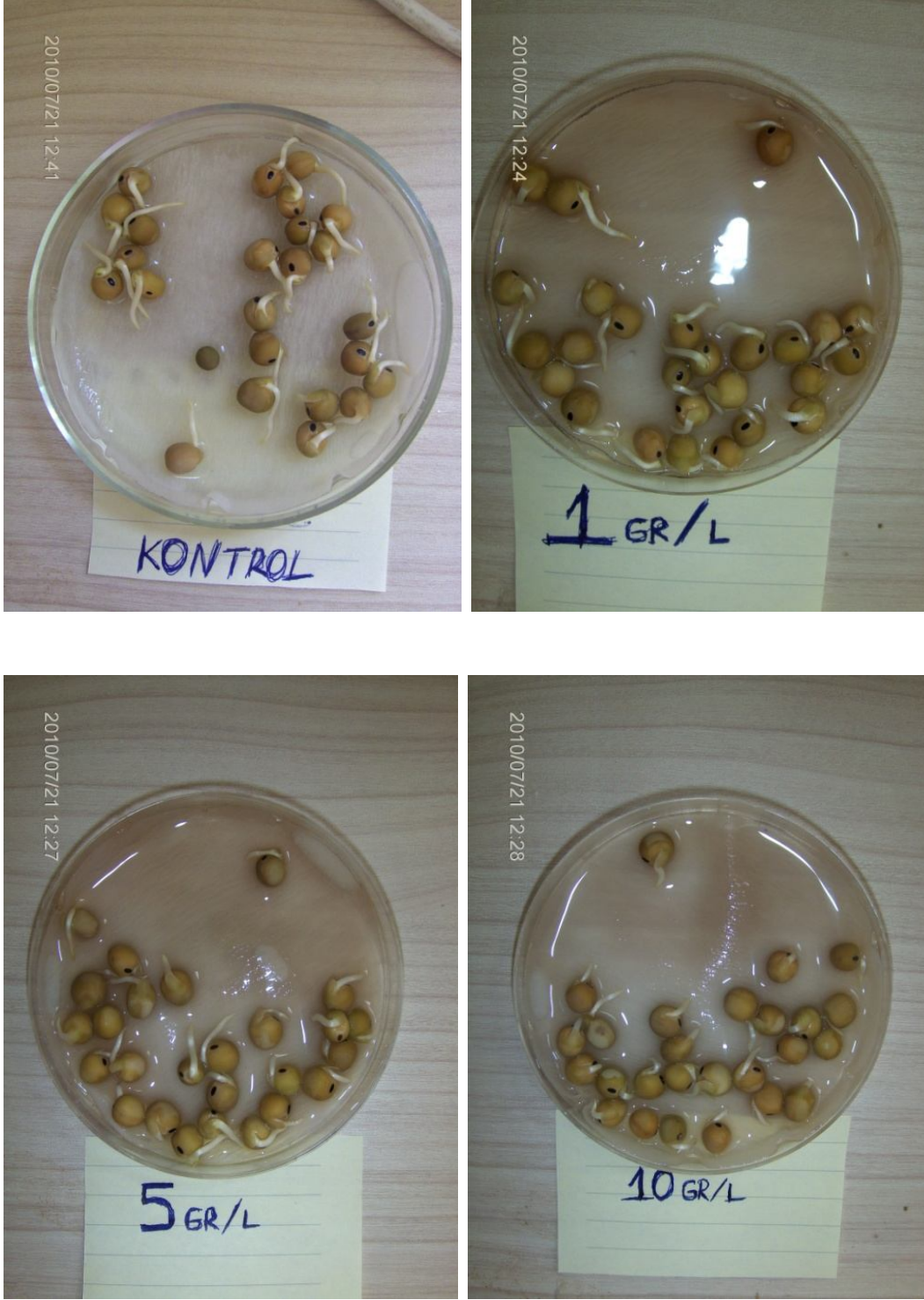
Farklı MSG konsantrasyonları uygulanan bezelye tohumlarında, 24 saat sonucunda çimlenme oranı, kontrol grubunda % 73.3 olarak hesaplandı. 1 g/l' lik konsantrasyonda bu oran % 36.6' ya düştü. Kontrol gruba göre çimlenme oranındaki bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ). 5 g/l' lik doza bağlı olarak çimlenme oranı % 26.6 olarak hesaplandı. Kontrol grubuna göre bu oran, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). 10, 15, 20, 25, 35 ve 45 g/l' lik konsantrasyonlarda 24 saat sonunda ise herhangi bir çimlenme gözlenmedi. Çimlenme görülmemesi, istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulundu ( $p<0.0001$ ).

48 saatlik çimlenme süresi sonucunda, kontrol (saf su) ve 1 g/l' lik konsantrasyonlarda tüm tohumlar çimlendi. Bundan dolayı çimlenme oranları % 100'

dür. 5 ve 10 g/l' lik doz gruplarının çimlenme oranlarında kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Ancak, 15 g/l' lik grupta çimlenme oranı % 33.3 olarak hesaplandı ve bu azalma, istatistiksel açıdan kontrole göre anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Çimlenme oranları 20 g/l' de % 30.0, 25 g/l' de % 10.0 ve 35 g/l' lik dozda % 3.3 olarak hesaplandı ve bu doz gruplarının çimlenme oranlarında da kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı azalmalara yol açtığı belirlendi ( $p<0.0001$ ). Yine en yüksek konsantrasyon olan 45 g/l' de ise 48 saat sonucunda herhangi bir çimlenme gözlenmediği için bu durum anlamlı olarak saptandı ( $p<0.0001$ ).

Kontrol grubu (saf su), 1, 5 ve 10 g/l' lik konsantrasyonlar 72 saat sonunda, tohumların hepsi çimlendi ve çimlenme oranlarında bir değişiklik olmadı. 15, 20, 25, 35 ve 45 g/l' lik konsantrasyonlarda çimlenen tohum sayıları ve oranlarında, 48 saat sonucuna göre 72 saatte de herhangi bir değişiklik görülmedi. Bundan dolayı kontrol grubuna göre bu durum, istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulundu ( $p<0.0001$ ).

Konsantrasyon yoğunluğu ve çimlenme sürecinin artışına bağlı olarak çimlenen tohumlarda morfolojik değişimler gözlemlendi. Saf suda, 1, 5 ve 10 g/l MSG içeren doz gruplarında herhangi bir değişim görülmedi (Şekil 3.1). Farklı MSG dozları (15, 20, 25, 35 ve 45 g/l) ile çimlendirilen tohumlarda 48 saat çimlenme süresi sonucunda renk değişimi (kararma) gözlemlendi (Şekil 3.2). 72 saat sonunda ise 35 ve 45 g/l' lik konsantrasyonlarda bu kararmanın arttığı görüldü (Şekil 3.3).



Şekil 3.1. Saf su, 1, 5 ve 10g/l MSG' de çimlenen bezelye tohumlarının 48 saatlik çimlenme süresi sonundaki görünüşleri (Konsantrasyon arttıkça çimlenme azalmaktadır)



Şekil 3.2. 15, 20, 25, 35 ve 45g/l doz gruplarında çimlenen tohumların 48 saatlik sonunda gözlenen tohumlarda kararırma durumu



Şekil 3.3. 35 ve 45g/l doz gruplarında çimlenen tohumlarda 72 saat sonunda gözlenen kararına

### 3.1.2. Farklı MSG konsantrasyonlarının çimlenen bezelye tohumlarının kök büyümesi üzerine etkileri

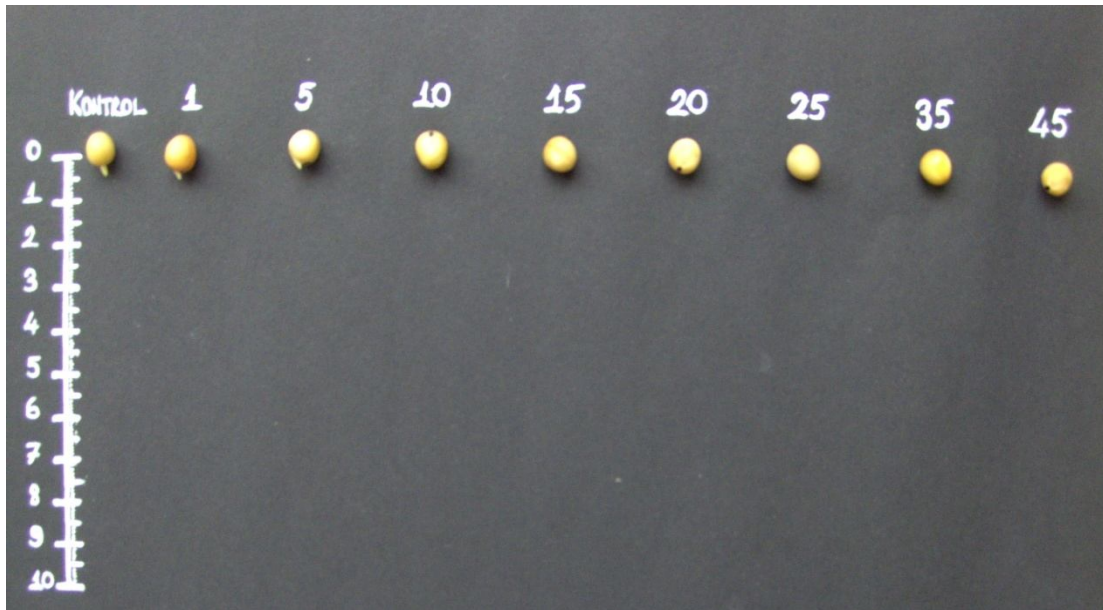
Kontrol grubuna göre, 24, 48 ve 72 saatlik çimlenme süresi sonunda 1, 5, 10, 15, 20 ve 25 g/l' lik MSG' nin kök büyümesini orantılı olarak yavaşlattığı belirlendi az (Tablo 3.2).

24 saat sonunda kontrol grubunda kök uzunluğu ortalama 0.43 cm olarak ölçüldü. 1 g/l' lik dozda ortalama olarak bu değer 0.31 cm iken, 5 g/l' de 0.24 cm olarak belirlendi. Kök uzunlukları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu azalma anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). 10, 15, 20, 25, 35 ve 45 g/l' lik konsantrasyonlarda ise; çimlenme olmadığı için kök uzunluğu ölçülemedi (Şekil 3.4).



