



TC

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ



**SAKARİN VE ASPARTAMIN FARKLI
KONSANTRASYONLARININ GENOTOKSİK ETKİLERİNİN
ALLIUM TESTİ İLE BELİRLENMESİ**

ÖZLEM ACAR

Biyoloji Anabilim Dalı

ÇANAKKALE

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAKARİN VE ASPARTAMIN FARKLI
KONSANTRASYONLARININ GENOTOKSİK
ETKİLERİNİN *ALLIUM* TESTİ İLE
BELİRLENMESİ

Özlem ACAR

Biyoloji Anabilim Dalı

Tezin Sunulduğu Tarih:23/01/2020

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Cüneyt AKI

ÇANAKKALE

Özlem ACAR tarafından Prof. Dr. Cüneyt AKI yönetiminde hazırlanan ve 23/01/2020 tarihinde aşağıdaki jüri karşısında sunulan “**Sakarin ve Aspartamın Farklı Konsantrasyonlarının Genotoksik Etkilerinin *Allium* Testi ile Belirlenmesi**” başlıklı çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyoloji Anabilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

JÜRİ

Prof.Dr. Cüneyt AKI

Başkan

Prof.Dr. Levent ŞIK

Üye

Doç.Dr. Nurşen ÇÖRDÜK

Üye

Prof. Dr. Levent GENÇ

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

Sıra No:.....

İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI



Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Özlem ACAR

TEŐEKKÖR

Bu tezin gerçekleřtirilmesinde, çalıřmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen saygıdeęer Yůksek Lisans Tez danıřmanım Prof. Dr. Cůneyt AKI'ya, laboratuvar çalıřmalarım esnasında bana her zaman destek olan Doç. Dr. Nurřen ÖRDÖK'e, çalıřma sůresince tům zorlukları benimle gůęsleyen Gůrkan ÇELİK'e, lisans hayatım boyunca beni arařtırmaya teřvik eden Doç. Dr. Fatih DOĞAN'a ve hayatımın her evresinde bana destek olan deęerli biricik varlıęım annem Nesrigöl ACAR'a sonsuz teřekkůrlerimi sunarım.

Özlem ACAR
anakkale, Ocak 2020

SİMGELER VE KISALTMALAR

M.Ö	Milattan önce
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Kg	Kilogram
g	Gram
%	Yüzde oranı
GKM	Gıda katkı maddesi
UIPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
mg	Miligram
L	Litre
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi
JECFA	Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi
°C	Santigrat derece
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
ASP	Aspartam
KA	Kromozom anormallik
SCE	Kardeş kromatik değişimi
ss	Standart sapma
p	Anlamlılık düzeyi
$\bar{X}$	Aritmetik ortalama
μm	Mikrometre
Mİ	Mitotik indeks
AA	Adipik asit
MSG	Monosodyum glutamat
I+G	Disodyum inosiat ve disodyum guanilat

ÖZET

SAKARİN VE ASPARTAMIN FARKLI KONSANTRASYONLARININ GENOTOKSİK ETKİLERİNİN *ALLIUM TESTİ* İLE BELİRLENMESİ

Özlem ACAR

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Cüneyt AKI

23/01/2020, 63

Yapılan bu tez çalışmasında, piyasada yaygın olarak kullanılan ve halk tarafından oldukça tercih edilen yapay tatlandırıcılardan olan sakarin ve aspartamın genotoksik etkileri *Allium cepa* L. bitkisi kullanılarak kök ucu hücreleri test yöntemi ile incelenmiştir.

Çalışma kapsamında, aspartam, sakarin ve sükroz serileri oluşturulmuştur. Kök hücrelere 24 saat ve 48 saat sürelerle belirlenen günlük alım dozları (aspartam ve sakarin için 20 tablet-40 tablet, sükroz için 35 g/L-70 g/L) ile tatlandırıcılar uygulanmıştır. Mitotik indeks değerleri ve kromozom anormallikleri SPSS 20 paket programında One Way ANOVA testi kullanılarak analiz edilmiştir. Uygulamanın sonunda kontrol grubu ile karşılaştırma yapıldığında, süre-doz ilişkisine bağlı olarak mitotik indeks değerlerinde $p<0,05$ değeri baz alınarak anlamlı düşüşler gözlenmiştir. En yüksek doz ve en uzun uygulama süresi olan 48 saat 40 tablet aspartam uygulamasında mitotik indeks değeri %43,50 oranında, sakarin için en yüksek doz ve uygulama süresinde mitotik indeks değeri %37,44 oranında ve sükroz için 70 g/L 48 saat uygulamasında mitotik indeks değeri %28,42 oranında hesaplanmıştır. Kromozom aberasyonlarında; sükroz uygulamasında en çok karşılaşılan anormallikler C-mitoz, metafazda düzensiz yerleşim, anafazda köprü oluşumu ve anafazda kutup kayması olarak belirlenmiştir. Aspartam uygulamasında ise anafazda kromozom kırıkları, kutup kaymaları ve anafazda köprü oluşumudur. Sakarin uygulamasında en fazla anafazda kutup kayması, metafazda tabla kayması ve anafazda lagard kromozom oluşumları ile karşılaşmıştır. Bu anomalilerin dışında uygulamalarda star oluşumu, halka oluşumu ve poliploidi görülmüştür.

Analizler sonucunda tatlandırıcıların *A. cepa* hücrelerinin gözle görülür şekilde bölünme sayılarını azalttığı ve bölünen hücrelerde de kromozomal anormalliklere

sebebiyet verdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak yapılan bu tez çalışmasında, günümüzde sıklıkla kullanılan tatlandırıcıların canlı yapısında genotoksik etkilere neden olduğunu ve bu nedenle sağlık, gıda ve ticari kullanımlarının belirlenen standartlarda yapılması konusunda önemi vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: Sakarin, Aspartam, Sükroz, *Allium* Testi, Genotoksisite



ABSTRACT

DETERMINATION OF GENOTOXIC EFFECTS OF DIFFERENT CONCENTRATIONS OF SACARINE AND ASPARTAM BY *ALLIUM* TEST

Özlem ACAR

Çanakkale Onsekiz Mart University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master of Science Thesis in Biological Science

Advisor: Prof. Dr. Cüneyt AKI

01/23/2020, 63

In this thesis, the genotoxic effects of saccharin and aspartame, which are widely used in the market and preferred by the public, are examined by using root tip cells test method by using *Allium cepa* L. plant.

Aspartame, saccharin and sucrose series were formed within the scope of the study. Sweeteners were applied to the stem cells for 24 hours and 48 hours with the specified daily intake doses (20 tablets-40 tablets for aspartame and saccharin, 35 g/L – 70 g/L for sucrose). Mitotic index values and chromosomal abnormalities were analyzed by using One Way ANOVA test in SPSS 20 package program. When compared with the control group at the end of the application, significant decreases were observed in mitotic index values based on time-dose relationship based on $p < 0,05$ value. The highest dose and the longest application time of 48 hours and 40 tablets aspartame administration of the mitotic index value at a rate of 43,50%; mitotic index value was calculated as 37,44% for saccharin at the highest dose and application time, and mitotic index of 70 g/L for 48 hours for sucrose value was calculated as 28,42%. In the chromosome aberrations; the most common abnormalities in sucrose administration were C-mitosis, irregular localization in metaphase, bridge formation in anaphase and polar shift in anaphase. In aspartame administration, chromosome fractures in anaphase, polar shifts and bridging in anaphase. In saccharin application, pole shift in anaphase, table shift in metaphase, and lagard chromosome formation in anaphase were observed. Apart from these anomalies, star formation, ring formation and polyploidy were observed in the applications. As a result of the analyzes, it was determined that sweeteners significantly reduced the number of divisions of *A. cepa* cells and caused chromosomal abnormalities in dividing cells. As a

result, in this research, it is emphasized that the sweeteners, which are frequently used today, cause genotoxic effects in the living structure and therefore, the importance of making health, food and commercial uses in the specified standards.

