

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**YAŞLI SAĞLIĞI ANABİLİM DALI**  
**DOKTORA PROGRAMI**

**MONOSODYUM GLUTAMAT İLE DENEYSEL**  
**TOKSİKASYON OLUŞTURULMUŞ YAŞLI RATLARDA,**  
**BETANİN'İN (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) OLASI KORUYUCU**  
**ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Gürkan BAYTAR**  
**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Serdal ÖĞÜT**

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBF-20006 proje numarası ile desteklenmiştir.

**AYDIN-2022**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yaşlı Sağlığı Anabilim Dalı (Disiplinlerarası) Doktora Programı çerçevesinde Gürkan BAYTAR tarafından hazırlanan “Monosodyum Glutamat İle Deneysel Toksikasyon Oluşturulmuş Yaşlı Ratlarda, Betanin’in (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 31.03.2022

Üye (T.D.)	: Prof.Dr. Serdal ÖĞÜT	Adnan Menderes Üniversitesi	... (imza) ...
Üye	: Prof.Dr.Gökhan CESUR	Adnan Menderes Üniversitesi	... (imza) ...
Üye	: Prof.Dr.Rahşan ÇEVİK AKYIL	Adnan Menderes Üniversitesi	... (imza) ...
Üye	: Prof.Dr.Abdullah OLGUN	İstinye Üniversitesi	... (imza) ...
Üye	: Doç.Dr.Mustafa SOYÖZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi	... (imza) ...

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ..... tarih ve ..... sayılı oturumunda alınan ..... nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Süleyman AYPAK  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamda ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen, fikirleri ile yol gösterici olan, yapıcı ve çözümleyici davranışları ile her zaman desteğini hissettiğim danışman hocam Prof.Dr.Serdal ÖĞÜT'e çok teşekkür ederim. Her zaman bilgi ve deneyim aktarmakta ellerinden geleni fazlasıyla yapan Yaşlı Sağlığı ve Bakımı Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerimize teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Dr.Şafak MİÇOOĞULLARI'na Uz. Dr. Duygu KAVUNCUOĞLU'na, Mustafa Kemal Üniversitesi öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Tuncer KUTLU'ya ve Sabahittin RANDA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (BAP) doktora tez desteği verdiklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince gösterdiği sabır, özveri ve destekleri için eşim Çiğdem POLAT BAYTAR'a canım kızlarım Bilge BAYTAR ve Özge Selin BAYTAR'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ .....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi .....	2
1.2. Araştırmanın Amacı .....	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri .....	2
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Monosodyum Glutamat (MSG).....	7
2.1.1. Yapısı ve Genel Özellikler .....	7
2.1.2. Monosodyum Glutamat (MSG) ve Toksikasyon.....	9
2.1.3. Monosodyum Glutamat (MSG) ve Hastalıklar .....	10
2.2. Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres .....	11
2.2.1. Singlet Oksijen ( $^1O_2$ ) .....	17
2.2.2. Süperoksit Anyonu ( $O_2^-$ ).....	17
2.2.3. Hidroksil Radikali ( $OH^-$ ) .....	19
2.2.4. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ).....	19
2.2.5. Alkoksil/Alkil/Peroksil ( $RO^*/ROO^*$ ) Radikali.....	20
2.2.6. Peroksinitrit ( $ONOO^-$ ).....	20
2.2.7. Reaktif Oksijen Türlerinin Organizmaya Etkileri .....	20
2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri ve Oksidatif Stres.....	24
2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar .....	26
2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar .....	28
2.4. Transaminazlar .....	32
2.4.1. Alanin Aminotransferaz (ALT).....	33

2.4.2. Aspartat Aminotransferaz (AST).....	33
2.5. Thiol Seviyeleri .....	33
2.6. Total Antioksidan Kapasite (TAK) .....	34
2.7. Total Oksidan Kapasite (TOK).....	34
2.8. Paraoksanaz (PON).....	34
2.9. Nitrik Oksit (NO).....	35
2.10. Malondialdehit (MDA).....	36
2.11. Alkalin Fosfataz (ALP).....	37
2.12. Total Bilirubin .....	37
2.13. Betanin.....	38
2.14. Karaciğerin Patolojik Değerlendirmesi .....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	41
3.1. Gereç.....	41
3.2. Yöntem .....	42
3.2.1. Thiol Ölçümü.....	42
3.2.2. TAK ve TOK Ölçümleri.....	43
3.2.3. OSİ Ölçümü.....	43
3.2.4. PON Ölçümü .....	43
3.2.5. NO ölçümü .....	44
3.2.6. MDA ölçümü.....	44
3.2.7. Patolojik değerlendirme.....	44
3.2.8. Biyokimyasal Ölçüm .....	45
3.2.9. İstatistiksel değerlendirme .....	45
4. BULGULAR .....	47
4.1. Oksidan-Antioksidan Parametreleri Sonuçları .....	51
4.1.1. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum TAK Düzeyleri..	51
4.1.2. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum TOK Düzeyleri..	52
4.1.3. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum OSİ Düzeyleri ...	53
4.1.4. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum thiol Düzeyleri ..	54
4.1.5. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum NO Düzeyleri ....	54
4.1.6. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum MDA Düzeyleri	55
4.2. Karaciğer Fonksiyon Testleri Sonuçları .....	56
4.2.1. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum ALT Düzeyleri ..	56
4.2.2. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum AST Düzeyleri ..	57

4.2.3. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum ALP Düzeyleri ..	58
4.2.4. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum Total Bilirubin Düzeyleri .....	59
4.3. Patolojik Değerlendirme Sonuçları .....	60
5. TARTIŞMA .....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	75
KAYNAKLAR .....	77
EKLER.....	95
Ek 1: Enstitü Yönetim Kurulu Kararı.....	95
Ek 2: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı (Aydın ADÜ- HADYEK).....	96
Ek 3: Deneş Hayvanları Kullanım Sertifikası.....	97
BİLİMSEL ETİK BEYANI .....	98
ÖZGEÇMİŞ .....	99

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ALT</b>	: Alanin amino transferaz
<b>AMPA</b>	: 2-amino-3-(5-methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl
<b>AST</b>	: Aspartat amino transferaz
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BRJ</b>	: Beta vulgaris L.
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CoQ</b>	: Koenzim Q
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>CYP 450</b>	: Sitokrom P450
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ETZ</b>	:Elektron Transport Zinciri
<b>Fe</b>	: Demir
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GluRs</b>	: Glutamat Reseptörleri
<b>GPx</b>	: Glutatyon Peroksidaz
<b>GR</b>	: Glutatyon Redüktaz
<b>GSH</b>	: Glutatyon
<b>GSSG</b>	: Oksitlenmiş Glutatyon
<b>GST</b>	: Glutatyon S transferaz
<b>H<sub>2</sub>O</b>	: Su Molekülü
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HOCl</b>	: Hipokloröz Asit
<b>ISP</b>	: İsoproterenol
<b>L-NAME</b>	:N $\omega$ -Nitro-L-arginin metil ester
<b>LPO</b>	: Lipit Peroksidasyonu
<b>MAO</b>	: Monoamin Oksidaz
<b>MPO</b>	:Miyeloperoksidaz
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid Adenin Nükleotid Fosfat
<b>NAFLD</b>	:Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
<b>NMDA</b>	: N-methyl-D-aspartic acid

<b>NO·</b>	: Nitrik Oksit
<b>NO<sub>2</sub>·</b>	: Nitrojen Dioksit
<b>NOS</b>	: Nitrik Oksit Sentaz
<b>O<sub>2</sub></b>	: Moleküler Oksijen
<b>O<sub>2</sub>·<sup>-</sup></b>	: Süperoksit Radikali, Süperoksit Anyonu
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	: Singlet Oksijen
<b>OH·<sup>-</sup></b>	: Hidroksil Radikali
<b>ONOO<sup>-</sup></b>	: Peroksinitrit
<b>OSİ</b>	: Oksidatif Stres İndeksi
<b>Pb</b>	: Kurşun
<b>RNS</b>	: Reaktif nitrojen türleri
<b>RO·/ROO·</b>	: Alkoksil/alkil/peroksil
<b>ROT</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SOD</b>	: Süperoksid Dismutaz
<b>SOD2</b>	: Mn-Süperoksit Dismutaz
<b>TAK</b>	: Total Antioksidan Kapasite
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Seviye
<b>TQ</b>	: Timokinon
<b>TOK</b>	: Total Oksidan Kapasite
<b>TOS</b>	: Total Oksidan Seviye
<b>UV</b>	: Ultraviyole Işınlr



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Glutamik asidin Kimyasal Yapısı .....	8
Şekil 2.	Monosodyum Glutamatın Kimyasal Yapısı.....	8
Şekil 3.	ROT'ların üretimi ve dönüştürülmesi Şeması.....	13
Şekil 4.	Oksidatif stres kaynaklı kalp hipertrofisi.....	14
Şekil 5.	Mitokondrinin ETZ, TCA döngüsü ve MAO'da ROT üretimi.....	15
Şekil 6.	ROT ve Antioksidan Denge.....	16
Şekil 7.	Nox/Duox enzimlerinden kaynaklanan ROT ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) oluşum şeması	18
Şekil 8.	Hemoglobinin H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ile etkileşimi ile reaktif türlerin oluşumu.....	22
Şekil 9.	ROT kaynaklı nükleik asit hasarı.....	23
Şekil 10.	8-oxodG ve 8-oxoG'nin oluşum mekanizması.....	24
Şekil 11.	Enzimatik olmayan antioksidanlardab C ve E vitaminlerinin kimyasal yapıları	25
Şekil 12.	GSH Dönüşümleri.....	27
Şekil 13.	GSH'nin biyosentezi.....	29
Şekil 14.	C vitamini (askorbik asit – askorbat).....	29
Şekil 15.	Askorbik Asit ve Glutasyon Sistemlerinin Birleştirilmesi.....	30
Şekil 16.	E Vitamininin Yapısı.....	31
Şekil 17.	Malondialdehit (MDA).....	36
Şekil 18.	Lipid peroksidasyonu yoluyla MDA oluşumu.....	37
Şekil 19.	Betaninin Kimyasal Yapısı.....	39

<b>Şekil</b> <b>20.</b>	Asetaldehit aracılı redoks bozukluğu.....	40
<b>Şekil</b> <b>21.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum TAK Düzeyleri	51
<b>Şekil</b> <b>22.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum TOK Düzeyleri	52
<b>Şekil</b> <b>23.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum OSİ Düzeyleri	53
<b>Şekil</b> <b>24.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum thiol Düzeyleri	54
<b>Şekil</b> <b>25.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum NO Düzeyleri	55
<b>Şekil</b> <b>26.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum MDA Düzeyleri	56
<b>Şekil</b> <b>27.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum ALT Düzeyleri	57
<b>Şekil</b> <b>28.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum AST Düzeyleri	58
<b>Şekil</b> <b>29.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum ALP Düzeyleri	59
<b>Şekil</b> <b>30.</b>	Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum total bilirubin Düzeyleri	60
<b>Şekil</b> <b>31.</b>	Karaciğerde Gözlenen Histopatolojik Bulgular.....	61

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim</b>	Gruplandırılan Şıcanlar .....	45
<b>1.</b>		
<b>Resim</b>	Şıcanlar .....	46
<b>2.</b>		
<b>Resim</b>	Derin Anestezi Altında İşlem Uygulanan Şıcan.....	46
<b>3.</b>		
<b>Resim</b>	Derin Anestezi Altında İşlem Uygulanan Şıcan Karaciğeri.....	46
<b>4.</b>		

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Serum TAK, TOK ve OSİ seviyeleri .....		47	
<b>Tablo 2.</b>	Serum ALT, AST, ALP ve Total Bilirubin seviyeleri .....		48	
<b>Tablo 3.</b>	Serum	PON	49	
	seviyeleri.....			
<b>Tablo 4.</b>	Serum	THİOL	49	
	seviyeleri.....			
<b>Tablo 5.</b>	Serum	NO	50	
	seviyeleri.....			
<b>Tablo 6.</b>	Serum	MDA	50	
	seviyeleri.....			
<b>Tablo 7.</b>	Gruplarda	gözlenen	histopatolojik	61
	bulgular.....			

## ÖZET

### MONOSODYUM GLUTAMAT İLE DENEYSEL TOKSİKASYON OLUŞTURULMUŞ YAŞLI RATLARDA, BETANİN'İN (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) OLASI KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Baytar G. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yaşlı Sağlık ve Bakımı (Disiplinlerarası) Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2022.**

**Amaç:** Bu araştırma, monosodyum glutamat (MSG) nanopartiküllerinin kronik toksisitesine maruz kalan yaşlı ratlarda kırmızı pancar bitkisinde (*Beta vulgaris*) bulunan betanin (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) etkili maddesinin koruyucu etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada yaşlı sıçan kullanılmıştır. Toplamda 48 sıçan rastgele 4 farklı gruba ayrılmıştır. 28 gün süren çalışmanın sonucunda sıçanlar derin anestezi altında sakrifiye edilmiştir. Total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan kapasite (TOK), paraoksanaz (PON), tiol seviyeleri, malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) sıçan kan serumunda spektrofotometrik yöntem ile çalışılmıştır. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), TAK'ın ve TOK'a oranlanması ile hesaplanmıştır. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve total bilirubin elisa kiti kullanılarak kolorimetrik yöntem ile ölçülmüştür. Karaciğer patolojik değerlendirmesi hematoksilen eozin boyama yöntemi ile ışık mikroskop altında incelendikten sonra mikrofotografları alındı. Normal dağılıma uygunluk testi Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Değişimlerin anlamlı olup olmadığı one-way ANOVA yöntemi saptanmıştır (p<0,05). Anlamlı çıkan verilerde post-hoc testi (Duncan) kullanıldı.

**Bulgular:** TAK, TOK, OSİ, ALT, PON, MDA ve tiol seviyeleriserum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı (p<0,05 ). AST, ALP, NO ve total bilirubin serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0,05). Kontrol grubuna kıyasla MSG grubunda TOS, OSİ, tiol ve MDA seviyesinde anlamlı yükselme olurken, TAK ve PON seviyesinde anlamlı düşüş meydana gelmiştir. Kontrol grubuna kıyasla MSG+betanin grubunda ALT seviyesinde anlamlı yükselme meydana gelmiştir. AST, ALP, total bilirubin ve NO seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla MSG grubunda artış meydana gelmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Histopatolojik bulgular incelendiğinde MSG grubunda yaygın olmayan hafif hidropik dejenerasyon ve MSG+betanin grubunda ise hemen hemen normal histolojik görünüm belirlenmiştir.

**Sonuç:** Betaninin antioksidan etkiyi arttırabileceği ve MSG'nin neden olduğu histopatolojik hasarı azalttığı sonuçlarına ulaşılmıştır. Yaşlanma sürecinde farklı dozlarda uzun süreli betanin kullanımının antioksidan etkilerinin belirlenmesi için ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Betanin, Monosodyum Glutamat (MSG), Yaşlı Sıçanlar

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF POSSIBLE PROTECTIVE EFFECTS OF BETANIN (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) IN ELDERLY RATS EXPERIMENTAL TOXICATED WITH MONOSODIUM GLUTAMATE

**Baytar G. Aydın Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Aging Health and Care Interdisciplinary Program, Ph.D. Thesis, Aydın, 2022.**

**Purpose:** This research was carried out to examine the protective effects of betanin (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) active ingredient in red beet plant (*Beta vulgaris*) in aged rats exposed to chronic toxicity of monosodium glutamate (MSG) nanoparticles.

**Materials and Methods:** Aged rat was used in the study. In total, 48 rats were randomly divided into 4 different groups. At the end of the 28-day study, the rats were sacrificed under deep anesthesia. Total antioxidant capacity (TAK), total oxidant capacity (TOC), paraoxanase (PON), thiol levels, malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) were studied in rat blood serum by spectrophotometric method. Oxidative Stress Index (OSI) was calculated by dividing TAK by TOC. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) and total bilirubin were measured by colorimetric method using ELISA kit. After the liver pathological evaluation was examined under a light microscope with hematoxylin-eosin staining method, microphotographs were taken. The test for conformity to normal distribution was evaluated with the Shapiro Wilk Test. One-way ANOVA method determined whether the changes were significant ( $p < 0.05$ ). Post-hoc test (Duncan) was used for significant data.

**Results:** The difference between the groups in serum levels of TAK, TOC, OSI, ALT, PON, MDA and thiol was found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ). The difference between the groups in serum levels of AST, ALP, NO and total bilirubin was not found to be statistically significant ( $p > 0.05$ ). Compared to the control group, there was a significant increase in TOS, OSI, thiol and MDA levels in the MSG group, while a significant decrease was observed in the levels of TAK and PON. There was a significant increase in ALT level in the MSG+betanin group compared to the control group. There was an increase in AST, ALP, total bilirubin and NO levels in the MSG group compared to the control group. However, it is not statistically significant. When the histopathological findings were examined, mild hydropic degeneration was not common in the MSG group and almost normal histological appearance in the MSG+betanin group.

**Conclusion:** It has been concluded that betanin can increase the antioxidant effect and reduce the histopathological damage caused by MSG. Further studies are needed to determine the antioxidant effects of long-term use of betanin at different doses in the aging process.

**Keywords:** Betanin, Monosodium Glutamate (MSG), Aged rats

# 1. GİRİŞ

1908'de Dr. Ikeda'nın glutamatın ve / veya tuzlarının geleneksel Japon çorbasının lezzetli tadının kaynağı olduğunu keşfetmesinden bu yana, monosodyum glutamat (MSG), glutamatın sodyum tuzu olarak yumuşak, zengin ve dolgun bir tat yaratmak için dünya çapında çok çeşitli gıdalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Nakamura ve diğerleri, 2013). Birçok ülkede MSG, "Çin tuzu" olarak bilinmektedir (Niaz ve diğerleri, 2018).

Teoride tatlı, tuzlu, ekşi ve acı dört temel tat bulunmaktadır (Hettinger ve diğerleri, 1996; Niiijima ve diğerleri, 1990). Son yıllarda glutamatın tadı, yani "umami" nin tatlı, acı, tuz ve ekşi ile birlikte beşinci temel tat olduğu kabul edilmiştir (Hettinger ve diğerleri, 1996; Nakamura ve diğerleri, 2013; Niiijima ve diğerleri, 1990). Dünyada, yemek alışkanlıklarının değişmesi ve lezzetli yiyeceklerin üretilmesi insanların sağlık sorunlarını da doğrudan etkilemektedir. Fiziksel aktivitelere katılma açısından kısıtlı zamanı olan ve günümüzde çeşitli sektörlerde yoğun bir şekilde çalışan insanlar genelde hazır yiyeceklere yönelmektedir (Banerjee ve diğerleri, 2021).

MSG, iyi bilinen umami tadı nedeniyle tüm dünyada bir lezzet artırıcı olarak kullanılmaktadır (Hermawati ve diğerleri, 2015; Niiijima ve diğerleri, 1990). Bununla birlikte, MSG'nin beyin (Hermawati ve diğerleri, 2015), böbrek (Nnadozie ve diğerleri, 2019; A. Sharma, 2015), karaciğer (El-Meghawry EL-Kenawy ve diğerleri, 2013; Nnadozie ve diğerleri, 2019) de dahil olmak üzere çeşitli organlar üzerinde çeşitli olumsuz etkiler yaratmaktadır.

MSG tüketimi oksidatif strese neden olabilmektedir. Oksidatif stresin metabolik sendrom (Diniz ve diğerleri, 2005), nörodejeneratif hastalıklar (Lee Mosley ve diğerleri, 2006), insülin direnci (Diniz ve diğerleri, 2005), fertilitte bozukluğu (Nnadozie ve diğerleri, 2019), astım (Allen ve diğerleri, 1987), obezite, metabolik bozukluklar, alzheimer, anksiyete, parkinson, epilepsi (Niaz ve diğerleri, 2018), sevikal kanser (Shrivastava ve diğerleri, 2021), ülseratif kolit (Gautam ve diğerleri, 2013) gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Yaşlanma ile ilişkili dejeneratif hastalıklar temel olarak serbest radikallerin hücre bileşenleri ve bağ dokuları üzerindeki zararlı saldırılarından kaynaklanmaktadır. Serbest radikaller büyük ölçüde hücrede oksidatif enzimler tarafından ve bağ dokularında demir, kobalt ve mangan gibi eser metaller tarafından katalize edilen moleküler oksijeni içeren reaksiyonlar yoluyla ortaya çıkmaktadır (Harman, 1956).

Dünyada ve ülkemizde sebze tüketimi önemli yer teşkil etmektedir. Sebzeler içerdikleri antioksidanlar ile sağlıklı beslenmeye önemli katkılar sunmaktadır. Kırmızı pancar bu önemli



sebzelerden biridir (El Gamal ve diğeri, 2014; Krajka-Kuźniak ve diğeri, 2012). Pancarda bol miktarda bulunan yüksek antioksidan özellikli betanin ( $C_{24}H_{26}N_2O_{13}$ ) bulunmaktadır.

Tip 2 diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, demans gibi yaşlılıkta sık rastlanan bir çok hastalık üzerinde betaninin tedavi edici özelliği ile ilgili yapılan araştırmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Raish ve diğeri, 2019).

### **1.1. Problemin Tanımı ve Önemi**

Betanin ( $C_{24}H_{26}N_2O_{13}$ ) etkili maddesi MSG ile kronik toksisite oluşturulmuş yaşlı ratlarda olumlu bir etki oluşturabilir mi?

Literatür taramalarında MSG'nin yaşlılar üzerindeki olumsuz etkilerine dair herhangi olumsuz bir çalışma yer almamaktadır. Bu anlamda mevcut tez çalışmasından çıkacak sonuçlar özgün nitelik taşımaktadır.

Proje çalışmaları sonucunda betaninin koruyucu etkileri kanıtlanırsa, özellikle MSG içeren hazır besinler ile birlikte kırmızı pancar tüketiminin önemi vurgulanacaktır. Projeden çıkacak sonuçlar literatüre önemli katkılar sunacak, tüketiciler özellikle de yaşlılar bu konuda bilgilendirilecektir.

### **1.2. Araştırmanın Amacı**

Bu çalışma kapsamında MSG nanopartiküllerinin kronik toksisitesine maruz kalan yaşlı ratlarda kırmızı pancar bitkisinde (*Beta vulgaris*) bulunan betanin ( $C_{24}H_{26}N_2O_{13}$ ) etkili maddesinin koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Elde edilecek sonuçlar gıda sektöründe sık kullanılan MSG'nin olumsuz sağlık etkilerine ve kırmızı pancarda bulunan antioksidan özelliğe sahip betaninin ( $C_{24}H_{26}N_2O_{13}$ ) potansiyel olumlu sağlık etkilerine ışık tutacaktır. Buna ek olarak da bu konuda yapılacak benzer deneysel çalışmalara katkı sağlaması amaçlanmıştır.

### **1.3. Araştırmanın Hipotezleri**

H0: MSG yaşlı ratlarda oksidatif hasara neden olmaz.

H0: Betanin etkili maddesi yaşlı ratlarda MSG toksisitesi üzerinde olumlu bir etki ortaya çıkarmaz.

H0: Betanin etkili maddesi yaşlı ratlarda antioksidan kapasiteyi arttırmaz.

H0: MSG yaşlı ratların karaciğerinde patolojik duruma neden olmaz.

H0: Betanin yaşlı ratların karaciğerinde oluşabilecek patolojik durumları engellemez.

**H1.1: MSG yaşlılarda oksidatif hasar hasarına neden olur.**

**H1.2: Betanin etkili maddesi yaşlı ratlarda MSG toksisitesi üzerinde olumlu bir etki ortaya çıkarır.**

**H1.3: Betanin etkili maddesi yaşlı ratlarda antioksidan kapasiteyi arttırır.**

**H1.4:MSG yaşlıların karaciğerinde patolojik duruma neden olur.**

**H1.5:Betanin yaşlıların karaciğerinde oluşabilecek patolojik durumları engeller.**

## 2. GENEL BİLGİLER

Yaşlı bireyler yetersiz besin tüketimleri ve beslenme sorunlarından dolayı toplumda beslenmelerine dikkat etmesi gereken risk taşıyan kişiler arasında yer almaktadır. Beslenme temel olarak gıdalar yoluyla vücudun ihtiyaç duyduğu besin elementlerinin alınması, daha uzun ve sağlıklı bir yaşam süreci geçirmeleri için gerekli besin öğelerinden yeterli olarak vücutta kullanılmasıdır. Besin öğeleri organizmaların gereksinmesi düzeyinde alınmazsa, yeterli enerjiyi vücut gerekli besinlerce karşılayamadığı zaman “yetersiz beslenme” durumu oluşur. Artan yaşlı nüfusunda görülen fizyolojik değişiklikler ve hastalıklar yaşlı bireylerin beslenmesini ve sağlık durumunu etkilemektedir. Dokuların yenilenmesi ve çalışması için gerekli ve gerektiği kadar besin türlerinin alınması ile vücutta uygun şekilde kullanılması sağlıklı ve dengeli beslenme için önemlidir (Van Giersbergen ve Keleş, 2020).

Yaşlanma, moleküler ve anatomik değişimlerle karakterize ilerleyici işlev kaybına yol açan fizyolojik bir süreçtir (López-Otín ve diğerleri, 2013). Bu süreç yaşlı bireyde kırılabilirlik düzeyini artırır. Yaşlı erişkinlerde bir stres etkenine maruz kaldığında savunmasız bir duruma yol açan ve olumsuz sağlık sonuçları riskini artıran azalmış fizyolojik rezerv durumu olarak tanımlanan kırılabilirlik yaşlı yetişkinlerde genellikle fiziksel, psikolojik ve sosyal sağlık açısından çok alanlı risk faktörlerine sahiptir (Lee ve diğerleri, 2020).

Besleyici değeri olsun yada olmasın, tek başına besin olarak tüketilmeyen ve besinin karakteristik bileşeni olarak kullanılmayan, teknolojik bir amaç doğrultusunda üretim, muamele, işleme, hazırlama, ambalajlama, taşıma veya depolama aşamalarında gıdaya ilave edilmesi sonucu kendisinin veya yan ürünlerinin, doğrudan veya dolaylı olarak o besinin bileşeni olması beklenen maddeler gıda katkı maddesi olarak tanımlanmaktadır (Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği,2013).

Glutamat; hem gıdada hem de insan vücudunda, protein ve peptidlerin amino asit yapı taşlarından biri olarak veya serbest formunda bulunur. Bir protein yapısına bağlanan glutamatın lezzet arttırıcı özellikleri yoktur. Ancak serbest formda ve sonra sadece "L izomerinde" bulunur. Glutamik asit doğal olarak hemen hemen tüm yiyeceklerde, ette, kümes hayvanlarında, deniz ürünlerinde, sebzelerde bulunmaktadır (Niijima ve diğerleri, 1990; Ninomiya, 1998).

Glutamat amino asidi ilk kez 1866 yılında Ritthausen tarafından buğdaydaki proteinlerden izole edildi. 1908 yılında The İmperial Tokyo Üniversitesinde profesör olan Kikunae Ikeda, deniz yosunlarının bol miktarda glutamat içerdiğini gözlemlenmiştir. Kısa bir

süre sonra glutamatın ticari kullanımının en kararlı ve pratik şekli olarak MSG bulunmuştur.. 1950'lerden sonra MSG, karbonhidrat kaynaklarından (mısır, şeker pancarı vb.) fermantasyon süreçleriyle de üretildi. MSG'nin kristalleşmesi ve yüksek saflık seviyeleri nedeniyle diğer fermente gıdalardan farklıdır. Yine çeşitli glutamat formları arasında, MSG en belirgin lezzet artırıcı kapasiteye ve umami tada sahiptir (Henry-Unaeze, 2017). MSG, tat kalitesini arttırmak için umami tadı üreten gıda katkı maddesi olarak popülerdir. Umami tadının, tuzluluk, ekşilik, tatlılık ve acılık gibi klasik dört temel tattan bağımsız olduğu tespit edilmiştir (Niijima ve diğerleri, 1990). MSG, memeli vücudunda merkezi sinir sisteminde uyarıcı nörotransmisyon ve eksitotoksitenin ana aracılığı olarak bulunan glutamat reseptörleri tarafından kolaylıkla kullanılan bir amino asittir. Travma, epilepsi, Alzheimer, Huntington ve Parkinson hastalıkları gibi birçok nörodejeneratif hastalıkla ilişkili nöral hasar, MSG'nin miktarına bağlı olarak glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonundan kaynaklanabilir. Acı ilaçların lezzetini arttırmak için şekerle birlikte kullanılmıştır (Chakraborty, 2019).

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığının 30 Haziran 2013 tarih ve 28693 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan ‘ ‘ Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği’ ’ Ek 1 kısmında yer alan Gıdalarda, gıda katkı maddelerinde ve gıda enzimlerinde kullanılan gıda katkı maddelerinin işlevsel sınıfları aşağıdaki gibidir.

1. Tatlandırıcılar: Yemeklik tatlandırıcılarda yada besinlerde tatlı tat vermek amacıyla kullanılan maddeler;
2. Renklendiriciler: Besinlere renk veren yada besinin rengini geri kazandıran, besinlerin doğal komponentlerini, besin olarak tüketilmeyen doğal kaynakları içeren ve genellikle gıdanın karakteristik bir komponenti olarak kullanılmayan maddeler, besin maddelerinden ve diğer yenilebilir doğal kaynaklardan kimyasal ve/yada fiziksel ekstraksiyonla elde edilen diğer besleyici veya aromatik komponentleri içermeyecek şekilde pigmentlerin selektif ekstraksiyonuyla oluşturulan içerikler;
3. Koruyucular: Besinleri, mikroorganizmaların neden olduğu bozulmalara ve/veya patojen mikroorganizmaların gelişmelerine karşı koruyarak raf sürelerinin uzatılmasını sağlayan maddeler;
4. Antioksidanlar: Lipidlerin acılaşması ve renk değişikliği gibi oksidasyonun sebep olduğu bozulmalara karşı koruyarak, besinlerin raf sürelerinin uzatılmasını sağlayan maddeler;
5. Taşıyıcılar: Gıdalara besinsel veya fizyolojik amaçlarla eklenen gıda katkı maddelerini veya aroma vericileri, gıda enzimlerini, besin maddelerini ve/veya diğer maddeleri; bu maddelerin teknolojik fonksiyonlarını değiştirmeden ve birbirleri ile herhangi bir teknolojik

etki göstermeden seyreltmek, çözmek, disperse etmek veya fiziksel yollarla modifiye ederek, bu maddelerin işleme, uygulama ve kullanımını kolaylaştıran maddeleri;

6. Asitler: Asitliği arttıran ve/veya besinde ekşi bir tat oluşumunu sağlayan maddeler;
7. Asitlik düzenleyiciler: Besinlerin asitlik veya alkaliliğini değiştiren veya kontrol eden maddeler;
8. Topaklanmayı önleyiciler: Besin parçacıklarının birbirine yapışma eğilimini azaltan maddeler;
9. Köpüklenmeyi önleyiciler: Köpüklenmeyi azaltan yada önleyen maddeler;
10. Hacim arttırıcılar: Besinlerin mevcut enerji değerini önemli oranda arttırmadan, hacmini arttıran maddeler;
11. Emülgatörler: Bir besin maddesinde, lipid ve su gibi birbiri ile karışmayan iki veya daha fazla fazın homojen bir karışım oluşturmasını yada oluşan homojen karışımın sürekliliğini sağlayan maddeler;
12. Emülsifiye edici tuzlar: Peynirde mevcut olan proteinleri dispers hale getirerek yağ ve diğer bileşenlerin homojen dağılımını sağlayan maddeler;
13. Sertleştiriciler: Meyve ve sebzelerin dokularını sert yada gevrek hale getiren yada koruyan yada jelleştiriciler ile etkileşerek jel oluşumunu sağlayan yada güçlendiren maddeler;
14. Aroma arttırıcılar: Besinlerin var olan tadını ve/yada kokusunu arttıran maddeler;
15. Köpük oluşturucular: Sıvı yada katı gıdalarda gaz fazın homojen dağılımını sağlayan maddeler;
16. Jelleştiriciler: Jel oluşumu ile gıdada farklı bir yapı meydana getiren maddeler;
17. Parlaticılar: Yağlayıcılar/kaydırıcılar da dahil besinlerin dış yüzeyine uygulandığında parlak bir şekil veren yada koruyucu bir tabaka sağlayan maddeler;
18. Nem vericiler: Besin maddelerinin düşük nemli ortamdan etkilenip kurummasını önleyen yada toz gıdaların sıvı ortamlarda çözünmesini kolaylaştıran maddeler;
19. Modifiye nişastalar: Enzimatik yada fiziksel uygulamaya ve asit yada alkali ile inceltmeye yada ağartmaya tabi tutulmuş olabilen tüketilebilir nişastaların bir yada daha fazla kimyasal işleme tabi tutulması ile elde edilen maddeler;
20. Ambalajlama gazları: Besin maddesi kaba yerleştirilmeden önce, yerleştirilirken yada yerleştirildikten sonra kap basılan hava dışındaki gazlar;

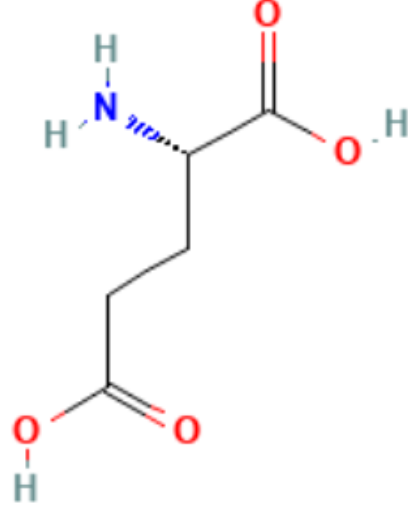
21. İtici gazlar: Besinin bulunduğu kaptan dışarı çıkmasını sağlayan hava dışındaki gazlar;
22. Kabartıcılar: Gaz oluşturarak hamurun/yumurtalı soslu hamurun hacmini artıran madde yada madde karışımları;
23. Metal bağlayıcılar: Metalik iyonlarla kimyasal kompleks yapı meydana getiren maddeler;
24. Stabilizörler: Gıdaların fiziko-kimyasal durumlarını korumalarını sağlayan, gıdada bulunan iki yada daha fazla birbiri ile karışmayan fazın homojen dağılımının sürekliliğini sağlayan, gıdaların var olan renklerini koruyan yada kuvvetlendiren, proteinler arası çapraz bağ oluşturarak besin parçacıklarının bağlanmasını sağlayan, gıdaların bağlanma kapasitelerini artıran maddeler;
25. Kıvam arttırıcılar: Besinin kıvamını arttıran maddeler;
26. Un işlem maddeleri: Una yada hamura pişirme kalitesini geliştirmek amacı ile eklenen emülgatör dışındaki maddeler (Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği,2013)

## **2.1. Monosodyum Glutamat (MSG)**

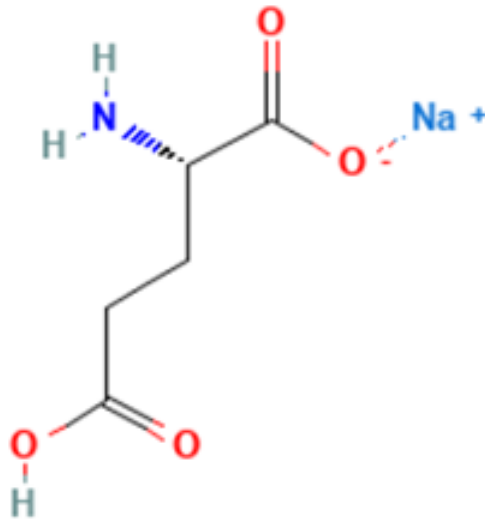
### **2.1.1. Yapısı ve Genel Özellikler**

Gıda katkı maddesi olarak yaygın kullanılan MSG, doğal olarak oluşan glutamik amino asidin sodyum tuzu formudur. MSG, gıdalara kasıtlı olarak eklenen bir bileşen olmasının yanı sıra, bitkisel ve hayvansal proteinlerin doğal bir parçası olarak da bulunmaktadır. Gıda proteinlerinin %10-25'ini oluşturur. Uzun bir süredir lezzet arttırıcı madde olarak kullanılan MSG, duyarlı bireylerde, astım ataklarını tetikleyebilir veya migren baş ağrılarını şiddetlendirebilir. Glutamat, memeli merkezi sinir sisteminde (MSS) bol miktarda bulunur ve beyindeki başlıca uyarıcı nörotransmitterdir. Ayrıca glutamat analogları olarak hareket edebilen ve uyarıcı özelliklere sahip aspartam, kainik asit ve domoik asit gibi birçok eksojen madde bulunmaktadır (Pulido ve Gill, 2013). Canlı organizmada doğal glutamat ile lezzet arttırıcı MSG'de bulunan glutamat aynı mekanizma ile metabolize edilir (Daniels, Joe ve Diachenko, 1995). Bağırsaklarda glutamat ve sodyum iyonuna ayrıştırılan MSG'nin serbest glutamata aktif taşıma ile enterositler tarafından absorbe edilir. Enterositler tarafından alınan glutamatın alanin, prolin ve arginin gibi farklı amino asitlere dönüşmektedir. Bu aminoasitler de portal dolaşıma geçmektedir. Fazla miktarda glutamatın portal dolaşıma geçmesi seviyeyi yükseltir. Karaciğere gelen glutamat glikoz ve laktatın yanısıra, glutamin ve diğer aminoasitlere dönüşerek sistemik

dolaşıma verilir (Reeds ve diğçerleri, 2000). Glutamik asidin kimyasal yapısı Şekil 1'de gçsterilmiŐtir. MSG Kimyasal yapısı Şekil 2'de gçsterilmiŐtir.