Tablo 3.2. Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlendirilen tohumların 24, 48 ve 72 saat sonundaki kök uzunluğu değerleri

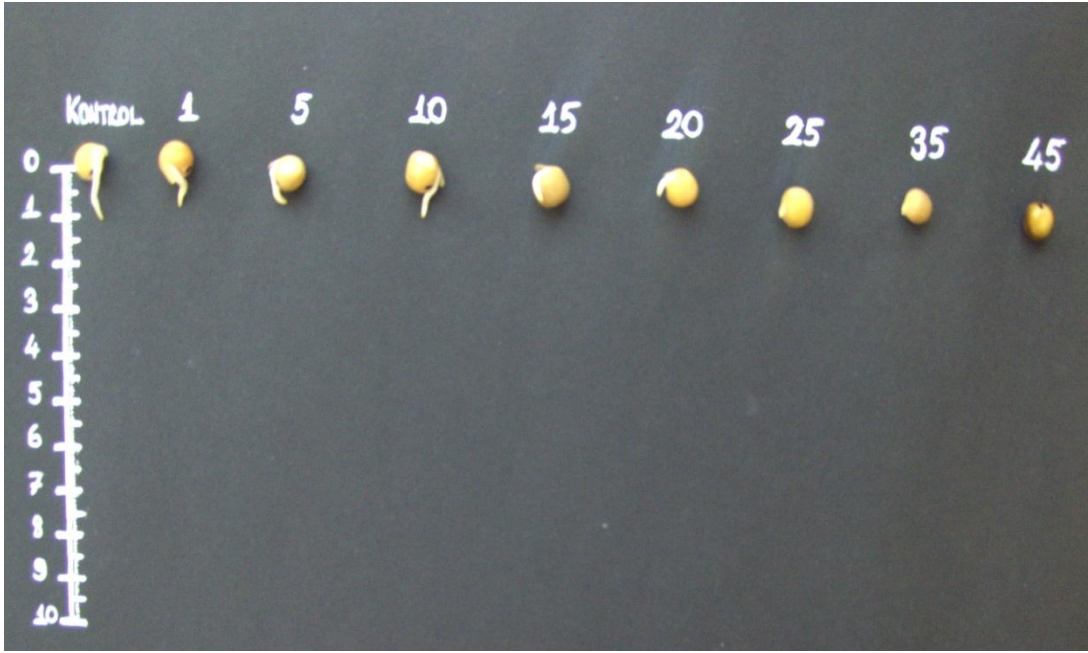
Uygulanan MSG Konsantrasyonları (g/l)	24 saat ( cm )	48 saat ( cm )	72 saat ( cm )
Kontrol ( saf su)	0.43±0.08	1.74±0.02	2.70±0.01
1 g/l	0.31±0.08	1.12±0.02	1.63±0.02
5 g/l	0.24±0.07	0.89±0.05	1.12±0.01
10 g/l	0.0	0.70±0.03	1.11±0.01
15 g/l	0.0	0.51±0.08	0.94±0.03
20 g/l	0.0	0.42±0.06	0.91±0.04
25 g/l	0.0	0.30 ±0.06	0.82±0.04
35 g/l	0.0	0.19±0.01	0.19±0.08
45 g/l	0.0	0.0	0.0



Şekil 3.4. Farklı MSG konsantrasyonlarda çimlendirilen tohumların 24 saat sonundaki kök uzunlukları



Kontrol grubunda çimlenen tohumların kök uzunluğunda 48 saat sonunda artış gözlenip, ortalama 1.74 cm olarak ölçüldü. Tüm doz gruplarında kök büyümesi kontrol grubuna göre bir azalma gözlemlendi (Şekil 3.5). Ölçülen kök uzunlukları konsantrasyon artışına bağlı olarak anlamlı olarak azaldı ( $p<0.001$ ). 45 g/l' lik doz grubunda çimlenme gözlenmediği için bu durum, istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı olarak saptandı ( $p<0.0001$ ).



Şekil 3.5. Farklı MSG konsantrasyonlarda çimlendirilen tohumların 48 saat sonundaki kök uzunlukları

72 saat sonunda, kontrol grubunda çimlenen tohumların kök uzunluğu ortalama 2.70 cm olarak ölçüldü. Kontrol grubuna göre kök büyümesinde tüm doz gruplarında bir azalma gözlemlendi (Şekil 3.6). Kontrole göre, MSG' nin tüm dozlarında ölçülen kök uzunluklarında ileri derecede anlamlı olacak şekilde azalma olduğu tespit edildi ( $p<0.0001$ ).



Şekil 3.6. Farklı MSG konsantrasyonlarda çimlendirilen tohumların 72 saat sonundaki kök uzunlukları

### 3.1.3. Farklı MSG konsantrasyonlarının çimlenen bezelye tohumlarının kök ucu hücrelerinde ki mitotik indeks üzerine etkisi

1, 5, 10, 15, 20 g/l MSG uygulanan ve kontrol grubunda kök uçlarında bulunan ve mitoz bölünme geçiren hücrelerin tüm hücrelere oranı (mitotik indeks, mitotik sıklık) ve t değerleri Tablo 3.3' te sunuldu. 25, 35 ve 45 g/l' lik konsantrasyonlarda bölünme olmadığı için, mitotik indeks değerleri hesaplanamadı.

Kontrol grubundaki tohumların kök ucu hücrelerinde mitotik sıklık oranı, %18.20 olarak hesaplandı. En düşük konsantrasyon olan 1 g/l' de bu oran %12.33 iken, en düşük oran, 20 g/l' lik dozda hesaplandı (%0.10). Kontrol grubuna göre doz artışına bağlı olarak mitotik indeks azaldı. 25, 35 ve 45 g/l' lik dozlarda bölünen hücre gözlenmediği için mitotik indeks değerleri hesaplanmadı. Tablo 3.3' e göre, doz miktarı arttıkça bölünen hücre sayısı ve bununla paralel olarak mitotik sıklığın azalması istatistiksel açıdan her bir dozda anlamlı olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ).

Tablo 3.3. Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlendirilen tohumların kök ucu hücrelerindeki mitotik indeks değerleri

Uygulanan MSG Konsantrasyonları ( g/l )	Sayılan Hücre Sayısı	Bölünen Hücre Sayısı	Mitotik İndeks Değerleri(%)	t değeri
Kontrol ( saf su)	3000	546	18.20	-
1 g/l	3000	361	12.33	6.692
5 g/l	3000	262	8.73	10.845
10 g/l	3000	192	6.40	14.145
15 g/l	3000	13	0.43	24.863
20 g/l	3000	3	0.10	25.608
25 g/l	3000	0	0	25.836
35 g/l	3000	-	-	-
45 g/l	3000	-	-	-

#### 3.1.4. Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlenen bezelye tohumlarının kök ucu hücrelerindeki mitotik anormallik oranları

Her bir konsantrasyona ait mevcut hücrelerden anormal mitotik hücreler belirlenip mitotik anormallik yüzdeleri Tablo 3.4' te sunuldu.

Kontrol grubu ile kıyaslandığında, 1, 5 ve 10 g/l' lik gruplarda anormallik gösteren mitotik hücre sayısının arttığı tespit edildi. 15 ve 20 g/l' lik dozlarda az sayıda normal mitoz hücresi görülürken, anormallik görülmedi. Tespit edilen bulgulara göre, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1, 5 ve 10 g/l' lik dozlarda tespit edilen anormallikler,

istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ). Anormal mitotik hücre 15, 20, 25, 35 ve 45g/l' lik konsantrasyonlarda görülmediği için, yüzde değerler hesaplanamadı. Kontrol grubuna göre bu durum ileri derecede anlamlı olarak saptandı ( $p < 0.001$ ).

Tablo 3.4. Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlendirilen tohumların kök ucu hücrelerindeki mitotik anormallik oranları

Uygulanan MSG Konsantrasyonları ( g/l )	Hücre Sayısı	Normal Mitoz	Anormal Mitoz	Anormallik Yüzdeleri (%)
Kontrol ( saf su )	3000	540	6	1.09
1 g/l	3000	320	41	11.35
5 g/l	3000	215	47	17.93
10 g/l	3000	156	36	18.75
15 g/l	3000	13	0	0
20 g/l	3000	3	0	0
25 g/l	3000	0	0	0
35 g/l	-	-	-	-
45 g/l	-	-	-	-

### 3.1.5. Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlenen bezelye tohumlarının kök ucu hücrelerindeki interfaz anormalliği oranları

Saf suda çimlenen tohumlar ve doz miktarı artan grupların bölünmeyen kök ucu hücrelerinde çekirdek büzülmesine rastlanıldı. Artan doza bağlı çekirdek büzülmeleri ve görülme sıklığının arttığı Tablo 3.5' te sunuldu. Kontrol grup ile 1, 5,

10, 15, 20 g/l' lik doz grupları arasında interfaz anormalliği artışı anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

Saf suda çimlendirilen tohumlarda incelenen tüm preperatlarda 3 tane çekirdek büzülmesi belirlendi. Konsantrasyon arttıkça anormal interfaz oranının arttığı görüldü. Büzülmüş çekirdek sayısının 1 g/l' de 8' e, 5 g/l' de 45' e ulaştığı gözlemlendi. 10 g/l' de interfaz anormallik yüzdesi 1.85' e yükselip, 20 g/l' de bu oran 3.71' dir. 20 ve 25 g/l' lik konsantrasyonlarda bölünen hücre sayısının çok azaldığı ve çekirdek büzülmelerinin sırasıyla 176 ve 367 olduğu belirlendi. 35 ve 45 g/l' lik konsantrasyonlarda çimlenme olmadığından interfaz hücrelerine de rastlanılmadı (Tablo 3.5). Diğer konsantrasyonlardan 25 g/l' lik doz ile kontrol grubu arasındaki bu fark, istatistiksel olarak en ileri derecede anlamlı olarak bulundu ( $p<0.00001$ ).