Keywords: Saccharin, Aspartame, Sucrose, *Allium* Test, Genotoxicity



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ SINAVI SONUÇ FORMU	ii
İNTİHAL (AŞIRMA) BEYAN SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
1.1. Gıda Katkı Maddelerinin Tanımı	1
1.2. Gıda Katkı Maddelerinin Tarihçesi.....	2
1.3. Gıda Katkı Maddelerinin İsimlendirilmesi ve E-Kod.....	2
1.4. Gıda Katkı Maddelerinde Güvenilirlik	3
1.5. Gıda Katkı Maddelerinin Sağlık Üzerine Etkileri.....	3
1.6. Yaygın Olarak Kullanılmakta Olan Tatlandırıcılar.....	4
1.6.1. Doğal Tatlandırıcı Sükroz	4
1.6.2. Yapay Tatlandırıcılar.....	5
1.6.3. Aspartam	7
1.6.4. Sakarin.....	9
BÖLÜM 2	
ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	12
2.1. Aspartam ile İlgili Yapılan Çalışmalar	12
2.2. Sakarin ile Yapılan Çalışmalar.....	14
2.3. <i>Allium cepa</i> Kök Ucu Hücre Testi Çalışmaları.....	15
BÖLÜM 3	
MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3.1. Materyal	17
3.1.1. Kimyasallar	17
3.2. Kullanılan Kimyasalların Hazırlanması.....	17
3.2.1. Farmer Fiksativi Hazırlanması.....	17
3.2.2. Asetokarmin Boyasının Hazırlanması.....	17

3.3. Yöntem.....	17
3.3.1. <i>A. cepa</i> Kök Ucu Eldesi ve Tatlandırıcı Maddelerinin Uygulanması	17
3.4. Mitotik Kromozomların İncelenmesi	19
3.4.1. Fiksasyon İşlemi.....	19
3.4.2. Boyama İşlemi.....	19
3.4.3. Preparasyon	19
3.4.4. Mikroskopik Analizler	19
3.5. Mitotik İndeks ve Kromozom Anormallik İndeksinin Hesaplanması	19
3.6. İstatistiksel Analizler.....	20
BÖLÜM 4	
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	21
4.1. Mitotik İndekse Ait Bulgular	21
4.1.1. Mitotik İndekslere Ait Grafikler	30
4.2. Kromozomal Anormallikler	34
4.2.1. Kromozomal Anormallik Görselleri	34
4.2.2. Kromozom Anormalliklerine Ait İstatistiksel Bulgular.....	38
4.2.3. Kromozom Anormalliklerine Ait Grafikler	47
4.3. Tartışma.....	52
BÖLÜM 5	
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	I

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Sükroz, aspartam ve sakarin için <i>A. cepa</i> çimlendirme serileri.....	18
Şekil 2. Sükroz, aspartam ve sakarin için 24 saat uygulama serileri.....	18
Şekil 3. Sükroz, aspartam ve sakarin için 48 saat uygulama serileri.....	18
Şekil 4. Sükroz 24 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi.....	30
Şekil 5. Sükroz 48 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi.....	30
Şekil 6. Aspartam 24 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi	31
Şekil 7. Aspartam 48 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi	31
Şekil 8. Sakarin 24 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi.....	32
Şekil 9. Sakarin 48 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi.....	32
Şekil 10. Sükroz 24-48 saat uygulama sonrası mitotik indeks değişimi	33
Şekil 11. Aspartam 24-48 saat uygulama sonrası mitotik indeks değişimi	33
Şekil 12. Sakarin 24-48 saat uygulama sonrası mitotik indeks değişimi.....	34
Şekil 13. Kontrol grubu A: Profaz, B: Metafaz, C: Anafaz, D: Telofaz.....	34
Şekil 14. Sükroz 35 g/L-70 g/L 24 saat ve 48 saat uygulaması A: Kromozom kırığı, B: Telofazda kalgın kromozom, C: Düzensiz kutuplaşma, D: Düzensiz anafaz, E: Telofazda kutup kayması, F: Anafazda kutup kayması.....	35
Şekil 15. Aspartam 20-40 tablet 24 saat ve 48 saat uygulaması A: Metafazda tabla kayması, B: Metafazda düzensiz yerleşim, C: Kromozom kırığı, D: Enine ayrılma, E: Yapışkanlık, F: Metafazda tabla kayması	36
Şekil 16. Sakarin 20-40 tablet 24 saat ve 48 saat uygulaması A: Anafazda kromozom kırığı, B: Anafazda köprü oluşumu, C: Anafazda kalgın kromozom, D: Anafazda kutup kayması, E: Ploidi, F: C-mitoz	37
Şekil 17. Sükroz 24 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi	47
Şekil 18. Sükroz 48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi	47
Şekil 19. Aspartam 24 saat uygulama sonra anormal hücre yüzdesi.....	48
Şekil 20. Aspartam 48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi	48
Şekil 21. Sakarin 24 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi	49
Şekil 22. Sakarin 48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi	49
Şekil 23. Sükroz 24-48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi	50
Şekil 24. Aspartam 24-48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi.....	50
Şekil 25. Sakarin 24-48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi	51

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Gıda katkı maddelerinin E-kodları (Karatepe ve Ekerbiçer, 2017).....	2
Tablo 2.	Sükroz Hakkında Genel Bilgiler (PubChem Open Chemistry Database, 2019)	4
Tablo 3.	Piyasadaki ürünlerin aspartam ve sakarin gram değerleri	6
Tablo 4.	Aspartam hakkında genel bilgiler (PubChem Open Chemistry Database, 2019)	8
Tablo 5.	Sakarin hakkında genel bilgiler (PubChem Open Chemistry Database, 2019).....	10
Tablo 6.	35 g/L Sükroz uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri .	21
Tablo 7.	70 g/L Sükroz uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri .	22
Tablo 8.	Sükroz 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	22
Tablo 9.	Sükroz 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	23
Tablo 10.	20 tablet Aspartam uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	23
Tablo 11.	40 tablet Aspartam uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	24
Tablo 12.	Aspartam 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarıyla anlamlılık düzeyleri .	25
Tablo 13.	Aspartam 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarıyla anlamlılık düzeyleri .	25
Tablo 14.	20 tablet Sakarin uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	26
Tablo 15.	40 tablet Sakarin uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	26
Tablo 16.	Sakarin 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	27
Tablo 17.	Sakarin 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	28
Tablo 18.	Uygulama grupları sonucu mitotik indeks değerleri	29
Tablo 19.	35 g/L Sükroz uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	38
Tablo 20.	70 g/L Sükroz uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	38
Tablo 21.	Sükroz 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	39
Tablo 22.	Sükroz 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	40
Tablo 23.	20 tablet Aspartam uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	40
Tablo 24.	40 tablet Aspartam uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	41
Tablo 25.	Aspartam 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	41
Tablo 26.	Aspartam 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	42
Tablo 27.	20 tablet Sakarin uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	43
Tablo 28.	40 tablet Sakarin uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	43
Tablo 29.	Sakarin 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	44
Tablo 30.	Sakarin 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri	

.....	44
Tablo 31. Uygulama grupları kromozom anormallik düzeyleri	46



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Hücrenin, yaşamsal faaliyetlerini yerine getirmesi ve enerji üretebilmesi için besine ihtiyaç vardır. Bu nedenle en basit mikroorganizmalardan, insan gibi en kompleks varlıklara kadar tüm canlılar hayatta kalmak ve daha kaliteli bir yaşam sürdürebilmeleri için besine ihtiyaç duymuşlardır. Canlılar besin ihtiyaçlarını gidermeye çalışırken belirli zorluklarla karşılaşmıştır. Besin zincirini doğrudan etkileyen bu rekabet besinin canlılar için önemini göstermektedir.