**Şekil 1.** Glutamik asidin Kimyasal Yapısı (National Center for Biotechnology, 2021).



**Şekil 2.** Monosodyum Glutamatın Kimyasal Yapısı (National Center for Biotechnology Information, 2004).

Reaktif oksijen Türleri (ROT) oluşmasına neden olan MSG, oksidatif hasara neden olur. Oksidatif hasar neticesinde Deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına, hücre zarlarının peroksidasyonuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır (Anbarkeh ve diğerleri, 2019).

Glutamat, glutamat reseptörleri (GluRs) aracılığıyla etki etmektedir. N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) ve 2-amino-3-(5-methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl) (AMPA) gibi iyonotropik GluRs'ler, belirli katyonlara karşı geçirgen iyon kanalları oluşturur. Amyotrofik lateral skleroz, Alzheimer hastalığı, uyuşturucu bağımlılığı ve şizofreni gibi akut ve kronik nörodejeneratif hastalıklar GluR'lerin aşırı aktivasyonunun neden olduğu nörotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (Pulido ve Gill, 2013).

### **2.1.2. Monosodyum Glutamat (MSG) ve Toksikasyon**

MSG'nin insan ve hayvan dokuları üzerindeki toksik etkileri çeşitli çalışmalarla bildirmiştir. MSG böbrek fonksiyonunda, karaciğerde ve lipid profilinde değişikliğe, kadınlarda kısırlığa neden olabilecek hücrel hipertrofi, dejeneratif ve atrofik değişikliklere neden olabilir (Anbarkeh ve diğerleri, 2019; A. Sharma, 2015).

MSG kemirgen modelinde neonatal nörointoksikant olarak 1969 yılında kullanılmıştır. Son zamanlarda MSG'nin nonalkolik steatohepatit için bir model olarak önerilmiştir (Roman-Ramos ve diğerleri, 2011).

MSG'nin belirli bir dönemde uygulanması kalpte oksidatif strese yol açar. Kumar ve Bhandari'nin yaptıkları araştırmada MSG'nin Laktat dehidrojenaz (LDH), aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) gibi kardiyak belirteç enzimlerini yükselttiği saptanmıştır (Kumar ve Bhandari, 2013).

Glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterler, merkezi sinir sistemi fizyolojik ve patolojik süreçlerinde önemli rol oynamaktadır (Banerjee ve diğerleri, 2021) MSG tüketimi, hem Çin Restoranı Sendromu olarak adlandırılan "MSG belirti kompleksinin" bir bileşeni hem de migren için potansiyel bir tetikleyici olarak baş ağrılarıyla ilişkilendirilmiştir. Çin Restoranı Sendromu hayatı tehdit edebilecek nefes darlığı, astım veya kardiyak aritmiler, beyin lezyonları veya nörotoksisite gibi daha şiddetli pek çok reaksiyonlar olarak anılmaktadır (Raiten ve diğerleri, 1995; Williams ve Woessner, 2009).

MSG'nin oral yoldan alımıyla meydana gelen akut, geçici yan etkilerinin belirti ve bulguları arasında; boynun arkasında, önkollarda, göğüste yanma hissi, yüzde kısmında gerginlik, göğüs ağrısı, baş ağrısı, bulantı, çarpıntı, kollara ve sırta yayılan boynun arkasında



uyuşma karıncalanma, ısı artışı, yüzde, şakak, sırt, boyun ve kollarda güçsüzlük, astımlılarda görülen bronkospazm, uyuşukluk ve halsizlik yer almaktadır (Raiten ve diğeri, 1995).

Kronik dozda (1 yıl) MSG uygulanmış wistar albino sıçanlara mortalite, fertilitite, majör organ fonksiyonları ve histopatolojik etkilerini gözlemlemek amacıyla yapılan çalışmada; 6 haftalık 6 erkek ve 6 dişi sıçana pellet yemlerine 120 mg / kg / gün MSG ilave edilerek bir yıl boyunca uygulanmıştır. Yine aynı şekilde 6 haftalık kontrol grubu 6 erkek ve 6 dişi sıçana yeteri kadar yem ve su verilmiştir. Üç aylık periyotlarda, iki rat prosedüre uygun bir şekilde kurban edilmiştir. wistar albino sıçanlarında MSG ile kronik dozda, artmış mortalite, fertilitite bozukluğu ve majör organ fonksiyon testleri ve histopatolojisinde önemli değişiklikler gözlemlenmiştir. MSG katkı maddesi ile beslenen sıçanlarda yıl boyunca yetişkin ve neonatal ratlarda 23 ölüm kaydedilirken, kontrol grubunda ölüm kaydedilmemiştir. Yine yıl boyunca MSG grubunda 48 doğum gerçekleşirken, kontrol grubunda 117 doğum gerçekleşmiştir. MSG sıçanlarının kilo alımı, kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. MSG uygulanan ratlarda, karaciğer / böbrek fonksiyon testleri, açlık serum kolesterolü ve trigliserit, serum ürik asit, trimestriyal zaman noktalarında önemli bir artış gözlenirken, biyokimyasal parametreler ve organ histolojisi kontrol grubunda normal kalmıştır. Histolojik olarak MSG uygulanan ratlarda hafif portal enflamasyon ile birlikte 6. ve 12. ayda iki sıçanda periglomerüler fibroz ve interstisyel nefrit gözlenmiştir (Nnadozie ve diğeri, 2019).

### **2.1.3. Monosodyum Glutamat (MSG) ve Hastalıklar**

MSG nörotoksikant olarak neonatal dönemde kullanıldığında üreme, büyüme ve metabolik işlevleri etkilediği, ayrıca MSG'nin yetişkinlerde morbid obezite, bozulmuş glikoz toleransı, insülin direnci ve diyabete neden olduğu gözlenmiştir. Öte yandan, yağ dokusunun histolojik analizi, MSG uygulanan farelerin adiposit boyutunda olası bir artış olduğunu gösterdi. Karaciğerin histolojik analizinde, MSG uygulanan farelerin hepatosit sitozolünün, normal kontrol grubu farelerine kıyasla daha az asidik olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu durum karaciğer steatozunun gelişimi için karakteristik bir süreç olan aşırı yağ depolamasını yansıtmaktadır (Roman-Ramos ve diğeri, 2011).

Diniz ve ark. (2005) MSG'ın toksik etkilerini araştırmak amacıyla erkek wistar albino ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada; kan alınarak insülin, leptin, glikoz, triasilgliserol, lipid hidroperoksit ve toplam antioksidan maddelerin konsantrasyonları analiz edilmiştir. Sonuç olarak MSG uygulanmasının insülin direnci ile karakterize olduğu saptanmıştır. Çalışmada standart diyet uygulanan kontrol grubu, standart diyet ve 100 g/kg/gün MSG uygulanan grup, lif kaynağından zengin diyet uygulanan grup ile lif kaynağından zengin diyet ve 100 g/kg/gün

MSG uygulanan grup ayrılmış olup, 45 gün boyunca devam etmiştir. Standart bir diyetle eklenen MSG'nin, gıda alımını artırdığı, oksidatif stres ile ilişkili metabolik bozukluklara neden olduğu saptanmıştır. Lifle zenginleştirilmiş diyetin MSG grubunda görülen glikoz, insülin, leptin ve triasilgliserol düzeylerinde değişiklikleri önlediği saptanmıştır. MSG'nin zararlı etkileri, lifle zenginleştirilmiş diyetlerle beslenen hayvanlarda görülmemiştir. Lif desteğinin, aşırı beslenmeyi bastırarak, MSG diyetinin neden olduğu oksidatif stresi iyileştirerek faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (Diniz ve diğerleri, 2005).

MSG doğrudan obeziteye, diyabete neden olabilir. Epilepsiyi tetikler, göz dokularını tahrip eder, birçok organda genotoksik etki göstermiştir (Chakraborty, 2019).

## 2.2. Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres

Fizyolojik fonksiyonlarda hayati öneme sahip ROT, 20. yüzyılın başlarından beri kimyada ve 1954'ten beri biyolojik sistemlerde bulunmuştur (Zhang ve diğerleri, 2021). Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında oluşan ROT artışı ile onları detoksifiye eden antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanmıştır (Erel, 2005; İmamlı ve Akça, 2018; Shrivastava ve diğerleri, 2021).

İnsan vücudunda, ROT'un intrinsik özellikleri, biyolojik gelişim için gerekli mekanizmaların temelini oluşturur. Proteinleri, transkripsiyon faktörlerini ve genleri doğrudan reaksiyona sokarak birçok sinyal iletim yolunu düzenlerler. ROT, enzimlerin aktivitesini düzenlemede, sitokin üretimini uyararak iltihaplanmaya aracılık etmede, hücre büyümesini ve farklılaşmasını uyarma ve patojenleri ve yabancı partikülleri ortadan kaldırmada rol oynar (Jie ve diğerleri, 2022). Yüksek konsantrasyonlu ROT'lar canlı organizmalar için son derece zararlıdır. Canlı organizmalardaki ROT kaynakları, eksojen ve endojen kaynaklıdır. Radyasyon, kemoterapötiklere ve mikrobiyal enfeksiyona maruz kalma eksojen kaynaklı ROT oluşumuna neden olabilir. Endojen kaynaklı ROT, hücrel solunum ve normal metabolizmadan üretilir (Zhang ve diğerleri, 2021).

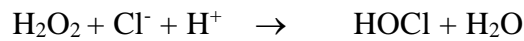
ROT'lar hidroksil radikali, süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) ve hidrojen peroksit gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Çok sayıda deneysel veri, hücre içi oksidatif stresin yaşlanma sırasında arttığını göstermektedir. Bu kısmen, hücre içi ROT süpürme işleminin yaşlanma süresince aşamalı olarak azalmasından kaynaklanmaktadır (Giorgio ve diğerleri, 2007; İmamlı ve Akça, 2018).

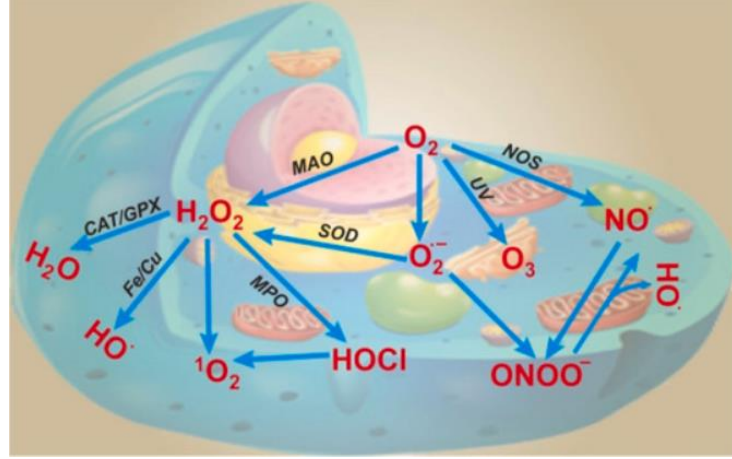
ROT, kimyasal özelliklerine göre serbest radikaller ve radikal olmayanlar olarak ikiye ayrılmıştır (Chen ve diğerleri, 2020). Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, bağımsız olarak var olabilen herhangi bir kimyasal türdür. Biyolojik serbest

radikaller bu nedenle çeşitli organik substratlarla reaksiyona girecek elektronlara sahip yüksek derecede kararsız ve reaktif moleküllerdir (Doreswamy ve Muralidhara, 2005; Ramachandra ve diğerleri, 2021). Reaktif nitrojen türleri (RNS), ROT'un nitrik oksit ile reaksiyonu ile oluşan ROT'un bir alt sınıfıdır (Sarmiento-Salinas ve diğerleri, 2021). Serbest radikaller süperoksit anyonu ( $O_2^{\cdot-}$ ) (Boulton, 2019), hidroksil radikali ( $OH^{\cdot-}$ ) (Boulton, 2019), nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ ), nitrojen dioksit ( $NO_2$ ) ve alkoksil/alkil/peroksil ( $RO^{\cdot}/ROO^{\cdot}$ ) dahil eşleşmemiş elektrona sahip olabilen güçlü oksitleyici ajanlardır (Chen ve diğerleri, 2020). Singlet oksijen (Boulton, 2019; Giorgio ve diğerleri, 2007), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) (Boulton, 2019), hipokloröz asit ( $HOCl$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) gibi nonradikal ROT'ların da oksidatif reaksiyonu başlatma potansiyelleri vardır (Chen ve diğerleri, 2020). ROT'lar, hücre içindeki diğer moleküllerle etkileşime girerek oksidatif strese neden olurlar (Doreswamy ve Muralidhara, 2005).

$O_2^{\cdot-}$ , NADPH oksidazın sitokrom alt biriminin homoloğu olan NOX enzimleri (Nox1-5) ve Dual oksidazlar (Duox1 ve Duox2) tarafından üretilmektedir. Kendiliğinden veya süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalize edilerek hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) dönüştürülebilir veya nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) oluşturabilir. Duox enzimleri tarafından veya  $O_2^{\cdot-}$ 'nin dismutasyonu ile üretilen  $H_2O_2$ , antioksidanlar katalaz (CAT) veya glutatyon peroksidaz (GPx) tarafından su ( $H_2O$ ) ve oksijen ( $O_2$ ) oluşturmak üzere temizlenebilir; metal ( $Fe^{3+}$ ) katalizli Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları ile  $OH^{\cdot-}$  oluşturmak üzere kısmen indirgenebilir. Ya da miyeloperoksidaz (MPO) tarafından katalize edilen ve hipokloröz asit ( $HOCl$ ) oluşumuyla sonuçlanan bir reaksiyonda klorür ile reaksiyona girebilir (McCann ve Roulston, 2013). ROT'ların üretimi ve dönüştürülmesi şeması şekil 3'te gösterilmiştir.

MPO



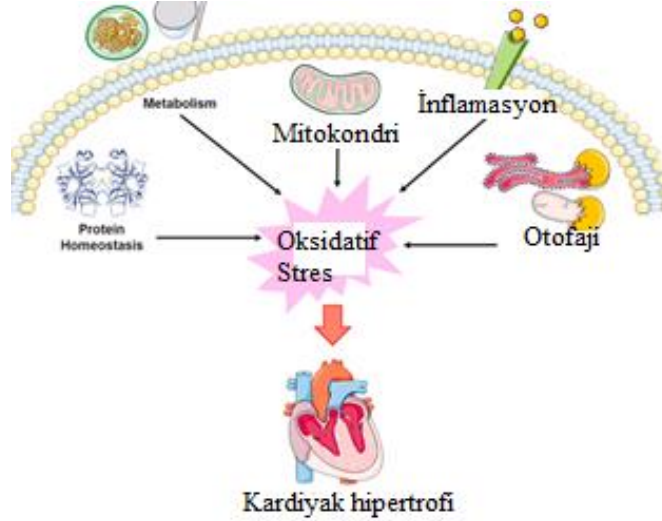


Şekil 3. ROT'ların üretimi ve dönüştürülmesi Şeması (Jie ve diğerleri, 2022)

Serbest radikallerin elektronları karbonhidrat(Boulton, 2019), protein, lipid, DNA, nükleotid gibi hücrenin ana öğelerine zarar vermektedirler(Doreswamy ve Muralidhara, 2005; Ramachandra ve diğerleri, 2021). Serbest radikal üretimini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Radyasyon gibi fiziksel ajanlar, kimyasal ajanlar ve biyolojik (yaşlanma) ajanlar bunlardan bir kaçıdır. Sigara içmek ve aşırı alkol tüketimi gibi yaşam tarzı da serbest radikal üretimini etkilemektedir (Kopáni ve diğerleri, 2006).

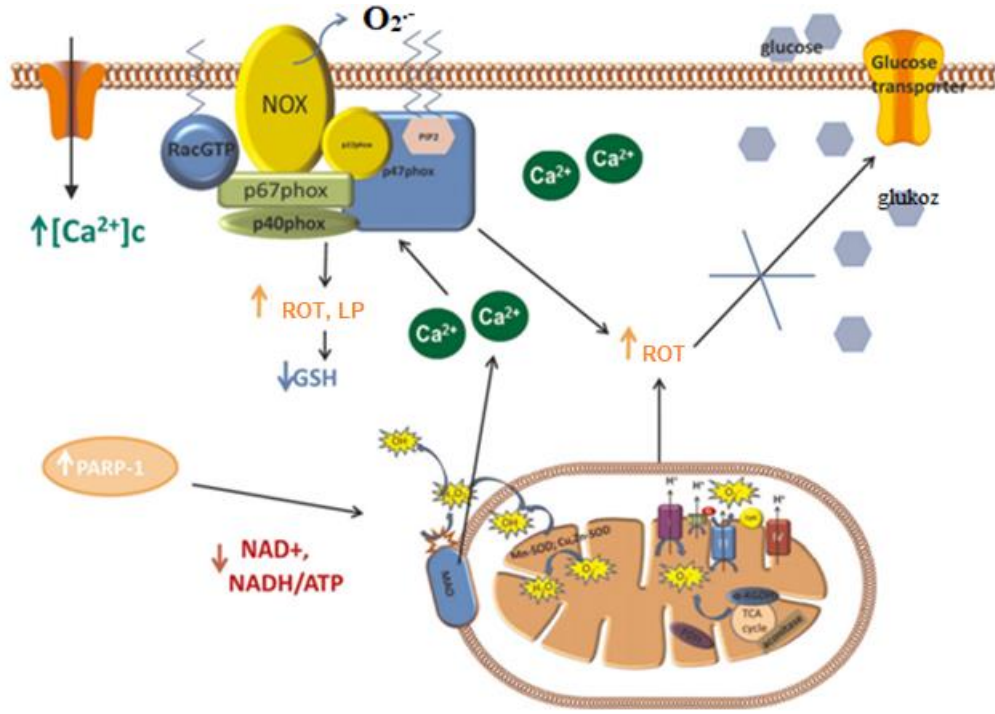
Yapılan çalışmada artan oksidatif stres ve azalmış antioksidan seviyelerinin serviks kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır(Shrivastava ve diğerleri, 2021).

Normal bir fizyolojik süreç olan oksidatif stres kardiyak hipertrofiye neden olmaktadır. ROT redoks dengesi için gereklidir. Ancak kontrolsüz ROT üretimi, protein, lipid peroksidasyonuna, geri dönüşü olmayan hücre hasarına veya ölümüne yol açabilecek DNA mutajenezini indüklemektedir. Oksidatif stresi hedeflemek hipertrofik yanıtı hafifletmektedir. NADPH oksidaz, ksantin oksidaz ve mitokondriyal elektron taşıma zinciri yolağı, metabolik bozukluklar, mitokondriyal disfonksiyon ve inflamasyonun yanı sıra düzensiz otofaji ve protein homeostazı oksidatif strese neden olmaktadır(Ramachandra ve diğerleri, 2021). Oksidatif stres kaynaklı kalp hipertrofisi şekil 4'te gösterilmiştir.



**Şekil 4.** Oksidatif stres kaynaklı kalp hipertrofisi (Ramachandra ve diğerleri, 2021)

ROT enerji elde etme süreçlerinin doğal bir yan ürünüdür. Elektron kaçıışı nedeniyle Mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETZ), canlı hücrelerdeki ROT kaynağıdır. Mitokondride oluşan Süperoksit radikali, Mn-Süperoksit Dismutaz (SOD2) tarafından hızla hidrojen peroksite dönüştürülür (Slot ve diğerleri, 1986). Hidrojen peroksite aşırı üretimi, lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Lipid peroksidasyonu (LPO) oksidatif strese, oksidatif stres de beyin patolojisi dahil birçok patolojiye neden olur (Abeti ve diğerleri, 2016). Mitokondriyal ROT terimi genellikle elektron transfer zincirinde (ETZ) ROT üretimini tanımlar, ancak mitokondri, mitokondriyanın dış zarında bulunan monoamin oksidaz (MAO) ve mitokondriyal matrikste trikarboksilik asit döngüsünün enzimlerinde bulunan diğer enzimler aracılığıyla da ROT üretir. Mitokondri ETZ'sindeki ROT üretim hızı, mutasyonlara, inhibitörlerin varlığına, metabolik duruma ve diğerlerine bağlıdır (Angelova ve Abramov, 2018). Mitokondrinin ETZ, TCA döngüsü ve MAO'da ROT üretimi şekil 5'te gösterilmiştir.

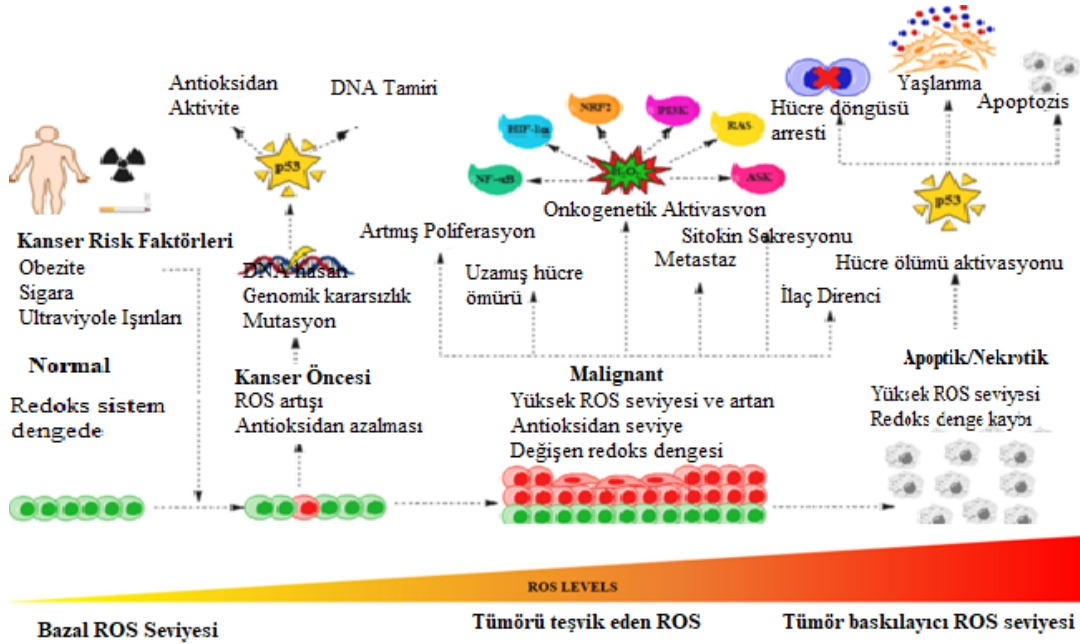


**Şekil 5.** Mitokondrinin ETZ, TCA döngüsü ve MAO'da ROT üretimi (Angelova ve Abramov, 2018)

Oksidatif stres sonucu hücre zarında bulunan çoklu doymamış fosfolipidlerin oksidasyonu ile lipid peroksidasyonu oluşmaktadır. Bu bağlamda hücre zarı geçirgenliğini artırır. Protein oksidasyonu, hücresel membran yapısında bir değişikliğe neden olur ve fonksiyonel özelliklerinde hasara yol açmaktadır. DNA oksidasyonu, anormallikler ve onarım mekanizmalarını bozarak mutasyonlar oluşturabilir (Shrivastava ve diğerleri, 2021).

Ökaryotik hücrelerde mitokondriyal metabolik reaksiyonların bir yan ürünü olarak meydana gelen ROT tümör oluşumunda rol almaktadır. ROT genelde mitokondriyal metabolik reaksiyonların yan ürünü olarak meydana gelmektedir. Hücre içi sinyal iletimi, enzim aktivasyonu, gen ekspresyonu, metabolizma, proliferasyon, disülfür bağı oluşumu ve apoptoz gibi bazı hücre altı süreçler için gerekli olan ROT ile antioksidan seviye arasındaki denge ROT lehine arttığında (Shrivastava ve diğerleri, 2021) ya da antioksidan sistem disfonksiyonunda (Gandhi ve Abramov, 2012) oksidatif stres meydana gelmektedir. ROT'un hücrelerde birikmesi, proteinlerin (karbonilasyon veya nitro-modifikasyonlar), lipidlerin (hidroperoksit lipid türevleri) ve DNA'nın (eklenmeler ve kırılmalar) çeşitli geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz oksidatif modifikasyonlarına neden olmaktadır. Nihayetinde moleküler fonksiyonların kaybına yol açmaktadır. Hücreler normalde enzimatik (dismutazlar, katalazlar ve peroksidazlar) veya enzimatik olmayan (A, C ve E vitaminleri, urat ve bilirubin) spesifik

ROT azaltıcı mekanizmaların kullanımı yoluyla kendilerini ROT hasarına karşı savunabilirler (Giorgio ve diğerleri, 2007). ROT ve antioksidan denge şekil 6’da gösterilmiştir.



**Şekil 6.** ROT ve Antioksidan Denge(Sarmiento-Salinas ve diğerleri, 2021)

Serbest radikaller ile antioksidan arasındaki disbalans kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi genellikle ölümle sonuçlanan hastalıkların patogenezinde yer almaktadır(Kopáni ve diğerleri, 2006).

Farklı dokuların hücrelerindeki mitokondriyal dağılım enerji taleplerine bağlıdır. Ancak miyositlerdeki mitokondri yoğunluğu nöronlardakinden daha yüksek olmasına rağmen beyin diğer dokulara göre neredeyse on kat daha fazla oksijen ve glikoz tüketmektedir. Beyindeki yüksek enerji talebi ve yüksek ATP üretimi ve tüketimi göz önüne alındığında, mitokondriyal mutasyonların veya mitokondriyal toksinlerin çoğu beyin fonksiyonuna zarar verir ve nörolojik patolojiye yol açar. Oksidatif stres, yaşlı nüfusu etkileyen en yaygın nörodejeneratif hastalık olan alzheimer hastalığı patolojisinin başlıca tetikleyicisidir (Gandhi ve Abramov, 2012). Oksidatif stresin, parkinson hastalığının patogenezinde yer aldığı kanıtları mevcuttur (Angelova ve Abramov, 2018).

Nörodejeneratif hastalıkların çoğunda aşırı ROT üretimi veya antioksidan işlev kaybı, biyolojik moleküllerin oksidatif hasarına yol açar. Mitokondri, büyük ölçüde ROT oluşturur ve / veya başlıca nörodejeneratif hastalıkların etiyopatolojisinde serbest radikaller tarafından

hedeflenir. Bu da sorumlu oldukları işlevin deregölasyonuna veya sonunda hücre ölümünün başlamasına yol açmaktadır (Angelova ve Abramov, 2018).

ROT, göz merceğine birçok yönden zarar verme kapasitesine sahiptir. Bu etkilerini aşağıdaki aşamalarını uygulayarak gerçekleştirir;

- Peroksitleyiciler, sırayla membran lipidleri ve proteinler arasında çapraz bağlar oluşturabilen aldehitlerin oluşumuna neden olmaktadır.

- DNA'da yer alan bazlara hasar verir ve DNA onarım etkinliğini azaltmaktadır.

- Polimerize edici ve çapraz bağlanan proteinler, antioksidan rolü olanlar da dahil olmak üzere birçok katalaz ve glutatyon redüktaz gibi temel enzimin kristallenmesine ve inaktivasyonuna neden olmaktadır(Boulton, 2019).

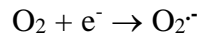
### 2.2.1. Singlet Oksijen ( $^1O_2$ )

Biyokimyasal işlemlerle üretilen ve tüketilen moleküler oksijenden ( $O_2$ ) türetilen  $^1O_2$ , değerlik kabuğunda  $O_2$  iki eşleşmemiş elektron içerir ve bu da onu çift yönlü bir molekül yapar. Eşleşmemiş elektronlardan biri daha fazla enerji kazandığında elektron uyarılır ve dönüşümü değiştirir ki bu süreç, singlet oksijen adı verilen güçlü bir reaktif dioksijen oluşumuyla sonuçlanır (Al-Shehri, 2021).

Singlet oksijen ( $^1O_2$ ) radikal olmayan oksitleyici etkiye sahip ROT türüdür (Zhang ve diğerleri, 2021).  $^1O_2$ , moleküler oksijenin elektronik olarak uyarılmış halidir. Moleküler oksijenin izomeri olan  $^1O_2$  daha az kararlıdır, daha yüksek oksidatif güce ve reaktiviteye sahiptir (Al-Shehri, 2021).  $^1O_2$  ile protein, lipid veya nükleik asitler gibi biyolojik hedeflerin oksidasyonu, hücre ölümüne yani apoptozise yol açabilir (Oleinick ve diğerleri, 2002).

### 2.2.2. Süperoksit Anyonu ( $O_2^-$ )

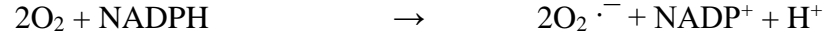
ROT'un bir türü olan  $O_2^-$ , esas olarak bitkilerde ve hayvanlarda bulunan ve birçok enflamatuar hastalıkla yakından ilişkili olan oksijen moleküllerinin tek elektronlu indirgeme ürünüdür (Jie ve diğerleri, 2022).



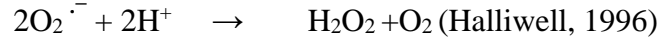
Mitokondride üretilen  $O_2^-$  hücre ile yayılır. Üretiminde elektron taşıma zinciri kompleks I (McCann ve Roulston, 2013), nikotinamid adenin nükleotid fosfat (NADPH), Pürin oksidaz gibi birçok enzim ve protein rol alır. Hücre çoğalması sürecinde, süperoksit anyonları hücredeki indirgeyici maddeler veya biyolojik makromoleküller ile reaksiyona girer.

NADPH oksidaz

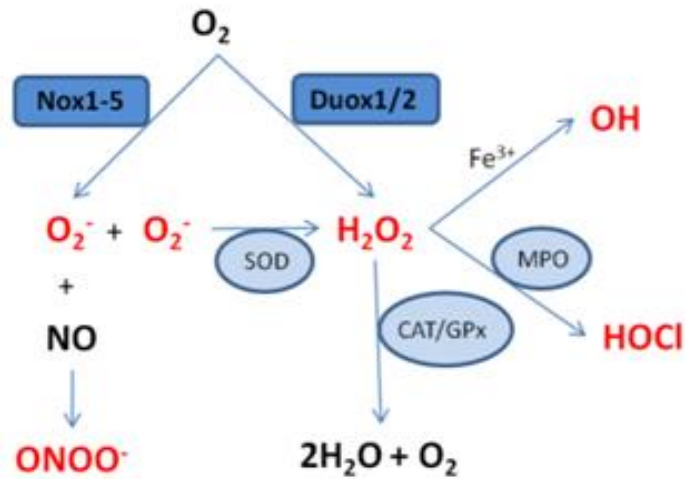




Böylece ilgili redoks reaksiyonunu düzenleyebilir ve hücredeki ilgili maddelerin ekspresyonunu kontrol edebilir. Süperoksit anyonu,  $\text{H}_2\text{O}_2$  üretmek için non-enzimatik (Halliwell, 1996) ya da süperoksit dismutaz (SOD) ile reaksiyona girebilir (Harman, 1956; Jie ve diğerleri, 2022).



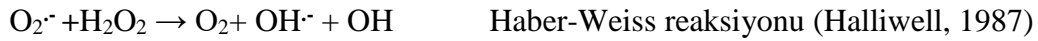
NADPH oksidazın sitokrom alt biriminin homoloğu olan NOX ailesi (Nox1-5 ve Dual oksidazlar (Duox1 ve Duox2) (Mccann ve Roulston, 2013) proteinlerin ekspresyonunu düzenleyebilir, böylece hücre apoptozunu veya hücre çoğalmasını düzenleyebilir.  $\text{O}_2^{\cdot-}$  ayrıca, programlanmış hücre ölümünde önemli rol oynayan proteaz enzimleri ailesinden olan kaspaz ekspresyonunu aktive eden, lipid peroksidasyonuna veya protein apoptozuna neden olan ve hücre apoptozisine veya hücre nekrozuna yol açan aşırı  $\text{ONOO}^-$  üretmek için NO ile reaksiyona girer.  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ,  $\text{OH}^-$  ile reaksiyona girer ve hücre DNA'sına zarar verir. Böylece insan vücut fonksiyonlarında harabiyete neden olur (Harman, 1956; Jie ve diğerleri, 2022). Nox/Duox enzimlerinden kaynaklanan ROT ve RNS oluşum şeması şekil 7'de gösterilmiştir.



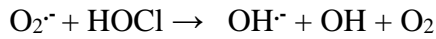
**Şekil 7.** Nox/Duox enzimlerinden kaynaklanan ROT ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) oluşum şeması (Mccann ve Roulston, 2013)

### 2.2.3. Hidroksil Radikali (OH<sup>·</sup>)

O<sub>2</sub><sup>·-</sup>, Fe<sup>+3</sup>'ü Fe<sup>+2</sup> indirgendikten sonra H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Fe<sup>+2</sup> veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu OH<sup>·</sup> oluşur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, süperoksit radikali varlığında Haber-Weiss reaksiyonu (Halliwell, 1987) sonucu en reaktif ve zarar verici olan hidroksil radikalini (OH<sup>·</sup>) oluşturur. Bakır iyonları ayrıca O<sub>2</sub><sup>·-</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den OH<sup>·</sup> oluşumunu katalize eder. (Halliwell, 1996).



O<sub>2</sub><sup>·-</sup> 'nin hipokloröz asit ile reaksiyonu sonucu aktif nütrofiller tarafından antibakteriyel ROT üretilir (Halliwell, 1996).



OH<sup>·</sup> ve peroksinitrit, çok çeşitli biyomoleküllerle oldukça reaktiftir ve lipitlere, proteinlere, nükleik asitlere ve serbest nükleotitlerde oksidatif hasara neden olur. Hidroksil radikalının yüksek reaktivitesi nedeniyle kaynağından uzaklaşması olası değildir ve peroksinitrit membranları serbestçe geçemezler (Lambeth ve diğerleri, 2008; Mccann ve Roulston, 2013).

### 2.2.4. Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Hidrojen peroksit fizyolojik koşullar altında nispeten kararludur ve biyolojik açıdan önemli çok çeşitli bileşiklerle reaksiyona girer. Çözelti içinde ve membranlar arasında kolayca yayılabilir ve bu nedenle, endojen antioksidanların veya diğer ROT'ların varlığı dahil olmak üzere çok sayıda faktöre bağlı olarak, lokal olarak veya sentez bölgesinden uzakta reaksiyona girebilir (Manea, 2010; Mccann ve Roulston, 2013).

Hidrojen peroksit, miyeloperoksidaz için bir substrat olup, hipoklorit üretir (Mccann ve Roulston, 2013).



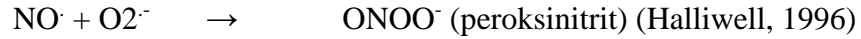
Hipokloröz asit güçlü bir oksidan olup, fagositlerin aktif olduğu iltihaplanma alanlarında çeşitli oksidatif protein modifikasyonları üreten güçlü antibakteriyel maddedir (McCann ve Roulston, 2013).

### **2.2.5. Alkoksil/Alkil/Peroksil (RO•/ROO•) Radikali**

Hidroksil, alkoksil ve peroksil gibi oksil radikalleri, hücresel oksijen metabolizmasında bol miktarda oluşur. Oluşan reaktif serbest radikaller nedeniyle hücresel savunma mekanizmaları bozulur veya radikal akışı önemli ölçüde artarsa, biyomoleküller oksitlenir ve hücre hasarı meydana gelir. Alkoksil radikalleri hücrelerde, lipit hidroperoksitlerle sonuçlanan çoklu doymamış yağ asitlerinin otooksidasyonu ile oluşturulabilir. Bunların metal katalizli ayrışması, hidroksil ve alkoksil radikallerine yol açar. İkinci oksil türleri kısa ömürlüdür ve tercihen peroksil radikalleri oluşturmak için moleküler oksijen ile reaksiyona girer (Mo ve diğerleri, 2005).

### **2.2.6. Peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>)**

İki serbest radikal eşleşmemiş elektronlarını birleştirerek kovalent oluştururlar. Bunun sonucu olarak radikal olmayan bir ürün meydana gelir. Biyolojik olarak NO• ve O<sub>2</sub><sup>-•</sup>'in hızlı reaksiyonu örnek olarak verilebilir (Halliwell, 1996).



Bir radikal, radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girdiğinde, daha radikal ürün ortaya çıkabilir ve zincirleme reaksiyon meydana gelebilir. Biyolojik moleküllerin çoğu radikal olmadığından, in vivo olarak OH• gibi reaktif radikallerin üretimi sıklıkla zincir reaksiyonlarını başlatır. Örneğin, zarlardaki ve lipoproteinlerdeki yağ asidi yan zincirlerine saldırımları, lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu başlatır (Halliwell, 1996).