Tablo 3.5. Farklı MSG konsantrasyonlarında çimlendirilen tohumların normal ve anormal interfaz evre dağılımı ve anormallik oranları

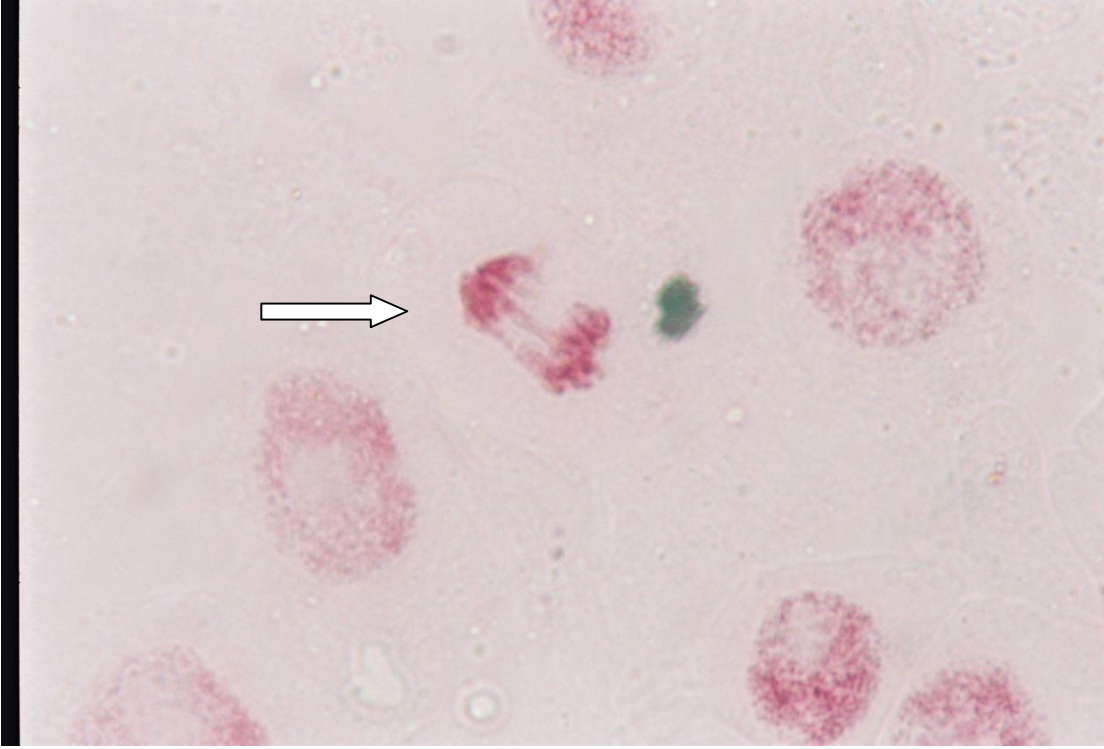
Uygulanan MSG Konsantrasyonları ( g/l )	Hücre Sayısı	Bölünen Hücre Sayısı	Normal İnterfaz	Anormal İnterfaz (Çekirdek Büzülmesi)	Anormallik Oranları ( % )
Kontrol grubu	3000	546	2451	3	0.12
1 g/l	3000	361	2631	8	0.30
5 g/l	3000	262	2693	45	1.64
10 g/l	3000	192	2756	52	1.85
15 g/l	3000	13	2876	111	3.71
20 g/l	3000	3	2821	176	6.23
25 g/l	3000	0	2633	367	13.93
35 g/l	3000	-	-	-	-
45 g/l	3000	-	-	-	-



1 g/l' MSG uygulanan kök uçlarından preparat incelendiğinde profazda 134, metafazda 214, anafazda 5, telofazda ise 8 hücre sayıldı. 5 g/l' lik MSG konsantrasyonunda profaz evresinde olan 114, metafazda 130, anafazda 10, telofazda 8 hücre; 10 g/l' lik preparatta profazda 63, metafazda 114, anafazda 9, telofazda 6 hücre görüldü. 15 g/l' lik konsantrasyona ait preparatlarda, 13 tane normal bölünen hücre gözlenirken, hiçbir anormal mitotik hücreye rastlanılmadı. 20 g/l' lik MSG uygulamasında telofazda sadece 3 hücre belirlendi. 25 g/l' lik MSG konsantrasyonunda ise herhangi bir mitotik hücre görülmedi.

### **3.2. Farklı MSG Konsantrasyonlarında Çimlendirilen Bezelye Tohumlarında Mitotik Anormallik Tanımları**

1, 5, 10, 20 ve 25 g/l' lik konsantrasyonlar ile çimlenen tohumların kök ucu hücrelerinden yapılan preparatlarda, çeşitli anormal mitoz evrelerine rastlandı. Tablo 3.6' da belirtilen bulgulara göre, MSG konsantrasyonu arttıkça anormal evre sayısı ve yüzdeleri de arttı (Bkz. Tablo 3.6). Çimlenmenin gerçekleşmediği 35 ve 45 g/l' lik konsantrasyonlarda preparat hazırlanamadığı için gözlem yapılamadı. 1, 5, 10 g/l' deki anormallikler; metafaz evresinde kromozom yapışması ve büzülme (Şekil 3.16, 3.19, 3.21), interfaz safhasında çekirdek büzölmeleri (Şekil 3.8, 3.12, 3.13), çift çekirdekli interfaz hücre oluşumu (Şekil 3.15, 3.18), eksik kromozom oluşumu (Şekil 3.20), anafazda geri kalma (Şekil 3.7, 3.17) ve anafazda kromozom köprüsü (Şekil 3.11) ve poliploidi (Şekil 3.9) gibi olaylardır.



Şekil 3.7. MSG' nin 5g/l konsantrasyonuna maruz kalmış hücrelerde anafazda geri kalma (beyaz ok) (10X40)



Şekil 3.8. MSG' nin 5g/l konsantrasyonuna maruz kalan hücrelerde çekirdek büzülmeleri (beyaz ok) (10X10)





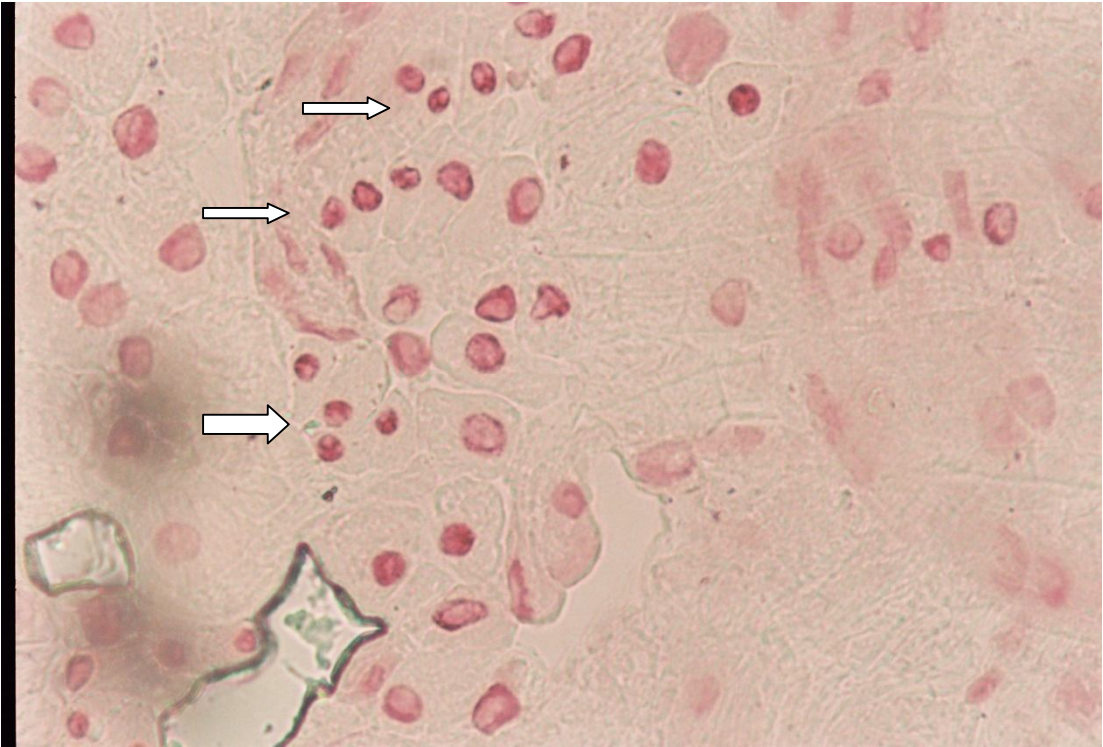
Şekil 3.9. MSG' nin 5g/l' lik konsantrasyonu sonucu metafazda poliploidi (beyaz ok) (10X100)



Şekil 3.10. 1g/l' lik konsantrasyona maruz kalmış hücrelerde normal metafaz evresi (10X100)

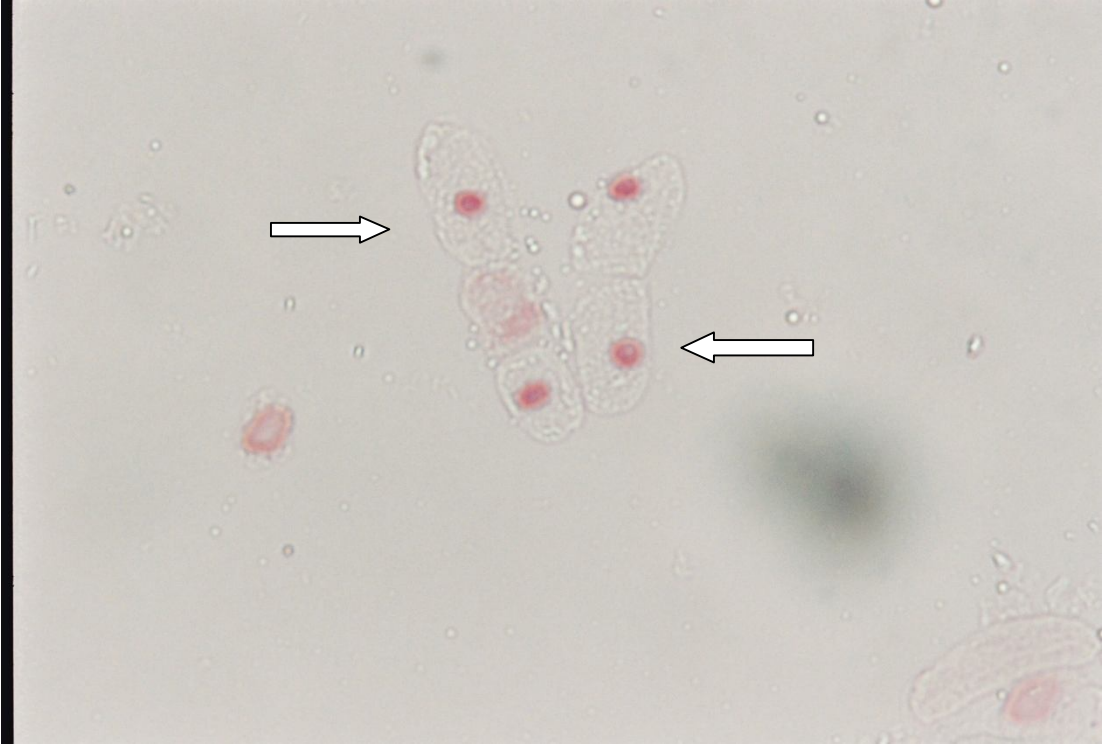


Şekil 3.11. MSG' nin 10g/l konsantrasyonuna maruz kalan hücrelerde anafaz köprüsü (beyaz ok) (10X100)