Gelişen teknoloji ve insan nüfusundaki hızlı artış, besin seçimlerinde ve besinlerin depolanma şekillerindeki değişiklikleri ortaya çıkarmıştır. Günümüze yaklaştıkça ülkemizde ve dünyada daha kolay ve pratik bir şekilde tüketilebilen ürünler tercih edilmeye başlanmıştır. Bu tercihler hazır gıda kullanımlarını ve buna bağlı olarak gıdaların uzun süre saklanabilmesi için katkı maddelerinin kullanılmasına ağırlık verilmesine neden olmuştur (Karatepe ve Ekerbiçer, 2017).

Sıklıkla tercih edilen tatlandırıcılardan olan aspartam ve sakarin; gıda, kozmetik, sentetik ilaçlarda kullanılmasının yanı sıra özellikle diyabet hastalığında yoğun olarak tercih edilmektedir. Tatlandırıcıların bu kadar geniş bir yelpazede kullanımından dolayı kanserojen etkiye sahip olup olmadıkları konusu son zamanların en çok tartışılan konularındandır (Kardeşler, 2016).

1.1. Gıda Katkı Maddelerinin Tanımı

Gıda katkı maddeleri (GKM), yalnız başlarına kullanıldıklarında besin değeri taşımayan gıdaların üretim sürecinde renk, tat, koku, görünüş gibi niteliklerini iyileştirmek amacıyla kullanılan bitkisel, hayvansal ya da sentetik olarak elde edilebilen maddelerdir (Gültekin, 2011). Gıda katkı maddelerine dair yasal düzenlemeler mevcut olmasına rağmen önerilen kullanım dozlarının insan vücuduna olan etkileri konusunda hala tartışmalar sürmektedir. Geçmişten günümüze devam eden çalışmalar neticesinde gıda katkı maddelerinin genotoksik, kanserojenik ve metabolizmal (gastrointestinal sistem, diyabet, alerji vb.) bozukluklara neden olduğu ifade edilmektedir (Şen ve diğerleri, 2017).

Gıda katkı maddeleri; yaşamımızı idame ettirebilmek için ihtiyaç duyduğumuz gıdaların bozulmalarını engellemek, iştah arttırıcı bir görünüm kazandırmak, gıdanın sahip olduğu besin değerlerini korumak, renk ve koku gibi özelliklerinin tüketiciye daha cazip hale getirmek amacıyla besin değeri taşımaya bakılmaksızın gıda üretiminin her

aşamasında kullanılabilen kimyasal maddelerdir (Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü, 2013).

1.2. Gıda Katkı Maddelerinin Tarihçesi

İnsanoğlu, tarih boyunca amaçlarına yönelik olarak en düşük uğraş ve bütçe ile en makul sonuçları elde etmeye eğilimli olmuştur. İlk çağlardan itibaren, avlanan hayvanların ve toplanan bitkilerin ihtiyaç fazlası kısımları çeşitli yöntemlerle depolanmıştır. Depolanan besinlerin ömürlerinin arttırılması için ilk kullanılan yöntemler arasında, baharatlama, tuzlama veya tütsüleme gibi yöntemler vardır(Arslan, 2011).

M.Ö 3000’li yıllarda Babil ve Sümerler’in yerleşik hayata geçmeleriyle birlikte, hayvancılıkta gelişmeler yaşanmıştır. Bu sayede peynirin bal mumu ile kaplanması gibi farklı koruma yolları geliştirilmiştir. M.Ö 1500’lü yıllarda Mısırlılar safran gibi doğal maddeler kullanarak yiyecekleri renklendirmişlerdir. Et ve yan ürünlerinin daha uzun süre bozulmadan kalabilmesi için Hunlar, M.Ö 220’li yıllarda baharatla pişirme ve kavurma gibi yöntemler kullanarak pastırma ve sucuk gibi et türevlerini tüketmişlerdir. Bunun dışında farklı uygarlıklar, dondurma, kurutma gibi farklı yöntemleri tercih etmişlerdir. İlk yapay gıda katkı maddesi 1856 yılında Anilin moru olarak kayıtlara geçmiştir (Boğa ve Binokay, 2010).

1.3. Gıda Katkı Maddelerinin İsimlendirilmesi ve E-Kod

Günümüzde dünya nüfusunun hızla artması ve buna bağlı olarak gıda ihtiyacının da hızla artması sebebiyle GKM’lere olan ihtiyaç da oldukça artmıştır. GKM’ler gerek amaçları gerekse içerikleri ve kullanım amaçları doğrultusunda belli testlerden geçirilip sınıflandırılmaya ihtiyaç duyulmuştur. Bu sınıflandırma yapılırken Gıda Kodeks Komisyonu, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi, ABD Gıda ve İlaç Dairesi gibi çeşitli otorite gruplarından güvenilirlik testi yapılarak E-Kod’ları Avrupa Birliği tarafından tayin edilmiştir. E kodları uluslararası özelliktedir ve 3 rakamdan oluşturulmuşlardır (Özgen ve Hazarhun, 2019). GKM’ler Tablo 1’deki gibi gruplandırılmıştır.

Tablo 1

Gıda katkı maddelerinin E-kodları (Karatepe ve Ekerbiçer, 2017)

E Kodları	İşlevleri	E Kodları	İşlevleri
E 100-181	Renklendiriciler	E 500-585	İncelticiler
E 200-290	Koruyucular	E 620-640	Lezzet Arttırıcılar
E 296-385	Antioksidanlar	E 900-969	Tatlandırıcılar
E 400-495	Emülgatörler		

1.4. Gıda Katkı Maddelerinde Güvenilirlik

GKM'ler, ürünlerin tatlandırılması ya da raf ömrünün uzatılması gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Ancak bu maddelerin kullanılması belirli şartlara tabii tutulması gerekmektedir. Aksi takdirde insan sağlığını olumsuz yönde etkilemesi oldukça muhtemeldir. Kullanılan GKM, insan ve hayvanlar da dahil olmak üzere canlı metabolizmalarını olumsuz yönde etkiliyorsa hiçbir katkı maddesi besinlere katılmamalıdır. GKM'nin kullanım miktarları ürünler piyasaya sürülmeden önce en düşük ve en yüksek toksite değerlerine göre belirlenmelidir. Ayrıca canlı vücudunda oluşturdukları duyarlılıklar da dikkatlice tespit edilmelidir. Bazı ülkeler katkı maddelerinin kullanımını kısıtlamakta hatta tamamen yasaklamaktadır (Özkaya, 2004).

GKM'ler kullanılırken insanların mevcut hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Kullanılmasına izin verilen yaklaşık 2800 gıda katkı maddesi mevcut olsa da bunlardan sadece 297 tanesi Avrupa Birliği tarafından kabul görmüştür. GKM'nin yanlış kullanımı sonucunda insan vücudunda deri dökülmeleri, baş dönmesi, çarpıntı gibi birçok yan etki ortaya çıkmaktadır (Çalışır ve Çalışkan, 2003).

1.5. Gıda Katkı Maddelerinin Sağlık Üzerine Etkileri

GKM'lerin bazı hastalıklarda alternatif olarak tercih edilmeleri yararlı olsa da genel anlamda metabolizmada birçok olumsuz etkilerinin mevcut olduğu çalışmalar da vardır. McCann ve diğerleri (2007), 153 tane 3 yaş grubuna ait ve 144 tane 8/9 yaş grubundaki çocuklarda GKM'nin hiperaktiviteye etkisini araştırmıştır. Belirli bir sürede sodyum benzoat, GKM ve renklendirici bulunan içecekler deneklere uygulanmıştır. Araştırmanın sonucunda belirlenen tüm yaş gruplarındaki çocuklarda, kullanılan maddelerin hiperaktiviteyi tetiklediği ortaya çıkmıştır.