### **2.2.7. Reaktif Oksijen Türlerinin Organizmaya Etkileri**

Reaktif moleküller olan serbest radikaller, hücre mekanizmasına ve yapıtaşlarına zarar vererek membran fosfolipitleri başta olmak üzere karbonhidrat, lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin yapısını bozar. Bunun neticesinde membranlar depolarize olmakta, parçalayıcı enzimlerin aktivitesi artmakta, hücre zarının elektrik yük dengesi ve geçirgenliği değişmektedir (Sinclair ve diğerleri, 1990).

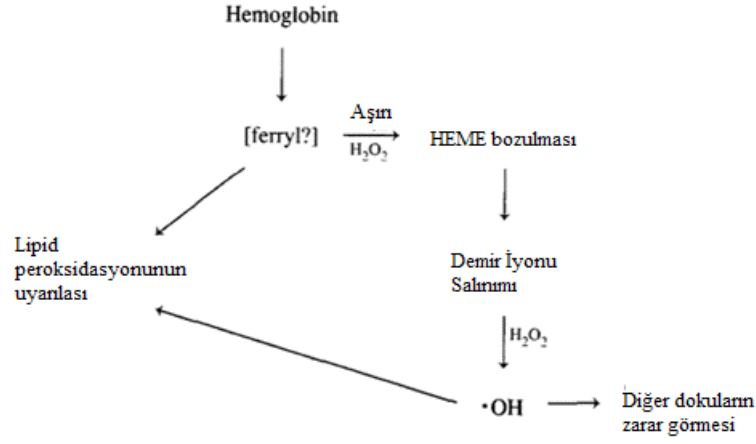
### **Karbonhidratlara etkileri**

Bir karbonhidrat organik bir bileşiktir, yani bir karbon atomu içeren bir bileşiktir. Karbona ek olarak, tüm karbonhidratlar ayrıca hidrojen ve oksijen atomlarını içerir ve  $C_nH_{2n}O_n$  formül ile ifade edilir (Pollard ve diğerleri, 2017).

$OH\cdot$  gibi serbest radikaller, karbonhidratlar ile reaksiyona girer ardından karbon atomlarının birinden bir hidrojen atomu çıkararak karbon merkezli radikal üretirler. Bunlar hyaluronik asit gibi önemli moleküllerde zincir kırılmalarına yol açar (Karabulut ve Gülay, 2016).

### **Lipidlere etkileri**

ROT'ların zarar verici özelliklerine karşı en duyarlı moleküller lipitlerdir. Biyolojik sistemde serbest radikallerin etkisi ile oluşan lipit peroksidasyonu, çift tabakalı hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir hidrojen atomu ayrılması ile başlar. Yeterli reaktiviteye sahip herhangi bir türün saldırısı metilen ( $--CH_2--$ ) grubundan bir hidrojen atomu koparmak için yeterlidir. Bu şekilde yağ asidi zinciri bir lipit radikali ( $L\cdot$ ) kazanmış olur. Molekül içinde gerçekleşen yeniden yapılanma ile daha kararlı olan konjuge dienler (karbon-karbon çift bağı içeren bileşikler) meydana gelir. Oksijenli ortamda, konjuge dienin moleküler oksijenle birleşmesi lipit peroksil radikallerini ( $LOO\cdot$ ) oluşturur. Lipit peroksil radikal oluşumu, hücre zarında bulunan diğer çoklu doymamış yağ asitlerine de etki ederek, yeni lipit radikallerinin meydana gelmesine neden olduğu için önemlidir. Lipit peroksil radikali aynı zamanda reaksiyonda ortaya çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit peroksidi ( $LOOH$ ) oluşturur. Bu şekilde lipit peroksidasyonu ilerler. Lipid peroksidasyonunun saptanması ve ölçülmesi, toksikolojide ve insan hastalıklarında serbest radikal reaksiyonlarının katılımını desteklemek için en sık belirtilen kanıttır (Halliwell ve Gutteridge, 1990). Hemoglobinin  $H_2O_2$  ile etkileşimi ile reaktif türlerin oluşumu şekil 8'de gösterilmiştir.



**Şekil 8.** Hemoglobinin  $H_2O_2$  ile etkileşimi ile reaktif türlerin oluşumu (Halliwell ve Gutteridge, 1990)

### Proteinlere etkileri

Proteinler, tüm hücrel sistemlerin ana bileşenleridir. Polipeptitler adı verilen bir veya daha fazla lineer polimerden oluşan proteinler, peptit bağları ile birbirine bağlanmış 22 farklı amino asidin çeşitli kombinasyonlarından meydana gelir. Her bir polipeptit tipindeki amino asit dizisi benzersizdir. Proteini kodlayan gen tarafından belirlenir ve protein sentezi sırasında tam olarak okunur. Birden fazla zincire sahip proteinlerin polipeptitleri genellikle ayrı ayrı sentezlenir. Ancak bazı durumlarda tek bir zincir sentezden sonra parçalanarak kısımlara ayrılır. Proteinlerde yaygın olarak kullanılan 22 amino asitten Prolin amino asidi hariç tümü, bir karboksil grubuna veya  $\alpha$ -karbona bağlı bir amino grubundan oluşur (Pollard ve diğerleri, 2017).

Proteinler, oksidatif saldırının önemli hedefleridir (Arıcan ve diğerleri, 2020). ROT ya peptid bağları ile ya da aminoasit yan zincirleri ile reaksiyona girerek proteinleri okside eder. Doymamış bağ ve kükürt içeren fenilalanin, triptofan, tirozin, histidin, metiyonin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Bu reaksiyonlar sonucunda Oksidatif stres ürünleri olan GSH gibi tiyollerin (R-SH) oksidasyonu, tiyol ve oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur (Calder, 2008).

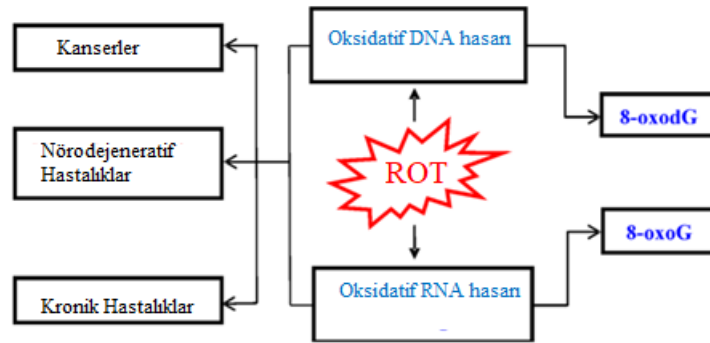
Bazı proteinler yapısal olarak elektronları kabul edebilen veya verebilen katalitik bölgelerin varlığı ile elektron transferine aracılık etmektedir (Baskaran, Finelli, Agarwal ve Henkel, 2021). Proteinlerdeki sülfürlerin karşılıklı bağlanması ile oluşan homolitik füzyon reaksiyonları disülfid bağını oluşturur. Oluşan disülfid bağları proteinlerin yapısını bozarak vücuttaki metabolik aktivitelerini engeller (Yamazoe ve diğerleri, 1998).

Ana plazma proteini olan albümin, bir dizi katyon ve anyon bağlama bölgesine sahiptir ve bu nedenle plazmadaki oksidasyon reaksiyonlarını etkili bir şekilde inhibe eder. Hem serbest radikal temizleyici hem de geçiş metallere şelatörü olarak hareket ederek bu proteini güçlü bir antioksidan yapar. N-terminal bölgesinde kobalt ve bakır dahil geçiş metal iyonlarının bir bağlanma yeri olan albümin, iskemi sırasında oluşan reaktif oksijen radikallerine maruz kalır. ROT albüminin N-terminalini değiştirir ve onu, iskemi modifiye albümin olarak bilinen işlevsiz bir forma geri dönüşümsüz olarak değiştirir. Bu değişim, albüminin nikel, kobalt ve bakıra bağlanma yeteneğinde bir azalmaya neden olur (Arıcan ve diğerleri, 2020).

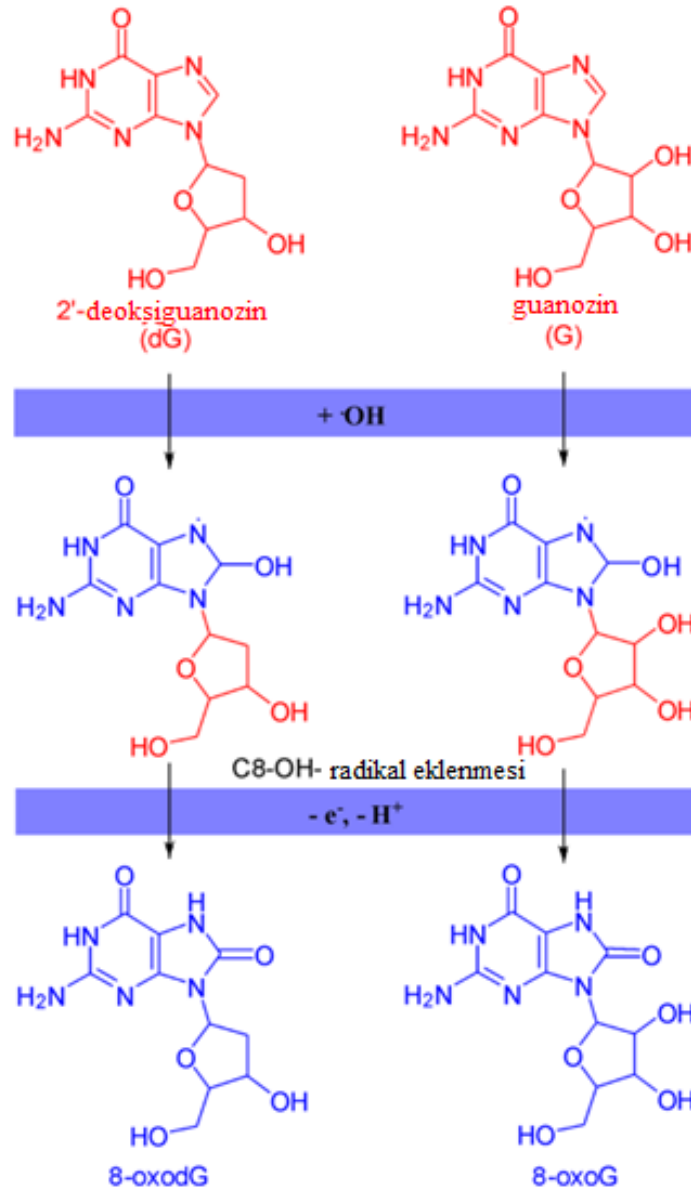
### Nükleik asit ve DNA üzerine etkisi

Nükleotid adı verilen birkaç basit yapı taşının polimerleri olan nükleik asitler, tüm genetik bilgiyi depolar ve aktarır. Bu onların işlevlerinin sınırı değildir. RNA enzimleri, ribozimler, bazı biyokimyasal reaksiyonları katalize eder (Pollard ve diğerleri, 2017).

ROT kaynaklı oksidatif strese bağlı olarak oluşan 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiguanozin (8-oksodG) ve 8-okso7,8-dihidroguanozin (8-oksog) sırasıyla DNA ve RNA'nın oksidatif hasar biyobelirteçleridir. Oksidatif nükleik asit hasarı çeşitli hastalıkların gelişiminde yer almaktadır (Guo ve diğerleri, 2017). ROT kaynaklı nükleik asit hasarı şekil 9'da gösterilmiştir. 8-oxodG ve 8-oxoG'nin oluşum mekanizması şekil'da gösterilmiştir.



Şekil 9. ROT kaynaklı nükleik asit hasarı (Guo ve diğerleri, 2017).

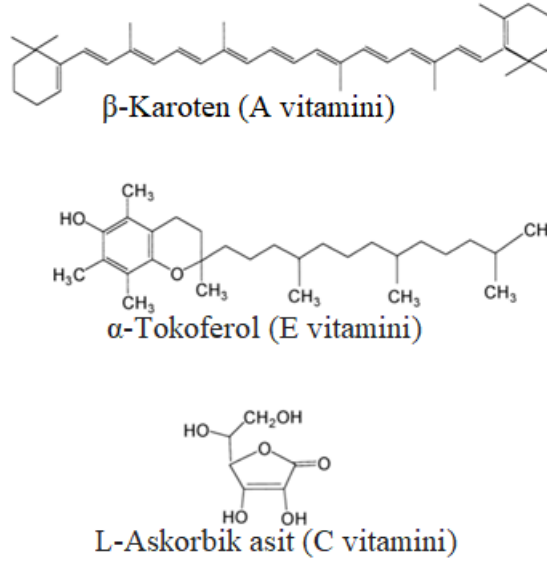


Şekil 10. 8-oxodG ve 8-oxoG'nin oluşum mekanizması (Guo ve diğerleri, 2017).

### 2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri ve Oksidatif Stres

Hücreler serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için prooksidan seviyelerini düzenleyen bir enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemine sahiptir. Enzimatik antioksidanlar arasında süperoksit dismutaz (SOD) (Zhang ve diğerleri, 2021), CAT (Zhang ve diğerleri, 2021) ve glutatyon peroksidaz (GPx) bulunur. Enzimatik olmayan antioksidanlar arasında vitaminler (A, C ve E) (McCall ve Frei, 1999; Zhang ve diğerleri, 2021), koenzimler Q10, glutatyon,  $\beta$ -karoten, selenyum ve çinko birçok antioksidan enzim için

kofaktör görevi görür (Baskaran ve diğerleri, 2021). Enzimatik olmayan antioksidanlardab C ve E vitaminlerinin kimyasal yapıları şekil 11’de gösterilmiştir.



**Şekil 11.** Enzimatik olmayan antioksidanlardab C ve E vitaminlerinin kimyasal yapıları (McCall ve Frei, 1999)

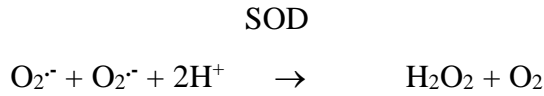
Birçok önemli biyolojik olaylarda yer alan tiyol içerikli GSH (Meister ve Anderson, 1983) önemli endojen antioksidan ajandır. Hidroksil radikallerini ve singlet oksijen moleküllerini temizleyerek oksidatif strese karşı mücadelede koruyucu bir rol oynar (Meister ve Anderson, 1983; Wu ve diğerleri, 2017).

Oksidatif stres diyet kaynaklı antioksidanların yetersiz tüketilmesi gibi çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Yetersiz beslenme,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit, GSH sentezi için gerekli kükürt içeren amino asitlerin veya glutatyon redüktazın flavin adenin dinükleotid (FAD) kofaktörünü yapmak için gerekli riboflavinin yetersiz alımına neden olabilir. Diyetle protein eksikliği, metal iyon bağlayıcı proteinlerin yetersiz sentezine yol açar. Oksidatif stres  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ 'nin fazla üretiminden de kaynaklı olabilir. İlaçlara, toksinlere maruz kalma veya kronik inflamatuvar hastalıklarda radikal üreten sistemlerin (fagositler) aşırı aktivasyonu oksidatif stresi artırır. Hücreler genellikle, dengeyi yeniden sağlamak amacıyla antioksidan savunma sistemlerinin sentezini düzenleyerek hafif oksidatif stresi tolere eder. Ancak, şiddetli oksidatif stres, DNA hasarı, hücre içi serbest  $Ca^{2+}$  ve demirde artış, proteinlerde hasar ve lipid peroksidasyonu meydana getirir. Şiddetli oksidatif stres hücre hasarı ve ölümle sonuçlanabilir (Halliwell, 1996).

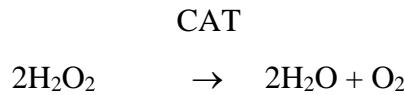


### 2.3.1. Enzimatik Antioksidanlar

Hücre içi enzimatik antioksidanların en etkililerinden biri olan *Süperoksit dismutaz* (*SOD*),  $O_2^{\cdot-}$  'nin  $O_2$ 'ye ve daha az reaktif tür olan  $H_2O_2$ 'ye indirgenmesini katalize eden antioksidan özellikli metaloenzimdir (McCord ve Fridovich, 1969). Süperoksit dismutazın; alt birimlerine, kofaktörlerine, aktif metal merkezinin yapısına ve amino asit seçiciliğine bağlı olarak birkaç izoformu bulunmaktadır. İnsanlarda üç tip SOD vardır: Sitozolik Cu/Zn-SOD, mitokondriyal Mn-SOD ve hücre dışı SOD (EC-SOD). Mitokondri ve diğer kaynaklar tarafından üretilen süperoksit, SOD tarafından  $H_2O_2$  ve  $O_2$ 'ye dönüştürülür (Landis ve Tower, 2005).



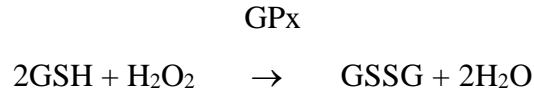
*CAT* glikoprotein yapıda bir hemoprotein olup, dokularda esas olarak mitokondri ve peroksizomda bulunmaktadır. Sitoplazma ve endoplazmik retikulumda da aktivite gösterir (Agar, Sadrzadeh, Hallaway ve Eaton, 1986). *CAT* enzimi daha sonra  $H_2O_2$ 'yi  $H_2O$  ve  $O_2$ 'ye dönüştürür. Hücrelerin ROT'u detoksifiye etme ve oksidatif hasar görmüş makromolekülleri değiştirme yeteneği organizma yaşlandığından yetersiz kalmaktadır (Landis ve Tower, 2005).



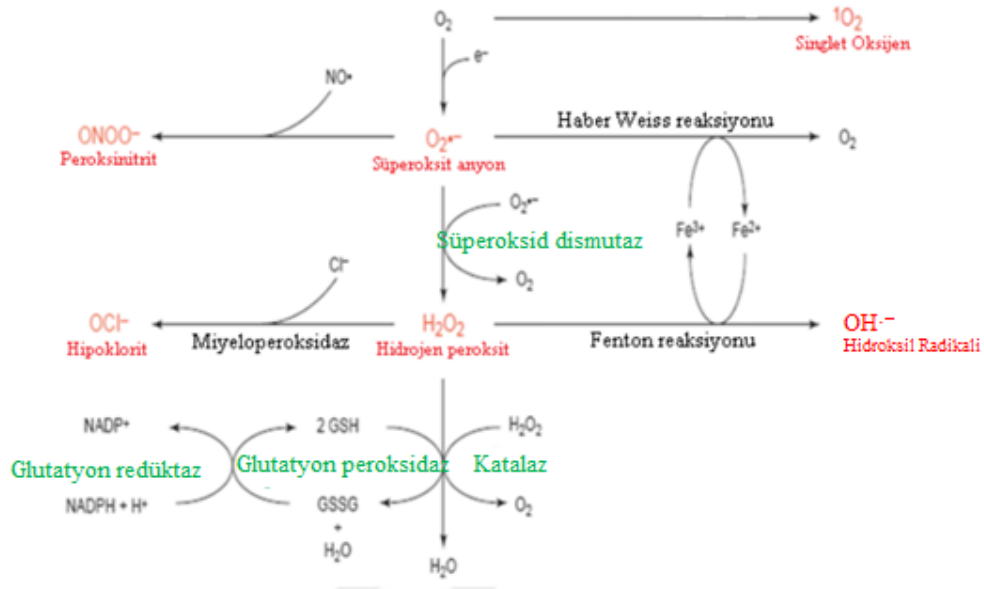
Oksidatif hasar ürünleri yaşlanan organizmada birikmektedir. Hücredeki ana ROT kaynağı olarak mitokondri, yaşlanma sırasında oksidatif hasarın da ana hedefi olmaktadır (Landis ve Tower, 2005).  $H_2O_2$  miktarının aşırı artması durumlarında aktivitesi artar. Düşük  $H_2O_2$  seviyelerinde ise diğer enzimler (*GPx*) gibi devreye girer (Agar ve diğerleri, 1986).

Glutasyon metabolizması en önemli antioksidan savunma mekanizmalarından biridir. *Glutasyon Peroksidaz* (*GPx*), beyin dokusundaki fazla  $H_2O_2$ 'yi temizlemede çok önemli bir rol oynar, çünkü beyindeki *CAT* aktivitesi düşüktür ve peroksizomlarla sınırlıdır. Glutasyon peroksidaz enziminin, biri selenyumdan bağımsız ve diğeri selenyuma bağımlı olmak üzere 2 formu bulunmaktadır. Selenyum içeren glutasyon peroksidaz enzimi peroksit detoksifikasyonunda önemli etkinliğe sahiptir. Selenyum içermeyen glutasyon peroksidaz enziminin ise antioksidan etkinliği düşük olup, sadece lipid peroksitlerini metabolize eder. Glutasyon peroksidaz,  $H_2O_2$  ve organik hidroperoksitleri indirgeme görevi sırasında glutasyonu elektron kaynağı olarak kullanır. *GPx* glutasyonun indirgenmiş halini (*GSH*) elektron vericisi

olarak kullanır ve peroksitlerin detoksifikasyonunu sağlayarak lipid peroksidasyonun başlamasını ve gelişmesini engeller (G. Sharma ve diğerleri, 2021).



*Glutasyon redüktaz (GR)*, oksitlenmiş glutasyonu (GSSG) indirgenmiş glutatyona (GSH) katalize eden spesifik bir antioksidan enzimdir. Multifonksiyonel tripeptid antioksidan olan GR, savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş olan glutatyona (GSH) dönüşmesi gerekmektedir. Hücrel GSH/GSSG dengesi GR tarafından düzenlenir. GR, NADPH varlığında indirgenme reaksiyonunu kataliz eder. Redükte glutasyonun yüksek konsantrasyonları ve okside glutasyonun düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için önemli derecede gereklidir. Oksidatif strese maruz kalan eritrositlerde NADPH eldesi için pentoz fosfat yolunun aktif olarak çalışması gerekmektedir. Eritrositlerde bu yolak fonksiyon göremezse hücre lizisi ve birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan oksidatif strese neden olur. GR sitozol ve mitokondride lokalizedir (Ciftci, Turkoglu ve Bas, 2021; Karadag, 2021). GSH Dönüşümleri şekil 12’de gösterilmiştir.



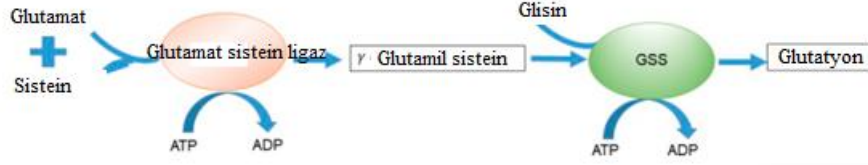
Şekil 12. GSH Dönüşümleri

*Glutasyon S transferaz (GST)*, çevresel kanserojenler ve birçok ilaç dahil olmak üzere çok sayıda substratın detoksifikasyon sürecinde yer alır. İnsan dokularında GST'nin çeşitli izozimlerinin varlığı kanıtlanmıştır. GST'ler, karsinojenler, terapötik ilaçlar ve oksidatif stres ürünleri dahil olmak üzere geniş aralıktaki bileşiklerin transformasyonuna glutasyon kullanarak katkıda bulunan bir enzim ailesidir. GST süper ailesi;  $\alpha$ (Alpha/A),  $\mu$ (Mu/M),  $\pi$ (Pi/P),  $\sigma$ (Sigma/S),  $\zeta$ (Zeta/Z),  $\omega$ (Omega/O),  $\kappa$ (kappa/K) ve  $\theta$ (teta/T)'dir. A, P ve M sınıfları en yüksek glutasyon bağlama afinitesine sahiptir. GST, hidrofobik ve elektrofilik bileşiklerin detoksifikasyonunu indirgenmiş glutasyon ile katalize eder. Aromatik hidrokarbonların, mutajenlerin ve MDA gibi bileşiklerin detoksifikasyonu sağlar (Attia, Eissa, Samy ve Khattab, 2021).

### **2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

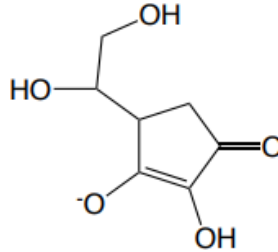
*Glutasyon (GSH)*, hücrelerde serbest radikal temizleyici ve detoksifiye edici bir ajan olarak görev yapan bir antioksidandır. Çoğu hücrel redoks homeostazını koruyan birçok fonksiyona sahiptir. Çok sayıda süreçte, hücrel proliferasyonda, hücre bölünmesinde ve farklılaşmada faydalıdır ve oksidatif stres sırasında saptanan en yaygın olarak yükselen metabolittir. Oksidatif stres altında, GSH, ROT ile reaksiyonu üzerine GSH'ye bağlı peroksidazlar tarafından GSSG'ye dönüştürülür. Uygun protein katlanmasını ve aktivitesini kolaylaştırmak için sitozol, çekirdek, mitokondriyal matris ve peroksisom gibi organellerde yüksek düzeyde GSH bulunur. Buna karşılık, endoplazmik retikulumda (ER) yüksek oranda oksitlenmiş bir ortam ve artan GSSG seviyeleri korunur. Bu, özellikle yeni oluşan salgı ve zar proteinlerine disülfid bağlarının eklenmesi için peptitlerin fonksiyonel yapısını destekler. Ek olarak, çekirdekteki yüksek bir GSH/GSSG oranı, uygun nükleik asit biyosentezi ve DNA onarımı için ribonükleotitlerden deoksiribonükleotitlerin sentezini ve proteinlerde sülfhidril gruplarının korunmasını sağlar. Her organeldeki bu oran aynı zamanda metabolik yolları ve hücre büyümesinin evreleri boyunca karşılaştıkları oksidatif yükleri de yansıtır. GSH; ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda, sistein havuzlarının sürdürülmesinde, çeşitli proteinlerin demir-kükürt kümelerinin olgunlaşmasında ve redoks sinyalleşmesi ile ilgili transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde rol oynar. GSH sitozolde sentezlenir ve ayrıca farklı organellere dağıtılır. Bununla birlikte, GSH metabolizması çeşitli malignitelerde hem yararlı hem de patojenik roller oynar. Karsinojenlerin uzaklaştırılması ve detoksifikasyonu için çok önemlidir ve bu yoldaki değişikliklerin hücre hayatta kalması üzerinde derin bir etkisi olabilir. Aşırı GSH, yüksek seviyelerin artan metastaz ile ilişkili olduğu tümör ilerlemesini

destekler (Bansal ve Celeste, 2018; Traverso ve diğeri, 2013). GSH'nin biyosentezi şekil 13'te gösterilmiştir.



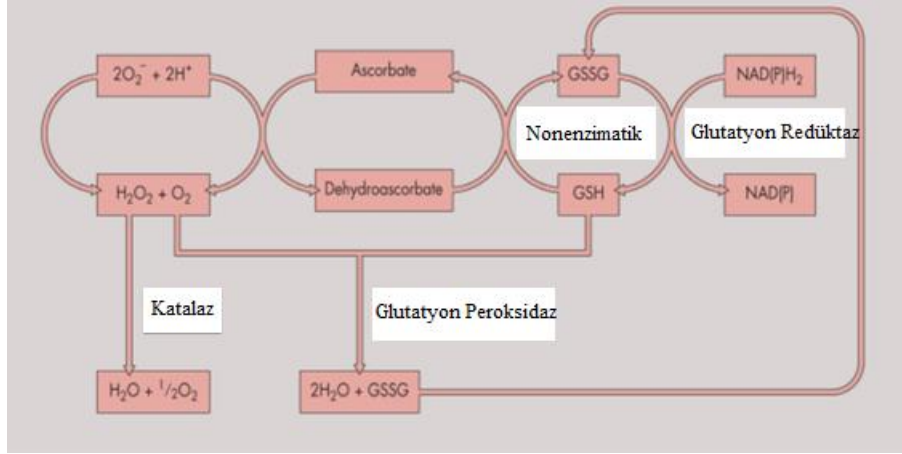
Şekil 13. GSH'nin biyosentezi(Bansal ve Celeste, 2018)

*Vitamin C (askorbik asit)*, fizyolojik süreçte önemli bir rol oynayan temel mikro besindir. Vücutta üretilmez, diyet alımına bağımlıdır. C vitamininin biyolojik etkinliği, redoks (yükseltme-indirgeme) yeteneklerine bağlıdır. Birçok enzimatik reaksiyonda bir kofaktör olarak işlev görür. Fizyolojik konsantrasyonlarda, aynı zamanda bir antioksidan olarak da yer alır (van Gorkom ve diğeri, 2019). C vitamini (askorbik asit – askorbat) şekil 14'te gösterilmiştir.



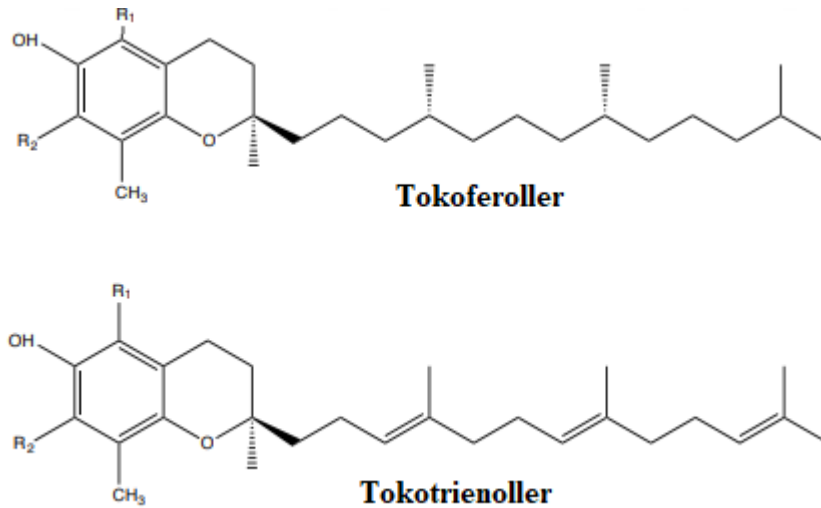
Şekil 14. C vitamini (askorbik asit – askorbat) (van Gorkom ve diğeri, 2019).

ROT detoksifikasyonu için anahtar substrattır. Askorbik asidin antioksidan işlevi, askorbil radikali olma sürecinde hidrojen atomları sağlama ve böylece serbest radikallerin eşleşmemiş elektronlarını eşleştirmeyi sağlama yeteneğine bağlıdır. Böylece singlet oksijeni, hidroksili, süperoksiti ve peroksil radikali ortadan kaldırır (Navrátilová ve diğeri, 2021). Askorbik Asit ve Glutatyon Sistemlerinin Birleştirilmesi şekil 15'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Askorbik Asit ve Glutasyon Sistemlerinin Birleştirilmesi (Boulton, 2019)

*E Vitamini*, tüm tokoferol ve tokotrienol türevleri için genel bir tanımdır. Tokoferoller fitil zincirine sahipken tokotrienoller benzer bir zincire sahiptir. Bununla birlikte, hem tokoferollerin hem de tokotrienollerin  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - ve  $\delta$ - olmak üzere dört izomeri vardır. Hepsi antioksidan aktiviteye sahip olsa da,  $\alpha$ -tokoferol hem kimyasal hem de biyolojik olarak en aktif olanıdır. Canlı organizmalarda bulunan E vitamini en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olan  $\alpha$ -tokoferoldür. ROT aracılı zincir mekanizması ile oluşan oksidasyon E vitamini gibi zincir kırıcı antioksidanlar tarafından baskılanır. Biyolojik molekülleri (lipidler, proteinler ve DNA) ve dokuları oksidatif hasardan korur (Yoshida ve diğerleri, 2003). E Vitamininin Yapısı şekil 16'da gösterilmiştir.



Şekil 16. E Vitamininin Yapısı

Karoten,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ - olmak üzere üç izomere sahiptir ve bunların arasında  $\beta$ -karoten en kararlı ve etkilidir.  $\beta$ -Karoten A vitamininin bir öncüsüdür. Suda çözünmez, etanol ve eterde az çözünür, kloroform benzen ve yağda çözünür. Bir  $\beta$ -karoten molekülü 2 molekül A vitamini üretebilir.  $\beta$ -Karoten antikanser, hastalık önleyici ve bağışıklık geliştirme özelliklerine sahip bir antioksidandır, insan bağışıklığını iyileştirme, tümörleri, trombozu, ateroskleroza ve yaşlanmayı önleme işlevlerine sahiptir. Yemelik yağda farklı konsantrasyonlarda çözünen bir pigment olan  $\beta$ -Karoten, kırmızıdan sarıya kadar tüm renk gruplarını sağlayabilir, bu nedenle gıda endüstrisi tarafından çok değerli bir gıda renklendiricisi olarak kullanılabilir. Karoten, doğal taşıma sistemi yoluyla hücrelerin dışında etkili bir şekilde salgılanamayan büyük hidrofobik moleküllerdir ve bu ürünlerin hücrelerin içinde birikmesine neden olur (Wang ve diğerleri, 2021).

*Koenzim Q (CoQ)*, hayvan hücrelerinde de novo üretilen yağda çözünen bir antioksidandır. Molekül bir kinon halkası içerdiğinden CoQ'ya ubikinon da denir. İnsanlarda 10 alt birimi vardır. Mitokondriyal Koenzim Q10 (CoQ10), iç mitokondriyal membranda bulunan önemli bir kofaktördür ve hücresel antioksidan savunma mekanizmasında temel bir bileşen oluşturmanın yanı sıra ATP sentezi için çok önemlidir. Mitokondriyal olmayan CoQ10, lipoperoksidasyonu önleyerek ve NOS aktivitesini düzenleyerek hücresel membran ve lipoproteinlerde önemli işlevlere sahiptir. CoQ10, genetik veya edinilmiş biosentezinin azalmasının insan vücudunun önemli vasküler ve beyin fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Oksidatif stres ve iltihaplı bozukluklara karşı doğal koruma sağlar. CoQ10'in indirgenmiş formu olan ubiquinolde mitokondriyal elektron taşıma zincirinde önemli bir bileşen olmasının yanı sıra, hücresel membranlar ve lipoproteinler gibi lipid yapılarında antioksidan olarak önemli bir rol oynar ve bunları zararlı oksidatif işlemlerden korur. CoQ10 hem mitokondride hemde ektramitokondriyal yapılarda tamamen oksitlenmiş (ubiquinone), kısmen indirgenmiş (ubisemiquinone) ve tamamen indirgenmiş (ubiquinol) olmak üzere üç farklı oksidasyon durumunda bulunabilir (Aaseth ve diğerleri, 2021).

*Selenyum (Se)*, İsveçli kimyager Jöns Jacob Berzelius tarafından 1817 yılında keşfedilen kimyasal elementtir. Kas fonksiyonu, erkek üreme biyolojisi, kardiyovasküler, endokrin, sinir ve özellikle bağışıklık sistemleri dahil olmak üzere insan sağlığı için büyük önemi olan temel bir eser element Se; tahıllar, kabuklu yemişler, sebzeler, balık, et, süt ve kümes hayvanları ürünleri gibi gıdalardan elde edilir. Se, selenoproteinler aracılığıyla bir antioksidan görevi görür, ROT'u temizler, hücre hayatta kalmasını ve büyümesini destekler. Beslenme üstü daha yüksek farmakolojik dozlarda Se, ROT üreten ve hücre ölümünü indükleyen bir pro-oksidan görevi görür (Razaghi ve diğerleri, 2021).

Çinko, çinko bağımlı metalloenzimlerin (alkalin fosfataz, süperoksit dismutaz ve alkol dehidrojena) ve insülinin ayrılmaz bir bileşeni veya aktif merkezi iyonudur. Çinko, süperoksit anyon ve hidrojen peroksit üretimini engelleyen fizyolojik çinko konsantrasyonu ile doğrulanan serbest radikallerin neden olduğu dokularda oksidatif hasarı önler. Çinko, Cu/Zn süperoksit dismutazın (Cu/Zn SOD) bir kofaktörü olarak antioksidan enzimlerin aktivitesini doğrudan etkiler veya antioksidan etkileri teşvik eder (Shi ve diğerleri, 2021).