Şekil 3.12. 15g/l' lik konsantrasyonda gözlenen çekirdek büzülmeleri (beyaz ok) (10X10)





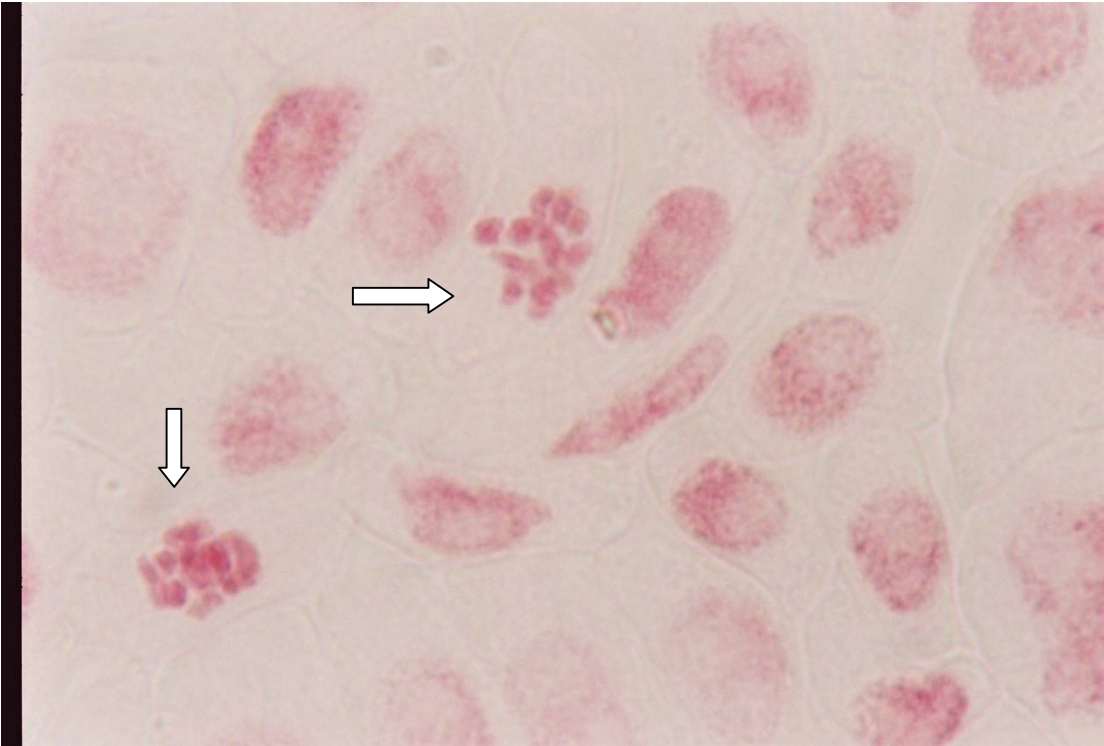
Şekil 3.13. 20g/l' lik konsantrasyondaki hücrelerde çekirdek büzülmesi (beyaz ok) (10X40)



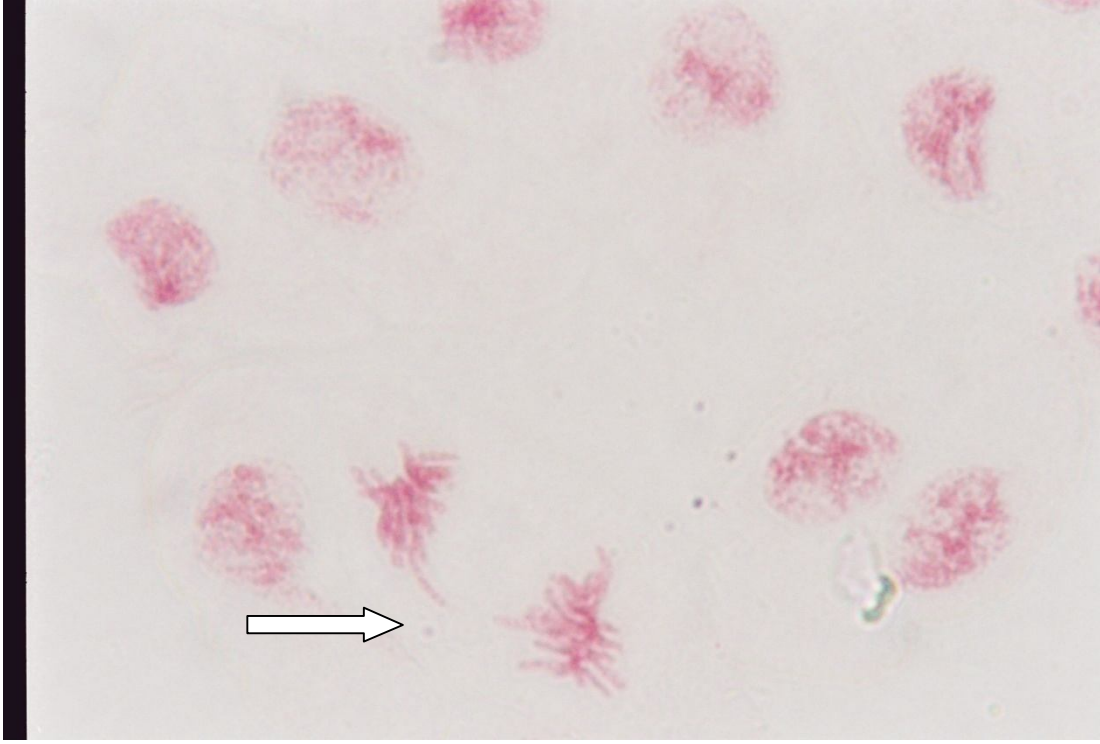
Şekil 3.14. 10g/l' lik konsantrasyonda ki hücrelerde gözlenen çekirdek büzülmesi (beyaz ok) (10X100)



Şekil 3.15. 20g/l' lik konsantrasyonda gözlenen çift çekirdekli hücreler (beyaz ok) (10X40)



Şekil 3.16. 1g/l' lik konsantrasyonda metafaz safhasında gözlenen kromozom kısalma ve yapışma (beyaz ok) (10X40)

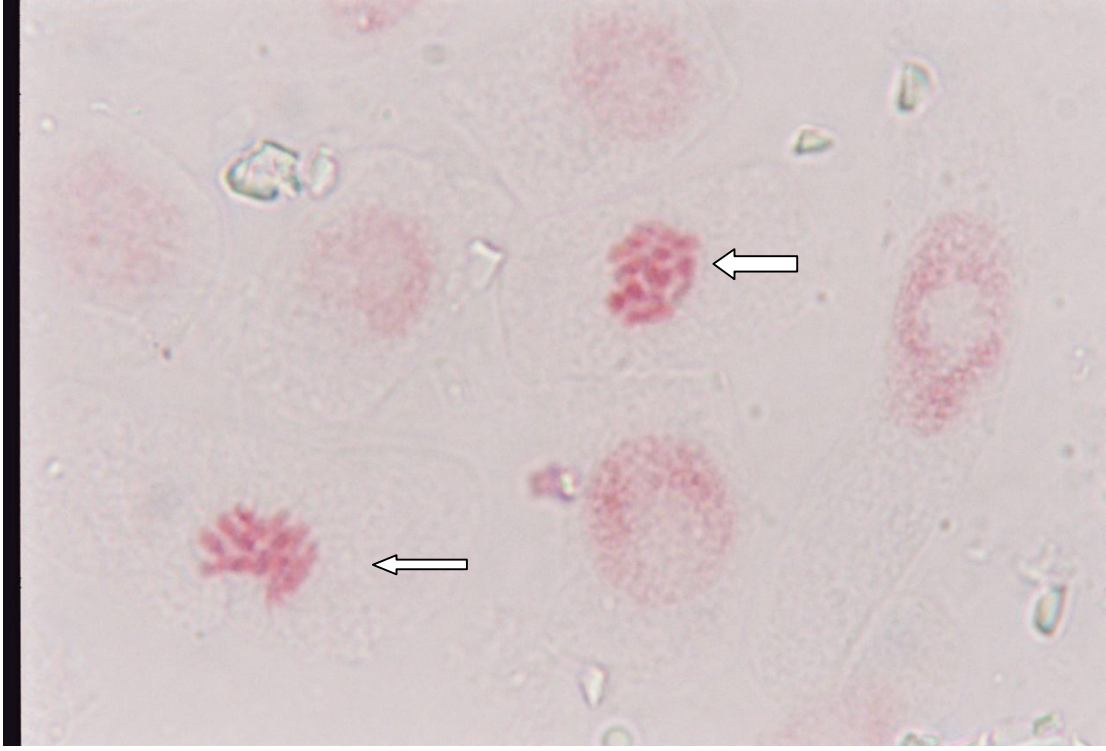


Şekil 3.17. 10 g/l' lik konsantrasyonda anafazda geri kalma (beyaz ok) (10X100)