Et ve et ürünlerinin raf ömrünü uzatmak için nitrit ve nitratlar koruyucu olarak kullanılmaktadır, ancak yapılan araştırmalar neticesinde bu koruyucuların kandaki oksijen seviyesini azalttığı tespit edilmiştir. Bu yüzden et üreticileri nitrit ve nitratların kullanılmadığı yeni yöntemler keşfetme arayışına girmişlerdir. Satışı arttırmak için kullanılan bu maddelerin canlılar üzerindeki alerjik, mutajenik ve teratojenik etkileri ihmal edilmemelidir (Boğa ve Binokay, 2010).

1.6. Yaygın Olarak Kullanılmakta Olan Tatlandırıcılar

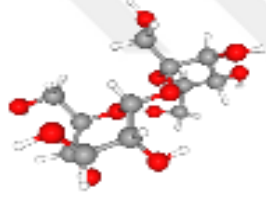
1.6.1. Doğal Tatlandırıcı Sükroz

Sofra şekeri veya çay şekeri olarak bilinen sükroz %50 glikoz ve %50 fruktozdan oluşmaktadır. Şekerli besinlerin aşırı tüketilmesi sonucunda gereğinden çok yeme davranışı, insülin direnci gelişmesi ve obezite, diyabet, kalp damar hastalıkları ve bununla birlikte kolon, pankreas, karaciğer ve meme kanseri gibi daha ciddi hastalıklara yol açtığı yönünde çalışmalar bulunmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı “Nişasta Bazlı Şekerlerin Sağlığa Etkileri” Hakkında Bilim Kurulu Raporu Basın Duyurusu, 2018).

Tablo 2’de doğal tatlandırıcılardan olan sükrozun kullanım dozları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, isimlendirilmesi gibi birçok özelliklerine yer verilmiştir.

Tablo 2

Sükroz Hakkında Genel Bilgiler (PubChem Open Chemistry Database, 2019)

Sükroz	
PubChem CID:	5988
Moleküler Formül	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁
Moleküler Ağırlık	342.3 g/mol
Moleküler Yapısı (3D)	
IUPAC Adı	beta-D-arabino-heks-2-ulofuranosil alfa-D-gluko-heksopiranosid
Diğer Bilinen İsimler	Sakarov Şeker Kamışı Çay Şekeri Sofra Şekeri
Fiziksel Özellikleri	Sükroz beyaz kokusuz kristalimsi veya tozlu, sudan daha yoğun madde.
Çözünürlük	66 °F'da 100 mg/mL'ye eşit veya daha büyük.
Yoğunluk	1.59, 68 ° F

1.6.2.Yapay Tatlandırıcılar

Yapay tatlandırıcılar, şekerden çok daha fazla tat veren ve besinlere ilave edildiklerinde kaloriye bir etkisi olmayan sentetik bileşiklerdir. Başlıca yapay tatlandırıcılardan olan aspartam ve sakarin diyabet hastalarının şeker yerine kullandığı alternatiflerdir. Yapay tatlandırıcılar hazır paketlenmiş gıdalarda içindekiler kısmında belirtilmek zorundadır. Tatlı olarak bilinen neredeyse tüm hazır gıdalarda (gazlı içecekler, reçeller vb.) tatlandırıcı olarak bu sentetik bileşikler kullanılmaktadır (Gültekin ve diğerleri, 2017).

Yapay tatlandırıcılar ve kanser arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmaların çoğunda, mesane kanserine büyük ölçüde negatif sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, vaka kontrol çalışmalarının çoğu sadece mesane kanserini incelemek üzere tasarlanmıştır, bu yüzden mesane dışındaki bölgelerdeki kanser riski hakkında az bilgi mevcuttur. Yapay tatlandırıcıların olası risklerinin; kilo kontrolü, diyabet yönetimi ve diş çürüğünün önlenmesi gibi potansiyel sağlık yararlarından daha ağır basabileceği üzerinde durulmaktadır (Steelman ve Garfingel, 1986).

Amerika’da, 1945 ve 1950’li yılların başlarından itibaren diyabet hastası olmayan kadınların sırf estetik açıdan daha iyi görünmeleri için sakarin ve türevlerini kullandıkları bilinmektedir. Ancak 1977’de, bazı çalışmalar ışığında Gıda ve İlaç İdaresinin kararıyla Amerika Birleşik Devletleri’nde ticari pazardan sakarinin kaldırılacağı açıklanmıştır. Son yıllarda yapay tatlandırıcıların yarar ve zararları konusundaki çalışmalar farklı alanlarda devam etmektedir (Pena, 2010).

Ülkemizde yapay tatlandırıcıların kullanım miktarları Türk Gıda Kodeksi tarafından sınırlandırılmıştır. Tebliğde belirtilen kriterlere göre; kullanılan tatlandırıcıların gıdaların ambalajları üzerinde isimleri okunaklı bir şekilde yazılmalı, kullanılan madde saf olarak katıldıysa E kodu, eğer bir karışım halinde bileşenleriyle katıldıysa her bileşenin adı ve kullanım miktarı belirtilmelidir. Bunun yanında belirlenen tatlandırıcıya özel depolama ve kullanım talimatları açık bir şekilde ifade edilmek zorundadır. Bazı tatlandırıcıların belirli hastalıkları tetiklediği bilinen özel durumlarda bu risk ambalajların üzerinde özel olarak ve dikkat çekici bir şekilde belirtilmelidir. Bu ve bunun gibi birçok kriter yapay tatlandırıcıların ticari kullanımı ve kişisel tüketimini kontrol altına almada büyük önem taşımaktadır. Türk Gıda Kodeksi’nin bazı ürünlerde kullanılabilecek maksimum dozdaki tatlandırıcı miktarları aşağıdaki tablo 3’te verilmiştir (Türk Gıda Kodeksi, 2006).

Tablo 3
Piyasadaki ürünlerin aspartam ve sakarin gram değerleri

Ürün	E-951 (Aspartam)	E-954 (Sakarin)
Su bazlı aromalandırılmış içecekler	600 mg/L	80 mg/L
Su bazlı aromalandırılmış tatlılar	1000 mg/kg	100 mg/kg
Süt ve süt türevi bazlı karışımlar	1000 mg/kg	100 mg/kg
Şeker ilavesiz şekerlemeler	1000 mg/kg	500 mg/kg
Şeker ilavesiz nefes ferahlatıcı şekerlemeler	6000 mg/kg	3000 mg/kg
Şeker ilavesiz sakız	5500 mg/kg	1200 mg/kg
Çerezler: tüketime hazır aromalandırılmış, ambalajlanmış, kuru, çeşnili nişasta ürünleri ve kaplanmış sert kabuklu meyveler	500 mg/kg	100 mg/kg
Enerjisi azaltılmış veya şeker ilavesiz yenilebilir buzlar ve dondurma	800 mg/kg	100 mg/kg
Enerjisi azaltılmış reçel, jöle ve marmelatlar, geleneksel reçel, geleneksel marmelat	1000 mg/kg	200 mg/kg
“TGK-Kilo Verme Amaçlı Enerjisi Kısıtlanmış Gıdalar Tebliği” kapsamındaki gıdalar	800 mg/kg	240 mg/kg
Vitamin ve/veya mineral bazlı şurup şeklinde veya çiğnenebilir formdaki gıda takviyeleri	5500 mg/kg	1200 mg/kg
Alkolsüz içeceklerle bira, elma şarabı, armut şarabı, distile alkollü içkiler veya şarap karışımından oluşan içecekler	600 mg/L	80 mg/L

Yetişkinlerle yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yapay tatlandırıcı alımı ile kilo alımı arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi (NHANES) ve San Antonio Kalp Çalışmaları da dahil olmak üzere birçok büyük ölçekli çalışma, yapay tatlandırıcı kullanımı ile beden kitle indeksi artışları arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerde yapılan bazı çalışmalar, yapay tatlandırıcı tüketimi ve insülin direnci arasında bağlantılar olduğunu göstermiştir (Brown ve diğerleri, 2010).