#### **2.4. Transaminazlar**

Karaciğer değişik fonksiyonel ve anatomik yapılardan oluşmuş vücudumuzdaki en büyük ve en önemli metabolik organ olan karaciğer metabolik homeostazın merkezidir. Besinlerin alımını, işlenmesini ve dağıtımını ve bunları takip eden enerji ürünlerini koordine ederek enerji metabolizması için düzenleyici bölge olarak hizmet eder. Karaciğer ayrıca çok çeşitli vücut fonksiyonlarına katılan çok sayıda protein, enzim ve vitamin sentezler. Son olarak, karaciğer, insan vücudunun ana filtresi olarak hizmet eden birçok eksojen ve endojen maddeyi detoksifiye eder ve ortadan kaldırır. Karaciğerin ana işlevlerinden biri safra üretimi ve salgılanmasıdır. Safranin fizyolojik rolü iki yönlüdür. Birincisi safraya salgılanan maddeleri atmak; ikincisi, yağların sindirimine yardımcı olmak için enterik safra tuzları sağlamaktır. Safradaki başlıca organik çözünenler, safra asitleri, safra pigmentleri, kolesterol ve fosfolipidlerdir. Karaciğer, glikozun periferik dokulara ve özellikle beyin ve eritrositler gibi glikoza bağımlı dokulara depolanması ve dağıtımının ana düzenleyicisi olduğu için karbonhidrat metabolizmasının merkezidir. Yağ asitleri, karaciğerin glikojen depolama yeteneği aşıldığında, glikoz fazlalığı durumları sırasında karaciğerde sentezlenir. Adipositlerin yağ asitlerini sentezleme yeteneği sınırlıdır. Bu nedenle, büyük ölçüde yağ dokusunda depolanmalarına rağmen, sentezlenen yağ asitlerinin baskın kaynağı karaciğerdir. Karaciğer ayrıca proteinlerin metabolizması için merkezi bir bölgedir ve protein sentezinde, proteinlerin enerji veya depolama biçimlerine katabolizmasında ve fazla amino asitlerin ve nitrojen atıklarının yönetiminde yer alır. Bağırsakla birlikte karaciğer, yağda çözünen A, D, E ve K vitaminlerinin metabolizmasından sorumludur. Karaciğer, neredeyse tüm tanımlanmış pıhtılaşma faktörlerinin yanı sıra birçok fibrinolitik sistem bileşeninin ve pıhtılaşma ve fibrinolizin birkaç plazma düzenleyici proteininin sentezlenmesinden sorumludur. İnsan vücudu, yaşam boyu aşırı miktarda yabancı kimyasallara maruz kalmaktadır. Bu, potansiyel olarak zararlı kimyasalları detoksifiye etme ve ortadan kaldırma yeteneği mevcuttur. Karaciğer, hacmini vücudun ihtiyaçlarına göre ayarlama konusunda eşsiz bir kaliteye sahiptir. Bu durum klinik olarak parsiyel hepatektomiden sonra veya toksik karaciğer hasarından sonra rejenerasyon da gözlenir (Dudeja ve diğerleri, 2021).

Transaminazlar ALT ve AST, hepatoselüler hasarın en yaygın serum belirteçleridir (Åberg ve diğerleri, 2021) ve daha sonra bu hücre içi enzimler dolaşıma sızar. AST, kalp, kas ve böbrek gibi diğer organlarda bulunur, ancak ALT karaciğere özgüdür. Karaciğer fonksiyon bozukluğunu yansıtan testler; ALT, AST, LDH, gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), albumin, bilirubin, protombin zamanı (PT)'dir. Bu testler içinde en önemli ve en sık kullanılan testler ALT ve AST ölçümüdür. Bu iki enzim hepatoselüler hasarda en fazla artar (Dudeja ve diğerleri, 2021).

Aminotransferazlar birçok organ ve dokuda yaygın olarak bulunan hücre içi enzimlerdir. Aminotransferazlar, diğer adıyla transaminazlar, karbonhidrat ve nitrojen metabolizmasında amino ve ketoasitlerin dönüşümlerinde rol alırlar. Amino gruplarının bir karbon iskeletinden diğerine aktarımını aminotransferazlar kataliz ederler. Aminotransferazlar özgün amino vericisine göre adlandırılırlar. Kofaktör olarak pridoksal fosfata gereksinim duyarlar (Dudeja ve diğerleri, 2021). Sağlıklı bireylerde aminotransferaz düzeyleri sıklıkla 30-40 U/L'nin altındadır (Ersoy, 2012).

#### **2.4.1. Alanin Aminotransferaz (ALT)**

Karaciğer spesifik olan ALT sitozolik bir enzimdir (Ersoy, 2012). ALT, Krebs döngüsünün (Trikarboksilik asit döngüsü, Sitrik asit döngüsü) glukoneogenez yoluna girebilen piruvat oluşturmak için alaninin deaminasyonunda yer alan tersine çevrilebilir bir reaksiyonu katalize eden bir enzimdir. Karaciğer, serum ALT aktivitesinin ana kaynağı olarak kabul edilir (Smith ve diğerleri, 2013).

#### **2.4.2. Aspartat Aminotransferaz (AST)**

Karaciğerin yanı sıra çizgili kaslarda, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde bulunan AST Sitozolik ve mitokondriyal izoenzimdir. Protein sentezinde kullanılır (Ersoy, 2012). AST, Krebs döngüsüne (Trikarboksilik asit döngüsü, Sitrik asit döngüsü) girebilen aspartatın oksaloasetata deaminasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eden sitoplazmik ve mitokondriyal bir enzimdir. AST hemen hemen tüm dokularda bulunur ve bu nedenle serum AST aktivitesi spesifik değildir (Smith ve diğerleri, 2013).

### **2.5. Thiol Seviyeleri**

Aktif bölgelerinde sülfhidril kalıntıları (-SH) içeren organik kükürt türevi olan ve disülfid (-S-S-) bağı oluşumu ile oksitlenebilen Tiyoller, disülfidler oluşturmak için oksijen içeren serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmektedirler. Bu, oksidatif strese karşı bir savunma



mekanizmasıdır (Erel ve Neselioglu, 2014). Oksidatif stresin önlenmesinde kritik öneme sahip olan Tiyol gruplarının kaybı durumunda proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştiren mekanizmalar ortaya çıkmaya başlamaktadır. Oksitleyiciler, tiyollerin oksidasyon reaksiyonuna girmesine ve disülfid bağları oluşturmaya neden olmaktadır. Oksidatif stres durumunda, sistein kalıntıları oksitlenir ve düşük moleküler kütleli tiyoller ile protein tiyol grupları arasında tersinir karışık disülfidler oluşmaktadır (Arıcan ve diğerleri, 2020).

## **2.6. Total Antioksidan Kapasite (TAK)**

Antioksidan savunma parametresidir (Shrivastava ve diğerleri, 2021). Antioksidan moleküller bu zararlı reaksiyonları engeller yada zararlı etkilerini azaltmaktadır. Farklı antioksidanların serum konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir, ancak ölçümler zaman alıcı, yoğun emek, maliyetli ve karmaşık teknikler gerektirmektedir. Farklı antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığı ve antioksidan etkileri arttığı (additive) için bir numunenin toplam antioksidan kapasitesi ölçülmektedir. TAK'a aynı zamanda, toplam antioksidan seviye (TAS), toplam antioksidan aktivite (TAA), toplam antioksidan tepkisi, toplam antioksidan güç de denilmektedir (Erel, 2004a).

## **2.7. Total Oksidan Kapasite (TOK)**

Farklı oksidan moleküllerinin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmadığı ve oksidan etkilerinin aditif (artan) olduğu için bir numunenin toplam oksidan durumu (TOK) ölçülmektedir. TOK'a aynı zamanda toplam peroksit, serum oksidasyon aktivitesi, reaktif oksijen metabolitleri de denilmektedir. TOK'u ölçmek için birkaç farklı kolorimetrik yöntem geliştirilmiş olmasına rağmen, bunların hiçbiri ideal değildir ve büyük analitik sorunları ve teknik kısıtlamaları vardır. Erel'in geliştirdiği TOK ölçüm modeli hassas, hızlı, kolay istikrarlı, güvenilir, ucuz ve tam otomatiktir. Yüksek doğrusalığa sahip ve sonuçlar son derece tekrarlanabilir gelişmiş yöntemdir. Reaktiflerin hazırlanması kolay ve kullanım süreleri uzundur. Bu yöntem örneklerin TOK değerlerini ölçmek için kullanılabilir (Erel, 2005).

## **2.8. Paraoksanaz (PON)**

Paraoksanazlar (PON'lar), iltihaplanma dahil çoklu biyokimyasal yollarda çeşitli rollere sahip üç üyeli (Paraoksanaz 1, 2, 3) bir aile oluşturmaktadır. Paraoksanaz 1 (PON-1), ailenin en çok çalışılan enzimidir (Erenler ve diğerleri, 2016). Esas olarak karaciğerde sentezlenir ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ile ilişkili olan serumda görülür (Erenler ve diğerleri, 2016; Esatbeyoglu ve diğerleri, 2014). HDL, kardiyovasküler hastalık için iyi

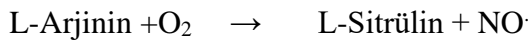
tanımlanmış bir koruyucu faktördür. Artmış bir HDL seviyesinin, koroner arter hastalığı riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. HDL'nin ateroskleroza karşı bu koruyucu etkisi, en azından kısmen HDL ile ilişkili enzimlere (PON-1 gibi) bağlanmıştır. PON-1, hem düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) hem de HDL partiküllerinin oksidasyonunu geciktirmede / engellemede önemli bir rol oynar. PON-1, LDL'de lipid peroksitlerin birikmesini önleme, lipid peroksitlerin hidrolizi ile yıkımı uyarma ve lipoprotein oksidasyonuna karşı koruma gibi özellikleri sayesinde ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir role sahiptir (Erenler ve diğerleri, 2016).

## 2.9. Nitrik Oksit (NO $\cdot$ )

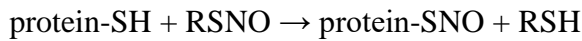
NO $\cdot$  , nörotransmisyon, immün regülasyon, kan basıncı regülasyonu, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi de dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir oksidatif biyolojik sinyal molekülü olarak işlev görmektedir. NO $\cdot$  aşırı üretimi sinirsel hasara neden olur. Hasar nörolojik bozukluklara neden olmaktadır (Förstermann ve diğerleri, 1998).

NO $\cdot$ , vücutta üç nitrik oksit sentaz (NOS) ailesi tarafından üretilen bir gazdır. Nitrik oksit sentazın üç farklı tipi vardır: Nöral NOS, makrofajlar ve enflamatuvar hücrelerde bulunan NOS ile endotel hücrelerinde bulunan endotelial NOS (Yu, Ichinose, Bloch ve Zapol, 2019). NO $\cdot$ , damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile L-arjinin' den sentez edilir (Cochrane, 1991; Yu ve diğerleri, 2019).

NOS



NO $\cdot$ , aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona (protein-SNO) uğratar ve protein, reseptör fonksiyonlarını da değiştirir (Cochrane, 1991).

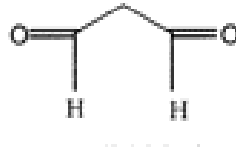


NO $\cdot$ , oluşan reaktif oksijen türleri ile tepkimeye girerek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOOH) oluşturmaktadır. Bunun da ileri dekompozisyonu ile OH $\cdot$  radikali oluşumuna da neden olmaktadır (Cochrane, 1991).

Radikal olmayanlar moleküllerle zayıf reaktivite gösteren  $\text{NO}\cdot$ ,  $\text{O}_2^-$  ve başka radikallerle hızlıca tepkimeye girer. Fazla miktardaki  $\text{NO}\cdot$  sitotoksiktir. Dolaylı olarak  $\text{ONOO}^-$  oluşmasına neden olmaktadır (Halliwell, 1996).

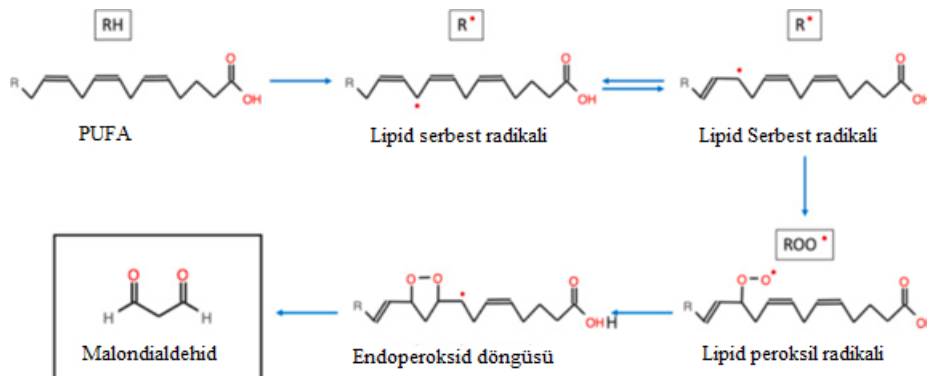
## 2.10. Malondialdehit (MDA)

Lipid peroksidasyon sürecinde oluşan lipit peroksidinin (LOOH) devamlı parçalanması ile daha şiddetli radikal özelliği malondialdehit (MDA)'ya dönüşürler. Dokuda MDA seviyesinin artması o dokuda serbest oksijen radikallerinin arttığını göstermektedir. MDA'nın ölçümü, doku hasarının boyutunu belirlemeye yarayan önemli biyobelirteçtir (Nazifi ve diğerleri, 2011). Oksidatif stres parametresidir (Shrivastava ve diğerleri, 2021). Malondialdehit (MDA) şekil 17'de gösterilmiştir.



Şekil 17. Malondialdehit (MDA) (McCall ve Frei, 1999)

MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA: Polyunsaturated Fatty Acids) kaynaklanır. PUFA karbon-karbon çift bağı bir serbest radikal tarafından saldırıya uğradığında  $\text{H}_2\text{O}$  salınımı ile doymamış lipid radikalının oluşumu ile sonuçlanır. Daha fazla  $\text{O}_2$  yakalama, peroksil radikallerinin ve lipid hidroperoksitlerin oluşumuna yol açacaktır. Bir yandan peroksil radikali, peroksil grubuna homoalik olan cis-çift bağı sayesinde siklizasyon (döngü) geliştirebilir. Döngüden sonra oluşan ara serbest radikaller, yapısal olarak prostaglandinlerle ilgili olan endoperoksitlerini oluşturmak için tekrar siklize olabilir. MDA üretmek için bölünme geçirebilir (Mas-Bargues ve diğerleri, 2021). Lipid peroksidasyonu yoluyla MDA oluşumu şekil 18'de gösterilmiştir.



**Şekil 18.** Lipid peroksidasyonu yoluyla MDA oluşumu (Mas-Bargues ve diğerleri, 2021).

### **2.11. Alkalen Fosfataz (ALP)**

Alkalen fosfataz (ALP) karaciğer, safra kanalları, kemik, bağırsak, plasenta, böbrek ve lökositlerde eksprese edilir. İzoenzim belirlemeleri bazen yüksek ALP seviyesinin kaynağını ayırt etmek için yardımcı olabilir. Hepatobiliyer hastalıklarda ALP seviyelerindeki yükselmeler genellikle kolestaz veya biliyer obstrüksiyona sekonderdir. Bu tür yükselmeler, bu enzimin artan üretiminden kaynaklanır. ALP düzeyi, karaciğerin malign hastalığında da yükselebilir (Dudeja ve diğerleri, 2021).

### **2.12. Total Bilirubin**

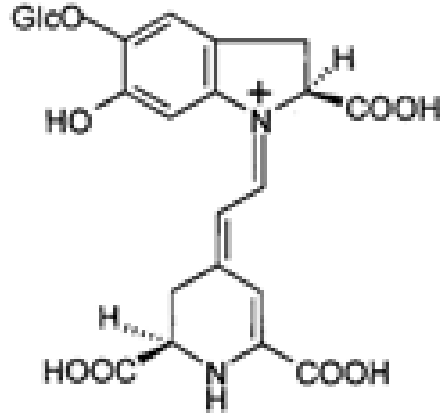
Plazmada toplam bilirubinün üç bileşeni vardır. Bunlar; albümine kovalent olmayan bir şekilde bağlanan konjuge olmayan bilirubin, glukuronide kovalent bağlanan konjuge bilirubin ve albümine kovalent olarak bağlı olan konjuge bilirubin'dir (bilirubin-delta). Bilirubin sürekli olarak karaciğer, dalak veya kemik iliği makrofajları tarafından yaşlanmış eritrositlerden heme'nin parçalanmasından üretilir. Küçük miktarlarda bilirubin, etkisiz eritropoez ve diğer hem içeren proteinlerin (katalaz, peroksidaz ve sitokromlar) bozunmasıyla ilişkili hem degradasyonundan oluşmaktadır. Bilirubin lipitle çözünür, ancak suda hemen hemen çözünmez ve bu nedenle konjuge olmayan formda, albümine tersinir kovalent olmayan bağlanma yoluyla kanda taşınır. Kanda bulunan bilirubin neredeyse tamamı konjuge değildir. Karaciğer, başlangıçta glutatyon S-transferazlarla birleştiği yerde hızla konjuge olmayan bilirubini alır. Bilirubin daha sonra, bilirubin monoglukuronid ve diglukuronidi oluşturmak için mikrozomal glukuronil transferaz katalizli glukuronik aside konjugasyon yoluyla hepatositler içinde çözünür hale getirilir. Glukuronid konjugatları, çoklu ilaç direnciyle ilişkili proteinin aracılık ettiği bir süreçte aktif olarak safra kanalcıklarına taşınır (Smith ve diğerleri, 2013).

Bilirubin, HEME yıkımının bir sonucudur. Hemoproteinlerden (HEME içeren enzimler) ve radyoaktif HEME ile etkileşimden sonra 3 gün içinde oluşan HEME yıkımının erken aşaması bilirubinün %20'sini oluşturur. Yaşlanmış kırmızı kan hücreleri de bilirubinün %80'ini oluşturur. HEME, başlangıçta hem oksijenaz tarafından yeşil bir biliverdine, daha sonra biliverdin redüktaz tarafından turuncu bilirubine parçalanır. Dolaşımdaki bilirubin, birçok organı bu bileşiğin potansiyel toksik etkilerinden koruyan albümine bağlıdır. Serbest bilirubin, glukuronik aside konjuge olduğu hepatosit içine alınır. Konjuge bilirubin daha sonra büyük bir konsantrasyon gradyanına karşı enerjiye bağlı bir şekilde kanaliküler safraya salgılanır. Bilirubin safra ile gastrointestinal sisteme salgılanır. Gastrointestinal sistemde bilirubin,

bağırsak bakterileri tarafından ürobilinojenler olarak bilinen bir grup bileşiğe dekonjuge edilir. Bu ürobilinojenler ayrıca oksitlenir ve enterohepatik dolaşıma geri emilir ve safraya salgılanır. Yeniden emilen ürobilinojenlerin küçük bir yüzdesi idrarla atılır. Bu oksitlenmiş ürobilinojenler, idrarın sarı rengine ve dışkının kahverengi rengine katkıda bulunan renkli bileşiklerden sorumludur. Serbest bilirubin, oksidatif fosforilasyonu ayırabilir, ATPazları inhibe edebilir, glukoz metabolizmasını azaltabilir ve geniş bir protein kinaz aktivitesi spektrumunu inhibe edebilir. Siroz ve portal hipertansiyonda görülenler gibi portosistemik şantlar, bilirubinin ilk geçiş hepatik klirensini azaltır ve serumda konjuge olmayan hiperbilirubinemde hafif bir artışa neden olur (Dudeja ve diğerleri, 2021).

### 2.13. Betanin

Gıda kalitesi ilk önce renge göre değerlendirilir. Gıdanın ilk fark edilen özelliği rengidir ve bu da hem lezzet hem de kalite beklentimizi önceden belirler (Henry, 1996). Bitkisel kaynaklardan elde edilen bazı doğal pigmentler paketlenme sisteminde indikatör olarak kullanılmaktadır. Çoğunlukla çiçeklerden ve meyvelerden elde edilen antosiyonin pigmentleri bazı durumlardan etkilenerek renk değiştirirler. Bu durumlar; sıcaklık, pH, UV radyasyon, oksijen varlığı gibi çevresel ve yapısal faktörlerdir (Gonnet, 1998). Antioksidan ve radikal süpürücü aktiviteye sahip bileşikler olan betaninler de pH, sıcaklık, ışık, oksijen, enzim gibi faktörlerden etkilenerek renk değiştirirler (Pedreño ve Escribano, 2001). Doğal pigmentlerde meydana gelen renk değişiklikleri gıdanın kalitesini izlemede yardımcı olmaktadır. Bu bağlamda doğal pigmentler paketlenme sistemlerinde gıda bozulmasının indikatörü olarak kullanılabilirler (Golasz, Silva ve Botelho Da Silva, 2013). Renk, gıda ürünlerinin estetik olarak cazibesini artırmada önemli bir rol oynamakta olup, doğal gıda rengi elde edebilmek için renklendiriciler kullanılmaktadır. Yapay gıda renklendiricilerin olası veya kanıtlanmış zararlı etkileri hakkındaki kamuoyu endişesi nedeniyle doğal renklendirici kaynakları arayışını teşvik etmiştir. Bu bağlamda bitkiler, mantarlar, bakteriler ve algler gibi biyolojik kaynaklardan elde edilen doğal pigmentler büyük ilgi görmektedir (Lima ve diğerleri, 2020). Kırmızı pancar (*Beta vulgaris*), yıllardır tüm ılıman iklimlerde yetişmektedir. Pancar bir sebze olarak kullanılmakta olup, suyu ve ekstraktı ilaç, gıda boyası ve kozmetik katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Kujala ve diğerleri, 2001). Betanin antioksidan etkiye sahip, iyi bir serbest radikal süpürücüdür (Ramirez-Velasquez ve diğerleri, 2022). Betaninin kimyasal yapısı şekil 19'da gösterilmiştir.



**Şekil 19.** Betaninin Kimyasal Yapısı (Pedreño ve Escribano, 2001).

Nitrat, vitamin ve mineral kaynağı olan kırmızı pancar bitkisinde (*Beta vulgaris*) bulunan betanin ( $C_{24}H_{26}N_2O_{13}$ ) antioksidan potansiyeli nedeniyle de kullanılmaktadır. ROT ortadan kaldırma etkisi bulunmaktadır. Betanin ( $C_{24}H_{26}N_2O_{13}$ ) içeren kırmızı pancar (*Beta vulgaris*) antioksidan defansı güçlendirerek hücreleri oksidatif stresten korur ve hücre balansı sağlar (Raish ve diğerleri, 2019).

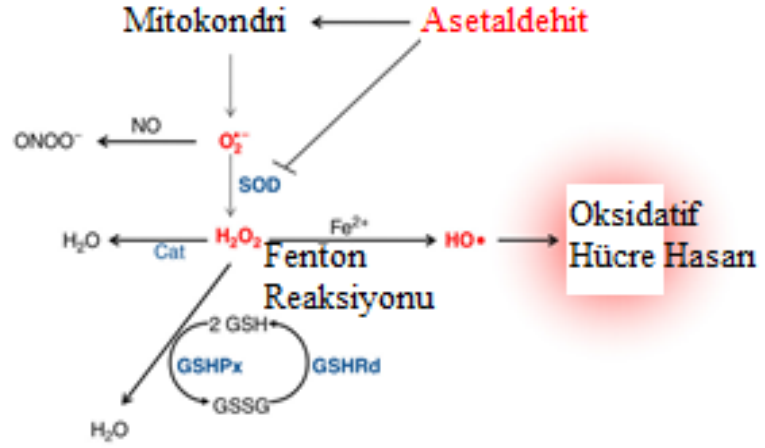
#### 2.14. Karaciğerin Patolojik Değerlendirmesi

Karaciğer, ksenobiyotiklerin ve endojen moleküllerin metabolize edilmesinde rol oynamaktadır. Bu bağlamda vücudun metabolik homeostazının sürdürülmesinde yer alan temel organdır. Bu nedenle karaciğer homeostazının ve karaciğer hastalıklarının yaşanması olağandır. Birçok etiyolojik faktörlere bağlanabilen karaciğer hasarına bağlı olarak ortaya çıkan siroz, ilerleyici fibrozisin son aşaması olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres sirozla yakından ilişkilidir. Oksidatif stres siroza zemin hazırlayan fibrozisin gelişiminde rol oynamaktadır (Ayhancı ve diğerleri, 2018).

Asetaldehit, esas olarak hepatositlerde olmak üzere etanol biyotransformasyonun bir sonucu olarak üretilmektedir. Prosese üç enzimatik sistem aracılık etmektedir.

- Sitolde alkol dehidrojenaz (ADH),
- hidrojen peroksidin peroksizomlar içinde katalaz tarafından katalize edilen suya indirgenmesi,
- Sitokrom P450'nin (CYP 450) aracılık ettiği endoplazmik retikulumda (ER) mikrozomal etanol oksitleyici sistemdir.

Sonuç asetaldehite ek olarak büyük miktarlarda yüksek derecede toksik ROT üretilmesidir (Simoni-Nieves ve diğerleri, 2018). Asetaldehit aracılı redoks bozukluğu şekil 20’de gösterilmiştir.



**Şekil 20.** Asetaldehit aracılı redoks bozukluğu (Simoni-Nieves ve diğerleri, 2018).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

MSG'nin kronik toksisitesine maruz kalan yaşlı sıçanlarda kırmızı pancar bitkisinde (*Beta vulgaris*) bulunan betaninin olası koruyucu etkilerini araştırmak amacıyla yapılmış deneysel bir çalışmadır.

Yaşlı sıçanların ölme riskine karşın her grupta 12 sıçan olması planlanmıştır. Sıçanlar numaralandırılarak kura ile rastgele gruplara ayrılmıştır. 1 ile 12 sayıları arasındaki sıçanlar kontrol grubu, 13 ile 24 sayıları arasındaki sıçanlar MSG grubu, 25 ile 36 sayıları arasındaki sıçanlar betanin grubu ve 37 ile 48 sayıları arasındaki sıçanlar MSG+betanin grubu olarak rastgele ayrılmıştır. Hayvanların 7 günlük adaptasyon sürecinden sonra 16.03.2021 tarihinde deney protokolüne başlanmıştır. Uygulama 28 gün sürmüştür. Uygulama bitiminde ratlar derin anestezi altında sakrifiye edilmiştir.

Ölen ratlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma sonunda MSG+betanin grubundan iki yaşlı sıçan diğer gruplardan da birer yaşlı sıçan öldüğünden 5 sıçan çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışma 43 sıçan ile yapılmıştır.

Bağımsız değişkenler TAK, TOK, OSİ, PON, NO MDA, ALT, AST, ALP, Total Bilirübin, bağımlı değişkenler ise kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+ betanin grubudur.

3R (Replacement, Reduction and Refinement) araştırmalarda hayvanların etik kullanımı için yol gösterici ilkeler haline gelmiştir. Ratlarda gereken istatistiki açıdan en uygun sonucu alabilecek hayvan sayısı kullanılacaktır (Reduction). Hayvanlara yapılacak olan uygulamalarda stres koşulları yaratmadan, uygun şekilde enjeksiyon ve oral gavaj uygulamaları yapılacak, deney sonunda organların alımı genel anestezi altında ötenazi sonrasında yapılacaktır (Refinement). Çalışmada ratlar temel materyal olup canlı olmayan materyal kullanılamaz (Replacement) (Strech ve Dirnagl, 2019).

Bu çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayına istinaden Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen ratlar üzerinde uygulandı. Çalışmada 15 aylık, yaklaşık 250-350 gr ağırlığında, 48 adet yaşlı wistar albino ırkı erkek ratlar kullanıldı. Yaşlı ratların ölme riski bulunduğundan her grupta 12 rat olması planlandı. Ratlar random olarak, eşit sayıda dört gruba ayrıldı. MSG Sigma



Company Germany'den temin edildi. Betanin Sigma Aldrich'ten (PCode:1003075336) temin edildi. Standart sıçan kafeslerinde optimal şartlarda su ve standart pellet yem istedikleri kadar verildi. Oda sıcaklığı 24-26°C arasında tutulup, 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ışıklar ayarlanmıştır. Çalışma 28 gün sürdü.

Grup 1: Herhangi bir işlem yapılmamıştır. Ratlar rutin beslenme protokolüne tabi tutuldu (Kontrol grubu)

Grup 2: Gavaj ile kronik toksikasyona sebep olabilecek MSG uygulanan grup [120 mg/kg/gün MSG]

Grup 3: Betanin grubu (20 mg/kg/gün )

Grup 4: Gavaj ile kronik toksikasyona sebep olabilecek MSG (120 mg/kg/gün) ve gavaj yöntemi ile Betanin (20 mg/kg/gün) uygulanan grup

Çalışmanın yapılması için Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı (Aydın ADÜ-HADYEK), Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ve deney uylaması öncesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası alınmış olup, kararlar ve setifika sırasıyla Ek-2, Ek-1, Ek-3'te sunulmuştur.

### 3.2. Yöntem

Çalışma bitiminde ratlara anestezi (ketamin+ksilazin) altında servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi uygulandı. Analizler için kan örnekleri kalpten enjektörle (2 cc) alındı, pıhtılaşmalarını takiben 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlar elde edildi ve porsiyonlanarak -80 °C derecede saklandı. Karaciğer dokuları alınarak her bir ratın karaciğerinin bir kısmı patolojik analizler için %10'luk formole alındı. Thiol seviyeleri, total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan kapasite (TOK), oksidatif stres indeksi (OSİ), paraoksanaz (PON), nitrik oksit , malondialdehit (MDA), ALT, AST, alkale fosfataz (ALP), Total Bilirübin ölçümleri ratlardan alınan kan örneklerinden (serum), ve patolojik değerlendirmeler ise karaciğer dokularında gerçekleştirildi.

#### 3.2.1. Thiol Ölçümü

Thiol seviyelerinin belirlenmesi, serbest thiol gruplarının DTNB (5,5'-ditiyo-bis (2-nitrobenzoik asit)) ile oksitlenmesi ilkesine dayanır. Ellman reaktifi olarak da bilinen DTNB (5,5'-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asid) çözelti fazında serbest sülfhidril gruplarının kantitatif belirlenmesinde kullanılan suda çözünür bir bileşiktir. DTNB'nin serbest sülfhidril gruplarıyla reaksiyonu sonucunda bir disülfür ve 5-tiyo-2-nitrobenzoik asid (TNB) oluşmaktadır. Bu

bağlamda oluşan sarı renkli ürün TNB, 412 nm dalga boyunda ışık absorbans özelliğinden yararlanılarak ölçülmektedir (Ellman ve Lysko, 1979; Erel ve Neselioglu, 2014).

### 3.2.2. TAK ve TOK Ölçümleri

TAK ve TOK ölçümleri Erel tarafından (Erel, 2004b, 2004a, 2005) geliştirilen hazır kitler [Total Antioxidant Status (TAS) kiti ve Total oxidant Status (TOS) kiti- Rel Assay – Türkiye] vasıtası ile yapıldı. Analizler 2 tekrarlı yapıldı.

Analiz günü -80°C'den alınan kanlar sıcak su banyosunda eritildikten sonra kan serumunda spektrofotometrik analizler yapıldı.

$$\text{Sonuç} = \frac{\text{AbsStd1-AbsNumune}}{\text{AbsStd1-AbsStd2}} \times \text{Standart 2 Değeri}$$

### 3.2.3. OSİ Ölçümü

Oksidatif stres, oksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar tarafına bozulması olarak tanımlanmaktadır. TAK'ın ve TOK'a oranı oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak kullanılmıştır. Hesaplamayı gerçekleştirmek için TAS'ın sonuç birimi mmol Trolox Equivalent/L, µmol Trolox Equivalent/L olarak değiştirildi. Ardından OSİ değeri; [(TOK, µmol/L)/(TAK, µmol Trolox equivalent/L)/100] olarak hesaplandı (Eren ve diğerleri, 2015).

### 3.2.4. PON Ölçümü

PON, hem arilesteraz (E.C. 3.1.1.2) hem de PON (arildialkil fosfataz; organofosfat hidrolaz; paraokson hidrolaz; E.C. 3.1.8.1) aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır. PON'un fizyolojik substrat(lar)'ı henüz tanımlanmamıştır; ancak insektisit ve sinir gazı yapımında yaygın olarak kullanılan organofosfat bileşiklerinin hidrolizini katalizlemekte ve bu nedenle in vivo ksenobiyotik metabolizması ve toksikolojik çalışmalar için büyük önem taşımaktadır. PON analizi için spektro küvetine 1000 mikrolitre Reagent 1 koyulacaktır. Üzerine 50 mikrolitre serum ilave edilip karıştırılacaktır. Ardından üzerine 50 mikrolitre reagent 2 eklenip karıştırıldıktan sonra, 30. ve 150. Saniyelerde spektrofotometrede 412 nm de absorbanslar alındı. Bu işlem tüm numuneler için 3 defa uygulandı. Sonuçlar aşağıdaki formüle göre U/L olarak hesaplandı (Aslan ve diğerleri, 2007).

$$\Delta \text{ Absorbans} = \frac{150.\text{saniyedeki Absorbans}}{2}$$

$$\text{Sonuç (U/L)} = \frac{\Delta \text{ Absorbans} \times 22}{18290} \times 10^6$$

### 3.2.5. NO ölçümü

NO tayini Navarro-Gonzalves ve diğerleri, (1998) tarafından bahsedilen modifiye cadmium-indirgeme metodu kullanılarak analiz edildi. Nitrat ile kadmiyumun kısaltılmış inkübasyon periyodunu içeren Griess reaksiyonuna dayalı hızlı yarı otomatik bir yöntemdir. Griess yöntemi nitritin asidik ortamda primer bir aromatik amin ile (sülfanilamit) diazotizasyonu ve N-(1-naftil)etilendiamin hidroklorit (NED) ile mor renkli bir azo ürünü oluşturması esasına dayanır. Biyolojik sıvılardaki nitrat konsantrasyonu için kolay, daha az zaman alan, ucuz ve güvenilir bir analiz yöntemidir (Navarro-Gonzálvez ve diğerleri, 1998).

### 3.2.6. MDA ölçümü

Sıçan kanlarındaki MDA tayini Placer ve diğerleri, (1966) tanımladığı spektrofotometrik yöntemle göre belirlenerek elde edilen sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi. MDA, tiyobarbitürük asitle (TBA) pembe renkli bir kompleks oluşturmakta ve bu çözeltinin absorbansı 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek LPO'nun derecesi saptanmaktadır (Placer ve diğerleri, 1965).

### 3.2.7. Patolojik değerlendirme

Ötenazi sonrası tüm hayvanlara nekropsi yapıldı. Histopatolojik inceleme için alınan karaciğer örnekleri % 10'luk tamponlu formalinde (pH 7,2-7,4) tespit edildi. Tespit sonrasında 4 mm kalınlığında küçültülerek bir gece akan çeşme suyunda yıkandı. Rutin yöntemlere göre dereceli alkol (%50, %80, %96, %100), ksilol ve parafin serilerinden geçirildikten sonra parafinde bloklandı. Bu şekilde hazırlanan doku bloklarından mikrotomla

4 mikron kalınlığında alınan kesitler önce 37°C'lik su banyosuna atılıp açılmaları sağlandı ve sonra da lamlara alınarak 30 dakika 54°C'lik etüvde kurutuldu. Bu kesitler ksilollerde deparafinize edilip; 100, 96, 80 ve 70'lik alkol serilerinden de geçirildikten sonra Hematoksilen Eozin (H&E) ile boyandı. Tekrar dereceli alkol (%80, %96, %100) ve ksilolden geçirilip yapıştırıcı (Entellan) yardımıyla lamel ile kapatıldı. Işık mikroskop altında (Olympus CX31) incelendikten sonra mikrofotografları (Olympus DP12) alındı.

Histopatolojik bulgular değerlendirilirken Őu kriterlere göre yapıldı; Derece 0: Histopatolojik değişiklik % 5'in altında; Derece 1: Tüm alanın %5 ile %33' arasında meydana gelen hafif histopatolojik değişiklikler; Derece 2: Tüm alanın %33 ile %66'sı arasındaki alanda meydana gelen orta derecede histopatolojik değişiklikler; Derece 3: Tmalanın %66'sından daha fazla alanda meydana gelen ağır histopatolojik değişiklikler (Güvenç ve diğerleri, 2020; zkan ve diğerleri, 2021).

### 3.2.8. Biyokimyasal lm

Biyokimyasal analizler için ELISA kitleri kullanılmıştır (Kayode ve diğerleri, 2021). Kolorimetrik yöntem test materyalin UV absorpsiyonunun ölçülmesi veya bir belirteç ile reaksiyonu sonucu oluşan renkli bir bileşiğin görünür alanda spektral olarak belirlenmesine dayanır. Mikropalet okuyucu cihazlar birçok deneyle paralellik göstermektedir. Reaksiyon sonucu oluşan renk ve Őiddetine göre hücre sayısı ve olayları yansımaktadır (Mauriz, 2020).

### 3.2.9. İstatistiksel değerlendirme

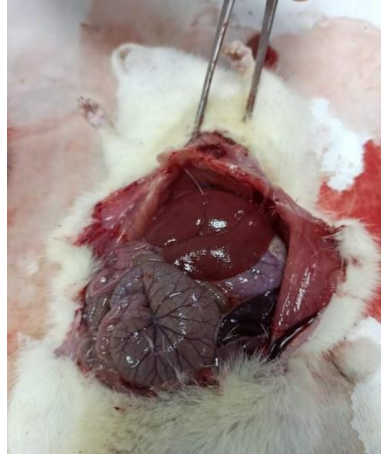
Normal dağılıma uygunluk testi Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildi. Elde edilen tüm sonuçlar birbirleri ile istatistiksel olarak karŐılaŐtırıldı ve değişimlerin anlamlı olup olmadığı test edildi. Bu amaçla, "tek yönlü varyans analizi" (one-way ANOVA) yöntemi uygulanmıştır. Değerlendirmelerde  $p < 0,05$  olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı çıkan verilerde post-hoc testi (Duncan) kullanıldı. Sayısal değerlerin tümü aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edilmiştir.