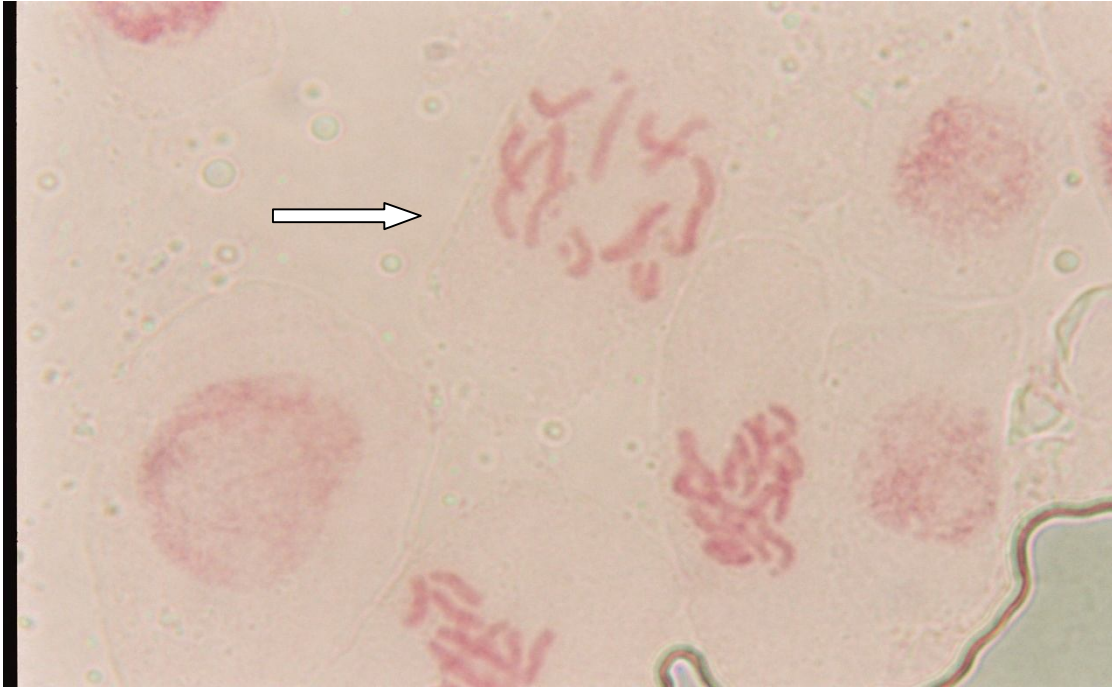


Şekil 3.18. 20g/l' lik konsantrasyonda çift çekirdek (beyaz ok) (10X100)





Şekil 3.19. 5g/l'lik konsantrasyonda gözlenen kromozom yapışma (beyaz ok) (10X40)



Şekil 3.20. 10g/l' lik konsantrasyonda eksik kromozom (beyaz ok) (10X100)



Şekil 3.21. 1g/l' lik konsantrasyonda kromozomlarda yapışma (beyaz ok) (10X40)

## BÖLÜM 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, gıdalarda sıkça kullanılan lezzet arttırıcı madde monosodyum glutamatın *Pisum sativum L.* model organizması üzerine olası genotoksik etkileri incelendi. Gıda lezzet arttırıcıları ile yapılan genotoksik çalışmalar süreklilik arz etmesine rağmen, bu çalışma bitki model organizması üzerinde yapılan ilk çalışma niteliğindedir.

Lezzet arttırıcı maddeler ile yürütülen bazı genetik toksikoloji çalışmaları, MSG' nin mutajenik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Margery ve Shaw (1970), MSG' nin fare kromozomlarında kırıklara neden olabildiğini belirtmiştir. Yapılan *in vivo* yapılan çalışmalar yavru sıçanların beyin hücrelerinde kalıcı lezyonlar, hipotalamus nükleuslarında hücre nekrozu oluşturduğunu ve bu şekilde merkezi sinir sistemi hasarı oluşturarak mutasyona sebep olduğunu göstermiştir (Rascher ve Mestres, 1980). Hu ve ark., (1998), sıçanlardaki sitogenetik değişiklikleri değerlendirmiştir. Sıçanın beyin hücrelerindeki arkuat nükleusta lezyonlar oluşturarak nörodejenerasyona neden olduğunu bildirmişlerdir (Corder ve ark., 1990). Yine bir çalışmada, civcivlerde ventromedial hipotalamik çekirdek lokasyonu (VHM) görülmüştür. Buna ek olarak (beyin bölgelerinde) VHM, göğüs çekirdekleri, dorsomedial ön çekirdekler, oval nükleus, lateral ön beyin demetleri tespit edilmiştir (Robinson ve ark., 1975). Gebe sıçanlara MSG' nin subkutan enjeksiyonu, asetilkolinesteraz pozitif nöronların akut nekrozisine neden olmuştur. Hücre ölümü, kromozomal hasar sonucu oluşmuştur. Gebe hayvanlarda ve bunların fetuslarında nöronal hücre ölümü olduğu ortaya çıkmıştır (Gao ve ark., 1994; Toth ve ark., 1987).

MSG ile ilgili yeterli genetik toksikolojik çalışma bulunmamasına rağmen eldeki çalışmalar genelde sıçan, fare ve köpeklerde gerçekleştirilen mutajenite



çalışmalarıdır. Değerlendirmeler sonucunda, MSG' nin çok düşük bir oral toksisiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Subkronik çalışmaların yanı sıra klinik çalışmalarda, iki yıla kadar fare ve sıçanların üreme aşaması dahil olmak üzere herhangi bir yan etkisi görülmemiştir. Ayrıca köpeklerde yapılan iki yıllık bir çalışma sonucu, %10 diyet düzeyinde olan doz kilo artışı, organ ağırlıklarında değişiklik, klinik endekslerde ölüm ya da genel davranışlar üzerine herhangi bir olumsuz etkisi saptanmamıştır. Üreme ve teratoloji çalışmalarında, yüksek dozlarda bile oral alım sonucunda herhangi bir yan etkisi görülmediği rapor edilmiştir (FASEB, 1987).

Bu çalışmada gıda lezzet arttırıcı madde olarak kullanılan MSG' nin kromozomal aberasyonlara ve sitotoksik etkiye sebebiyet verip vermediği belirlenmeye çalışılmıştır. Bezelye model organizması üzerinde bu çalışma yürütülmüştür.

MSG' nin tüm konsantrasyonlarına bakıldığında, 24. saat sonunda kontrol grubuna göre çimlenme oranı azalmıştır. Türk gıda kodeksinin belirlemiş olduğu günlük kullanılabilir limit dozuna kadar olan konsantrasyonlarda çimlenme gözlenmesine rağmen (1 ve 5 g/l) diğer gruplarda gözlenmemiştir. Bazı gruplarda, 48 ve 72. saatler sonunda çimlenme oranı kontrole göre azalırken, bazı gruplarda hiç bir çimlenme görülmemiştir. Çimlenme görülmemesi, istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ). Çimlenme orandaki azalma ve çimlenme görülmemesi durumunun, MSG' nin yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü MSG, sodyum tuzu olarak tanımlanabilmektedir. Tuzlu ortamda yetiştirilen bitkilerin çoğu osmotik düzenleme yapabilir. Böyle bir düzenleme sonucu su potansiyeli düşerken turgor kaybı önlenir; ancak bilinmeyen bir nedenden ötürü, bu düzenlemeden sonra bitkilerin büyümesi yavaşlar (Bressan ve ark., 1990).

MSG' nin bezelye bitkisinde kök büyümesi ve gelişimine etkisini belirlemek amacıyla yapılan deneylerde, kontrol grubuna göre kök gelişiminde tüm doz gruplarında bir azalma gözlenmiştir. Kontrole kıyasla, MSG' nin tüm dozlarında ölçülen kök uzunluklarında ileri derecede anlamlı olacak şekilde azalma olduğu

tespit edilmiştir ( $p < 0.0001$ ). Mitotik indeks, belirli hücre grubunda mitoz hücre bölünmesini simgeler. Bu çalışmanın bulguları doğrultusunda, konsantrasyon gruplarına göre mitotik indeks ve kök uzunluklarında azalma paralellik göstermiştir. Bugüne kadar konuyla ilgili yapılan çalışmalarda MSG' nin hücrelerdeki metabolik aktivite üzerinde etkili olup olmadığı konusunda bir bilgiye rastlanmamıştır.

Çalışma grubundaki tüm konsantrasyonlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, mitotik anormallik yüzdelerinin arttığı gözlenmiştir. MSG' nin tüm konsantrasyonlarına ait anormallikler incelendiğinde, en fazla kromozomlarda yapışma, kısalıp kalınlaşma, çekirdek büzülmesi ve anafazda geri kalma gibi olayların meydana geldiği görüldü. Fregmantasyon, çift çekirdekli hücreler ve poliploidi de nadir görülen kromozom anormallikleridir. Fragmentlerin, kromozom ya da kromatitlerde meydana gelen kırılmalar ile genellikle terminal delesyonlar sonucunda oluştuğu bilinmektedir (Kayraldız ve Topaktaş, 2001; Yılmaz ve ark., 2008). Kromozomlarda toksik bir etki sonucu meydana gelebilen yapışma olayı ise, genellikle geri dönüşümsüzdür ve bitkinin ölümüne neden olabilmektedir (Klasterska ve ark., 1976). Patil ve Bhat (1992) kromozom yapışkanlığını çoğunlukla kromatin materyalinin protein matriksini içine alan fizyolojik bir adezyon tipi olarak tanımlamıştır. Yapışkanlık, DNA'daki fosfat grupları ile komplekslerin formasyonu üzerine kimyasal maddelerin etkisi olarak kabul edilebilir (Valle ve Ulmer, 1972). Poliploidi, haploid kromozom komplementinin ikiden fazla katlarda görülmesiyle ortaya çıkmaktadır (Topaktaş ve Speit, 1990). Poliploidi sonucunda  $3n$ ,  $4n$ ,  $5n$  ve daha yüksek katsayılı kromozomlara sahip bireyler meydana gelir. Bu çalışmada, mikroskopik incelemeler sonucu gözlenen anormalliklerden bir diğeri, anafaz köprüsüdür. Kromozom köprüleri, genellikle metafazda kromozomların yapışması veya kullanılan kimyasal maddelerin klastojenik etkisi sonucu kromozomların kopup sonra yeniden birleşmesi sonucu meydana gelebilir (Türkoğlu, 2007; Tomkins ve Grant, 1972). Kromozom segmentlerinin düzensiz translokasyon ve inversiyonları da kromozom köprülerine neden olabilir (Gömürgen, 2005). Kromozom köprüleri veya kromatidler arası bağlantılar metafazda kardeş kromatidlerin birleşimi sonucu oluşan kromatin fiberleri tarafından meydana getirilirler ve bu kromatidler geç anafaz veya telofaza kadar bir arada kalırlar. Eğer bu bağlantılar çok gerilirse, kromatidler

anafazdaki birleşme noktalarında veya bu noktalara yakın yerlerden kırılabilirler. Bu kırılmalar kardeş kromatidlerin her ikisinde de ayrı noktada meydana gelebilir ve sonuçta kromozom benzeri yapılar olan fragmentlerin oluşumuna neden olur.