1.6.3. Aspartam

Kimyager James M. Schlatter ülser önleyici bir ilaç üzerinde çalışırken aspartamı keşfetmiştir. Yeni keşfettiği bu protein yapı taşı aspartam, doğal iki amino asidi olan aspartik asit ve fenilalaninden oluşmaktadır. Bileşik içeriği yüzdeleri fenilalanin (%50), aspartik asit (%40) ve metanolden (%10) ayrışmaktadır. Bu keşifle birlikte uzun yıllar kullanılacak olan ve bununla birlikte, yeni, düşük kalorili bir tatlandırıcı piyasaya girmiştir (Nill, 2000).

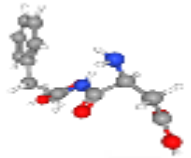
Aspartam için belirlenen kullanım değeri Gıda Katkı Maddeleri Uzman Komitesi (JECFA) tarafından kilogram başına 40mg olarak sınırlandırılmıştır. Farklı formlarda kullanılabilen aspartam; beyaz renkli, kokusuz, alkolde kısmen çözülebilen, suda ise tamamen çözünebilen bir bileşiktir. Sükrozdan yaklaşık olarak 200 kat daha tatlı olan aspartam, sakarinden ise yaklaşık olarak 400 kat daha tatlıdır. Aspartamın yapısındaki bir amino asit olan aspartik asit, üre ve DNA sentezinde önemli rol oynamaktadır. Bu aminoasidin hipotalemik lezyonları etkilemesinden dolayı vücut için değeri günlük 650mg/kg olarak belirlenmiştir (Bayhan, 1997).

Hastalık kontrol merkezinin 231 kişi üzerinde gerçekleştirdiği çalışma sonuçlarına göre aspartamın metabolizma üzerindeki etkileri incelenmek istenmiştir. Bu çalışma sonunda 91 kişinin sinir sistemi yapısında, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, irritasyon, görme bozukluğu ve baş ağrısı gibi semptomlar gözlenmiştir. 35 kişinin ise gastrointestinal sistemde; karın ağrısı, kusma, diyare ve mide bulantısı geliştiği gözlenmiştir. 23 kişi de deride alerjik reaksiyonlar, 8 kadın hastada ise menstrual döngüde düzensizler kaydedilmiştir (Baydar ve Şahin, 1997).

Tablo 4'te aspartamın kullanım dozları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, isimlendirilmesi gibi birçok özelliklerine yer verilmiştir.

Tablo 4

Aspartam hakkında genel bilgiler (PubChem Open Chemistry Database, 2019)

Aspartam	
E Kodu:	E-951
PubChem CID:	134601
Moleküler Formül	$C_{14}H_{18}N_2O_5$
Moleküler Ağırlık	294.3 g/mol
Moleküler Yapısı (3D)	
IUPAC Adı	L-alfa-aspartil-L-fenilalanin metil ester
Diğer Bilinen İsimler	Canderel Sanecta Asp-phe-ome Nutra-sweet
Fiziksel Özellikleri	Beyaz renkli, kokusuz, kristal yapılı
Çözünürlük	En yüksek çözünürlük pH 2.2 (25 °C'de 20 mg / ml) ve pH 5.2 minimum çözünürlük 25 °C'de 13.5 mg / mL'dir.
Ayrışma	Isıtıldığında nitroksitlerin toksik dumanını yayar.
Ph	4.5 ile 6.0 arasındır.
İlaç Bilgisi	Diyet takviyesi ve şeker yerine kullanılır.
Yoğunluk	1.35 g/cm ³
Günlük Alım Dozu	0-50 mg/kg

1.6.4. Sakarin

Üzerine en fazla araştırmanın yapıldığı, tek başına ve diğer tatlandırıcılarla birlikte kullanılan sakarin 1879 yılında Constantin Fahlberg tarafından keşfedilmiştir. Sükrozdan 300 kat daha tatlı olan bu katran türevi bileşik ilk kalorisiz yapay tatlandırıcıdır. Dünya savaşları esnasında ekonomik çöküş ve şeker imalatının azalması sebebiyle düşük maliyetiyle sakarin yoğun bir şekilde tercih edilmiştir. Bu bileşik enerji verici olmadığından dolayı kandaki glikoz değerlerini yükseltmez. Maliyeti çok düşük olan bu tatlandırıcı gıda maddelerinin yanı sıra makyaj ürünleri ve ilaç sektöründe de tercih edilmektedir. Sakarinin günlük alım dozu 5 mg/kg şeklinde onaylanmıştır (Yılmaz ve Afşar, 2012).

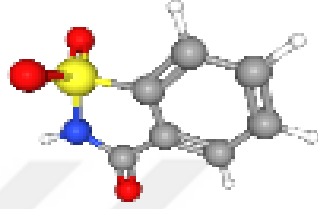
Sakarinin kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda, antiseptik etkisi nispeten yüksek konsantrasyonlarda belirgin olan ve bağırsak enfeksiyonlarının tedavisinde, kronik gastrit, sistit ve diğer birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bir dezenfektan olarak karşımıza çıkmaktadır. Kuzey Amerika'daki ilk sakarin kullanımı, tatlandırıcı olarak ve bununla birlikte bakteriyostatik özelliğinden faydalanarak bebek mamaları dahil olmak üzere konserve sebze ürünlerine eklenmesi ile olmuştur. Sakarin, yapısı itibarıyla herhangi bir memeli türü tarafından metabolize edilmediğinden ve kalori özelliği taşımadığından şeker hastaları tarafından tercih edilmiştir. Büyük Britanya'da sakarin şişmanlık tedavisi amacıyla kullanılmıştır (Arnold ve diğerleri, 1983).

Sakarinin hayvanlar üzerinde yapılan deneylerinde bileşiğin kanser tetikleyici etkisi ile ilgili pozitif ve negatif sonuçlar elde edilmiştir. Sakarin, kullanımına onay aldığı tarihten bu yana her zaman güvenli kullanımı hakkında tartışmalara sebep olmuştur. FDA tarafından kanserojen olduğuna yönelik yeterli veri bulunamaması nedeniyle yasaklanması gerçekleştirilememiştir. Sakarin plasentaya ve anne sütüne geçebildiği için gebelerin ve emzirme dönemindeki kadınların kullanmaması gerekmektedir (İşgören ve Sungur, 2019).

Tablo 5'te sakarinin kullanım dozları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, isimlendirilmesi gibi birçok özelliklerine yer verilmiştir.

Tablo 5

Sakarın hakkında genel bilgiler (PubChem Open Chemistry Database, 2019)

Sakarın	
E Kodu:	E-954
PubChem CID:	5143
Moleküler Formül	C ₇ H ₅ NO ₃ S
Moleküler Ağırlık	183.19 g/mol
Moleküler Yapısı (3D)	
IUPAC Adı	1,1-diokso-1,2-benzotiyazol-3-on
Diğer Bilinen İsimler	Saccharimide Benzoik Sülfinit Sakarın Sodyum Dulcaryl Saxin
Fiziksel Özellikleri	Sodyum tuzu kokusuz beyaz kristaller veya kristal toz olarak görünür.
Çözünürlük	68 °F'de 100 mg/ mL'ye eşit veya daha büyük suda çözünür.
Ayrışma	228 °C ayrışır.
pH	% 0.35 sulu çözeltinin pH'ı: 2.0'dır.
İlaç Bilgisi	Diyet takviyesi ve şeker yerine kullanılır.
Yoğunluk	0.828 g/cm ³
Günlük Alım Dozu	5 mg/kg

Yüksek lisans tezimizde amacımız, farklı sektörlerde geniş yelpazade kullanılmakta olan aspartam ve sakarin yapay tatlandırıcılarının *A. cepa* bitkisinde kök ucu testi uygulanarak genotoksik etkilerini belirlemektir. Bu maddelerin farklı doz ve sürede hücre üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Kullanım dozlarına bağlı kalarak hücre yapısındaki kromozom hasarları ve mitotik indeks değerleri göz önüne alınarak genotoksik ve sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir.