**Resim1.** Gruplandırılan Sıçanlar



**Resim2.** Wistar Albino Sıçanlar



**Resim3.** Derin Anestezi Altında İşlem Uygulanan Sıçan



**Resim3.** Derin Anestezi Altında İşlem Uygulanan Sıçan Karaciğeri

## 4. BULGULAR

Kontrol grubu, MSG, Betanin ve MSG+Betanin gruplarından 28 (yirmisekiz) gün sonunda alınan kan serumları örneklerinde TAK ve TOK parametreleri çalışılmıştır. TAK (mmol Trolox equivalent /L) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm SS$ ), TOK ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv /L) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm SS$ ), ve OSİ değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm SS$ ) olarak tablo 1’de verilmektedir. ( $p<0,05$ )

**Tablo 1.** Serum TAK, TOK ve OSİ seviyeleri

	Kontrol $\bar{x}\pm SS$	MSG $\bar{x}\pm SS$	Betanin $\bar{x}\pm SS$	MSG+Betanin $\bar{x}\pm SS$	P değeri
TAK (mmol Trolox equivalent /L)	2,00 $\pm$ 0,20 <sup>a</sup>	1,47 $\pm$ 0,13 <sup>a,b</sup>	1,94 $\pm$ 0,13 <sup>b</sup>	1,77 $\pm$ 0,18 <sup>b</sup>	$p<0,05$
TOK ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv /L)	9,93 $\pm$ 1,33 <sup>a</sup>	14,14 $\pm$ 0,16 <sup>a,b</sup>	10,05 $\pm$ 0,93 <sup>b,c</sup>	12,05 $\pm$ 1,16 <sup>a,b,c</sup>	$p<0,05$
OSİ [(TOK, $\mu\text{mol/L}$ )/(TAK, $\mu\text{mol Trolox equivalent/L}$ )/100]	50,24 $\pm$ 9,63 <sup>a</sup>	96,71 $\pm$ 10,40 <sup>a,b</sup>	51,89 $\pm$ 6,49 <sup>b,c</sup>	68,62 $\pm$ 8,97 <sup>a,b,c</sup>	$p<0,05$
$p<0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı) a,b,c: aynı satırda aynı harfleri taşıyan gruplar birbirinden farklıdır.					

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). En yüksek TAK değeri kontrol grubunda (2,00 $\pm$ 0,20 mmol Trolox equivalent /L) belirlenmişken, en düşük TAK değeri MSG grubunda (1,47 $\pm$ 0,13 mmol Trolox equivalent /L) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda (1,77 $\pm$ 0,18 mmol Trolox equivalent /L) ise MSG grubuna kıyasla ortalama TAK değerinde anlamlı bir artış belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). En yüksek TOK değeri MSG grubunda (14,14 $\pm$ 0,16  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv /L) belirlenmişken, en düşük TOK değeri kontrol grubunda (9,93 $\pm$ 1,33  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv /L) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda (12,05 $\pm$ 1,16  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv /L) ise MSG grubuna kıyasla ortalama TOK değerinde bir azalma belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). En yüksek OSİ değeri MSG grubunda (96,71 $\pm$ 10,40

$\mu\text{mol/L}$ ) belirlenmişken, en düşük OSİ değeri kontrol grubunda ( $50,24\pm 9,63 \mu\text{mol/L}$ ) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda ( $\mu\text{mol/L}$ ) ise MSG grubuna kıyasla ortalama OSİ değerinde bir azalma belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG, Betanin ve MSG+Betanin gruplarından 28 (yirmisekiz) gün sonunda alınan kan serumları örneklerinde ALT, AST, ALP ve total bilirubin parametreleri çalışılmıştır. ALT (U/L) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm\text{SS}$ ) ( $p<0,05$ ), AST (U/L) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm\text{SS}$ ), ALP (U/L) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm\text{SS}$ ), total bilirubin (U/L) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm\text{SS}$ ) olarak tablo 2’de verilmektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1.** Serum ALT, AST, ALP ve Total Bilirubin seviyeleri

	Kontrol $\bar{x}\pm\text{SS}$	MSG $\bar{x}\pm\text{SS}$	Betanin $\bar{x}\pm\text{SS}$	MSG+Betanin $\bar{x}\pm\text{SS}$	P değeri
ALT (U/L)	50,63 $\pm$ 5,18 <sup>a</sup>	52,00 $\pm$ 5,94 <sup>b</sup>	58,54 $\pm$ 9,22	62,30 $\pm$ 5,61 <sup>a,b</sup>	$p<0,05$
AST (U/L)	138,54 $\pm$ 15,75	153,54 $\pm$ 20,12	155,72 $\pm$ 29,84	165,60 $\pm$ 29,85	$p>0,05$
ALP (U/L)	79,54 $\pm$ 13,68	89,36 $\pm$ 15,53	76,54 $\pm$ 15,16	86,40 $\pm$ 16,46	$p>0,05$
Total Bilirubin (U/L)	0,029 $\pm$ 0,012	0,031 $\pm$ 0,014	0,033 $\pm$ 0,013	0,024 $\pm$ 0,011	$p>0,05$
$p<0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı) $p>0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı değildir) a,b: aynı satırda aynı harfleri taşıyan gruplar birbirinden farklıdır.					

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). En yüksek ALT değeri MSG+betanin grubunda ( $62,30\pm 5,61 \text{ U/L}$ ) belirlenmişken, en düşük ALT değeri kontrol grubunda ( $50,63\pm 5,18 \text{ U/L}$ ) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda ( $62,30\pm 5,61 \text{ U/L}$ ) ise MSG grubuna kıyasla ortalama ALT değerinde bir artış belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). En yüksek AST değeri MSG+betanin grubunda ( $165,60\pm 29,85 \text{ U/L}$ ) belirlenmişken, en düşük AST değeri kontrol grubunda ( $138,54\pm 15,75 \text{ U/L}$ ) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda ise MSG grubuna ( $153,54\pm 20,12 \text{ U/L}$ ) kıyasla ortalama AST değerinde bir artış belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). En yüksek ALP değeri MSG grubunda ( $89,36\pm 15,53 \text{ U/L}$ ) belirlenmişken, en düşük ALP değeri betanin grubunda ( $76,54\pm 15,16 \text{ U/L}$ ) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda ( $86,40\pm 16,46 \text{ U/L}$ ) ise MSG grubuna kıyasla ortalama ALP değerinde bir azalma belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). En yüksek total bilirubin değeri betanin grubunda ( $0,033\pm0,013$  U/L) belirlenmişken, en düşük total bilirubin değeri MSG+bilirubin grubunda ( $0,024\pm0,011$  U/L) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda ise MSG grubuna ( $0,031\pm0,014$  U/L) kıyasla ortalama total bilirubin değerinde bir azalma belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG, Betanin ve MSG+Betanin gruplarından 28 (yirmisekiz) gün sonunda alınan kan serumları örneklerinde PON parametresi çalışılmıştır. PON (U/L) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm SS$ ) olarak tablo 3’de verilmektedir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 3.** Serum PON seviyeleri

	Kontrol $\bar{x}\pm SS$	MSG $\bar{x}\pm SS$	Betanin $\bar{x}\pm SS$	MSG+Betanin $\bar{x}\pm SS$	P değeri
PON (U/L)	297,69 $\pm$ 13,92 <sup>a</sup>	222,87 $\pm$ 32,18 <sup>a,b</sup>	300,00 $\pm$ 21,38 <sup>b</sup>	280,19 $\pm$ 13,63 <sup>b</sup>	$p<0,05$
$p<0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı) a,b: aynı satırda aynı harfleri taşıyan gruplar birbirinden farklıdır.					

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). En yüksek PON değeri betanin grubunda ( $300,00\pm21,38$  U/L) belirlenmişken, en düşük PON değeri MSG grubunda ( $222,87\pm32,18$  U/L) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda ( $280,19\pm13,63$  U/L) ise MSG grubuna kıyasla ortalama PON değerinde bir artış belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG, Betanin ve MSG+Betanin gruplarından 28 (yirmisekiz) gün sonunda alınan kan serumları örneklerinde thiol parametresi çalışılmıştır. THİOL ( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm SS$ ) olarak tablo 4’de verilmektedir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.** Serum THİOL seviyeleri.

	Kontrol $\bar{x}\pm SS$	MSG $\bar{x}\pm SS$	Betanin $\bar{x}\pm SS$	MSG+Betanin $\bar{x}\pm SS$	P değeri
THİOL ( $\mu\text{mol/L}$ )	283,63 $\pm$ 10,35 <sup>a</sup>	301,05 $\pm$ 10,74 <sup>a,b</sup>	287,66 $\pm$ 8,90	279,49 $\pm$ 8,64 <sup>b</sup>	$p<0,05$
$p<0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı) a,b: aynı satırda aynı harfleri taşıyan gruplar birbirinden farklıdır.					

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). En yüksek thiol değeri MSG grubunda ( $301,05\pm10,74$



$\mu\text{mol/L}$ ) belirlenmişken, en düşük tiol değeri MSG+betanin grubunda ( $279,49\pm 8,64 \mu\text{mol/L}$ ) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda ise MSG grubuna kıyasla ortalama tiol değerinde bir azalma belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG, Betanin ve MSG+Betanin gruplarından 28 (yirmisekiz) gün sonunda alınan kan serumları örneklerinde NO parametresi çalışılmıştır. NO ( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm\text{SS}$ ) olarak tablo 5’de verilmektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5.** Serum NO seviyeleri.

	Kontrol $\bar{x}\pm\text{SS}$	MSG $\bar{x}\pm\text{SS}$	Betanin $\bar{x}\pm\text{SS}$	MSG+Betanin $\bar{x}\pm\text{SS}$	P değeri
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	13,68 $\pm$ 4,65	17,07 $\pm$ 7,70	18,50 $\pm$ 5,40	19,74 $\pm$ 5,15	$p>0,05$
$p>0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı değildir)					

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). En yüksek NO değeri MSG+betanin grubunda ( $19,74\pm 5,15 \mu\text{mol/L}$ ) belirlenmişken, en düşük NO değeri kontrol grubunda ( $13,68\pm 4,65 \mu\text{mol/L}$ ) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda ise MSG grubuna  $17,07\pm 7,70 \mu\text{mol/L}$  kıyasla ortalama NO değerinde bir artış belirlenmiştir.

Kontrol grubu, MSG, Betanin ve MSG+Betanin gruplarından 28 (yirmisekiz) gün sonunda alınan kan serumları örneklerinde MDA parametresi çalışılmıştır. MDA ( $\text{mmol/L}$ ) değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{x}\pm\text{SS}$ ) olarak tablo 6’da verilmektedir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 6.** Serum MDA seviyeleri.

	Kontrol $\bar{x}\pm\text{SS}$	MSG $\bar{x}\pm\text{SS}$	Betanin $\bar{x}\pm\text{SS}$	MSG+Betanin $\bar{x}\pm\text{SS}$	P değeri
MDA ( $\text{mmol/L}$ )	4,07 $\pm$ 0,58 <sup>a</sup>	6,07 $\pm$ 0,95 <sup>a,b</sup>	4,43 $\pm$ 0,74 <sup>b</sup>	5,06 $\pm$ 0,49	$p<0,05$
$p<0,05$ (İstatistiksel olarak anlamlı) a,b: aynı satırda aynı harfleri taşıyan gruplar birbirinden farklıdır.					

Kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). En yüksek MDA değeri MSG grubunda ( $6,07\pm 0,95 \text{mmol/L}$ ) belirlenmişken, en düşük MDA değeri kontrol grubunda ( $4,07\pm 0,58 \text{mmol/L}$ ) belirlenmiştir. MSG+betanin grubunda ( $5,06\pm 0,49 \text{mmol/L}$ ) ise MSG grubuna kıyasla ortalama ALT değerinde bir azalma belirlenmiştir.

## 4.1. Oksidan-Antioksidan Parametreleri Sonuçları

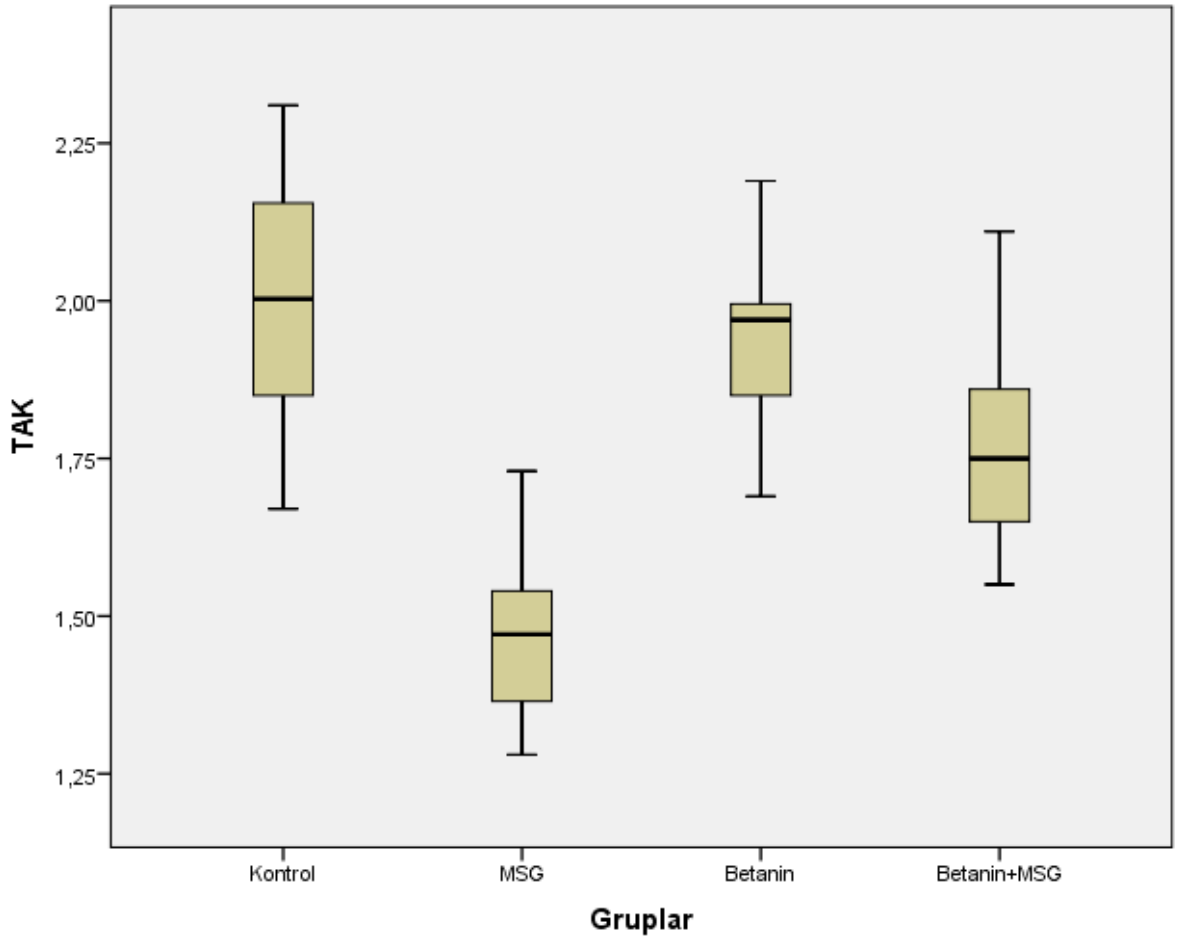
### 4.1.1. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum TAK Düzeyleri

Serum TAK düzeyleri, kontrol grubu MSG grubu, Betanin grubu ve MSG+Betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Yapılan post-hoc testte;

\*kontrol grubu ile MSG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu,

\*MSG grubu ile betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptanmıştır. MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları serum TAK düzeyleri şekil 21.'de sunulmuştur.



Şekil 21. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum TAK Düzeyleri

#### 4.1.2. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum TOK Düzeyleri

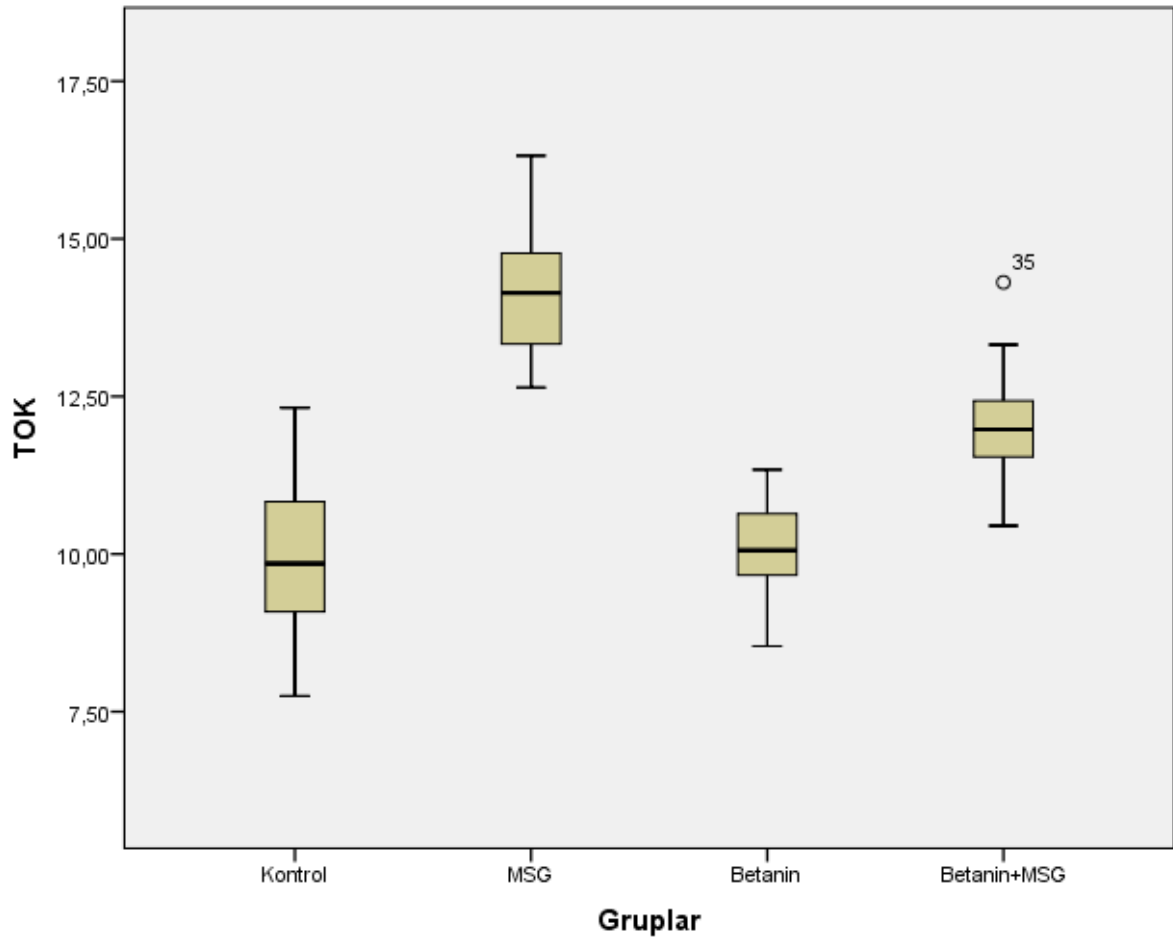
Serum TOK düzeyleri, kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Yapılan post-hoc testte;

\*kontrol grubu ile MSG grubu ve MSG+betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu,

\*MSG grubu ile betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu,

\*betanin grubu ile MSG+betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptanmıştır. MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları serum TOK düzeyleri grafiği şekil 22.'de sunulmuştur.



Şekil 21. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum TOK Düzeyleri

#### 4.1.3. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum OSİ Düzeyleri

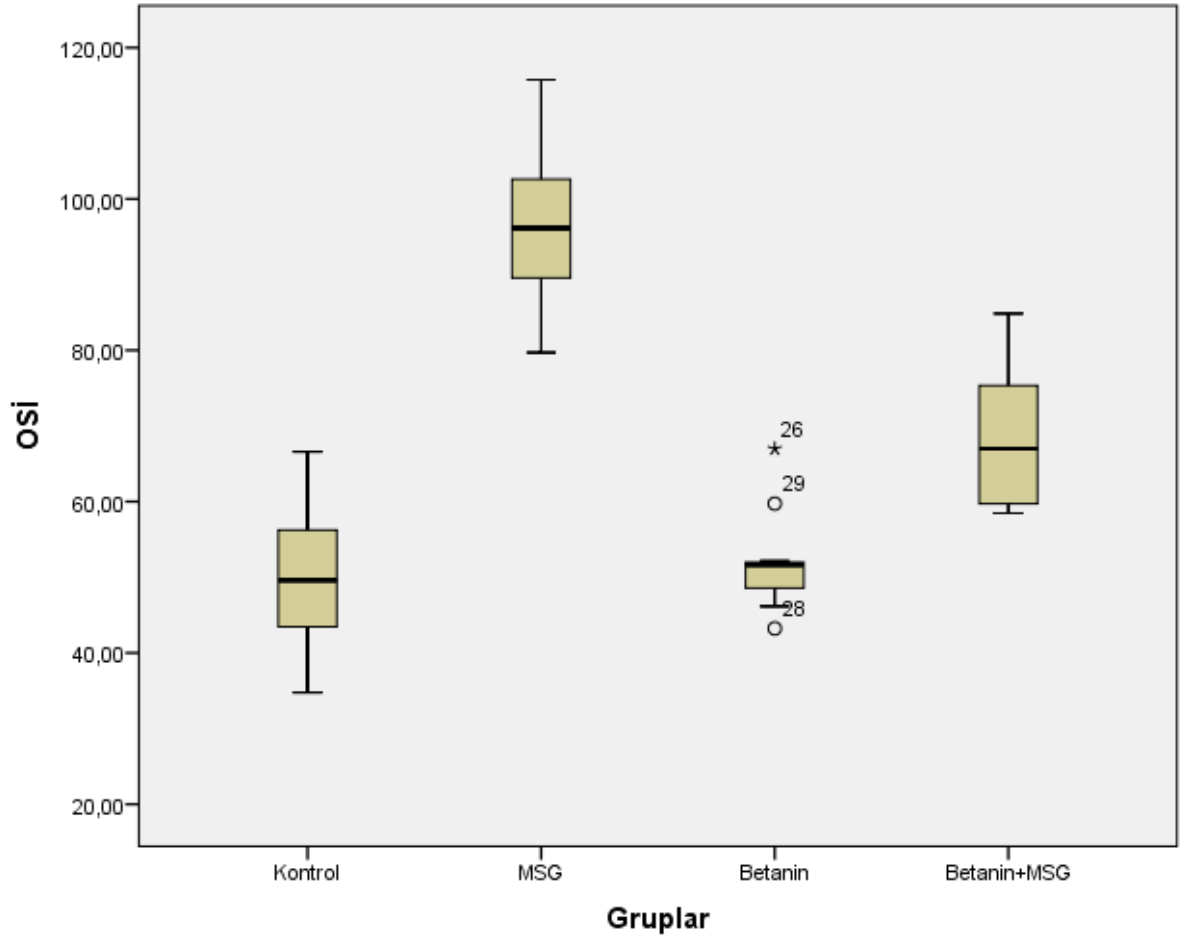
Serum OSİ düzeyleri, kontrol grubu, MSG grubu, Betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Yapılan post-hoc testte;

\*kontrol grubu ile MSG grubu ve MSG+betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu,

\*MSG grubu ile betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu,

\*betanin grubu ile MSG+betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptanmıştır. MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları Serum OSİ düzeyleri grafiği şekil 23.'te sunulmuştur.



Şekil 22. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum OSİ Düzeyleri

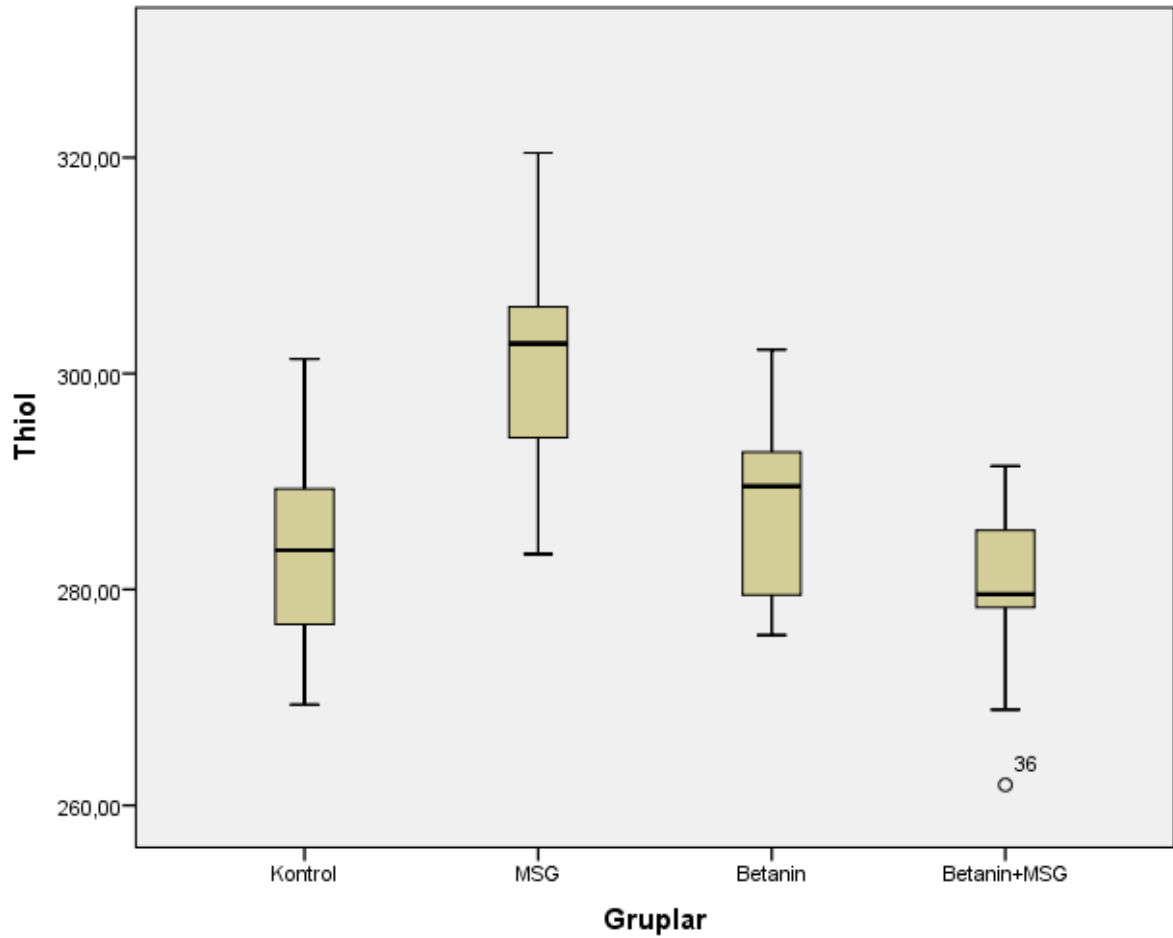
#### 4.1.4. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum thiol Düzeyleri

Serum thiol düzeyleri, kontrol grubu, MSG grubu, Betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Yapılan post-hoc testte;

\*kontrol grubu ile MSG grubu arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark olduğu,

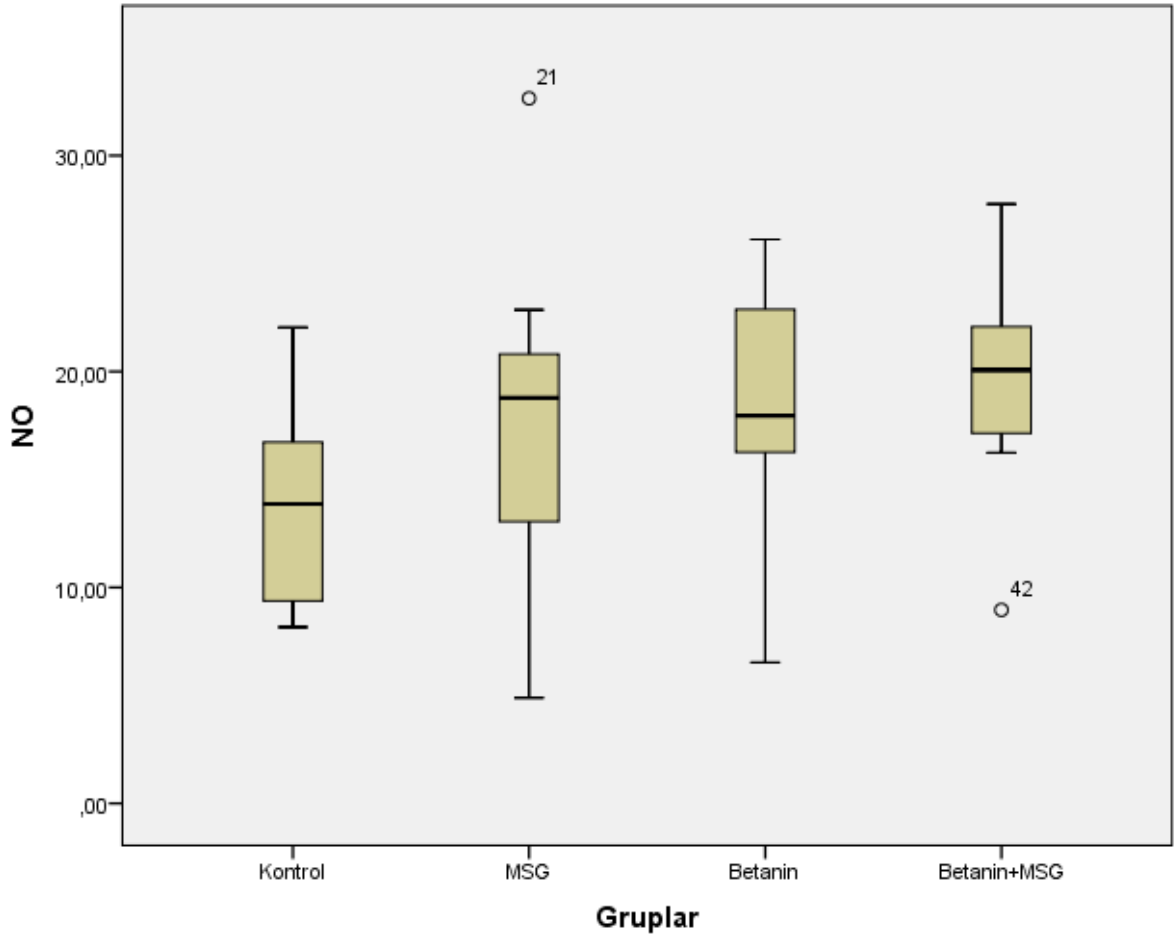
\*MSG grubu ile MSG+betanin grubu arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptanmıştır. MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları serum thiol düzeyleri şekil 24.'te sunulmuştur.



**Şekil 24.** Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum thiol Düzeyleri

#### 4.1.5. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum NO Düzeyleri

Serum NO düzeyleri, kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları serum NO düzeyleri şekil 25.'te sunulmuştur.



**Şekil 23.** Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum NO Düzeyleri

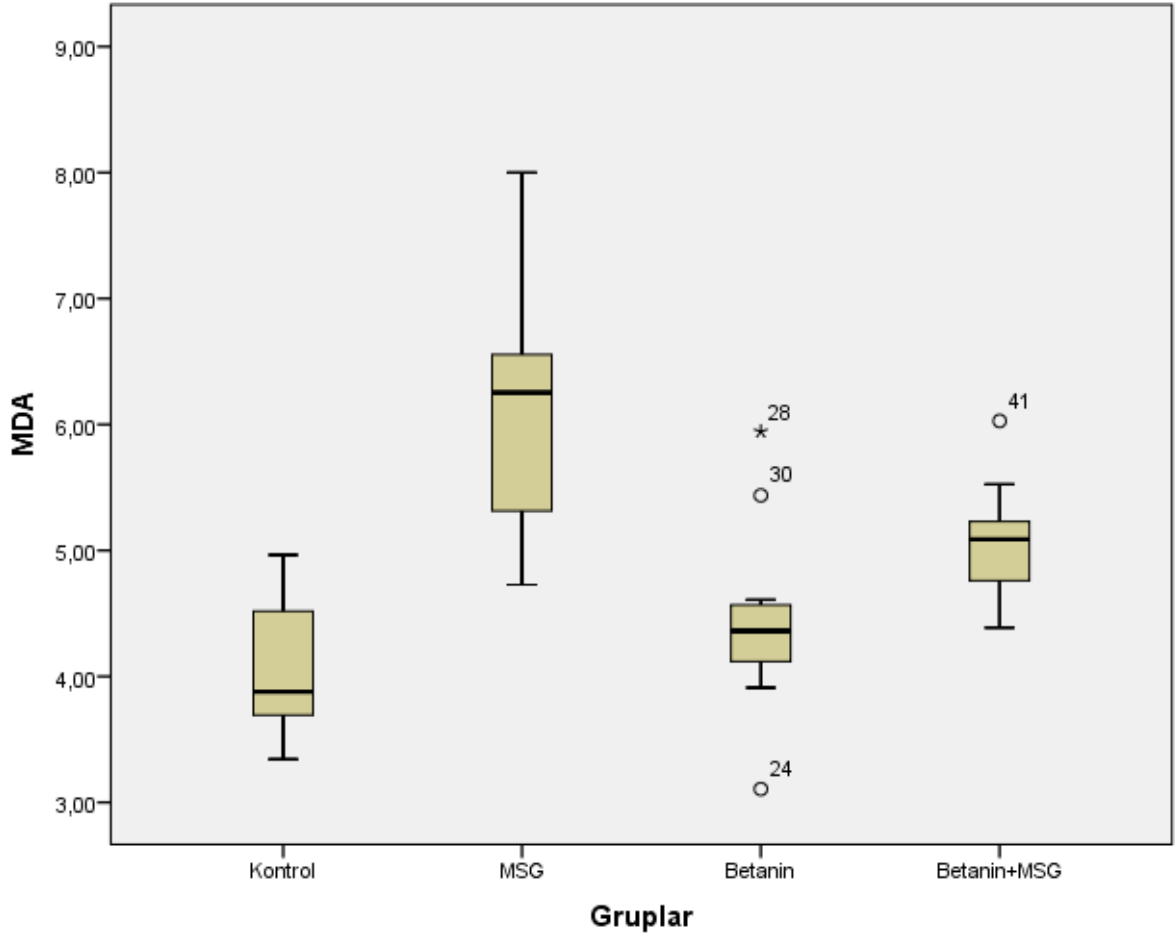
#### 4.1.6. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum MDA Düzeyleri

Serum MDA düzeyleri, kontrol grubu, MSG grubu, Betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ).

Yapılan post-hoc testte;

\*kontrol grubu ile MSG grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu,

\*MSG grubu ile betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu saptanmıştır. MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları serum MDA düzeyleri şekil 26.'da sunulmuştur.



**Şekil 26..** Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum MDA Düzeyleri

## 4.2. Karaciğer Fonksiyon Testleri Sonuçları

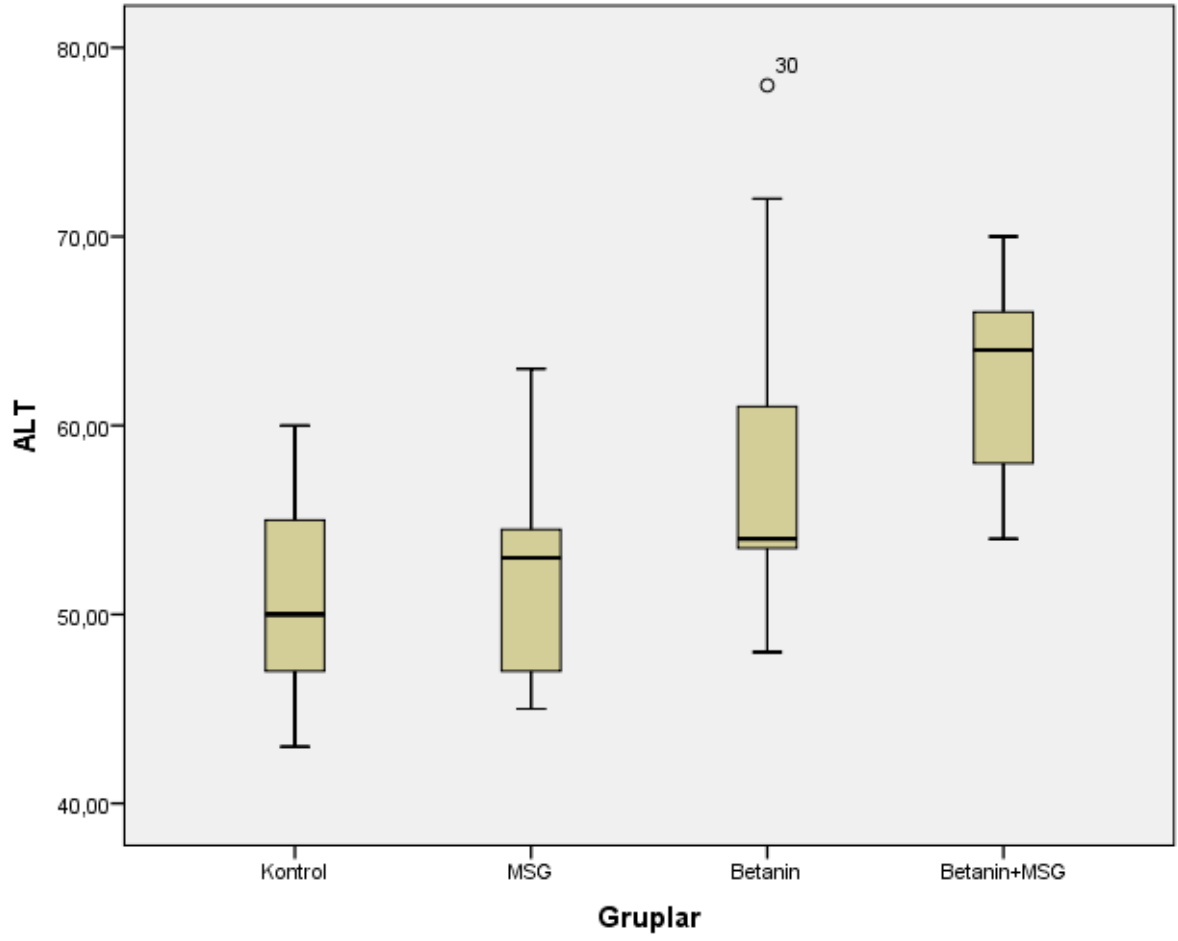
### 4.2.1. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum ALT Düzeyleri

Serum ALT düzeyleri, kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Yapılan post-hoc testte;

\*kontrol grubu ile MSG+betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu,

\*MSG grubu ile MSG+betanin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu, saptanmıştır. MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları serum ALT düzeyleri şekil 27’de sunulmuştur.