Bilindiği gibi glutamik asit yapısında iki tane karboksil grubu içeren asidik karaktere sahip bir bileşiktir. Bu nedenle ortamdaki miktarının artması ortamın pH değerinin azalmasına yol açar. Artan MSG konsantrasyonlarında çimlenme oranının azalması, ortamın daha asidik bir yapı kazanmasından ve çimlenme aşamasında tohumlarda miktarının ve/veya aktivitesinin artması gereken hidrolitik enzimler üzerindeki inhibisyonundan kaynaklanmış olabilir. Bu konuda daha sonra yapılacak çalışmalarda MSG konsantrasyonu ile özellikle  $\alpha$ -amilaz,  $\beta$ -amilaz, dallanmayı bozan enzim ve  $\beta$ -glukosidaz gibi nişasta parçalanmasında rol oynayan enzimlerin aktiviteleri arasındaki etkileşimlerin incelenmesi yararlı olacaktır. MSG konsantrasyonunun artışıyla, çift çekirdek oluşumunun artması, MSG' nin özellikle sitokinez ve çeper sentezi üzerindeki inhibe edici etkisini gösteriyor olabilir. Ayrıca MSG' nin saksı denemeleri yoluyla, MSG' nin daha ileri gelişme evrelerindeki etkisinin araştırılması da önemlidir.

Sonuç olarak; MSG' nin bezelye meristematik doku hücrelerinde genellikle mitoz bölünme sıklığını azaltması, hücrelerde yapısal ve sayısal kromozom anormalliklerine neden olması ve DNA hasarına yol açması, bunlara bağlı olarak da çimlenme ve kök uzunluğunda azalma meydana getirmesi, olası mutajenik ve toksik etkisinin bir sonucudur. Gıda lezzet arttırıcı tüketiminin, kullanım miktarlarından daha az gramlarda bile, bazı kişilerde gıda intoleransına neden olabileceği düşünülmektedir. Böyle durumlarda, gıda intoleransı ile bağlantılı olduğu düşünülen MSG içeren gıda yemekten kaçınılmalıdır. Bu amaçla MSG' nin varlığı ve miktarı gıda etiketlerinde açıkça belirtilmelidir.

## KAYNAKLAR

ANONIM, 1, [http://www.codexalimentarius.net/web/index\\_en.jsp](http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp), 23.08.2010.

ANONIM, 2, <http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/index.html>, 28.08.2010.

ANONIM,3, <http://www.kkgm.gov.tr>, 28.08.2010.

ANONIM,4,<http://trakyazoder.org/makale/Makale2/GIDA%20KATKI%20MADDELERI.pdf>, 04.09.2010.

ANONIM, 5, Monosodium glutamate a safety assessment, Technical Report Series No. 20, Food Standards Australia New Zealand 2003; [http://www.foodstandards.gov.au/\\_srcfiles/MSG%20Technical%20Report.pdf](http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/MSG%20Technical%20Report.pdf), 19.01.2011.

ANONIM 6, [http://www.chemicalbook.com/CASEN\\_142-47-2.html](http://www.chemicalbook.com/CASEN_142-47-2.html), 04. 04. 2011.

ANONIM 7, <http://molecules.gnu-darwin.org/mod/Chinese-more.html>, 04.04.2011.

ANONIM, 8, Guidance for Industry: Summary Table of Recommended Toxicological Testing for Additives Used in Food *Contains Nonbinding Recommendations* June 2006, <http://www.fda.gov/Food/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/GuidanceDocuments/FoodIngredientsandPackaging/ucm054658.htm#ftn1>, 07.06.2011.

ANONIM 9, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnDetailNavigation.cfm?rpt=scogsListing&id=217>, 23.08.2011.

ANONIM, 10, <http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/t-test.htm>, 23.08.2011.

ANONİM, 11, [http://www.physics.csbsju.edu/stats/chi-square\\_form.html](http://www.physics.csbsju.edu/stats/chi-square_form.html), 18.04.2011.

ABE, S. ve SASAKI, M., Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* 58, 1635-1643, 1977.

ABRAMSON, M., KUTIN, J., ROSIER, M. and BOWES, G., Morbidity, medication and trigger factors in a community sample of adults with asthma. *Med. J. Aust.* 162: 78 -81, 1995.

AKÇİN, A., Yemeklik Dane Baklagiller. S.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları. Konya, 1988.

AKIN, A. ve SÜMER, S., The mutagenic effects of sodium nitrite and monosodium glutamate used as food additives demonstrated by the *Salmonella* microsome test system. *Microbiol. Bul.* 25: 94-107, 1991.

ALTUG, T. ve Y. ELMACI, Tatlandırıcılar "T. Altug (Editör) Gıda Katkı maddeleri" Meta basım, Bornova, İzmir. 209-232, 2001.

ANZFA, *Identification of food and food components causing frequent and severe adverse reactions*. Report of the Australia New Zealand Food Authority Expert Panel on Adverse Reactions to Food. Australia New Zealand Food Authority, Canberra, 1997.

ARAUZ-CONTRERAS, J. and FERIA-VELASCO, A., Monosodium-L-glutamate-induced convulsions--I. Differences in seizure pattern and duration of effect as a function of age in rats, *Gen Pharmacol*;15(5):391-5, 1984.

BAĞCI, T. Gıda Katkı Maddeleri ve Sağlığımız Üzerine Etkileri, *Hacettepe Tıp Dergisi*; 28(1); 18-23, 1997.

BEAS-ZARATE, C., SCHLIEBS, R., MORALES-VILLAGRAN, A. and FERIA-VELASCO, A., Monosodium L-glutamate-induced convulsions: changes in uptake and release of catecholamines in cerebral cortex and caudate nucleus of adult rats. *Epilepsy Res.* Jul-Aug;4(1):20-7, 1989.

BELLISLE, F., MONNEUSE, M.O., CHABERT, M., LARUE-ACHAGIOTIS, C., LANTEAUME, M.T. and LOUIS-SYLVESTRE, J., Monosodium glutamate as a palatability enhancer in the European diet. *Physiol Behav.* May;49(5):869-73, 1991.

BENFORD, D., *The Acceptable Daily Intake A Tool For Ensuring Food Safety.* ILSI Europe Concise Monographs Series. ILSI Press. Belgium, 2000.

BLIXT, S., Cytology of *Pisum*. II. The normal karyotype, *Agric. Hort. Genet.* 16, 221–237, 1958.

BOCK, S.A. and AITKINS, F.M., Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J. Pediatr.* 117: 561 – 567, 1990.

BRESSAN, R.A., NELSON, D.E., IRAKI, N.M., LA ROSA, P.C., SINGH, N.K., HASEGAWA, P.M., CARPGTA, N.C., Reduced cell expansion and changes in cell walls of plant cells adapted to NaCl. In: *Environmental injury to plants*, pp. 37-171, F. Katterman, ed. Academic Press, Inc., 1990.

BROSNAN, J.T., Glutamate, at the interface between amino acid and carbohydrate metabolism. In: *International Symposium on Glutamate, Proceedings of the symposium held October, 1998 in Bergami, Italy.* *J. Nutr.* 130 (Suppl.): 988S – 990S, 2000.

BUNYAN, J., MURRELL, E.A. and SHAH, P.P., The induction of obesity in rodents by means of monosodium glutamate. *Br J Nutr.* Jan;35(1):25-39, 1976.

CAMPBELL, A., Monosodium Glutamate & 2005 Elsevier Inc. All rights reserved, volume 2, pp. 345–346, Elsevier Inc., & 1998.

CANNON, W.A., Studies in plant hybrids: the spermatogenesis of hybrid peas, Bull. Torrey Bot. Club 30, 519–543, 1903.

CARRANO, A.V., THOMPSON, L.H., LINDI, P.A. ve MINKLER, J.L., Sister Chromatid Exchanges As An Indicator Of Mutagenesis. Nature. 271, 551-553, 1978.

CHAMBILLE, I. and SERVIERE, J.J., Neurotoxic effects of neonatal injections of monosodium L-glutamate (L-MSG) on the retinal ganglion cell layer of the golden hamster: anatomical and functional consequences on the circadian system. Comp Neurol. Dec 1;338(1):67-82, 1993.

CHEVASSUS, H., RENARD, E., BERTRAND, G., MOURAND, I., PUECH, R., MOLINIER, N., BOCKAERT, J., PETIT, P. and BRINGER, J., Effects of oral monosodium (L)-glutamate on insulin secretion and glucose tolerance in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. Jun;53(6):641-3, 2002.

CHIN, K.W., GARRIGA, M.M. and METCALFE, D.D., The histamine content of oriental foods. *Food Chem. Toxicol.* 27: 283 – 287, 1989.

CHLOPKIEWICZ, B., EJCHART, A. ve MARCZEWSKA, J., Studies on the mechanism of mutagenicity and genotoxicity induced by dihydralazine. Acta Biochim. Pol.; 42(3):291-5, 1995.

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. Jan;69(1):37-47, 1993.

CORDER, R., SAUDAN, P., MAZLAN, M., MCLEAN, C. and GAILLARD, R.C., Depletion of hypothalamic growth hormone-releasing hormone by neonatal monosodium glutamate treatment reveals an inhibitory effect of betamethasone on growth hormone secretion in adult rats. *Neuroendocrinology*. Jan;51(1):85-92, 1990.

DAVIS, P.H., *Flora of Turkey*, Vol. 3, Edinburgh Press, Edinburgh, pp. 370–373, 1970.