BÖLÜM 2

ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Aspartam ile İlgili Yapılan Çalışmalar

2018 yılında yapılan bir çalışmada aspartam ve stevianın böbrek fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma için 60 yetişkin erkek albino sıçan kullanılarak 6 grup oluşturulmuştur. Gerçekleştirilen bu çalışma sonucunda aspartamın diyabetik sıçanlarda steviadan daha etkili bir hipoglisemik ajan olduğu bulunmuştur ve stevianın önemli koruyucu etkilerine karşı aspartam tedavisi ile hepato-böbrek fonksiyonlarında belirgin bozulmalar gözlenmiştir (AbdElwahab ve diğerleri, 2018).

Kanser araştırmalarında mitokondriyal DNA hasarlarının daha çok gözlenmesinden yola çıkılarak yapılan bir başka çalışmada ise aspartam (ASP) ve diğer tatlandırıcıların *Drosophila* üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak aspartamın mitokondriyal DNA hasarına yol açtığı ve insan vücudu üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır (Mutlu ve Kürklü, 2018).

Aspartamın ve diketopiperazinin beyin tümörigenitesi Wistar sıçanında incelenmiştir. Test gruplarındaki sıçanlar belirli dozlarda ASP ve diketopiperazin ile beslenmiştir. Kontrol ve test grupları arasında beyin tümörleri insidansında anlamlı fark bulunamamıştır. Dolayısıyla aspartamın beyin tümörüne sebep olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Hiroyuki, 1981).

Aspartamın oksidatif strese neden olup olmadığının ve bunun yanında sinir hücrelerine etkilerinin incelendiği çalışmada 90 gün süre ile erkek albino sıçanlara ASP takviyesi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde aspartamın vücut ağırlığını ve kortikosteron seviyelerini etkilediği gözlenmiştir. Bunun yanında nöronal nitrik oksit sentazın ve indüklenmiş nitrik oksit sentazın protein sentezlemesinde belirgin bir artış gözlenmiştir, bu da nitrik asit artışına neden olmuştur. Oksit radikalının seviyesi, aspartamın bir stres etkeni olduğunu gösterir. Sonuç olarak ASP'nin beyinsel faaliyetleri düşürdüğü ve farelerde öğrenme güçlüğüne neden olduğu görülmüştür (Iyaswamy ve diğerleri, 2017).

Bir diğer çalışmada adipositokinlerin ekspresyonu ve bunun hepatik hasarla bağlantısı araştırılmıştır. Sıçanlar, iki ay boyunca su, kola alkolsüz içecekler ve aspartam ile beslenmişlerdir. Değerlendirmeler sonucunda sıçanlarda viskoz yağ birikimine bağlı olarak hiperglisemi ve hipertriasilgliserolemi gözlenmiştir. Katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon seviyelerinin düşürülmesine bağlı olarak hepatik oksidatif stresin

göstergesidir. Ayrıca karaciğer dejenerasyonuna ve hücre yapısının bozulmasına neden olduğu belirlenmiştir (Lebda ve diğerleri, 2017).

Aspartama dayalı ototoksik etkilerin ilk kez araştırıldığı çalışmada, 54 dişi Wistar albino sıçanına 6 ay boyunca ASP verilmiştir. Gruplar, aspartam dozaj seviyelerine göre belirlenmiştir. Seri işitme değerlendirmeleri için testler uygulanmıştır. Aspartamın 6. ayın sonunda düşük dozlarda uygulandığında önemli bir ototoksik etkisi olmamasıyla birlikte, maruz kalma süresi ve doz arttıkça odyolojik parametrelerde anlamlı farklılıklar elde edilmiştir. Aspartamın sıçanlarda işitme ve denge bozukluklarına neden olduğu belirlenmiştir (Özturan ve diğerleri, 2017).

Aspartamın prefrontal korteksin yanı sıra E vitaminin nöroprotektif etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanan bir çalışmada sıçanlar; damıtılmış su, mısır yağı, E vitamini dahil olmak üzere farklı maddeler uygulanan yedi gruba ayrılmıştır. Sıçanlar düşük doz ve yüksek dozda aspartama ve E vitaminine maruz bırakılmıştır. Çalışmanın sonucunda ASP'nin nöron hücreleri ve glial hücreler olmak üzere sinir sisteminde hasarlara neden olduğu saptanmıştır (Rafati ve diğerleri, 2018).

Yapılan bir diğer çalışmada düşük kalorili bir tatlandırıcı olan ASP'nin genotoksik etkileri, kromozom sapması testi, kardeş kromatit değişimi testi, insan lenfositlerinde mikronükleus testi kullanılarak incelenmiştir. Artan doz ve maruz kalma sürelerine göre mitotik indeksin düştüğü gözlenmiştir (Rencüzoğulları ve diğerleri, 2004).

Zebra balığı yumurtaları ile yapılan çalışmada aspartamın farklı dozları 4 günlük süre boyunca uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda düşük konsantrasyonlarda embriyonik bozukluklara neden olmazken, yüksek dozlarda büyüme geriliği, koryonun büzülmesi, sarısı kesesi ödemi, pigmentasyon eksikliği, kuyruk deformasyonları ve embriyo gelişiminde skolyoz gibi belirgin olumsuz değişiklikler görülmüştür (Weerasooriyagedara, 2018).

2017 yılında yapılmış olan bir çalışmada omega-3 yağ asitlerinin aspartam ile tedavi edilen böbrek hücreleri üzerindeki etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Deney grupları kontrol, aspartam işlenmiş ve omega-3 yağ asitleriyle aspartam olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Deneysel sonuçlar, aspartamın uyarılmış hücre canlılığının, aspartamın omega-3 yağ asitleri ile muamelesinden sonra azaldığını göstermiştir. Değiştirilmiş hücre morfolojisi, omega-3 yağ asitleri ile geri kazanılmıştır. DNA hasarı, bu çalışmada kullanılan aspartamın en yüksek konsantrasyonunda ortaya çıkmıştır. Aspartamla tedavi edilen hücrelerde birkaç mikrodamar ve veziküler yapı bulunmuştur. Yuvarlama, mikrovilli ve baskın yapıların oluşumu gibi değiştirilmiş morfolojiler, aspartam ile

muamele edilmiş hücrelere sahip omega-3 yağ asitlerinde görülmemiştir. Bütün bu veriler bir araya getirilerek, omega-3 yağ asitlerinin normal böbrek hücrelerinde aspartamın neden olduğu biyokimyasal ve morfolojik değişiklikleri azaltmak için terapötik bir ajan olabileceği önerilmektedir (Pandurangan ve diğerleri, 2017).

2.2. Sakarin ile Yapılan Çalışmalar

2017 yılında gerçekleştirilen çalışmada sakarin ile konak iltihabı ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişki incelenmiştir. Erkek sıçanlara 6 ay boyunca içme sularına sakarin eklenmiştir. Sıçan karaciğerinde inflammatuar belirteçleri saptamak ve bağırsak mikrobiyotasındaki metabolomik profillerindeki değişiklikleri ortaya çıkarmak için 16S rRNA gen dizilimi kullanılmıştır. Karaciğerde proinflammatuar nitrik oksit sentaz ve tümör nekroz faktör a'nın artmış ekspresyonu, sakarinin farelerde enflamasyona neden olduğunu göstermiştir. Sakarine bağlı karaciğer iltihabının bağırsak mikrobiyosunun ve onun metabolik fonksiyonlarının bozulmasına neden olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca bu çalışma yapay tatlandırıcılar gibi GKM'lerin toksisite değerlendirmesine ilişkin yeni görüşler sunmuştur (Bian ve diğerleri, 2017).