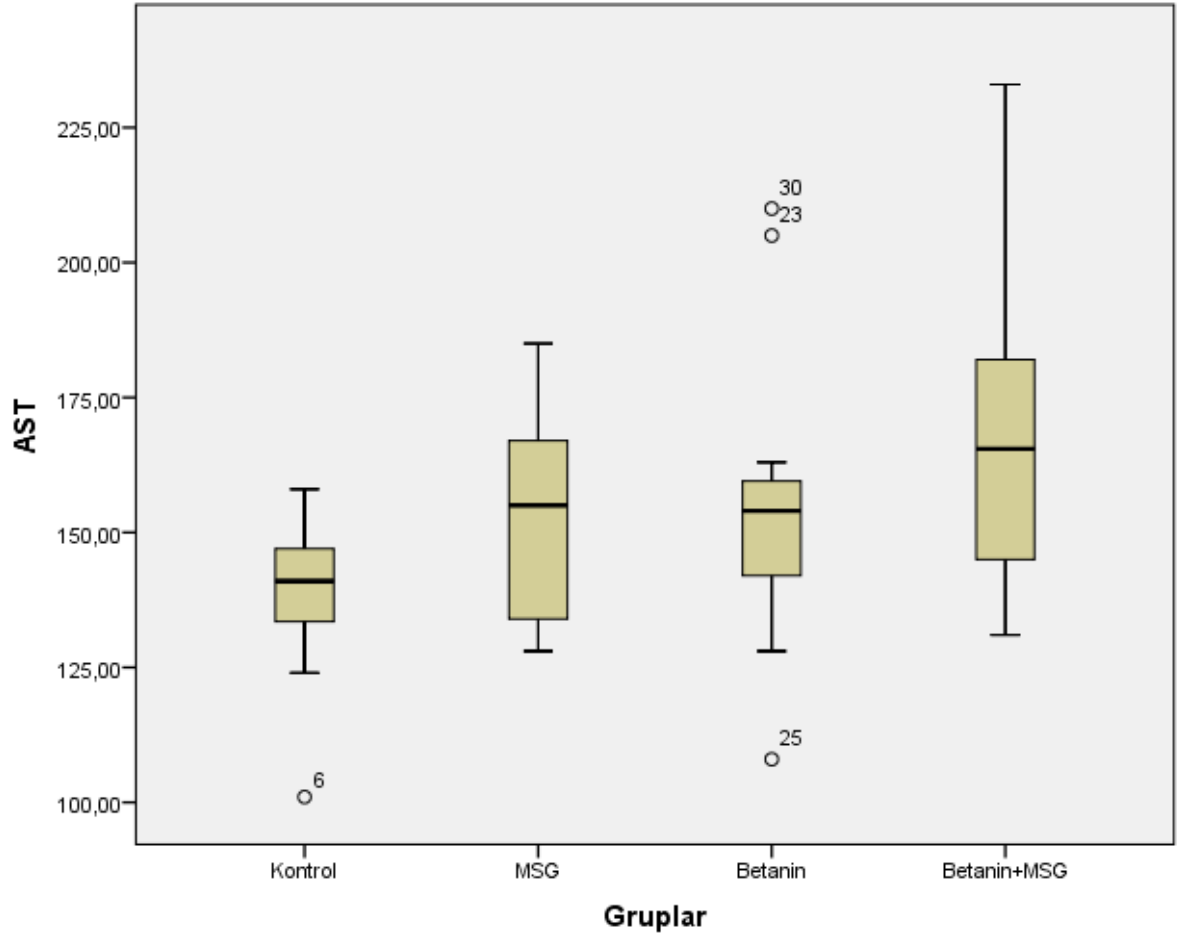


Şekil 27. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum ALT Düzeyleri

#### 4.2.2. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum AST Düzeyleri

Serum AST düzeyleri, kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları serum AST düzeyleri şekil 28’de sunulmuştur.

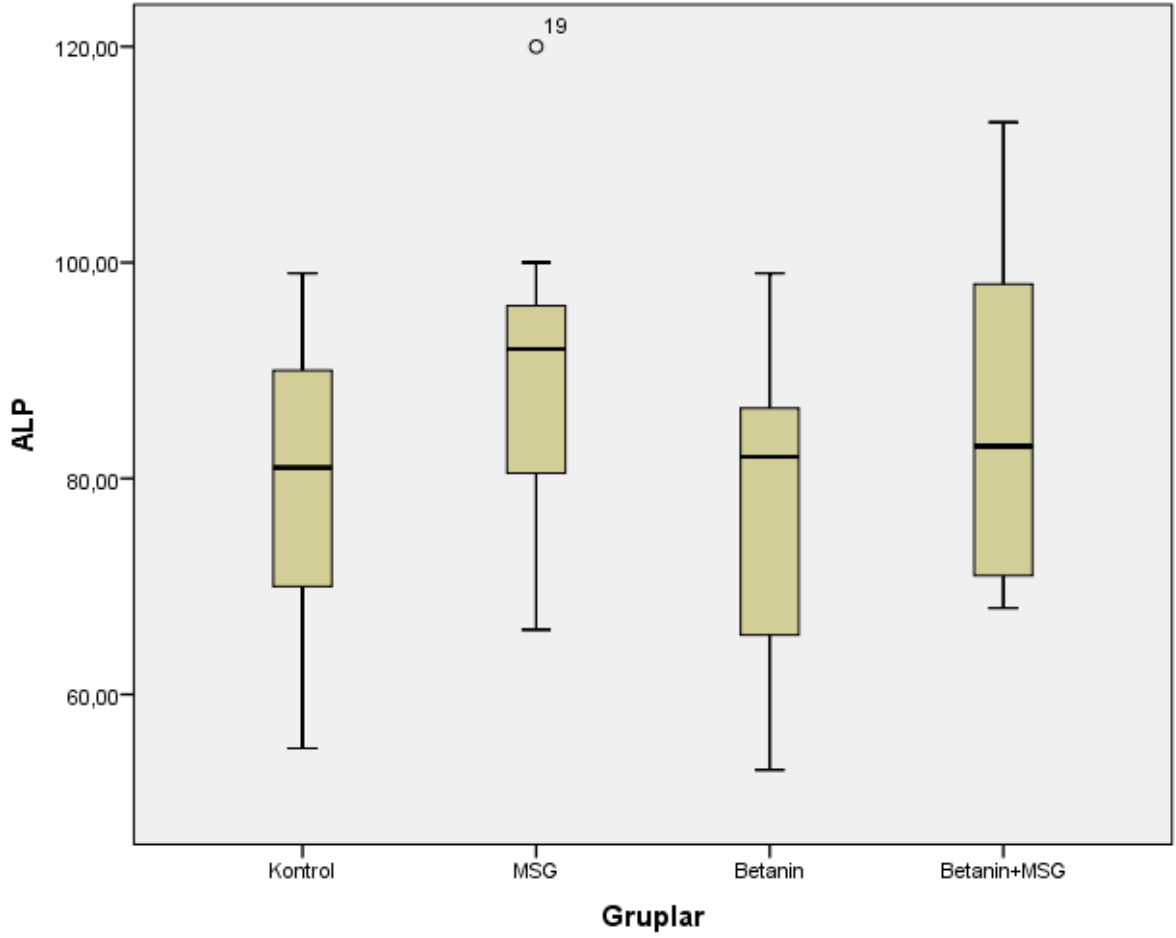




**Şekil 28.** Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum AST Düzeyleri

#### 4.2.3. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum ALP Düzeyleri

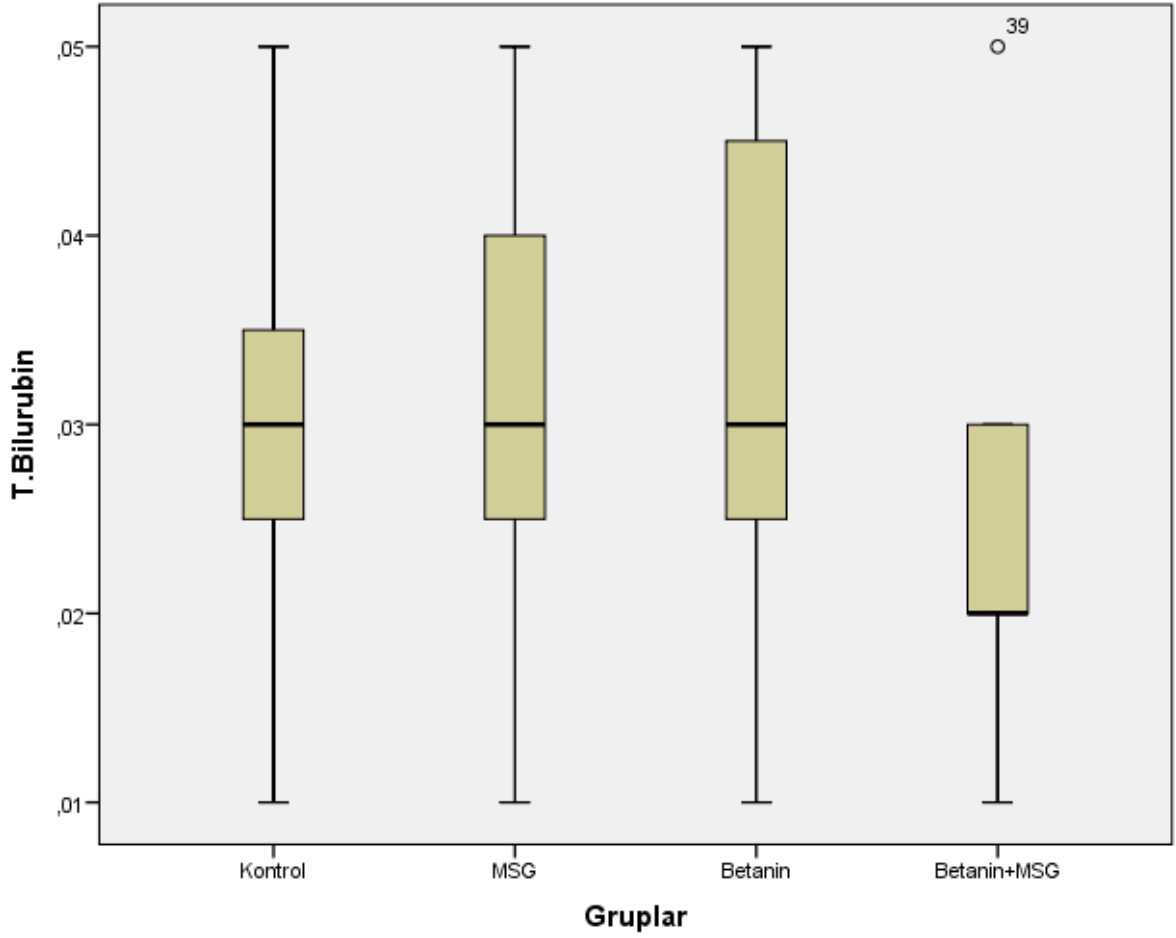
Serum ALP düzeyleri, kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları serum ALP düzeyleri şekil 29’te sunulmuştur.



Şekil 29. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum ALP Düzeyleri

#### 4.2.4. Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum Total Bilirubin Düzeyleri

Serum total bilirubin düzeyleri, kontrol grubu, MSG grubu, betanin grubu ve MSG+betanin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). MSG ve/veya betanin uygulanan ratlar ile kontrol grubu ratları serum total bilirubin düzeyleri şekil 30.'te sunulmuştur.



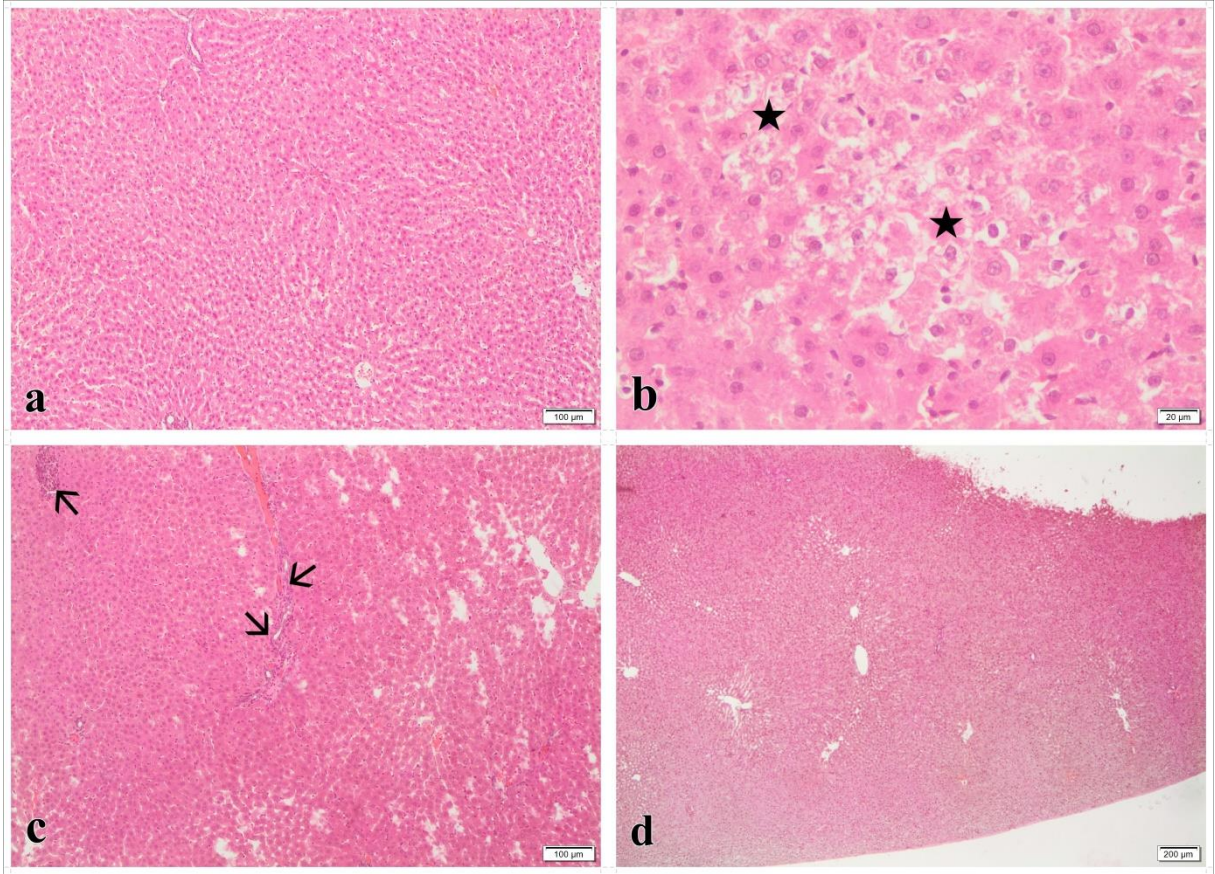
**Şekil 30.** Monosodyum Glutamat ve/veya Betanin uygulanan Ratlarda Serum total bilirubin Düzeyleri

### 4.3. Patolojik Değerlendirme Sonuçları

Gruplarda gözlenen histopatolojik bulgular Tablo 7’de sunulmuştur. Kontrol ve betanin gruplarında karaciğer normal histolojik yapısındaydı (Şekil 31a). MSG grubunda ise hepatositlerde yaygın olmayan hafif hidropik dejenerasyon dikkat çekti (Şekil 31b). Ayrıca portal bölgelerde fokal odaklar halinde mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi (Şekil 31c). MSG+betanin grubunda ise hemen hemen normal histolojik görünümündeydi (Şekil 31d).

**Tablo 7:** Gruplarda gözlenen histopatolojik bulgular.

	<b>Hepatositlerde hidropik dejenerasyon</b>	<b>Mononükleer hücre infiltrasyonu</b>
<b>Kontrol grubu</b>	00001000000	00000000000
<b>MSG</b>	12201112102	11220101112
<b>MSG+Betanin</b>	11000011110	2000000010
<b>Betanin</b>	10000100000	00001000000



**Şekil 31:** Karaciğerde Gözlenen Histopatolojik Bulgular **a)** Karaciğer normal histolojik yapı, Kontrol grubu, H&E. **b)** Hepatositlerde hidropik dejenerasyon (yıldızlar), MSG, H&E. **c)** Portal bölgede fokal mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar), MSG grubu, H&E. **d)** Karaciğer normal histojik yapıda, MSG+betanin grubu, H&E.

## 5. TARTIŞMA

Gıda katkı maddeleri insanların uzun süre hatta yaşamları boyunca bilerek ya da bilmeyerek maruz kaldıkları kimyasallardır. Günümüzde neredeyse tüm hazır gıdalarda katkı maddesi kullanılmaktadır. Bu kadar yaygın ve teknolojik olarak besinlerin besin değeri, lezzet ile kıvamını korumak ve/veya arttırmak için kullanılan bu kimyasalların insan sağlığına olası etkilerini saptamak önem arz etmektedir. Ayrıca, bu etkileri azaltmak da uzun yıllarca araştırılması gereken önemli konuların başında gelir (Kaya Cebioğlu ve Önal, 2018).

Kıvam ve lezzeti arttırmak amacıyla kullanılmakta olan gıda katkı maddelerinin, gıdalarda kullanım miktarı tüketicilerin sağlığı açısından çok önemlidir. Tüm dünyada ve ülkemizde de lezzet arttırıcı gıda katkı maddesi olarak kullanılan MSG'ye ilişkin birtakım düzenlemeler yapılmıştır. Açlığı yok etmek ve beslenme şartlarını iyileştirmek amacıyla kurulan "Gıda ve Tarım Örgütü" (FAO) / Birleşmiş Milletler'e bağlı olan ve toplum sağlığıyla ilgili uluslararası çalışmalar yapan "Dünya Sağlık Örgütü" (WHO) tarafından 1970 de glutamik asit ve tuzları için kabul edilebilir günlük alım düzeyi (ADI) 120 mg/kg vücut ağırlığı olarak saptanmıştır. Ancak MSG'nin güvenilirliğinin Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından Ağustos 2017'de yeniden değerlendirilmesi sonucu MSG'nin günlük alım miktarı 30 mg/kg vücut ağırlığı olarak yeniden düzenlenmiştir. MSG içeriği yüksek gıdaların fazla miktarda tüketiminin toplumdaki tüm bireyler ve özellikle duyarlı gruplar (çocuklar ve yaşlı) için yan etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (Mortensen ve diğerleri, 2017; Zanfirescu ve diğerleri, 2019). Tunca ve diğerlerinin (2019)'da yaptığı çalışmada 15-16 aylık yaşlı ratlar kullanıldı (Tunca ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada 15 aylık ve üstü ratlar kullanıldı.

AST, ALT ve  $\gamma$  glutamil transferaz üretimini artırarak, ardından inflamasyon, safra yollarının bozulması, steatoz, lenfositlerin, monositlerin ve fibrozlu makrofajların infiltrasyonu yoluyla karaciğer metabolizmasını değiştirerek hepatoselüler hasarı indükleyen MSG neoplastik değişiklikler ve nodüler lezyonlara neden olmaktadır (Zanfirescu ve diğerleri, 2019).

MSG'nin sıçanların karaciğer, böbrek ve beyinlerinde oksidatif toksisiteyi indükleme potansiyelinin araştırıldığı çalışmada 4 mg/g MSG'yi intraperitoneal yolla vücuda enjekte edilmiştir. MSG uygulanan sıçanların karaciğer, böbrek ve beyinlerinde önemli bir lipid peroksidasyonu görüldü. MSG'nin karaciğer, böbrek ve beyinde MDA artışına neden olduğu, karaciğerde oksidatif stresi indükleyerek serum ALT ve AST aktivitesinin istatistiki olarak

anlamli düzeyde artmasina neden olduğu saptandı (Farombi ve Onyema, 2006). Wistar Albino sıçanlarla yapılan çalışmada 180 gün; 4g/kg/gün monosodyum glutamat oral olarak uygulanmış olup, çalışmada oksidatif stres göstergesi olarak MDA değerleri incelenmiştir. MSG uygulanan grupta MDA değerleri istatistiki olarak anlamli düzeyde artmıştır (Paul, Abhilash, Varghese, Alex ve Nair, 2012). Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarını indükleyen MSG'nin protokateşik asidin (PCA) sıçanlardaki koruyucu rolünün araştırıldığı çalışmada yetişkin erkek sıçanlar kontrol, MSG (4 g/kg), PCA (100 mg/kg) ve MSG + PCA grubuna ayrılmıştır. Uygulama 7 gün sürmüştür. Kontrol sıçanlarına kıyasla MSG'ye maruz kalan sıçanlarda Lipid peroksidasyon belirteci olan MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamli yükselme gözlemlendi. Yine aynı şekilde Serum biyokimyasal sonuçları ile ilgili olarak, MSG uygulanan grupta hepatosellüler hasar durumunda kan dolaşımına salınan serum ALT ve AST düzeylerinde önemli artışlar gözlemlendi (Kassab ve diğerleri, 2021). MSG ile oluşturulan karaciğer hasarında vitamin E'nin etkilerinin araştırıldığı çalışmada Spraque Dawley rat kullanılmış ve dört gruba random olarak ayrılmıştır. Deney 7 gün boyunca sürmüş olup, 8. günde ratlar sakrifiye edilmiştir. Kontrol grubuna yeterli miktarda su ve yem verilmiştir. Bir gruba 4 g/kg/gün MSG, bir gruba 4 g/kg/gün MSG ile 100 mg/kg/gün Vitamin E ve diğer gruba 4 g/kg/gün MSG ile 300 mg/kg/gün Vitamin E uygulanmıştır. MSG grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALT ve AST'nin istatistiksel olarak anlamli düzeyde arttığı saptanmıştır. Hepatositlerin derin hasar gördüğü saptanmıştır (Eid ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada ALT serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamli düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). ALT serum düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında MSG+ betanin grubundaki artışın istatistiksel olarak anlamli olduğu, ancak diğer gruplardaki artışın istatistiksel olarak anlamli olmadığı saptanmıştır. MSG grubu ile diğer gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında MSG+betanin grubundaki artışın istatistiksel olarak anlamli olduğu, ancak diğer gruplarda farkın istatistiksel olarak anlamli olmadığı saptanmıştır. MSG ve betaninin aynı zamanda verilmesinin toksik etki yaratabileceği düşünülmektedir. MDA serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamli düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). MDA serum düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplarda artış gözlemlenmiştir. Ancak sadece MSG grubundaki artış istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir. MSG grubu ile betanin grubu ve MSG+betanin grubu karşılaştırıldığında her iki grupta da MDA serum düzeyinde azalma olduğu gözlemlenmiştir. Ancak sadece betanin grubundaki azalma istatistiksel olarak anlam ifade etmektedir. MSG toksik etki yaratabileceği ve betaninin antioksidan etki yaratabileceği düşünülmektedir. Serum ALT, AST, ALP ve Total Bilirubin seviyeleri Tablo 2'de sunulmuştur. Serum MDA seviyeleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tawfik ve Al-Badr (2012) yaptıkları çalışmada 14 gün boyunca 0.6 mg/kg ve 1.6 mg/kg MSG uygulamasının Wistar Albino ratlarda AST düzeyini istatistiki olarak anlamlı düzeyde arttırdığını, total bilirubin düzeyini istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalttığını saptamışlardır. Düşük dozda MSG'nin hepatotoksik olabileceği, bu sebeple karaciğer hastalıklarının tedavisi sırasında MSG kullanılmaması gerektiğini vurgulamışlardır (Tawfik ve Al-Badr, 2012). Kontrol grubuna kıyasla 120 mg/kg/gün MSG ile kronik dozlamının (1 yıl) ALP, AST ve total bilirubinde bir artış göstermiştir (Nnadozie ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada AST serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). AST Serum düzeyi kontrol grubuna kıyasla diğer gruplarda artış olduğu saptanmıştır. Ancak artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Total bilirubin serum düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). Kontrol grubuna kıyasla MSG grubu ve betanin grubunda total bilirubin serum düzeylerinde artış olmuştur. Ancak artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kontrol grubuna kıyasla MSG+betanin grubunda total bilirubin serum düzeylerinde azalma olmuştur. Ancak azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. ALP serum düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). ALP serum düzeyinde kontrol grubuna kıyasla MSG+Betanin grubu ve MSG grubunda artış olmuştur. Fakat artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. ALP serum düzeyinde kontrol grubu betanin grubu ile karşılaştırıldığında betanin ALP serum düzeyinde azalma olduğu saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Serum ALT, AST, ALP ve Total Bilirubin seviyeleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Helal ve diğerlerinin (2021) *Ulva Lactuca* su fraksiyonunun (UL), erkek sıçanlarda MSG ile indüklenen erkek üreme sistemi bozukluklarına karşı terapötik rolünü araştırmak için tasarlanana çalışmada 15 mg/kg/gün MSG 45 gün boyunca oral yoldan uygulanmıştır. Kontrol grubu ve sadece UL uygulanan gruba kıyasla MSG uygulanan grupta NO istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (Helal ve diğerleri, 2021). Bu çalışmada NO serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). NO Serum düzeyi kontrol grubuna kıyasla diğer gruplarda artış olduğu saptanmıştır. Ancak artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuçlar Helal (2021) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumludur. Serum NO seviyeleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tursun ve diğerlerinin (2020) oksidatif stres ile arasında bağ bulunan alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) tiyol/disülfid değişikliğini araştırmayı amaçladıkları çalışmada deney grubu ratlara 12 hafta boyunca yağlı karaciğer diyeti uygulanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALT ve AST deney grubunda istatistiki olarak anlamlı düzeyde artmıştır. Thiol seviyesi ise istatistiki olarak anlamlı olmasa da yine

düşük saptanmıştır (Tursun ve diğerleri, 2021). Literatürde yaşlı ratlara MSG uygulanıp tiol seviyesi araştırılan çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada tiol serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Tiol serum düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında MSG grubunda istatistiki olarak anlamlı artışın olduğu saptanmıştır. MSG grubu ile betanin ve MSG+betanin grubu karşılaştırıldığında tiol seviyelerinde azalma olduğu ancak sadece MSG+betanin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır. MSG ve betaninin aynı zamanda verilmesinin toksik etki yaratabileceği düşünülmektedir. Serum THİOL seviyeleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Elbassuoni ve diğerlerinin(2018) MSG'nin karaciğer ve böbrek üzerindeki etkisi ile olası etki mekanizmasını ve bu sonucun buna L-Arginin veya D vitamini ilavesinden etkilenip etkilenmediğinin araştırıldığı çalışmada yetişkin albino rat kullanılmıştır. Uygulama 2 hafta sürmüştür. MSG tedavi grubu, kontrol grubuna kıyasla TAK seviyeleri hem böbrek hem de karaciğer dokularında önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Yine aynı şekilde MSG tedavi grubu, kontrol grubuna kıyasla MDA seviyeleri hem böbrek hem de karaciğer dokularında önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (Elbassuoni ve diğerleri, 2018). Gulhan ve diğerlerinin (2021) N $\omega$ -Nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) ile indüklenen ve oksidan ile antioksidan mekanizmalar arasındaki dengeyi bozan hipertansiyonun sıçanlarda propolis, kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve polen tedavisi ile kandaki biyokimyasal değişiklikleri gözlemlemeyi amaçladıkları çalışmada PON, TAK, TOK, OSİ, ALT, AST, ALP parametreleri incelenmiştir. L-NAME grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PON ve TAK seviyelerinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde azaldığı, TOK, OSİ, ALT, AST ve ALP düzeylerinin ise anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (Gulhan, Ozdemir, Selamoglu ve Sahna, 2021). Nigella sativa L. Seeds'in MSG uygulanan sıçanlar üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmak amacıyla yapılan araştırmada, MSG verilen ratlarda TAK önemli derecede artmış, NO önemli ölçüde azaldı (Abd-Elkareem ve diğerleri, 2021). Sezgin ve diğerlerinin (2020) rahim ağzı kanseri olan hastalarda dinamik tiol-disülfid homeostazının değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmada kontrol grubu ile serviks kanseri grubu yer almıştır. Kontrol grubuna kıyasla serviks kanseri grubunda tiol seviyesi ve TAK seviyesi azalmışken TOK ve OSİ seviyesi yükselmiştir. TAK seviyesindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı iken tiol seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. TOS ve OSİ seviyelerindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Sezgin ve diğerleri, 2020). Bu araştırmada PON serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$  ). PON serum düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında MSG ve MSG+betanin gruplarında PON serum düzeyinde azalma olmuştur. Ancak sadece MSG grubundaki azalma istatistiksel olarak



anlamli düzeyde saptanmifftir. MSG grubu ile betanin ve MSG+betanin grubu karfilaftrildiğinde betanin ve MSG+betanin grubundaki PON artifftının istatistiksel olarak anlamli düzeyde olduğu saptanmifftir. Betaninin antioksidan, MSG'nin de oksidan etkiye sahip olduğu dufftünölmektedir. Bu araftırmada NO serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamli olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). TAK serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamli düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). TAK serum düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karfilaftrildiğinde tüm grupların TAK serum düzeyinde azalma olmuştur. Ancak sadece MSG grubundaki azalma istatistiksel olarak anlamli düzeyde saptanmifftir. MSG grubu ile betanin ve MSG+betanin grubu karfilaftrildiğinde betanin ve MSG+betanin grubundaki TAK artifftının istatistiksel olarak anlamli düzeyde olduğu saptanmifftir. Betaninin antioksidan kapasiteyi arttırdığı dufftünölmektedir. Buna ek olarak MSG ile uygulandığında da MSG'nin oksidan etkisini azalttığı kanısına varılmaktadır. TOK serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamli düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). TOK serum düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karfilaftrildiğinde tüm grupların TOK serum düzeyinde artıf gözlenmiştir. İstatistiki olarak anlamli düzeyde artıf MSG ve MSG+betanin grubunda saptanmifftir. MSG ile betanin ve MSG+betanin grubu karfilaftrildiğinde betanin ve MSG+betanin grubunun TOK düzeyinde istatistiksel olarak anlamli düzeyde azalma olduğu saptanmifftir. Betanin ile MSG+betanin grubu karfilaftrildiğinde MSG+betanin grubunun TOK düzeyinde istatistiksel olarak anlamli düzeyde artıf olduğu saptanmifftir. MSG'nin oksidan etkiye sahip olduğu dufftünölmektedir. Ancak betanin MSG ile uygulandığında MSG'nin oksidan etkisi azalmaktadır. Tek başınan betanin uygulanan ratlarda ise MSG ve MSG+betanin grubuna göre oksidan kapasite azalmıftır. Bu da betaninin tek başına uygulanmasının toplam oksidan kapasiteyi azattığına ifftaret etmektedir. OSİ serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamli düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). OSİ serum düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karfilaftrildiğinde tüm grupların OSİ serum düzeyinde artıf gözlenmiştir. İstatistiki olarak anlamli düzeyde artıf MSG ve MSG+betanin grubunda saptanmifftir. MSG ile betanin ve MSG+betanin grubu karfilaftrildiğinde betanin ve MSG+betanin grubunun OSİ düzeyinde istatistiksel olarak anlamli düzeyde azalma olduğu saptanmifftir. Betanin ile MSG+betanin grubu karfilaftrildiğinde MSG+betanin grubunun OSİ düzeyinde istatistiksel olarak anlamli düzeyde artıf olduğu saptanmifftir. MSG'nin ve MSG+betaninin oksidan etkiye sahip olduğu dufftünölmektedir. Bunun aksine betaninin ise antioksidan etkiye sahip olduğu dufftünölmektedir. Serum TAK, TOK ve OSİ seviyeleri Tablo 1'de sunulmuştur. Serum PON seviyeleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Pancar suyu ile uzun süreli beslenmenin (28 gün) hepatokarsinojenik N-nitrosodietilamin tarafından oluşturulan faz I ve faz II enzimleri, DNA hasarı ve karaciğer hasarı üzerindeki etkisinin incelendiği araştırmada 24 erkek wistar rat kullanılmış ve 4 gruba ayrılmıştır. Toksik kimyasal olarak N-nitrosodietilamin intraperitoneal uygulanmış olup, N-nitrosodietilamin tarafından indüklenen karaciğer hasarı ve inflamasyon belirteçleri üzerinde gavajla uygulanan pancar suyunun (8 ml/kg/gün) koruyucu etkisini incelenmiştir. Kontrol grubu, pancar suyu verilen grup, N-nitrosodietilamin uygulanan grup ve hem pancar suyu verilen hem de N-nitrosodietilamin uygulanan grup olarak ayrılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da gavaj olarak pancar suyu uygulanan grupta ALT, AST seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Toksik madde uygulanan grupta ALT ve AST seviyesi hem pancar suyu uygulanan hem de toksik uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükselmiştir. Ancak hem pancar suyu uygulanan hem de toksik uygulanan grupta ALT ve AST seviyesi toksik uygulanan gruba göre azalma göstermiştir. Pancar beslemesinin neden olduğu metabolik değişikliklerin karaciğer hasarına karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir. Kimyasal kanserojenlerin etkilerini de azalttığı saptanmıştır (Krajka-Kuźniak ve diğerleri, 2012). Sıçanlarda parasetamol (PAR) veya diklofenac (DF) kaynaklı hepato-renal hasara karşı betaninin (Bet) koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanan çalışmada yetişkin wistar albino rat kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele beş gruba ayrıldı, normal kontrol (NC) grubu sıçanlara sadece salin verildi. PAR grubu sıçanlara PAR (400 mg/kg) verildi. PAR/Bet ile tedavi edilen grup sıçanlarına PAR (400 mg/kg) ve Bet (25 mg/kg) uygulandı. DF grubu sıçanlara DF (10 mg/kg) verildi. DF/Bet ile tedavi edilen grup sıçanlarına DF (10 mg/kg) ve Bet (25 mg/kg) uygulandı. Tüm ilaçlar ardışık 28 gün boyunca gavaj yoluyla verildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALT, AST ve ALP tüm gruplarda istatistiki olarak anlamlı düzeyde artmıştır. PAR grubu ile karşılaştırıldığında ALT, AST ve ALP değerleri PAR/bet grubunda istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Yine aynı şekilde DF grubu ile karşılaştırıldığında ALT, AST ve ALP değerleri DF/bet grubunda istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (Motawi ve diğerleri, 2020). Kardiyovasküler hastalık için çeşitli risk faktörlerinde tanımlanan oksidatif strese karşı kısa süreli betanin (20 gün) alımının değerlendirildiği çalışmada wistar albino rat kullanılmıştır. Çalışma 2 fazdan oluşmaktadır. 1.fazda 36 rat kontrol grubu ve hiperlipidemik diyet uygulanan grup diye ikiye ayrıldı. Hiperlipidemik gruba oksidatif stresi indüklemek için sıçanlara 60 gün boyunca hiperlipidemik bir diyetle verildi. Ardından her gruptan altışar rat kurban edildi. Akabinde kalan ratlardan kontrol grubu ve hiperlipidemik grup kendi içinde 2'ye ayrıldı. Kontrol ve kontrol+ betanin (20 mg/kg) ile hiperlipidemik grup ve hiperlipidemik + betanin (20

mg/kg) grubu oluşturuldu ve ratlar 20 gün daha aynı şekilde beslenmeye devam edildi. Betanin uygulanan ratlarda MDA, ALT ve AST seviyelerinde azalmalar gözlemlendi, histolojik analizlerle karaciğer hasarının tersine çevrildiği saptanmıştır (Da Silva ve diğerleri, 2019). Antioksidan özelliklere sahip betaninin Sprague-Dawley sıçanlarında parakuat kaynaklı karaciğer hasarına karşı koruyucu olup olmayacağını belirlenmeye çalışıldığı çalışmada, karaciğer toksisitesini indüklemek için paraquat intraperitoneal olarak enjekte edildi. Sıçanlar rastgele dört gruba ayrıldı; kontrol grubu, parakuat grubu ve gavaj yolu ile 5 gün süresince 25 ve 100 mg/kg betanin uygulanan iki grup şeklinde ayrılmıştır. Betanin paraquat uygulanmadan önce 3 gün ve paraquat uygulamasından sonra 2 gün şeklinde uygulanmıştır. Karaciğerde patolojik hasar, MDA, ALT ve AST betanin ile tedavi edilen sıçanlarda, tek başına parakuat alanlara göre daha azdı. Betanin, sıçanlarda parakuat kaynaklı karaciğer hasarına karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır (Han, Zhang, ve diğerleri, 2014). Sazan balığında (*Cyprinus carpio* L.) karbon tetraklorürün ( $CCl_4$ ) neden olduğu karaciğer hasarına karşı betaninin koruyucu etkisini araştırıldığı çalışmada balıklara % 1, % 2 ve % 4 betanin uygulandı. 20 günlük betanin uygulamasından sonra, balıklara intraperitoneal olarak %20 (fistık yağında v/v)  $CCl_4$  0.5 mL/kg vücut ağırlığı hacminde enjekte edildi. Çalışmada uygulama yapılmayan kontrol grubu, sadece fistık yağı enjekte edilen kontrol grubu,  $CCl_4$  grubu ve sırasıyla % 1, % 2 ve % 4 betanin gruplar yer aldı.  $CCl_4$  uygulandıktan 3 gün sonra sakrifiye edildi ve ardından histolojik ve biyokimyasal testler yapıldı.  $CCl_4$  kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, betanin ile tedavi edilen gruplarda, MDA seviyesinde azalma, karaciğer antioksidatif kapasitesinde artış (glutasyon seviyesi ve süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde artış) ve serum AST/ALT aktivitelerinde azalma saptanmıştır. Karaciğerin histolojik değerlendirmesinde betanin, sazanda  $CCl_4$ 'ün neden olduğu karaciğer hasarını hafiflettiği gözlenmiştir (Han, Gao, Yang, Wang ve Tan, 2014). Sıçanlarda izoproterenol (ISP) ile indüklenen miyokard hasarının betanin içeren pancar olan *Beta vulgaris* L.'in (BRJ) lipid peroksidasyonu, antioksidan savunma, fonksiyonel bozulma ve histopatoloji üzerindeki kardiyoprotektif etkisinin araştırıldığı 28 günlük deneysel çalışmada ISP grubu (85 mg/kg), BRJ (150 ya da 300 mg/kg) + ISP'inin (85 mg/kg) uygulandığı gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ALT, AST, ALP, MDA kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir. Aynı şekilde BRJ + ISP'inin uygulandığı gruplar ile sadece ISP uygulanan grup ile karşılaştırıldığında BRJ + ISP'inin uygulandığı gruplarda ALT, AST, ALP, MDA'nın anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir (Raish ve diğerleri, 2019). Albasher ve diğerlerinin (2019), hayvanlarda ve insanlarda çeşitli sağlık sorunlarına neden olan organofosforlu insektisitler kaynaklı karaciğer hasarını önlemek için kırmızı pancar ekstraktının (RBR) potansiyelinin değerlendirdiği deneysel çalışmada 28 rat kullanılmıştır.