DAWSON, K.P., FORD, R.P.K., and MOGRIDGE, N., Childhood asthma: What do parents add or avoid in their children's diet? *NZ Med. J.* 103: 239 – 240 1990.

DEMİRÖZÜ, B., 'Tatlandırıcı Olarak Siklamik Asit ve Tuzları', *Gıda mühendisliği dergisi*, Ankara, 31. Sayı:, 51, 2010.

DOĞRUYOL, H., *Gıdalardaki Katkı Maddeleri ve Zararları*, Nobel Tıp Kitapevleri, s.1-7, 37-47, 2007.

ELLIS, T.H.N., The nuclear genome, in: R. Casey, D.R. Davies (Eds.), *Peas: Genetics, Molecular Biology and Biotechnology*, CAB International, Wallingford, UK, pp. 13–47, 1993.

ERB, J., *The Slow Poisoning of Mankind A Report on the Toxic Effects of the Food Additive Monosodium Glutamate*, Presented to the WHO, pp. 4-10, August 2006.

FAO/WHO, Toxicological evaluation of certain food additives with a review of general principles and of specifications (Seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives ) *FAO Nutrition Meetings Report Series*, No. 53, 1974; WHO Technical Report Series, No. 539, 1974.

FAROMBI, E.O. and NYEMA, O.O., Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin *Hum Exp Toxicol*. May;25(5):251-9, 2006.



FASEB, Analysis of Adverse Reactions to Monosodium Glutamate (MSG), Report, Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington, DC, 1995.

FASEB, Evaluation of certain food additives and contaminants- thirty first report of the FASEB, sayfa 30, 1987.

FOLKERS, K., SHIZUKUISHI, S., WILLIS, R., SCUDDER, S.L., TAKEMURA, K. and LONGENECKER, J.B., The biochemistry of vitamin B6 is basic to the cause of the Chinese restaurant syndrome. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 365: 405 – 414, 1984.

GAO, J., WU, J., ZHAO, X.N., ZHANG, W.N., ZHANG, Y.Y. and ZHANG, Z.X., Transplacental neurotoxic effects of monosodium glutamate on structures and functions of specific brain areas of filial mice *Sheng Li Xue Bao.* Feb;46(1):44-51, 1994.

GEHA, R.S., BEISER, A., REN, C., PATTERSON, R., GREENBERGER, P.A., GRAMMER, L.C., DITTO, A.M., HARRIS, K.E., SHAUGHNESSY, M.A., YARNOLD, P.R., CORREN, J. and SAXON, A., Multicentre, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106: 973 – 980, 2000a.

GEHA, R.S., BEISER, A., REN, C., PATTERSON, R., GREENBERGER, P.A., GRAMMER, L.C., DITTO, A.M., HARRIS, K.E., SHAUGHNESSY, M.A., YARNOLD, P.R., CORREN, J. and SAXON, A., Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter doubleblind placebo-controlled study. In: *International Symposium on Glutamate, Proceedings of the symposium held October, 1998 in Bergami, Italy.* *J. Nutr.* 130 (Supl.): 1058S – 1062S, 2000b.

GHADIMI, H., KUMAR, S. and ABACI, F., Studies on monosodium glutamate ingestion. I. Biochemical explanation of the Chinese restaurant syndrome. *Biochem. Med.* 5: 447 – 456, 1971.

GIACOMETTI, T., Free and bound glutamate in natural products. In: *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry* (Filer, L.J., Garattini, S., Kare, M.R., Reynolds, W.A. and Wurtman, R.J., eds), Raven Press, New York, NY, pp 25 – 34, 1979.

GOMURGEN, A.N., Cytological effect of the potassium metabisulphite and potassium nitrate food preservative on root tips of *Allium cepa* L., *Cytologia*, 70, 119-128., 2005.

HERMANUSSEN, M., GARCIA, A.P., SUNDER, M., VOIGT, M., SALAZAR, V. and TRESGUERRES, J.A., Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite. *Eur J Clin Nutr.* Jan;60(1):25-31, 2006.

HU, L., FERNSTROM J.D. and GOLDSMITH P.C., Exogenous glutamate enhances glutamate receptor subunit expression during selective neuronal injury in the ventral arcuate nucleus of postnatal mice. *Neuroendocrinology.* Aug;68(2):77-88, 1998.

KANAREK, R.B., MEYERS, J., MEADE, R.G. and MAYER, J., Juvenile-onset obesity and deficits in caloric regulation in MSG-treated rats. *Pharmacol Biochem Behav.* May;10(5):717-21, 1979.

KARAKAYA, A.E., İşyerlerinde maruz kalınan kimyasallar ve endüstri toksikolojisi. *İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Bülteni*, 35(1-2), 2008.

KAWAMURA, M., AZUMA, N. and KOHSAKA, S., Morphological studies on cataract and small lens formation in neonatal rats treated with monosodium-L-glutamate *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* May;93(5):562-8, 1989.

KAYRALDIZ, A. ve TOPAKTAŞ, M., “Indirect genotoxic effect of gamma rays in human peripheral lymphocytes”, *Cytologia*, 66: 25-31, 2001.

KENNEY, R.A., The Chinese restaurant syndrome: an anecdote revisited. *Food Chem. Toxicol.* 24: 351 – 354, 1986.

KERR, G. R., WU-LEE, M., EL-LOZY, M., MCGANDY, R. and STARE, F.J., Prevalence of the “Chinese restaurant syndrome.” *J. Am. Diet. Assoc.* 75: 29 – 33, 1979a.

KERR, G. R., WU-LEE, M., EL-LOZY, M., MCGANDY, R. and STARE, F.J., Foodsymptomology questionnaires: risks of demand-bias questions and population-biased surveys. In: *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry and Physiology*, L.J. Filer *et al* (eds), Raven Press, New York, pp 375 – 387, 1979b.

KESKİN, H., Besin kimyası, İstanbul üniversitesi Kimya fakültesi yayınlarından, Fatih yayınevi matbaası İstanbul, 4. Baskı, Cilt 1, pg. 44-45, 1981.

KLASTERSKA, I., NATARAJAN, A.T., RAMEL, C., An interperation of the origin of subchromatid aberrations and chromosome stickiness as a catogory of chromatid aberrations. *Hereditas*, 83, 153-162 ,1976.

KOMEDA, K., YOKOTE, M. and OKI, Y., Diabetic syndrome in the Chinese hamster induced with monosodium glutamate. *Experientia*. Feb 15;36(2):232-4, 1980.

KÜÇÜKÖNER, E. ve KILINÇÇEKER, O., Gıda Sanayinde Kullanılan Tatlandırıcılar. Türkiye 7. Gıda Kongresi 22-24 Mayıs 2002, Ankara. 613 –624, 2002.

KWOK, R.H.M., Chinese-restaurant syndrome [Letter]. *N. Engl. J. Med.* 278: 796, 1968.

LEHNINGER, A.L., *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers Inc, United States of America, 1982.

LEONARD A. ve LEONARD E. D., Mutagenicity test with saccharin in the male mouse. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 2(4):1047-1053, 1979.

LEWITSKY, G.A., The morphology of the chromosomes, Trudy Prikiady botanike, Genetike i Selektii 27, 103–173, 1931.

MACHO, L., FICKOVA, M., JEZOVA and ZORAD, S., Late effects of postnatal administration of monosodium glutamate on insulin action in adult rats. *Physiol Res.*;49 Suppl 1:S79-85, 2000.

MAFF , *Intolerance to Foods, Food Ingredients and Food Additives*. Foodsense Fact Sheet No 12, 1987.

MARGERIE W. ve SHAW M.D., ‘Human chromosome damage by chemical agents’ Biology department, University of Texas Graduate School of Biomedical Sciences, Houston, Texas, pp. 409, 1970.

MATSUI, M., MATSUI, K., KAWASAKI, Y., ODA, Y., NOGUCHI, T., KITAGAWA, Y., SAWADA, M., HAYASHI, M., NOHMI, T., YOSHIHIRA, K., ISHIDATE, M. ve SOFUNI, T., Evolution of the genotoxicity of stevioside and steviol using six *in vitro* and *in vivo* mutagenicity assay. *Mutagenesis*. 11(6), 573-579, 1996.

MEISTER, A., Biochemistry of glutamate: glutamine and glutathione. In: *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry* (Filer, L.J., Garattini, S., Kare, M.R., Reynolds, W.A. and Wurtman, R.J., eds), Raven Press, New York, NY, pp 69 – 84, 1979.

MOURTZAKIS, M. and GRAHAM, T.E., Glutamate ingestion and its effects at rest and during exercise in humans. *J Appl Physiol*. Oct;93(4):1251-9, 2002.

MUKHERJEE, A. ve CHAKRABARTI, J., In vivo cytogenetic studies on mice exposed to acesulfame-K a non-nutritive sweetener. *Food Chem Toxicol.*; 35(12): 1177-1179, 1997.

MUNRO, H.N., Factors in the regulation of glutamate metabolism. In: *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry* (Filer, L.J., Garattini, S., Kare, M.R., Reynolds, W.A. and Wurtman, R.J., eds), Raven Press, New York, pp 55 – 68, 1979.

MUNZER, R., GUIGAS, C. ve RENNER, H.W., Re-examination of potassium sorbate and sodium sorbate for possible genotoxic potential, *Food. Chem. Toxicol.*; 28(6), 397-401, 1990.

NAGATA, M., SUZUKI, W., IIZUKA, S., TABUCHI, M., MARUYAMA, H., TAKEDA, SABURADA, M. and MIYAMOTO, K., Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. *Exp Anim.* Apr;55(2):109-15, 2006.

NAKAI, T., TAMAI, T., TAKAI, H., HAYASHI, S., FUJIWARA, R. and MIYABO, S., Decreased ketonaemia in the monosodium glutamate-induced obese rats. *Life Sci.* Jun 2;38(22):2009-13, 1986.

NAKANISHI, Y., TSUNEYAMA K., FUJIMOTO, M., SALUNGA, T.L., NOMOTO, K., AN J.L., TAKANO, Y., IIZUKA S., NAGATA, M., SUZUKI W., SHIMADA T., ABURADA M., NAKANO, M., SELMI C. and ERIC M., Monosodium glutamate (MSG): A villain and promoter of liver inflammation and dysplasia *Gershwin Journal of Autoimmunity* 30, 42-50, 2008.