Bir diğer çalışmada sükroz ve sakarinin, dopamin reseptörlerine etkisi incelenmiştir. Fareler üzerinde yapılan bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre oldukça lezzetli maddeleri içeren aralıklı diyet tüketiminin bile, sektördeki dopamin sistemlerinde etkili olan ilaçların, uygun dozlarda kullanılsa dahi insan vücudunda önemli olabilecek şekilde duyarlılığını değiştirdiğini göstermiştir (Serafine ve diğerleri, 2015).

Harris'in gerçekleştirmiş olduğu çalışmada erkek sıçanlara sükroz, sakarin ve bunun yanında farklı karbonhidrat bulunan 3 farklı diyet uygulanmıştır. Belirli aralıklarla sıçanların leptin duyarlılığı test edilmiştir. Çalışma sonunda sıçanların hepsinin insüline duyarlılığı gözlenmiş olup, tatlı tadı olmayan karbonhidrat çözeltisi içeren bir kalori tüketiminin leptin direncinin gelişmesine neden olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Sükroz ve sakarin içeren diyetlerde leptin duyarlılığı daha fazla olduğu belirtilmiştir (Harris, 2019).

Jiang ve arkadaşlarının 2018 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada günlük sakarin ve rebaudiozit A'ya maruz kalmanın etkilerini değerlendirmek için hayvan modelleri olarak sıçanlar kullanılmıştır. Weanling sıçanları, 48 gün boyunca normal su, farklı dozlardaki sakarin çözeltisi ve rebaudiozit A çözeltisi ile beslenilmek üzere beş deney grubuna ayrılmıştır. Çalışma sonucunda sakarin ile beslenen gruplarda artmış anormal östrojen siklus yüzdesi, arttırılmış over kisti, artmış serum progesteron seviyeleri ve artan

steroidogenez ile ilişkili faktörlerin ekspresyonu gözlenmiştir. Rebaudiozit A ile beslenen grupların ise serum progesteron seviyelerinde azalma görülmüştür. Sakarinin yumurtalıklar üzerinde olumsuz biyolojik etkiler yarattığı gözlenmiştir (Jiang ve diğerleri, 2018).

2019 yılında yapılan çalışmada sakarinin kronik tüketiminin sıçanlarda önemli fizyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Erkek Wistar sıçanlar dört gruba ayrılmıştır. Bir kontrol grubu ve üç deney grubu farklı dozlarda sakarin ile tedavi edilmiştir. Her deney grubu 120 gün boyunca günde bir kez sodyum sakarin alırken, kontrol grubu sadece damıtılmış suyla muamele edilmiştir. Vücut ağırlığının değerlendirilmesine ek olarak, kan numuneleri (toplam protein, albümin, glukoz, lipit profili, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, laktat dehidrojenaz, kreatinin ve ürik asit) ve idrar deney başlamadan hemen önce ve biyokimyasal değerlendirme için 60 ve 120 gün sonra tekrar ölçülüp kaydedilmiştir. Karaciğer ve beyin dokuları deney başlamadan önce ve 120 gün sonra tekrar ölçülüp veriler kaydedilmiştir. Tedavi süresi boyunca sakarin uygulanan deneklerde böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu maruz kalma süresiyle ilişkilendirilmiştir. Hem hiperglisemik hem de obeziteye neden olan yan etkiler gözlenmiştir. Karaciğerde oluşan oksidatif durumun yanı sıra, artan izoprostan, ürik asit ve katalaz aktivitesi ile ortaya çıkan oksidatif strese maruz kalma ile sonuçlandırılmıştır (Azeez ve diğerleri, 2019).

2.3. *Allium cepa* Kök Ucu Hücre Testi Çalışmaları

2017 yılında gerçekleştirilen çalışmada Ergene Nehrinde iki farklı bölgeden aynı anda farklı konsantrasyonlarda su örnekleri alınmıştır ve bu örnekler *A. cepa* kök uçlarına uygulanmıştır. Tüm dozlardaki mitotik indeks (Mİ) değerleri hesaplanmıştır ve elde edilen sonuçlarda kirliliğe bağlı olarak Mİ değerlerinin düştüğü ayrıca kromozom anormalliklerine bağlı olarak nehir suyunun genotoksik etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Kanev ve diğerleri, 2017).

Bir diğer çalışmada ise bir çeşit insektisit olan diazinonun toksik etkileri araştırılmıştır. Çeşme suyu ve diazinona ait 3 konsantrasyonu ile birlikte toplam 4 grup oluşturulmuştur. *A. cepa* kök uçları 72 saat süre ile bu konsantrasyonlara maruz bırakılmıştır ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Diazinon uygulamasının doza bağlı olarak köklenme yüzdesi, kök uzunluğu, ağırlık kazanımı ve Mİ oranını azalttığı, kromozomal anormalliklerini arttırdığı tespit edilmiştir. Diazinon'un yüksek dozlarda genotoksisiteye neden olabileceği gösterilmiştir (Bıçakçı ve diğerleri, 2017).

2017 yılında gerçekleştirilmiş olan çalışmada *A. cepa* kök uçlarına uygulanan

benzofenonun etkileri incelenmiştir. Kök uçları 72 saat süre ile benzofenona maruz bırakılmış ve doz artışına bağlı olarak Mİ değerlerinde düşme ve kromozom anormalliklerinde artış gözlemlenmiştir (Hoşgör ve diğerleri, 2017).

2018 yılında yapılan çalışmada iki farklı tarım alanından tedarik edilen toprağın genotoksisitesinin, pestisitler ve vermikompost ile işlenmiş toprağın değerlendirilmesi yapılmıştır. Kontrolün 24 ve 48. saatten sonraki Mİ'de düşmeler gözlenirken *A. cepa* üzerinde anlamlı derecede sitotoksik ve genotoksik etki yarattığı gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda pestisitlerin vermikompostla kıyasla genotoksisitesinin yüksek olduğu tarım alanında vermikompostun ilave edilmesinin soilamelioratör olarak hareket ettiğini ve hücre bölünmesi, hücre çoğalmasının desteklenmesinde önemli bir rol oynadığını, dolayısıyla bitki sağlığı ve mahsul verimi açısından iyi olduğunu göstermektedir (Datta ve diğerleri, 2018).

Zeyad ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada endüstriyel atık sularında bulunan ağır metaller, organoklorin ve organofosfat pestisitlerin etkileri araştırılmıştır. *A. cepa*'nın köklerine uygulanan bu pestisitler sonunda kromozomal sapmaların ortaya çıktığı ve hücre bölünmesini etkileyerek Mİ'de azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir. Atık su tarafından indüklenen oksidatif stres saptanmıştır. En yüksek atık su konsantrasyonu kök uçlarında uzama oranlarında belirgin düşüşler kaydedilmiştir (Zeyad ve diğerleri, 2019).

Güç ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirmiş oldukları çalışmada, *A. cepa* türünde farklı dozlarda ticari ismi ridomil olan fungisidin toksik etkileri araştırılmıştır. Sitogenetik parametreler olan, Mİ'de azalma ve kromozomal anormalliklerinde, mikronükleus sıklığında doza bağlı artış ortaya çıkmıştır. Ayrıca malondialdehit, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimlerde dalgalanmalara sebebiyet vermiş olup oksidatif stres göstergeleri ile kök ucu meristem hücrelerinde oluşan hasarlar değerlendirilmiştir. Ridomil'in hedef dışı organizmalarda toksik etkilere neden olabileceği ve *A. cepa* test materyalinin bu etkilerin belirlenmesinde güvenilir bir biyolojik gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (Güç ve diğerleri, 2019).

Yapılan bir diğer araştırmada, Manisa Organize Sanayi Bölgesi'ndeki merkezi biyolojik ve kimyasal atık su arıtma tesislerinden alınan rafine edilmiş ve rafine edilmemiş suların farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış olan suların *A. cepa* türünde kök ucu meristemleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Mİ oranlarının düştüğü ve KA'nın arttığı gözlenmiştir. Ayrıca rafine edilmemiş su konsantrasyonlarında; düzensiz dağılım, enine ayrılma ve yapışkanlık gibi anormallikler tespit edilmiştir (Şık ve diğerleri, 2009).