Ratlar; kontrol, 300 mg/kg RBR gurubu, 10 mg/kg Organofosfat pestisit (CPF) gurubu ve RBR+CPF gurubu şeklinde random olarak 4 gruba ayrıldı. Kontrol gurubu ile RBR gurubu karşılaştırıldığında ALT, AST, ALP, Bilurubin ve NO seviyelerinde anlamlı farkın olmadığı saptanmıştır. Kontrol gurubu ile RBR gurubu diğer guruplarla karşılaştırıldığında ALT, AST, ALP, Bilurubin ve NO seviyelerindeki artışın istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Yine aynı şekilde CPF gurubu ile CPF+RBR gurubu kendi aralarında karşılaştırıldığında ALT, AST, ALP, Bilurubin ve NO seviyelerindeki düşüşün CPF+RBR grubunda istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak RBR'nin, CPF ile intoksikasyon oluşturulan sıçanlarda histolojik değişiklikleri inhibe ettiği saptanmıştır (Albasher ve diğerleri, 2019). Bu araştırmada ALT serum düzeylerinde guruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Tüm gurupların ALT değerleri kontrole göre daha yüksek bulunmuştur. En yüksek ALT değerine MSG+betanin grubunda rastlanmıştır. AST serum düzeylerinde guruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). En düşük AST değerine kontrol grubunda rastlanmıştır. ALP serum düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). En yüksek ALP değerine MSG grubunda rastlanırken, en düşük ALP değerine betanin grubunda rastlanmıştır. ALP, vücudumuzda özellikle iskelet sistemini tarafından yoğun şekilde üretilen bir enzimdir. Betanin ve MSG ALP'yi anlamlı bir şekilde etkilememiştir. Total bilirubin serum düzeyleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ). En yüksek total bilirubin değerine betanin grubunda rastlanırken, en düşük total bilirubin değerine MSG+betanin grubunda rastlanmıştır. ALT yoğun olarak karaciğerde üretilen bir enzimdir. Karaciğerde hasar olup olmadığının araştırılmasında sıkça kullanılan bir parametredir. Bu araştırmada ALT değerinin MSG+betanin grubunda en yüksek çıkmasının sebebi bu iki maddenin ratlara aynı anda uygulanmasından kaynaklanmış olabilir. Karaciğer bu iki maddenin detoksifikasyonundan ve metabolizmasından sorumlu olduğu için ALT değeri yükselmiş olabilir. Benzer bir yorumu AST için yapmak da mümkündür. Anlamlı olmasa da en yüksek AST değeri MSG+betanin grubunda rastlanmıştır. MDA sistemlerde lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak bilinmektedir ve oksidan bir parametre olarak kabul edilir. Bu araştırmada en yüksek MDA değeri MSG grubunda belirlenmiştir. Bu sonuç MSG'nin ratlarda lipid peroksidasyonuna neden olduğunu açıkça göstermektedir. Yapılan diğer çalışmalarda bunu destekler niteliktedir. Yapılan araştırmalar neticesinde betanin, elektron donörü ve ROT olduğu ifade edilmiştir. Sıçanlarda parakuat kaynaklı böbrek hasarında, betanin geniş spektrumlu antioksidan etki yaratmıştır. Lipid peroksidasyon miktarını azalttığı, enflamatuar yanıtı modüle ettiği ve böbrek koruyucu bir role sahip olduğu saptanmıştır (He ve James Kang, 2013; Tural ve diğerleri, 2021).

Buna ek olarak ratlara MSG ile birlikte betainin uygulandığında MDA değerlerinde anlamlı olmasa da bir düşüş belirlenmiştir. Bu düşüş betaininin antioksidan özelliğinden kaynaklı olabilir. Serum ALT, AST, ALP ve Total Bilirubin seviyeleri Tablo 2’de sunulmuştur. Serum MDA seviyeleri Tablo 6’da sunulmuştur.

Erkek farelerde tiyoasetamid (TAA) ile indüklenen kronik karaciğer hasarında; kimyasal karaciğer hasarına karşı inflamatuvar yanıtta katkıda bulunan multipotent bir sitokin olan makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MIF)’nün karaciğerdeki oksidatif stres ve inflamasyondaki rolünü ve betain'in MIF üzerindeki modülatör etkilerini araştırmayı amaçladıkları çalışmada fare kullanılmıştır. Malondialdehit (MDA), toplam antioksidan durumu (TAK), toplam oksidan durumu (TOK) parametreleri ölçülmüştür. Çalışma sekiz hafta sürmüştür. Kontrol grubu ile betainin grupları karşılaştırıldığında MDA, TAK ve TOK değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak TAA uygulanan gruplarda TAK istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalmışken, betainin grubu ve kontrol grubunda TAK istatistiksel olarak anlamlı seviyede yükselmiştir. Aynı zamanda TAA uygulanan gruplarda TAK ve MDA istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmışken, betainin grubu ve kontrol grubunda TAS ve MDA istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalmıştır (Vukićević ve diğerleri, 2020). Agan ve diğerlerinin (2019) graves hastalarında oksidatif stres ve tiyol/disülfid homeostazını araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada kontrol grubu ile graves hastaları grubu yer almıştır. Kontrol grubuna kıyasla graves grubunda TAK ve tiyol seviyelerinde azalma olmuştur. Ancak tiyol seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken TAK seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine aynı şekilde kontrol grubuna kıyasla graves grubunda TOK ve OSİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselmiştir (Agan ve diğerleri, 2019). Betain takviyesinin sıçan böbreğinde kadmiyum kaynaklı oksidatif bozukluk üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada yetişkin Wistar Albino rat kullanılmıştır. Ratlar her grupta 10 rat olmak üzere dört gruba ayrıldı. Kontrol grubuna izotonik, kadmiyum klorürün (CdCl<sub>2</sub>) grubuna dört hafta boyunca 5 mg/kg/gün CdCl<sub>2</sub>, betainin grubuna 250 mg/kg/gün dozunda, gavaj yoluyla altı hafta boyunca betain, betainin ve CdCl<sub>2</sub> grubunda ise kadmiyum uygulamasından iki hafta önce gavaj yoluyla 250 mg/kg/gün dozunda betainin ve eş zamanlı olarak dört hafta kadmiyum uygulandı. Betain takviyesi, tek başına kadmiyum grubuna kıyasla kadmiyum ile tedavi edilen sıçanlarda TAK’ta azalmayı hafiflettiği saptanmıştır (Hagar ve diğerleri, 2014). Tokaç ve diğerlerinin (2017) diyabet, astım, kanser ve bağışıklık bozuklukları gibi kronik hastalıklar üzerinde koruyucu etkileri olduğu düşünülen pinus maritima'nın kabuğundan elde edilen standart bir ekstrakt olan Pycnogenol® (PYC®)’un iskemi-reperfüzyon (IR) ile indüklenen Wistar albino sıçanların; kan, karaciğer ve akciğer

dokularındaki DNA hasarına ve biyokimyasal değişikliklere karşı etkilerini araştırmayı planladıkları çalışmada sham grubu IR grubu ve IR+ PYC® grubu bulunmaktadır. Sham grubu ile karşılaştırıldığında IR grubunda TAK seviyesi istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalmış, TOK, tiol, ALT ve AST istatistiki olarak anlamlı düzeyde artmıştır (Tokaç ve diğerleri, 2017). Deniz ve diğerlerinin (2018) Antioksidan etkiye sahip timokinonun (TQ) ışın tedavisi alan sıçanların dinamik tiol/disülfid homeostazı üzerindeki potansiyel radyo koruyucu etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada tiol seviyeleri değerlendirilmiştir. Önemli bir antioksidan olan tiol, reaktif oksijen moleküllerinin yok edilmesinde büyük rol oynamaktadır. Işın tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Thiol seviyesinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde düştüğü saptanmıştır. TQ+ışın tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Thiol seviyesinin yükseldiği ancak istatistiki olarak anlamlı olamadığı saptanmıştır (Deniz, Aktan, Erel, Gurbilek ve Koc, 2019). Literatürde yaşlı ratlara betanin uygulanıp tiol seviyesi araştırılan çalışmaya rastlanmamıştır. Thiol değerleri ile ilgili elde ettiğimiz sonuçları birebir karşılaştırabileceğimiz bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Sülfhidril kalıntıları (-SH) içeren GSH'ın sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tiol serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$  ). Thiol serum düzeyi kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında MSG grubunda istatistiki olarak anlamlı artışın olduğu saptanmıştır. MSG grubu ile betanin ve MSG+betanin grubu karşılaştırıldığında tiol seviyelerinde azalma olduğu ancak sadece MSG+betanin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır. MSG ve betaninin aynı zamanda verilmesinin toksik etki yaratabileceği düşünölmektedir. TAK serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$  ). En düşük TAK değerine MSG grubunda rastlanmıştır. Kontrol grubundan sonra en en yüksek TAK değerine betanin grubunda rastlanmıştır. En düşük TAK seviyesinin MSG grubunda belirlenmesi MSG'nin oksidan etki yaratabileceğini düşündürmektedir. MSG+betanin grubunda MSG grubuna göre anlamlı ( $p<0,05$ ) bir artış saptanmıştır. Bu sonuçlar betaninin MSG'nin oksidan etkilerini azalttığını göstermektedir. TOK serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). En yüksek TOK değerine MSG grubunda rastlanmıştır. Kontrol grubundan sonra en en düşük TOK değerine betanin grubunda rastlanmıştır. TAK için yapılan benzer yorumları TOK için yapmak mümkündür. MSG oksidan etkisinden dolayı en yüksek TOK değeri MSG grubunda belirlenmiştir. Betanin antioksidan özelliğinden dolayı MSG'nin oksidan etkilerini azaltmaktadır. MSG+betanin grubundaki TOK değerlerinin MSG grubundaki TOK değerleriyle kıyaslanması sonuçları bunu desteklemektedir. OSİ serum düzeylerinde

gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). En yüksek OSİ değerine MSG grubunda rastlanmıştır. Kontrol grubundan sonra en düşük OSİ değerine betanin grubunda rastlanmıştır. OSİ'nin TOK değerinin TAK'a bölünmesi ile elde edilen bir parametredir. Dolayısıyla en yükdek OSİ değerinin MSG grubunda belirlenmesi beklenen bir durumdur. OSİ değerleri değerlendirildiğinde betanin antioksidan özelliği bir daha kanıtlanmıştır. Serum THİOL seviyeleri Tablo 4'te sunulmuştur. Serum TAK, TOK ve OSİ seviyeleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Pancar ekstraktının (*Beta vulgaris* L.) gentamisin kaynaklı nefrotoksisite üzerindeki koruyucu etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmada 24 adet wistar albino rat kullanılmıştır. Ratlar; grup 1 uygulama yapılmayan kontrol grubu, grup 2 gentamisin uygulanan grup, grup 3 pancar ekstraktı (250 mg/kg) ile gentamisin uygulanan grup, grup 4 ise pancar ekstaktı (500 mg/kg) ile gentamisin uygulanan grup şeklinde rastgele 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda NO ve MDA diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır. Grup 2'de NO ve MDA en yüksek seviyede olmak üzere sırasıyla grup 3 ve grupta 4'te daha düşük saptanmıştır. Farklılıklar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (El Gamal ve diğerleri, 2014). Kurşun (Pb) ve diğer bazı ağır metaller, metabolik enzimler üzerindeki komşu tiyol kalıntıları ile kimyasal reaksiyona girerek etki eder. Shaban ve diğerlerinin (2021) betanin içeren pancar suyunun kurşun ile indüklenen sıçan nörotoksisitesi üzerindeki koruyucu rolünün değerlendirildiği çalışmada pancar suyunun kandaki ve beyindeki Pb düzeylerini azaltarak nörotoksisiteye karşı koruyucu bir etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, pancar suyunun Pb'nin neden olduğu oksidatif stresi, iltihabı ve hücre ölümünü azalttığı saptanmıştır. Pancar suyunun NO radikaline karşı daha iyi etki gösterdiği saptanmıştır. Pancar suyu uygulamasının, Pb grubuna kıyasla GSH seviyesinde artış olduğu, MDA ve NO seviyelerinde azalma olduğu saptanmıştır. Pb enjeksiyonu öncesinde, sürecinde ve sonrasında pancar suyu ile tedavi, lipid peroksidasyon seviyesinde önemli ( $p<0.05$ ) baskılama ve Pb grubuna göre TAK seviyesinde önemli yükselme göstermiştir (Shaban ve diğerleri, 2021). Betanin'in kardiyak dokularda oksidatif stresi, inflamasyonu ve apoptozu azaltarak kardiyak disfonksiyonu ve yapısal hasarları azalttığı saptanmıştır. Betanin'in in vitro ve en önemlisi in vivo oksidasyondan kaynaklanan hücresel hasara karşı koruma sağlayan olağanüstü bir antioksidan kaynağı olduğuna dair kanıt sağlar. Betanin tüketimi, oksidatif stres tarafından yayılan kardiyovasküler hastalıkların yönetilmesine yardımcı olmak için umut verici bir ek strateji olabileceği saptanmıştır. ISP grubu, pancar suyu (BRJ) (150 ya da 300 mg/kg) + ISP'inin (85 mg/kg) uylandığı gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında NO'nun kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir. BRJ+ ISP'inin uygulandığı gruplar ile ISP grubu ile karşılaştırıldığında NO'nun BRJ+ ISP'inin

uygulandığı gruplarda anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir (Raish ve diğerleri, 2019). Bu araştırmada NO serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). NO Serum düzeyi kontrol grubuna kıyasla diğer gruplarda artış olduğu saptanmıştır. Ancak artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu araştırmada en yüksek NO seviyesi MSG+betanin grunda belirlenmiştir. NO tiyol grupları ile reaksiyona girme yeteneğine sahiptir. Araştırmadan en düşük toplam tiyol değeri de MGS+betanin grubunda belirlenmiştir. Bu iki sonuç birbirini destekler niteliktedir. Artan NO miktarı tiol grupları ile reaksiyona girip tiol seviyelerini düşürmüş olabilir. MDA serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). En yüksek MDA değerine MSG grubunda rastlanmıştır. MSG grubuna kıyasla betanin grubunda MDA seviyesi anlamlı düzeyde azalmıştır. Kontrol grubundan sonra en düşük MDA değerine betanin grubunda rastlanmıştır. Yapılan birçok çalışmada kırmızı pancardan izole edilen betanin ekstraktının antioksidan özelliği kanıtlanmıştır. Pancar suyunun oksidatif hasara karşı daha önceki çalışmalarla desteklenmiştir (Kujawska ve diğerleri, 2009; Zielinska-Przyjemska ve diğerleri, 2009). Mevcut araştırma sonuçları da betaninin antioksidan özelliğini destekler niteliktedir. Çünkü betanin verilen grupta bir oksidan göstergesi olan MDA seviyeleri MSG ile MSG+betanin gruplarıyla kıyasla düşük belirlenmiştir. Buna ek olarak MSG+betanin grubundaki MDA değerleri ortalamasının MSG grubuna göre anlamlı düşük belirlenmesi ratlarda MSG ile oluşturulan lipid peroksidasyonunun azaldığına işaret etmektedir. Serum NO seviyeleri Tablo 5’te sunulmuştur. Serum MDA seviyeleri Tablo 6’da sunulmuştur.

Esatbeyoglu ve diğerlerinin (2014) Elektron spin rezonans spektroskopisi ve spin yakalama ile betaninin serbest radikal süpürme aktivitesinin sistematik olarak değerlendirilmesinin amaçlandığı hücre kültürü modeli çalışmada, betaninin antioksidan aktivitesi PON indüksiyonu açısından belirlendi. Hücre kültürü modelinde betaninin, PON transaktivasyonunu önemli ölçüde indüklediği gözlenmiştir (Esatbeyoglu ve diğerleri, 2014). Bu araştırmada PON serum düzeylerinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). En yüksek PON değerine betanin grubunda rastlanmıştır. En düşük PON değerine MSG grubunda rastlanmıştır. Bu sonuçlar betaninin bir antioksidan olan PON aktivitesini arttırdığını göstermektedir. Bunun aksine toksik ve oksidan özellikteki MSG’nin de PON aktivitesini azalttığını göstermektedir. Serum PON seviyeleri Tablo 3’te sunulmuştur.

Karaciğer transaminazları, yeni başlayan alkolsüz steatohepatitin bir sonucu olarak ciddi şekilde baskılanabilir (Roman-Ramos ve diğerleri, 2011). MSG’nin sıçanların karaciğer dokularında belirgin histopatolojik değişiklikleri indüklediğini saptandı. MSG’nin uygulandığı



sıçanların karaciğer dokularında da nekroz kaydedildi. Makroskopik olarak, deney grubundaki sıçanların karaciğerleri soluk renkliydi. Tıkanıklık belirtileri, ödem ve hepatik sınırların kaybı vardı. Karaciğer kesildiğinde ödem ve tıkanıklık belirlenmiştir (El-Meghawry EL-Kenawy ve diğerleri, 2013).

Gıdaya eklenen MSG'nin nörodavranış, serum biyokimyasal parametreleri, MDA seviyeleri ve serebral korteks, karaciğer ve böbrek morfolojisindeki etkileri, standart diyet veya yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde değerlendirilmiş olup, gıdaya eklenen MSG'nin davranış, biyokimyasal parametreler, oksidatif durum ve organ morfolojisi üzerinde etkilerinin olduğu saptanmıştır (A. Onaolapo, 2013; A. Y. Onaolapo ve diğerleri, 2019). Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da ratlara MSG verilmesi karaciğerde farklı şiddetlerde dejenerasyona ve yangısal hücre infiltrasyonuna sebep olmuştur (Nnadozie ve diğerleri, 2019; A. Onaolapo, 2013). Mevcut çalışmada da MSG'nin karaciğer dokusunda dejenerasyona ve infiltrasyona neden olduğu gözlemlendi.

Pancarın doğal ilaç olarak kullanıldığına dair raporlar Roma dönemine dek uzanmaktadır. Kök sebzesi olarak bilinen kırmızı pancar (*Beta vulgaris*) sağlığı teşvik eden fonksiyonel gıda olarak son yıllarda büyük ilgi görmüştür (Clifford, Howatson, West ve Stevenson, 2015). Özellikle Orta Doğu ve Avrupa'da uzun süredir sağlığa faydalı etkilerinden dolayı bilinen popüler bir sebzedir. Günümüzde de bir çok ülkede yetiştirilen, normal diyetin bir parçası olarak kabul edilen pancarın sağlığa faydalı etkileri; böbrek ve karaciğer koruması, hematopoetik ve bağışıklık sistemlerinin uyarılması, kanser tedavisi sırasında antiinflamatuvar, hepatoprotektif ve antitümör özelliklerinden dolayı özel bir diyet olarak kullanılması sayılabilir (Krajka-Kuźniak ve diğerleri, 2012). Raish ve diğerleri, (2019) kemirgen modelinde pancar suyu ekstraktının isoproterenol (ISP) kaynaklı kardiyak hasar üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla wistar rat üzerinde yaptıkları çalışmada; miyokardiyal iskemi, 24 saatlik aralıklarla subkütan (s.c.) olarak uygulanan ISP (85 mg / kg) ile oluşturulmuş olup , ardından 28 gün boyunca 150 ve 300 mg / kg dozlarda pancar suyu ekstraktı oral şekilde uygulanmıştır. Betaninden zengin Beta vulgaris suyunun kalpte antioksidan, antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Betanin uygulanan ratlarda histolojik analizlerle karaciğer hasarının tersine çevrildiği saptanmıştır (Da Silva ve diğerleri, 2019). Mevcut çalışmada da Betanin'in MSG ile karaciğerde oluşan yangısal (fizyolojik tepki) ve dejeneratif değişiklikleri azalttığı gözlemlendi. Gruplarda gözlenen histopatolojik bulgular Tablo 7'de sunulmuştur.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gıda sektöründe yeni teknolojiler ve üretim teknikleri geliştikçe katkı maddeleri artarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüz modern toplumunda farklı tad ve farklı lezzet arayışı içerisinde olan tüketiciler nedeniyle, gıda üreticilerini lezzet artırıcı katkı maddelerinin kullanımına yönlendirmiştir. Dolayısıyla, lezzet artırıcılar özellikle de monosodyum glutamat dünya genelinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. İştah ve lezzet artırıcı özelliğinden dolayı MSG, uzun süredir hazır çorbalar, cipsler, konserve ve dondurulmuş sebzeler, et ürünleri, et suları gibi birçok ürün grubunun içeriğinde bulunmaktadır. Aynı zamanda restoranlarda hazırlanan yemeklerde de kullanılmaktadır. Gıdanın lezzetini, kıvamını ve raf ömrünü uzatmak için yaygın biçimde kullanılan MSG'nin bilinçsizce tüketiminin sağlık üzerine olan etkileri gözlemlenmiştir. Bu konu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Birçok gıda katkı maddesinde olduğu gibi MSG'nin de kullanım limit değeri çok önem arz etmektedir. Bu nedenle, gıdalara ilave edilen MSG miktarının kontrolü toplum sağlığı açısından elzemdir. Bunun yanı sıra MSG'nin toksik etkilerini minimize etmek hatta ortadan kaldırmak amacıyla doğal olarak bitkilerde bulunan doğal anti oksidanlar göze çarpmaktadır.

Bu bağlamda hem antioksidan özelliği hem de gıda sanayide renklendirici olarak kullanılan kırmızı pancardan elde edilen betanin dikkat çekmektedir.

MSG güvenilir bir lezzet artırıcı olarak kullanılabilmesi için gıdalara ilave edilen miktara dikkat edilmeli, bununla ilgili olarak tüketici ve üretim personeli bilinçlendirilmelidir. Özellikle her türlü etkiye karşı hassas olan yaşlı bireyler açısından dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda MSG katkılı gıdaların etiket bilgisinde açık ve görünür biçimde MSG ile ilgili uyarıların yer alması gerekmektedir.

Gıda katkı maddeleri gıdalarda kullanılmadan önce farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış çözeltilerinin kısa süreli ve uzun süreli kullanımının canlı vucudunda embriyotoksik, histopatolojik ve genotoksik etkilerini inceleyen çalışmalar ile hassas grup olan yaşlı bireyler üzerindeki olumsuz etkileri konusunda çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu çalışmalarla elde edilen neticelerde bu maddelerin güvenli bir şekilde gıdalarda katkı maddesi olarak kullanılıp kullanılmayacağına, ne şekilde ve hangi dozlarda kullanılmasının uygun olabileceğine karar verilmelidir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler, ratlara oral gavaj yöntemi ile MSG uygulamasının ratlarda oksidan seviyesi yükselttiği, bu bağlamda olumsuz sağlık etkisi yaratabileceğini

göstermektedir. Nöronlarda dejeneratif değişikliklere hangi düzeyde neden olabileceği bilinmemesine rağmen, elde edilen sonuçlara göre yaşlı ratların etkilenebileceği düzeyde MSG'ye maruz kaldığı ve nöronların olumsuz etkilendiği söylenebilir. Aynı zamanda detoksifikasyon ve de başka bir çok görevi olan karaciğer de olumsuz etkilenmiştir. MSG'nin başta merkezi sinir sistemi olmak üzere diğer sistemler üzerinde de olumsuz etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Fonksiyonların yavaşladığı, organizmanın çevresel etkiler dahil tüm etkilerden azami şekilde etkilendiği yaşlılık döneminde MSG'ye maruz kalınması canlıyı hastalıklara karşı duyarlı hale getirebilir, mevcut hastalık tablosunu ağırlaştırabilir, hatta ölümle sonuçlanabilir. Kesin sonuca ulaşılabilmesi için farklı araştırma yöntemleri ile daha kapsamlı bir şekilde çalışılmalıdır. MSG'nin yüksek dozlarda uzun süreli tüketilmemesi, özellikle yaşlılık döneminde kullanılmaması görüşündeyiz. Ayrıca antioksidan etkiye sahip Betanin maddesinin çeşitli ilaçlarla kullanımının sinerjik etkisi araştırılmalıdır.

Bu sonuçlar ayrıca Betanin (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) içeren kırmızı pancar (*Beta vulgaris*) ekstraktının gıda içeriğinde bulunan oksidan maddelere karşı kullanımını desteklemektedir.

Tez çalışmaları kapsamında ortaya çıkan sonuçlar değerlendirildiğinde aşağıda belirtilen öneriler aşağıda belirtilmiştir.

- 1- MSG gıda katkı maddesi olarak ülkemizde ve dünyada yoğun bir şekilde tüketilmektedir. Ancak bu tez çalışmasından çıkan sonuçlar MSG'nin olumsuz sağlık etkilerini bir kez daha açığa çıkarmıştır. Bu yüzden bu gıda katkı maddesini içeren besinlerin tüketimine daha fazla dikkat edilmesi gerekmektedir. Düşük miktarda MSG içeren ya da MSG içermeyen besinler tüketilmelidir.
- 2- Mevcut tez araştırmasında ortaya çıkan sonuçlar betaninin antioksidan özelliğini desteklemektedir.
- 3- Elde edilen sonuçlar betaninin MSG'nin oksidan etkilerini azalttığına işaret etmektedir. Buna bağlı olarak diyetlere kırmızı pancar eklenmesinin olumlu etkiler çıkaracağı düşünülmektedir.
- 4- Yaşlılar toplumunda hassas gruplar olarak bilinmektedir. Yaşlı ratlar üzerinde yapılan bu çalışma sonucunda bu grubun hassasiyetini bir kez daha ortaya çıkarmıştır. Yaşlıların MSG içeren besinleri tüketirken daha fazla dikkat etmeleri gerekmektedir. MSG içermeyen gıdaların tüketimi tercih edilmelidir.
- 5- Betanin gıda sanyisinde besin zenginleştirici olarak tercih edilebilir.

## KAYNAKLAR

- Aaseth, J., Alexander, J. ve Alehagen, U. (2021). Coenzyme Q10 supplementation – In ageing and disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 197(April), 111521. doi:10.1016/j.mad.2021.111521
- Abd-Elkareem, M., Abd El-Rahman, M. A. M., Khalil, N. S. A. ve Amer, A. S. (2021). Antioxidant and cytoprotective effects of *Nigella sativa* L. seeds on the testis of monosodium glutamate challenged rats. *Scientific Reports*, 11(1), 1–16. doi:10.1038/s41598-021-92977-4
- Åberg, F., Danford, C. J., Thiele, M., Talbäck, M., Rasmussen, D. N., Jiang, Z. G., ... Hagström, H. (2021). A Dynamic Aspartate-to-Alanine Aminotransferase Ratio Provides Valid Predictions of Incident Severe Liver Disease. *Hepatology Communications*, 5(6), 1021–1035. doi:10.1002/hep4.1700
- Abeti, R., Parkinson, M. H., Hargreaves, I. P., Angelova, P. R., Sandi, C., Pook, M. A., ... Abramov, A. Y. (2016). Mitochondrial energy imbalance and lipid peroxidation cause cell death in friedreich's ataxia. *Cell Death and Disease*, 7, e2237. doi:10.1038/cddis.2016.111
- Agan, V., Celik, H., Eren, M. A., Agan, F. Z., Erel, O., Neselioglu, S., ... Gonel, A. (2019). An investigation of oxidative stress and thiol/disulphide homeostasis in Graves' disease. *Medicina (Lithuania)*, 55(6), 1–12. doi:10.3390/medicina55060275
- Agar, N. S., Sadrzadeh, S. M., Hallaway, P. E. ve Eaton, J. W. (1986). Rapid publication. *J Clin Invest*, 77(1), 319–321. doi:10.1172/JCI112294
- Al-Shehri, S. S. (2021). Reactive oxygen and nitrogen species and innate immune response. *Biochimie*, 181(9), 52–64. doi:10.1016/j.biochi.2020.11.022
- Albasher, G., Almeer, R., Al-Otibi, F. O., Al-Kubaisi, N. ve Mahmoud, A. M. (2019). Ameliorative effect of *Beta vulgaris* root extract on chlorpyrifos-induced oxidative stress, inflammation and liver injury in rats. *Biomolecules*, 9(7), 1–16. doi:10.3390/biom9070261
- Allen, D. H., Delohery, J. ve Baker, G. (1987). Monosodium l-glutamate-induced asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 80, 530–537. doi:10.1016/0091-

- Anbarkeh, F. R., Baradaran, R., Ghandy, N., Jalali, M., Nikravesh, M. R. ve Soukhtanloo, M. (2019). Effects of monosodium glutamate on apoptosis of germ cells in testicular tissue of adult rat: An experimental study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 17(4), 261–270. doi:10.18502/4
- Angelova, P. R. ve Abramov, A. Y. (2018). Role of mitochondrial ROS in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters*, 592(5), 692–702. doi:10.1002/1873-3468.12964
- Arıcan, S., Dertli, R., Baktik, S., Hacibeyoglu, G., Erol, A., Ulukaya, S. O., ... Erel, Ö. (2020). The effect of low dose ionizing radiation exposure on dynamic thiol-disulfide homeostasis and ischemia modified albumin levels: an observational study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 70(3), 233–239. doi:10.1016/j.bjane.2020.04.023
- Aslan, M., Kosecik, M., Horoz, M., Selek, S., Celik, H. ve Erel, O. (2007). Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *Atherosclerosis*, 191(2), 397–402. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.007
- Attia, D. H. S., Eissa, M., Samy, L. A. ve Khattab, R. A. (2021). Influence of glutathione S transferase A1 gene polymorphism (-69C > T, rs3957356) on intravenous cyclophosphamide efficacy and side effects: a case-control study in Egyptian patients with lupus nephritis. *Clinical Rheumatology*, 40(2), 753–762. doi:10.1007/s10067-020-05276-0
- Ayhancı, A., Appak, S. ve Cengiz, M. (2018). 1-NAME as a Synthetic Antioxidant in Liver Injuries. V. Patel, R. Rajendram ve V. R. Preedy (Ed.), *The Liver* içinde (ss. 131–137). London: Elsevier Inc. doi:10.1016/b978-0-12-803951-9.00012-4
- Banerjee, A., Mukherjee, S. ve Maji, B. K. (2021). Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: An overview. *Toxicology Reports*, 8, 938–961. doi:10.1016/j.toxrep.2021.04.009
- Bansal, A. ve Celeste Simon, M. (2018). Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *Journal of Cell Biology*, 217(7), 2291–2298.

doi:10.1083/jcb.201804161

- Baskaran, S., Finelli, R., Agarwal, A. ve Henkel, R. (2021). Reactive oxygen species in male reproduction: A boon or a bane? *Andrologia*, 53(1), 1–12. doi:10.1111/and.13577
- Boulton, M. E. (2019). Basic Science of the Lens. M. Yanoff (Ed.), *Ophthalmology* içinde (Fifth Edit., ss. e1–e12). Elsevier Inc. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323528191000050?scrollTo=%23hl0000269> adresinden erişildi.
- Calder, P. C. (2008). Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Molecular Nutrition and Food Research*, 52(8), 885–897. doi:10.1002/mnfr.200700289
- Chakraborty, S. P. (2019). Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 29(6), 389–396. doi:10.1080/15376516.2018.1528649
- Chen, Z., Tian, R., She, Z., Cai, J. ve Li, H. (2020). Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 152, 116–141. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025
- Ciftci, E., Turkoglu, V. ve Bas, Z. (2021). Inhibition effect of thymoquinone and lycopene compounds on glutathione reductase enzyme activity purified from human erythrocytes. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39, 1–8. doi:10.1080/07391102.2021.1939787
- Clifford, T., Howatson, G., West, D. J. ve Stevenson, E. J. (2015). The potential benefits of red beetroot supplementation in health and disease. *Nutrients*, 7(4), 2801–2822. doi:10.3390/nu7042801
- Cochrane, C. G. (1991). Cellular injury by oxidants. *The American Journal of Medicine*, 91(3 SUPPL. 3), S23–S30. doi:10.1016/0002-9343(91)90280-B
- Da Silva, D. V. T., Pereira, A. D., Boaventura, G. T., Ribeiro, R. S. D. A., Verícimo, M. A., De Carvalho-Pinto, C. E., ... Paschoalin, V. M. F. (2019). Short-term betanin intake reduces oxidative stress in wistar rats. *Nutrients*, 11(9), 1–16. doi:10.3390/nu11091978
- Daniels, D. H., Joe, F. L. ve Diachenko, G. W. (1995). Determination of free glutamic acid in

a variety of foods by high-performance liquid chromatography. *Food Additives and Contaminants*, 12(1), 21–29. doi:10.1080/02652039509374275

Deniz, C. D., Aktan, M., Erel, O., Gurbilek, M. ve Koc, M. (2019). Evaluation of the radioprotective effects of thymoquinone on dynamic thiol-disulphide homeostasis during total-body irradiation in rats. *Journal of Radiation Research*, 60(1), 23–28. doi:10.1093/jrr/rry083

Diniz, Y. S., Faine, L. A., Galhardi, C. M., Rodrigues, H. G., Ebaid, G. X., Burneiko, R. C., ... Novelli, E. L. B. (2005). Monosodium glutamate in standard and high-fiber diets: Metabolic syndrome and oxidative stress in rats. *Nutrition*, 21(6), 749–755. doi:10.1016/j.nut.2004.10.013

Doreswamy, K. ve Muralidhara. (2005). Genotoxic consequences associated with oxidative damage in testis of mice subjected to iron intoxication. *Toxicology içinde* (C. 206, ss. 169–178). doi:10.1016/j.tox.2004.07.010

Dudeja, V., Ferrantella, A. ve Fong, Y. (2021). Chapter 54 - The Liver. C. M. Townsend (Ed.), *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice içinde* (21st bs., ss. 1425–1488). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-323-64062-6.00054-2

Eid, R. A., Al-Shraim, M., Zaki, M. S., Kamar, S. S., Abdel Latif, N. S., Negm, S., ... Haidara, M. A. (2019). Vitamin E protects against monosodium glutamate-induced acute liver injury and hepatocyte ultrastructural alterations in rats. *Ultrastructural Pathology*, 43(4–5), 199–208. doi:10.1080/01913123.2019.1673860

El-Meghawry EL-Kenawy, A., Osman, H. E. H. ve Daghestani, M. H. (2013). The effect of vitamin C administration on monosodium glutamate induced liver injury. An experimental study. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(5), 513–521. doi:10.1016/j.etp.2012.02.007

El Gamal, A. A., Alsaid, M. S., Raish, M., Al-Sohaibani, M., Al-Massarani, S. M., Ahmad, A., ... Rafatullah, S. (2014). Beetroot (*Beta vulgaris* L.) extract ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity associated oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rodent model. *Mediators of Inflammation*, 2014, 1–12. doi:10.1155/2014/983952

Elbassuoni, E. A., Ragy, M. M. ve Ahmed, S. M. (2018). Evidence of the protective effect of

- L-arginine and vitamin D against monosodium glutamate-induced liver and kidney dysfunction in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 108, 799–808. doi:10.1016/j.biopha.2018.09.093
- Ellman, G. ve Lysko, H. (1979). A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Analytical Biochemistry*, 93(C), 98–102. doi:10.1016/S0003-2697(79)80122-0
- Erel, O. (2004a). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277–285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
- Erel, O. (2004b). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 37(2), 112–119. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.10.014
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103–1111. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
- Erel, O. ve Neselioglu, S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical Biochemistry*, 47(18), 326–332. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026
- Eren, Y., Dirik, E., Neşelioğlu, S. ve Erel, Ö. (2015). Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurologica Belgica*, 115(4), 643–649. doi:10.1007/s13760-015-0427-y
- Erenler, A. K., Kocabaş, R., Doğan, T., Erdemli, H. K. ve Yetim, M. (2016). Paraoxanase as an indicator of myocardial ischemia and its utility in determining extension of ischemia. *American Journal of Emergency Medicine*, 34(1), 45–48. doi:10.1016/j.ajem.2015.09.008
- Ersoy, O. (2012). Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, 12(3), 129–135. doi:10.17098/amj.26156
- Esatbeyoglu, T., Wagner, A. E., Motafakkerazad, R., Nakajima, Y., Matsugo, S. ve Rimbach, G. (2014). Free radical scavenging and antioxidant activity of betanin: Electron spin resonance spectroscopy studies and studies in cultured cells. *Food and Chemical*



*Toxicology*, 73, 119–126. doi:10.1016/j.fct.2014.08.007

- Farombi, E. O. ve Onyema, O. O. (2006). Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: Modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. *Human and Experimental Toxicology*, 25(5), 251–259. doi:10.1191/0960327106ht621oa
- Förstermann, U., Boissel, J. ve Kleinert, H. (1998). Expressional control of the ‘constitutive’ isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *The FASEB Journal*, 12(10), 773–790. doi:10.1096/fasebj.12.10.773
- Gandhi, S. ve Abramov, A. Y. (2012). Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 428010. doi:10.1155/2012/428010
- Gautam, M. K., Goel, S., Ghatule, R. R., Singh, A., Nath, G. ve Goel, R. K. (2013). Curative effect of Terminalia chebula extract on acetic acid-induced experimental colitis: Role of antioxidants, free radicals and acute inflammatory marker. *Inflammopharmacology*, 21(5), 377–83. doi:10.1007/s10787-012-0147-3
- Giorgio, M., Trinei, M., Migliaccio, E. ve Pelicci, P. G. (2007). Hydrogen peroxide: A metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8, 722–728. doi:10.1038/nrm2240
- Golasz, L. B., Silva, J. Da ve Botelho Da Silva, S. (2013). Film with anthocyanins as an indicator of chilled pork deterioration. *Ciênc. Tecnol. Aliment*, 33, 155–162. doi:10.1590/s0101-20612013000500023
- Gonnet, J. F. (1998). Colour effects of co-pigmentation of anthocyanins revisited - 1. A colorimetric definition using the CIELAB scale. *Food Chemistry*, 63(3), 409–415. doi:10.1016/S0308-8146(98)00053-3
- Gulhan, M. F., Ozdemir, B., Selamoglu, Z. ve Sahna, E. (2021). The effects of apitherapeutic agents on oxidative stress in serum metabolic parameters of hypertensive rats created by Nitric Oxide Synthase inhibited. *Sains Malaysiana*, 50(6), 1745–1754. doi:10.17576/jsm-2021-5006-20
- Guo, C., Ding, P., Xie, C., Ye, C., Ye, M., Pan, C., ... Zheng, S. (2017). Potential application of the oxidative nucleic acid damage biomarkers in detection of diseases. *Oncotarget*,

8(43), 75767–75777. [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/) adresinden erişildi.