NEAME, K.D. and WISEMAN, G., The alanine and oxo acid concentrations in mesenteric blood during the absorption of L-glutamate acid by the small intestine of the dog, cat and rabbit *in vivo*. *J. Physiol.* 140: 148 – 155, 1958.

NICHOLS, P.G. and JONES, S.M., Monosodium glutamate in Western Australian foods. *Chemistry in Australia* 58: 556 – 558, 1991.

O'HARA, Y., ICHIMURA, M. and SASAOKA, M., Effect of administration routes of monosodium glutamate on plasma glutamate levels in infant, weanling and adult mice. *J. Toxicol. Sci.* 2: 281 – 290, 1977.

ONORATO, J., MERLAND, N., TERRAL, C., MICHEL, F.B. and BOUSQUET, J. Placebocontrolled double blind food challenge in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 78: 1139 – 1146, 1986.

PATIL, B.C, BHAT, T.G.I., A comparative study of MH and EMS in the induction of chromosomal aberrations on lateral root meristem in *Clitoria termata* L., *Cytologia* 57, 259-264, 1992.

PERRY, P. ve EVANS, H.J., Cytological Detection Of Mutagen-Carcinogen Exposure By Sister Chromatid Exchange. *Nature.* 258, 121-125, 1975.

PRICE, S.F., SMITHSON, K.W. and CASTELL, D.O., Food sensitivity in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 75: 240 – 243, 1978.

PULCE, C., VIAL, T., VERDIER, F., TESTUD, F., NICOLAS, B. and DESCOTES, J., The Chinese restaurant syndrome: a reappraisal of monosodium glutamate's causative role. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 11: 19 – 39, 1992.

RAITEN, D.J., TALBOT, J.M. and FISHER, K.D. (eds), Executive summary from the report: analysis of adverse reactions to monosodium glutamate (MSG). *J. Nutr.* 125: 2892S – 2906S, 1995.

RAO, T.K., STOLTZ, D.R. ve EPLER, J.L., Lack of enhancement of chemical mutagenesis by saccharin in the Salmonella assay. *Arch Toxicol.*; 43(2):141-145, 1979.

RASCHER, K. and MESTRES, P., Reaction of the hypothalamic ventricular lining following systemic administration of MSG. *Scan Electron Microsc.*;(3):457-64 1980.

REEDS, P.J., BURRIN, D.G., STOLL, B. and JAHOOR, F. Intestinal glutamate metabolism. In: *International Symposium on Glutamate, Proceedings of the symposium held October, 1998 in Bergami, Italy. J. Nutr.* 130 (Suppl): 978S – 982S, 2000.

REIF-LEHRER, L., A questionnaire study of the prevalence of Chinese restaurant syndrome. *Fed. Proc.* 36: 1617 – 1623, 1977.

REIF-LEHRER, L., BERGENTHAL, J. and HANNINEN, L., Effects of monosodium glutamate on chick embryo retina in culture. *Invest Ophthalmol.* Feb;14(2):114-24, 1975.

RENCÜZOGULLARI, E., KAYRALDIZ, A., \_LA, H.B., ÇAKMAK, T. Ve TOPAKTAS, M., The cytogenetic effects of sodium metabisulfite, a food preservative in root tip cells of *Allium cepa* L, *Turkish J. of Biology* 25, 361-370, 2001a.

RENCÜZOGULLARI, E., \_LA, HB., KAYRALDIZ, A. ve TOPAKTAS, M., Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes treated with sodium metabisulfite, a food preservative, *Mutation Res.* 490, 107-112, 2001b.

ROBINZON, B., SNAPIR, N. and PEREK, M., The relation between monosodium glutamate inducing brain damage, and body weight, food intake, semen production and endocrine criteria in the fowl. *Poult Sci.* Jan;54(1):234-41, 1975.

ROGERS, P.J and BLUNDELL, J. E., Umami and appetite: effects of monosodium glutamate on hunger and food intake in human subjects. *Physiol Behav.* Dec;48(6):801-4, 1990.

SALDAMLI, İ., Gıda Kimyası, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, s.507-510, 1998.

SARIKAYA, R., ÇAKIR, Ş., “Genotoxicity of four food preservatives and their combinations in the *Drosophila* wing spot test”, *Environ. Tox. Pharma.*, 20: 424-430, 2005.

SAVASTANO, S., Dİ SOMMA, C., BELFIORE, A., GUIDA, B., ORIOF, J.R., ROTA, F., SAVANELLI, M.C., CASCELLA, T., MENTONE, A., ANGRISANI, L., LOMBARDI, G. and COLAO, A. J., Growth hormone status in morbidly obese subjects and correlation with body composition. *Endocrinol Invest.* Jun;29(6):536-43, 2006.

SASAKI, Y.F., KAWAGUCHI, S., KAMAYA, A., OHSHITA, M., KABASAWA, K., IWAMA, K., TANIGUCHI, K. ve TSUDA, S., 2002. The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. *Mutat Res.*; 519(12):103-119, 2002.

SAYGI, Ş., “Deneyisel toksikolojide toksisite testleri ve test sonuçlarının önemi”, *Gülhane Tıp Dergisi*, 45 (3): 291-298, 2003.

SCHULTZ, S.G., YU-TU, L., ALVAREZ, O.O. and CURRAN, P.F. Dicarboxylic amino acid influx across brush border of rabbit ileum. *J. Gen. Physiol.* 56: 621 – 639, 1970.

SISK, D.R. and 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.

SUZUKI, H. ve SUZUKI, N., Mutagenicity of saccharin in a human cell strain. *Mutat. Res.* 209(1-2), 13-16, 1988.

TARMAN, Ö., *Baklagillerden Yem Bitkileri Yetiştirilmesi*. Ziraat Vekaleti Neşriyatı, İstanbul Matbaası, Ankara, 1954.



TOMKINS, D.J. ve GRANT, W.F., Comparative cytological effects of pesticides menazon, metrobromuron and tetrachloro nitrile in *Hordeum* and *Tradescanita*. Canadian Journal of Genetics and Cytology, 14: 245-256, 1972.

TOPAKTAŞ, M. ve SPEIT, G., “İnsan lenfositlerinde prometryn herbisiti ile SCE ve CA'nın indüklenmesi”, *Tr. J. Biol.*, 14: 69-78, 1990.

TOTH, L., KARCSU, S., FELEDI, J. and KREUTZBERG, G.W., Neurotoxicity of monosodium-L-glutamate in pregnant and fetal rats. *Acta Neuropathol (Berl)*.;75(1):16-22, 1987.

TUNG, T.C. and TUNG, T.S. Serum free amino acid levels after oral glutamate intake in infant and adult humans. *Nutr. Rep. Int.* 22: 431 – 443, 1980.

TURKOĞLU, G., Genotoxicity of five food preservation tested on root tips of *Allium cepa L.* *Mutation Research*, 626, 4-14, 2007.

VALLE, B.L., ULMER, D.D., Biochemical effects of mercury, cadmium and lead, *Annual Review of Biochemistry*, 41, 92-128, 1972.

VICE, E., PRIVETTE, J.D., HICKNER, R.C. and BARAKAT, H.A., Ketone body metabolism in lean and obese women. *Metabolism*. Nov;54(11):1542-5, 2005.

WALKER, R. and LUPIEN, J.R. The safety evaluation of monosodium glutamate. In: *International Symposium on Glutamate, Proceedings of the symposium held October, 1998 in Bergami, Italy. J. Nutr.* 130 (Suppl): 1049S – 1052S, 2000.

WATKINS, J.C. and EVANS, R.H. Excitatory amino acid transmitters. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21: 165 – 204, 1981.

WINDMUELLER, H.G. and SPAETH, A.E., Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J. Biol. Chem.* 249: 5070 – 5079, 1974.

WINDMUELLER, H.G. and SPAETH, A.E., Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. *Arch. Biochem. Biophys.* 171: 662 – 672, 1975.

WINDMUELLER, H.G. Glutamine utilisation by the small intestine. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 53: 201 – 237, 1982.

WOLFF, S. ve RODIN, B., Saccharin-induced sister chromatid exchanges in Chinese hamster and human cells, *Science*. 200(4341), 543-545, 1978.

YAMAGUCHI, S. and NINOMIYA, K., What is unami?. *Food Rev. Int.* 14: 123 – 138, 1998.

YANG, W.H., DROUIN, M.A., HERBERT, M., MAO, Y. and KARSH, J., The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind placebo-controlled, randomised study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99: 757 – 762, 1997.

YILMAZ, S., AKSOY, H., ÜNAL, F., ÇELİK, M., YÜZBAŞIOĞLU, D., “Genotoxic action of fungicide Conan 5FL on mammalian cells in vivo and in vitro”, *Russian Journal of Genetics*, 44 (3): 273-278, 2008.

YOSHIDA, Y., Unami taste and traditional seasonings. *Food Rev. Intl.* 14: 213 – 246, 1998.

YOUNG, V.R. and AJAMI, A.M., Glutamate: an amino acid of particular distinction. In: *International Symposium on Glutamate, Proceedings of the symposium held October, 1998 in Bergami, Italy.* *J. Nutr.* 130 (Suppl.): 892S – 900S, 2000.

YUMUTURUĞ, S. SUNGUR, "Besin Aditifleri", 391-407 T. *Hijyen Koruyucu Hekimlik*, A.Ü.T.F Yayını, Ankara, 1980.

YURTTAGÜL, M. ve AYZAZ, A., Hacettepe Üniversitesi - Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Şubat , Ankara, syf 15-16, 2008.

ZANDA, G., Franciosi, P., Tognoni, G., Rizzo, M., Standen, S.M., Morselli, P.L. and Garattini, S. A double blind study on the effects of monosodium glutamate in man. *Biomedicine* 19: 202 – 204, 1973.

ZOHARY, D. ve HOPF, M., *Domestication of Plants in the Old World*, Clarendon Press, Oxford, pp. 92–98, 1988.

## ÖZGEÇMİŞ

4 Eylül 1986' da İstanbul' da doğan Didem KÖMÜR, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümü' nden 2009 yılında mezun oldu. Sakarya Üniversitesi' nde Yüksek Lisans öğrenimine 2009-2010 yılında başladı. Öğrenim dili İngilizcedir.