- Güvenç, M., Cellat, M., Gökçek, İ., Özkan, H., Arkalı, G., Yakan, A., ... Aksakal, M. (2020). Nobiletin attenuates acetaminophen-induced hepatorenal toxicity in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. doi:10.1002/jbt.22427
- Hagar, H., Al Malki, W. ve Al, W. (2014). Betaine supplementation protects against renal injury induced by cadmium intoxication in rats: Role of oxidative stress and caspase-3. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(2), 803–811. doi:10.1016/j.etap.2014.02.013
- Halliwell, B. (1987). Disease : Some New Concepts. *The FASEB Journal*, 1(5), 358–364.
- Halliwell, B. (1996). Antioxidants in human health and disease. *Annual Review of Nutrition*, 16, 33–50. doi:10.1146/annurev.nu.16.070196.000341
- Halliwell, B. ve Gutteridge, J. M. C. (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Methods in Enzymology*, 186(C), 1–85. doi:10.1016/0076-6879(90)86093-B
- Han, J., Gao, C., Yang, S., Wang, J. ve Tan, D. (2014). Betanin attenuates carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced liver injury in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Fish Physiology and Biochemistry*, 40(3), 865–874. doi:10.1007/s10695-013-9892-5
- Han, J., Zhang, Z., Yang, S., Wang, J., Yang, X. ve Tan, D. (2014). Betanin attenuates paraquat-induced liver toxicity through a mitochondrial pathway. *Food and Chemical Toxicology*, 70, 100–106. doi:10.1016/j.fct.2014.04.038
- Harman, D. (1956). Aging: A theory based on free radical. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298–300. doi:10.1093/geronj/11.3.298
- He, W. ve James Kang, Y. (2013). Ischemia-induced copper loss and suppression of angiogenesis in the pathogenesis of myocardial infarction. *Cardiovascular Toxicology*, 13(1), 1–8. doi:10.1007/s12012-012-9174-y
- Helal, A. M., Abdel-Latif, M. S., Abomughaid, M. M., Ghareeb, D. A. ve El-Sayed, M. M. (2021). Potential therapeutic effects of *Ulva lactuca* water fraction on monosodium glutamate-induced testicular and prostatic tissue damage in rats. *Environmental Science*

- and Pollution Research*, 28(23), 29629–29642. doi:10.1007/s11356-021-12387-x
- Henry-Unaeze, H. N. (2017). Update on food safety of monosodium L-glutamate (MSG). *Pathophysiology*, 24(4), 243–249. doi:10.1016/j.pathophys.2017.08.001
- Henry, B. S. (1996). Natural food colours. H. J. D. Hendry G.A.F. (Ed.), *Natural Food Colorants* içinde (2. bs., ss. 40–79). Devon: SPRINGER-SCIENCE+BUSINESS MEDIA, B.V. doi:https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2155-6
- Hermawati, E., Sari, D. C. R. ve Partadiredja, G. (2015). The effects of black garlic ethanol extract on the spatial memory and estimated total number of pyramidal cells of the hippocampus of monosodium glutamate-exposed adolescent male Wistar rats. *Anatomical Science International*, 90, 275–286. doi:10.1007/s12565-014-0262-x
- Hettinger, T. P., Frank, M. E. ve Myers, W. E. (1996). Are the tastes of polycose and monosodium glutamate unique? *Chemical Senses*, 21(3), 341–347. doi:10.1093/chemse/21.3.341
- İmamli, H. ve Akça, F. (2018). Probiyotik kullanımının sağlığa ve sportif performansa etkileri. *Ankara Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Spormetre Dergisi*, 16(2), 196–208. doi:10.1501/sporm\_0000000365
- Jie, Z., Liu, J., Shu, M., Ying, Y. ve Yang, H. (2022, 1 Ocak). Detection strategies for superoxide anion: A review. *Talanta*. Elsevier. doi:10.1016/j.talanta.2021.122892
- Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 50–59. doi:10.17343/sdutfd.38962
- Karadag, H. (2021). Inhibition of Glutathione Reductase Activity from Baker's Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) By Copper(II) Oxide Nanoparticles and Copper(II) Chloride. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 106(4), 647–651. doi:10.1007/s00128-021-03136-4
- Kassab, R. B., Theyab, A., Al-Ghamdy, A. O., Algahtani, M., Mufti, A. H., Alsharif, K. F., ... Elmasry, H. A. (2021). Protocatechuic acid abrogates oxidative insults, inflammation, and apoptosis in liver and kidney associated with monosodium glutamate intoxication in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. doi:10.1007/s11356-021-16578-4

- Kaya Cebioğlu, İ. ve Önal, A. E. (2018). İstanbul'da Bir İlçede Gıda Katkı Maddesi İçeren Bazı Besinlerin Tüketiminin ve Sağlığa Etkilerinin Araştırılması: Gıdaların Risk Analizi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1), 21–35. doi:10.26453/otjhs.357496
- Kayode, A. A., Kayode, O. T. ve Oridota, O. J. (2021). Alterations in the biochemical indices in Wistar rats exposed to an overdose of codeine and dextromethorphan. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16(2), 198–208. doi:10.1016/j.jtumed.2021.01.002
- Kopáni, M., Celec, P., Danišovič, L., Michalka, P. ve Biró, C. (2006). Oxidative stress and electron spin resonance. *Clinica Chimica Acta*, 364(1–1), 61–66. doi:10.1016/j.cca.2005.05.016
- Krajka-Kuźniak, V., Szaefer, H., Ignatowicz, E., Adamska, T. ve Baer-Dubowska, W. (2012). Beetroot juice protects against N-nitrosodiethylamine-induced liver injury in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 50(6), 2027–2033. doi:10.1016/j.fct.2012.03.062
- Kujala, T., Loponen, J. ve Pihlaja, K. (2001). Betalains and Phenolics in Red Beetroot (*Beta vulgaris*) Peel Extracts: Extraction and Characterisation. *Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, 56(5–6), 343–348. doi:10.1515/znc-2001-5-604
- Kujawska, M. A. K., Gnatowicz, E. W. A. I., Urias, M. A. M., Wertowska, M. A. E., Ikołajczyk, K. A. M. ve Iebert, J. A. J. O. (2009). Protective Effect of Red Beetroot against Carbon Tetrachloride- and N -Nitrosodiethylamine-Induced Oxidative Stress in Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(6), 2570–2575.
- Kumar, P. ve Bhandari, U. (2013). Protective effect of *Trigonella foenum-graecum* Linn. on monosodium glutamate-induced dyslipidemia and oxidative stress in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 45(2), 136–140. doi:10.4103/0253-7613.108288
- Lambeth, J. D., Krause, K. H. ve Clark, R. A. (2008). NOX enzymes as novel targets for drug development. *Seminars in Immunopathology*, 30(3), 339–363. doi:10.1007/s00281-008-0123-6
- Landis, G. N. ve Tower, J. (2005). Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mechanisms of Ageing and Development*, 126(3), 365–379. doi:10.1016/j.mad.2004.08.012

- Lee, H., Lee, E. ve Jang, I. Y. (2020). Frailty and comprehensive geriatric assessment. *Journal of Korean Medical Science*, 35(3), 1–13. doi:10.3346/jkms.2020.35.e16
- Lee Mosley, R., Benner, E. J., Kadiu, I., Thomas, M., Boska, M. D., Hasan, K., ... Gendelman, H. E. (2006). Neuroinflammation, oxidative stress, and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience Research*, 6(5), 261–281. doi:10.1016/j.cnr.2006.09.006
- Lima, A. C. V. de, Dionisio, A. P., Abreu, F. A. P. de, Silva, G. S. da, Lima Junior, R. D., Magalhães, H. C. R., ... Zocolo, G. J. (2020). Microfiltered red–purple pitaya colorant: UPLC-ESI-QTOF-MSE-based metabolic profile and its potential application as a natural food ingredient. *Food Chemistry*, 330, 127222. doi:10.1016/j.foodchem.2020.127222
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. ve Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging Europe PMC Funders Group. *Cell*, 153(6), 1194–1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
- Manea, A. (2010). NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: Involvement in vascular physiology and pathology. *Cell and Tissue Research*, 342(3), 325–339. doi:10.1007/s00441-010-1060-y
- Mas-Bargues, C., Escrivá, C., Dromant, M., Borrás, C. ve Viña, J. (2021). Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 709, 108941. doi:10.1016/j.abb.2021.108941
- Mauriz, E. (2020). Clinical applications of visual plasmonic colorimetric sensing. *Sensors (Switzerland)*, 20(21), 1–31. doi:10.3390/s20216214
- McCall, M. R. ve Frei, B. (1999). Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radical Biology and Medicine*, 26(7–8), 1034–1053. doi:10.1016/S0891-5849(98)00302-5
- Mccann, S. K. ve Roulston, C. L. (2013). NADPH oxidase as a therapeutic target for neuroprotection against ischaemic stroke: Future perspectives. *Brain Sciences*, 3(2), 561–598. doi:10.3390/brainsci3020561
- McCord, J. M. ve Fridovich, I. (1969). Superoxide Dismutase: AN ENZYMIC FUNCTION

FOR ERYTHROCUPREIN (HEMOCUPREIN). *Journal of Biological Chemistry*, 244(22), 6049–6055. doi:10.1016/S0021-9258(18)63504-5

Meister, A. ve Anderson, M. E. (1983). Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52(1), 711–760. doi:10.1146/annurev.bi.52.070183.003431

Mo, M., Adam, W., Marquardt, S., Saha-mo, C. R. ve Stopper, H. (2005). Cytotoxicity and genotoxicity induced by the photochemical alkoxyl radical source N-tert -butoxypyridine-2-thione in L5178Y mouse lymphoma cells under UVA irradiation, 39, 473–482. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.03.034

Mortensen, A., Aguilar, F., Crebelli, R., Di Domenico, A., Dusemund, B., Frutos, M. J., ... Lambré, C. (2017). Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. *EFSA Journal*, 15(7), 1–90. doi:10.2903/j.efsa.2017.4910

Motawi, T. K., Ahmed, S. A., El-Boghdady, N. A., Metwally, N. S. ve Nasr, N. N. (2020). Impact of betanin against paracetamol and diclofenac induced hepato-renal damage in rats. *Biomarkers*, 25(1), 86–93. doi:10.1080/1354750X.2019.1697365

Nakamura, H., Kawamata, Y., Kuwahara, T., Smriga, M. ve Sakai, R. (2013). Long-term ingestion of monosodium L-glutamate did not induce obesity, dyslipidemia or insulin resistance: A two-generation study in mice. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 59(2), 129–135. doi:10.3177/jnsv.59.129

National Center for Biotechnology. (2021). PubChem Compound Summary for CID 33032, Glutamic acid. 17 Ekim 2021 tarihinde. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33032> adresinden erişildi.

National Center for Biotechnology Information. (2004). PubChem Compound Summary for CID 49792852. *National Library of Medicine*. 17 Eylül 2021 tarihinde <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Monosodium-glutamate> adresinden erişildi.

Navarro-González, J. A., García-Benayas, C. ve Arenas, J. (1998). Semiautomated

- measurement of nitrate in biological fluids. *Clinical Chemistry*, 44(3), 679–681. doi:10.1093/clinchem/44.3.679
- Navrátilová, A., Kovár, M. ve Požgajová, M. (2021). Ascorbic acid mitigates cadmium-induced stress, and contributes to ionome stabilization in fission yeast. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(12), 15380–15393. doi:10.1007/s11356-020-11480-x
- Nazifi, S., Razavi, S. M., Kianiamin, P. ve Rakhshandehroo, E. (2011). Evaluation of erythrocyte antioxidant mechanisms: Antioxidant enzymes, lipid peroxidation, and serum trace elements associated with progressive anemia in ovine malignant theileriosis. *Parasitology Research*, 109(2), 275–281. doi:10.1007/s00436-010-2248-5
- Niaz, K., Zaplatic, E. ve Spoor, J. (2018). Extensive use of monosodium glutamate: A threat to public health? *EXCLI Journal*, 17, 273–278. doi:10.17179/excli2018-1092
- Nijjima, A., Togyama, T. ve Adachi, A. (1990). Cephalic-phase insulin release induced by taste stimulus of monosodium glutamate (umami taste). *Physiology and Behavior*, 48(6), 905–908. doi:10.1016/0031-9384(90)90247-2
- Ninomiya, K. (1998). Natural occurrence. *Food Reviews International*, 14(2–3), 177–211. doi:10.1080/87559129809541157
- Nnadozie, J. O., Chijioke, U. O., Okafor, O. C., Olusina, D. B., Oli, A. N., Nwonu, P. C., ... Chijioke, C. P. (2019). Chronic toxicity of low dose monosodium glutamate in albino Wistar rats. *BMC Research Notes*, 12(1), 593. doi:10.1186/s13104-019-4611-7
- Oleinick, N. L., Morris, R. L. ve Belichenko, I. (2002). The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: What, where, why, and how. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 1(1), 1–21. doi:10.1039/b108586g
- Onaolapo, A. (2013). A Histological Study of the Hepatic and Renal Effects of Subchronic Low Dose Oral Monosodium Glutamate in Swiss Albino Mice. *British Journal of Medicine and Medical Research*, 3(2), 294–306. doi:10.9734/bjmmr/2013/2065
- Onaolapo, A. Y., Ayeni, O. J., Ogundeji, M. O., Ajao, A., Owolabi, A. R. ve Onaolapo, O. J. (2019). Subchronic ketamine alters behaviour, metabolic indices and brain morphology in adolescent rats: Involvement of oxidative stress, glutamate toxicity and caspase-3-

- mediated apoptosis. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 96, 22–33. doi:10.1016/j.jchemneu.2018.12.002
- Özkan, H., Kutlu, T., Yakın, A. ve Özsoy, Ş. Y. (2021). Molecular, biochemical and histopathological effects of long term low and high percentage fructose consumption on liver in rats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1–24. doi:10.33988/auvfd.855124
- Paul, M. V. S., Abhilash, M., Varghese, M. V., Alex, M. ve Nair, H. R. (2012). Protective effects of  $\alpha$ -tocopherol against oxidative stress related to nephrotoxicity by monosodium glutamate in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 22(8), 625–630. doi:10.3109/15376516.2012.714008
- Pedreño, M. A. ve Escribano, J. (2001). Correlation between antiradical activity and stability of betanine from *Beta vulgaris* L roots under different pH, temperature and light conditions. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 81(7), 627–631. doi:10.1002/jsfa.851
- Placer, Z., Veselková, A. ve Rath, R. (1965). Kinetik des Malondialdehydes im Organismus. *Experientia*, 21(1), 19–20. doi:10.1007/BF02136359
- Pollard, T. D., C., E. W., Jennifer, L.-S. ve T., J. G. (2017). Molecules: Structures and Dynamics. T. D. Pollard (Ed.), *Cell Biology* içinde (Third Edit., ss. 31–52). Copyright © 2017 by Elsevier. <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323341264000037?scrollTo=%23hl0000411> adresinden erişildi.
- Pulido, O. M. ve Gill, S. (2013). Food and Toxicologic Pathology: An Overview. W. M. Haschek, C. G. Rousseaux ve M. A. Wallig (Ed.), *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology* içinde (Third Edit., ss. 1051–1076). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-12-415759-0.00035-2
- Raish, M., Ahmad, A., Ansari, M. A., Alkharfy, K. M., Ahad, A., Khan, A., ... Hamidaddin, M. A. A. (2019). Beetroot juice alleviates isoproterenol-induced myocardial damage by reducing oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *3 Biotech*, 9(4), 1–11. doi:10.1007/s13205-019-1677-9
- Raiten, D. J., Talbot, J. M. ve Fisher, K. D. (1995). Executive summary from the report:



- Analysis of adverse reactions to monosodium glutamate (MSG). *Journal of Nutrition*, 125(11), 2891–2906. doi:10.1093/jn/125.11.2891S
- Ramachandra, C. J. A., Cong, S., Chan, X., Yap, E. P., Yu, F. ve Hausenloy, D. J. (2021). Oxidative stress in cardiac hypertrophy: From molecular mechanisms to novel therapeutic targets. *Free Radical Biology and Medicine*, 166(Nisan), 297–312. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.040
- Ramirez-Velasquez, I. M., Velez, E., Bedoya-Calle, A. ve Caro-Lopera, F. J. (2022). Mechanism of Antioxidant Activity of Betanin, Betanidin and Respective C15-Epimers via Shape Theory, Molecular Dynamics, Density Functional Theory and Infrared Spectroscopy. *Molecules*, 27(6), 2003. doi:10.3390/molecules27062003
- Razaghi, A., Poorebrahim, M., Sarhan, D. ve Bjo, M. (2021). ScienceDirect Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research. *European Journal of Cancer*, 155, 256–267. doi:10.1016/j.ejca.2021.07.013
- Reeds, P. J., Burrin, D. G., Stoll, B. ve Jahoor, F. (2000). Intestinal Glutamate Metabolism. *J. Nutr*, 130(4), 978–982.
- Roman-Ramos, R., Almanza-Perez, J. C., Garcia-Macedo, R., Blancas-Flores, G., Fortis-Barrera, A., Jasso, E. I., ... Alarcon-Aguilar, F. J. (2011). Monosodium glutamate neonatal intoxication associated with obesity in adult stage is characterized by chronic inflammation and increased mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptors in mice. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 108(6), 406–413. doi:10.1111/j.1742-7843.2011.00671.x
- Sarmiento-Salinas, F. L., Perez-Gonzalez, A., Acosta-Casique, A., Ix-Ballote, A., Diaz, A., Treviño, S., ... Maycotte, P. (2021, 1 Kasım). Reactive oxygen species: Role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sciences*. Pergamon. doi:10.1016/j.lfs.2021.119942
- Sezgin, B., Kinci, M. F., Pirinççi, F., Camuzcuoğlu, A., Erel, Ö., Neşelioğlu, S. ve Camuzcuoğlu, H. (2020). Thiol-disulfide status of patients with cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(11), 2423–2429. doi:10.1111/jog.14480
- Shaban, N. Z., Abd El-Kader, S. E., Mogahed, F. A. K., El-Kersh, M. A. L. ve Habashy, N. H.

- (2021). Synergistic protective effect of Beta vulgaris with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid against lead-induced neurotoxicity in male rats. *Scientific Reports*, 11(1), 1–18. doi:10.1038/s41598-020-80669-4
- Sharma, A. (2015). Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: A mini-review. *Journal of Biomedical Science*, 22(1), 1–6. doi:10.1186/s12929-015-0192-5
- Sharma, G., Shin, E. J., Sharma, N., Nah, S. Y., Mai, H. N., Nguyen, B. T., ... Kim, H. C. (2021). Glutathione peroxidase-1 and neuromodulation: Novel potentials of an old enzyme. *Food and Chemical Toxicology*, 148(September 2020), 111945. doi:10.1016/j.fct.2020.111945
- Shi, B., Xu, F., Zhou, Q., Regan, M. K., Betancor, M. B., Tocher, D. R., ... Jin, M. (2021). Dietary organic zinc promotes growth, immune response and antioxidant capacity by modulating zinc signaling in juvenile Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*). *Aquaculture Reports*, 19, 100638. doi:10.1016/j.aqrep.2021.100638
- Shrivastava, A., Mishra, S. P., Pradhan, S., Choudhary, S., Singla, S., Zahra, K. ve Aggarwal, L. M. (2021). An assessment of serum oxidative stress and antioxidant parameters in patients undergoing treatment for cervical cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 167(February), 29–35. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.037
- Simoni-Nieves, A., Clavijo-Cornejo, D., Gutiérrez-Ruiz, M. C. ve Gomez-Quiroz, L. E. (2018). Acetaldehyde Effects on Cellular Redox State. V. Patel, R. Rajendram ve V. R. Preedy (Ed.), *The Liver* içinde (ss. 63–70). Elsevier Inc. doi:10.1016/b978-0-12-803951-9.00006-9
- Sinclair, A. J., Barnett, A. H. ve Lunec, J. (1990). Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British journal of hospital medicine*, 43(5), 334–344.
- Slot, J. W., Geuze, H. J., Freeman, B. A. ve Crapo, J. D. (1986). Intracellular localization of the copper-zinc and manganese superoxide dismutases in rat liver parenchymal cells. *Laboratory Investigation*, 55(3), 363–371.
- Smith, G. S., Walter, G. L. ve Walker, R. M. (2013). Clinical Pathology in Non-Clinical Toxicology Testing. W. M. Haschek, Colin G. Rousseaux ve M. A. Wallig (Ed.), *Haschek*

and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology içinde (Third Edit., ss. 565–594).  
Copyright © 2013 Elsevier Inc. doi:<https://doi.org/10.1016/C2010-1-67850-9>

- Strech, D. ve Dirnagl, U. (2019). 3Rs missing: Animal research without scientific value is unethical. *BMJ Open Science*, 3(1). doi:10.1136/bmjos-2018-000048
- Tawfik, M. S. ve Al-Badr, N. (2012). Adverse Effects of Monosodium Glutamate on Liver and Kidney Functions in Adult Rats and Potential Protective Effect of Vitamins C and E. *Food and Nutrition Sciences*, 03(05), 651–659. doi:10.4236/fns.2012.35089
- Tokaç, M., Bacanlı, M., Dumlu, E. G., Aydın, S., Engin, M., Bozkurt, B., ... Başaran, N. (2017). Siçanlarda karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında piknogenol®'ün iyileştirici etkileri. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(3), 257–263. doi:10.4274/tjps.49369
- Traverso, N., Ricciarelli, R., Nitti, M., Marengo, B., Furfaro, A. L., Pronzato, M. A., ... Domenicotti, C. (2013). Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013. doi:10.1155/2013/972913
- Tunca, Ü., Yalçın, A., Saygın, M. ve Ellidağ, H. Y. (2019). Deneysel Egzersiz Uygulamasının Yaşlılık Sürecinde Etkileri. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(4), 271–276. doi:10.34087/cbusbed.616028
- Tural, K., Ozden, O., Bilgi, Z., Kubat, E., Ermutlu, C. S., Merhan, O. ve Tasoglu, I. (2021). The protective effect of betanin and copper on spinal cord ischemia–reperfusion injury. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 44(5), 704–710. doi:10.1080/10790268.2020.1737788
- Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği. Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği, T.C. Resmi Gazete, 30 Haziran 2013, Sayı: 28693.
- Tursun, S., Gülerman, H. F., Gazyağcı, S., Şahin, Y., Erel, O. ve Neşelioğlu, S. (2021). Investigation of Thiol/Disulfide Balance in Obese Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, 24(5), 443–454. doi:10.5223/pghn.2021.24.5.443
- Van Giersbergen, M. Y. ve Keleş, M. (2020). Yaşlılarda Klinik Beslenme ve Sıvı Durumu: Kanıta Dayalı Uygulama Önerileri. *Journal of General Health Sciences (JGEHES), Necmettin Erbakan University*, 2(3), 188–199. doi:10.51123/jgehes.2020.9

- van Gorkom, G. N. Y., Lookermans, E. L., Van Elssen, C. H. M. J. ve Bos, G. M. J. (2019). The effect of vitamin C (Ascorbic acid) in the treatment of patients with cancer: A systematic review. *Nutrients*. doi:10.3390/nu11050977
- Vukićević, D., Rovčanin, B., Gopčević, K., Stanković, S., Vučević, D., Jorgačević, B., ... Radosavljević, T. (2020). The Role of MIF in Hepatic Function, Oxidative Stress, and Inflammation in Thioacetamide-induced Liver Injury in Mice: Protective Effects of Betaine. *Current Medicinal Chemistry*, 28(16), 3249–3268. doi:10.2174/0929867327666201104151025
- Wang, L., Liu, Z., Jiang, H. ve Mao, X. (2021, 1 Mayıs). Biotechnology advances in  $\beta$ -carotene production by microorganisms. *Trends in Food Science and Technology*. Elsevier. doi:10.1016/j.tifs.2021.02.077
- Williams, A. N. ve Woessner, K. M. (2009). Monosodium glutamate “allergy”: Menace or myth? *Clinical and Experimental Allergy*, 39(5), 640–646. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03221.x
- Wu, X., Cao, W., Jia, G., Zhao, H., Chen, X., Wu, C., ... Liu, G. (2017). New insights into the role of spermine in enhancing the antioxidant capacity of rat spleen and liver under oxidative stress. *Animal Nutrition*, 3(1), 85–90. doi:10.1016/j.aninu.2016.11.005
- Yamazoe, K., Inaba, T., Bonkobara, M., Matsuki, N., Ono, K. ve Kudo, T. (1998). Changes of Hepatic Tissue Phospholipid Peroxidation, Malondialdehydes, and Antioxidative Enzyme Activities in Dogs with Halothane Inhalation. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60(1), 15–21. doi:10.1292/jvms.60.15
- Yoshida, Y., Niki, E. ve Noguchi, N. (2003). Comparative study on the action of tocopherols and tocotrienols as antioxidant: Chemical and physical effects. *Chemistry and Physics of Lipids*, 123(1), 63–75. doi:10.1016/S0009-3084(02)00164-0
- Yu, B., Ichinose, F., Bloch, D. B. ve Zapol, W. M. (2019). Inhaled nitric oxide. *British Journal of Pharmacology*, 176(2), 246–255. doi:10.1111/bph.14512
- Zanfirescu, A., Ungurianu, A., Tsatsakis, A. M., Nițulescu, G. M., Kouretas, D., Veskoukis, A., ... Margină, D. (2019). A Review of the Alleged Health Hazards of Monosodium Glutamate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(4), 1111–1134.

doi:10.1111/1541-4337.12448

Zhang, C., Wang, X., Du, J., Gu, Z. ve Zhao, Y. (2021). Reactive Oxygen Species-Regulating Strategies Based on Nanomaterials for Disease Treatment. *Advanced Science*, 8(3), 1–34. doi:10.1002/advs.202002797

Zielinska-Przyjemska, M., Olejnik, A., Dobrowolska-zachwieja, A. ve Grajek, W. (2009). In vitro Effects of Beetroot Juice and Chips on Oxidative Metabolism and Apoptosis in Neutrophils from Obese Individuals, 57(6), 49–55. doi:10.1002/ptr

## EKLER

### Ek 1: Enstitü Yönetim Kurulu Kararı

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ENSTİTÜ YÖNETİM KURULUNU 09/04/2020 TARİH ve 13 SAYILI OTURUMUNDA  
ALINAN XXXV NOLU KARAR SURETİ AŞAĞIDA ÇIKARILMIŞTIR

#### KARAR XXXV

Yaşlı Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığının; Doktora Programı Öğrencisi Gürkan BAYTAR'ın tez önerisi ve haftalık ders programı hakkındaki 25.03.2020 tarih ve 19878 sayılı yazısı görüşüldü. Yaşlı Sağlığı Anabilim Dalı Doktora Programı Öğrencisi Öğrencisi Gürkan BAYTAR'ın tez önerisinin ve haftalık ders programının Anabilim Dalının görüşü doğrultusunda aşağıdaki şekilde kabulüne oy birliği ile karar verildi.

Öğrencinin Adı Soyadı	Programı	Tezin Türkçe Adı	Tezin İngilizce Adı
Gürkan BAYTAR	Doktora	Monosodyum Glutamat ile Deneysel Toksikasyon Oluşturulmuş Yaşlı Ratlarda, Betanin'in (C24, H26, N2, O13) Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması	Investigation of Possible Proctive Effects of Betanin (C24, H26, N2, O1) in Elderly Rats Experimental Toxicated With Monosodium Glutamate

Dersin Kodu	Dersin Adı	Gün	Saati	Tez Danışmanı
UZM801	Uzmanlık Alan Dersi I	Pazartesi	08.30-17.15	Doç.Dr. Serdal ÖĞÜT
TEZ801	Tez Çalışması I	Salı	12.30-13.15	



## Ek 2: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı (Aydın ADÜ- HADYEK)



T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



Aydın, 22/01/2020

**Oturum** : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2020 Yılı I. Oturum  
**Sayı** : 64583101/2020/005  
**Proje Başlığı** : Monosodyum Glutamat ile Deneysel Toksikasyon Oluşturulmuş Yaşlı Ratlarda, Betanin'in (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>) Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması  
**Proje Yürütücüsü** : Serdal ÖĞÜT  
**Proje Ekibi** : Gürkan BAYTAR

**Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:**

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması  
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması  
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

**Hayvan Çalışması**

İnsanlarda araştırma  
İnsan olmayan primatların kullanılması  
Transgenik hayvanların kullanılması  
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

**Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.**

Prof. Dr. M. Dinçer BİLALIN

Başkan

Prof. Dr. Deniz COBAN

Üye

(Yıllık İzinli)

Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ  
Üye

Prof. Dr. Karhan DOĞST  
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Yücel KOCA  
Üye

Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL  
Üye

(Toplantıya Katılmadı)  
Yurdagül ALTINBAŞ  
Üye

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ  
Üye

Doç. Dr. Evrim DERELİ FIDAN  
Üye

Öğr. Gör. Dr. Asude Gülçe GÜLER  
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.



### Ek 3: Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

**HAYVAN DENEYLERİ**  
**Merkezi Etik**  
**Kurulu**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

**DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI**

**Sayın GÜRKAN BAYTAR**


17.06.2019 - 28.06.2019 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi HADYEK tarafından Hatay İlinde düzenlenen "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası" eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.


Prof. Dr. MUHAMMED ENES  
ALRUĞ  
HADYEK BAŞKANI

Prof. Dr. HASAN KAYA  
Rektör



CamScanner ile tarandı

**HAYVAN DENEYLERİ**  
**Merkezi Etik**  
**Kurulu**



Ders Adı	Ders Saati	
	Teorik	Uygulama
Hayvan deneyleri mevzuatı*	1	-
Hayvan deneyleri etiği ve 3R*	2	-
Hayvan davranışı ve refahı*	2	-
Deney hayvanlarının karşılaştırmalı anatomisi	2	2
Deney hayvanlarının fizyolojisi	1	1
Deney hayvanlarının histolojisi	1	1
Deney hayvanlarının biyokimyası	1	-
Kan ve örnek alma teknikleri	1	4
Tutuş teknikleri	1	4
İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri	1	4
Anestezi teknikleri	1	2
Ötanazi teknikleri	1	2
Ağrı, sıkıntı ve insani sınırların noktalarının belirlenmesi	1	-
Laboratuvar işleyişi (temizlik, güvenlik)*	2	1
Hayvan tesis/ünitelerinde iş sağlığı ve güvenliği*	1	-
Deney hayvanlarının beslenmesi	2	-
Hayvan hastalıkları	3	2
Biyoistatistik*	4	-
Standardizasyon	2	-
Hayvan deneyi modeli kavramı ve spesifik deney modelleri	2	2
Hayvan deneylerinin tasarlanması*	2	4
Temel cerrahi	2	4
Deney hayvanlarının üretimi, yetiştirilmesi ve barındırılması	2	2
Alternatif yöntemler*	2	-
<b>TOPLAM</b>	<b>40</b>	<b>35</b>

\*: Hayvan grubuna özgü olmayan dersler

**Başarı Puanı**  
: 97,32

**Sertifikanın geçerli olduğu hayvan grubu/grupları** : 1.Grup: Kemirgenler (fare, sıçan, kobay, hamster türleri, gerbil) ve tavşan

Bu Sertifikayı Tarım ve Orman ve Bakanlık İmri 02.04.2019 tarih ve 2019/3 sayılı Genelgesine uygun olarak düzenlenmiştir.

CamScanner ile tarandı



**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**BİLİMSEL ETİK BEYANI**

“Monosodyum Glutamat İle Deneysel Toksikasyon Oluşturulmuş Yaşlı Ratlarda, Betanin’in (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans/Doktora tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

.....

Gürkan BAYTAR

31/03/2022

## ÖZGEÇMİŞ

**Soyadı, Adı** : BAYTAR Gürkan

**Uyruk** : T.C.

**Doğum yeri ve tarihi** : HATAY / 01.12.1980

**E-mail** : [gurkanbaytar001@hotmail.com](mailto:gurkanbaytar001@hotmail.com)

**Yabancı Dil** : İngilizce

### EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Y. Lisans	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi	10.09.2015
Lisans	Trakya Üniversitesi	23.07.2004

### BURSLAR ve ÖDÜLLER

xxx

### İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2007-Halen	Hatay/Hatay İl Sağlık Müdürlüğü (Samandağ İlçe Sağlık Müdürlüğü)	Sağlık Memuru
2005-2007	İstanbul/Özel Acıbadem Hastanesi	Sağlık Memuru

### AKADEMİK YAYINLAR

## 1. MAKALELER

xxx

## 2. PROJELER

xxx

## 3. BİLDİRİLER

xxx

### A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

BAYTAR Gürkan, ÖĞÜT Serdal, 2019. Yaşlılık Çalışmalarında Model Bir Organizma: *Caenorhabditis Elegans*. 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi.

BAYTAR Gürkan, ÖĞÜT Serdal, 2019. Yaşlanma Sürecinde Oksidan ve Antioksidan Parametrelerinin Değişimi. 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi.

BAYTAR Gürkan, ÖĞÜT Serdal, 2022. Monosodyum Glutamat İle Deneysel Toksikasyon Oluşturulmuş Yaşlı Ratlarda, Betanin'in (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>) Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. 1. International Congress of Gerontology, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

### B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler

xxx