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Gerçekleştirilen bu tez çalışmasında bitkisel materyal olarak deneylerde en çok tercih edilen *A. cepa* kullanılmıştır. Alliaceae familyasına ait olan *A. cepa* $2n=16$ kromozom sayısına sahiptir. Büyük boyutlu, az kromozom sayısına sahip olması saklama koşullarının kolaylığı ve ekonomik olması sebebiyle çalışmalarda rahat gözlem sağlamaktadır. Hücre yapısındaki bozulmaların ve mitotik döngüdeki sapmaların belirlenmesinde ve genotoksik çalışmalarda kullanılan mükemmel bir deney materyalidir. Sertifikalı soğan yumruları Erdoğan Tic. Ltd. Şti.'den temin edilmiştir.

3.1.1. Kimyasallar

Araştırmamızda yapay tatlandırıcı özelliğe sahip olan aspartam ve sakarinin yanında; doğal tatlandırıcılardan olan çay şekeri olarak da bilinen sükroz kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasalların Hazırlanması

3.2.1. Farmer Fiksativi Hazırlanması

Farmer fiksativi 3:1 oranında hazırlanmaktadır. 3 kısım %96 oranında etanol, 1 kısım glasiyal asittir.

3.2.2. Asetokarmin Boyasının Hazırlanması

100 ml'lik karmin hazırlanması için 45 ml asetik asit 55 ml saf su ile seyreltilir. 1 g karmin eklenerek 2-3 saat kaynatılır. İşlem 4 gün süreyle tekrarlanır sonunda filtre kağıdı ile süzme işlemi yapılarak +4 derecede buzdolabında muhafaza edilir.

3.3. Yöntem

3.3.1. *A. cepa* Kök Ucu Eldesi ve Tatlandırıcı Maddelerinin Uygulanması

A. cepa L. bitkisine ait 70 adet arpacık soğan kök eldesi için içinde saf su bulunan deney tüplerine konulmuş kök ucu uzunlukları 2-3 cm olana kadar köklendirilmiştir. Bu işlem karanlık ortamda oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Her bir uygulama için 10 adet soğan kullanılmıştır. Kökler kullanılabilir boyuta ulaştıklarında sükroz (35 g/L, 70 g/L), sakarin ve aspartamın 2 farklı konsantrasyon hazırlanarak (20 tablet, 40 tablet) kök uçları bu su içerisinde köklendirilmeye devam edilmiştir. Uygulamadan 24 ve 48 saat sonra kök

uçları farmer fiksatif (3:1 oranında, alkol/glasiyal asetik asit) içerisine alınmıştır. Buzdolabında +4 derecede saklanmıştır. Kontrol grubu için saf su kullanılmış olup, ölçüm serileri 3 tekrarlı şekilde yapılmıştır. Uygulama görselleri Şekil 1-2-3'te verilmiştir.



Şekil 1. Sükroz, aspartam ve sakarin için *A. cepa* çimlendirme serileri



Şekil 2. Sükroz, aspartam ve sakarin için 24 saat uygulama seriler



Şekil 3. Sükroz, aspartam ve sakarin için 48 saat uygulama serileri

3.4. Mitotik Kromozomların İncelenmesi

3.4.1. Fiksasyon İşlemi

Kök ucu hücreleri sabah erken saatlerde bistüri ile kesilerek canlılık yapısını koruması için farmer fiksatifi içerisine alınıp +4 derecede saklanmıştır.

3.4.2. Boyama İşlemi

A. cepa kök uçları, kromozomlarının boyanması ve incelenebilir olması açısından içlerinde asetokarmin bulunan deney tüplerine alınmıştır. Buzdolabında iki gün bekletilerek boyayı iyice alması sağlanmıştır.

3.4.3. Preparasyon

İncelenmek üzere lam üzerine koyu boyanmış kısımdan alınan kök uçları 2mm kadar kesilerek üzerine tekrardan asetokarmin damlatılarak hiç hava kalmayacak şekilde lamel ile kapatılmıştır. Fazla boyalar kurutma kağıdı ile temizlenmiş, kök uçları hafifçe ezilerek düzgün bir dağılım sağlanmıştır.

3.4.4. Mikroskopik Analizler

Laboratuvarda Olympus CX-31 marka araştırma mikroskobu ile gözlem yapılmıştır. Her bir uygulama için 3 preparat örneği hazırlanmış olup 1000 üzerinde hücre sayımı yapılarak, yaklaşık 3000 hücre sayılarak Mİ hesaplaması yapılmıştır. Uygulama gruplarının kromozom anormallikleri belirlenerek fotoğraf çekimleri yapılmıştır.

3.5. Mitotik İndeks ve Kromozom Anormallik İndeksinin Hesaplanması

Mitotik indeks, bölünen hücre sayısının sayılan toplam hücre sayısına bölünüp 100 ile çarpımından hesaplanmaktadır. Bu değer uygulanan sükroz, aspartam ve sakarin maddelerinin doz ve maruz kalma süresine bağlı olarak hücre bölünmeleri üzerindeki genotoksik etkilerin belirlenmesini sağlamaktadır. Kromozom anormallik indeksi ise anormallik gözlenen hücrelerin bölünen hücrelere oranının 100 ile çarpılmasıyla bulunmaktadır.

3.6. İstatistiksel Analizler

Mitotik aktivite değerlerinin ve kromozom anormallik verilerinin anlamlı farklılıklar gösterip göstermediği istatistiksel analizler ile belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 20 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. 3 tekrarlı ölçümlerin zaman ve doza göre anlamlılıkları tekrarlanan ölçümler metoduna göre yapılmıştır. Farklılıkların yorumlanmasında Bonferroni düzeltmeli, (Tek Yönlü) One Way ANOVA analizi uygulanmıştır. Gruplar arasındaki anlamlılık değerleri $p < 0,05$ seviyesinde belirlenmiştir.



BÖLÜM 4

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

A. *cepakök* ucu hücreleri aspartam, sakarinin ve sükrozun iki farklı konsantrasyonuna 24 ve 48 saat süre ile maruz bırakılmıştır. Daha sonra gerçekleştirilen hücre sayımları ile uygulanan maddelerinin mitoz bölünmedeki hücre sayısı ve bu hücrelerdeki kromozomal anormallikler üzerindeki etkileri belirlenmiştir.

4.1. Mitotik İndekse Ait Bulgular

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan 0,35 g/L sükroz maddesinin kontrol grubuna göre Mİ değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6
35 g/L Sükroz uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

35 g/L Sükroz	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p < 0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	8,97	9,13	9,11	9,07	0,08	
24 Saat	7,18	7,24	7,30	7,24	0,06	0,00*
48 Saat	6,55	7,40	7,11	7,02	0,43	0,02*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 6'ya göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=7,24$, standart sapma ise $ss=0,06$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,00$ ile sükroz 35 g/L ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=7,02$, standart sapmanın ise $ss=0,43$ olduğu görülmüştür. $p=0,02$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan 70 g/L sükroz maddesinin kontrol grubuna göre Mİ değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7

70 g/L Sükroz uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

70 g/L Sükroz	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık (p<0,05)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	8,87	8,93	9,39	9,06	0,28	
24 Saat	6,87	6,70	6,98	6,85	0,14	0,00*
48 Saat	6,83	6,06	6,37	6,42	0,38	0,03*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 7'ye göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=6,85$, standart sapma ise $ss=0,14$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,00$ ile, kontrol grubu ile 24 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalamanın $\bar{X}=6,42$, standart sapmanın ise $ss=0,38$ olduğu görülmüştür. $p=0,03$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir.

Kök ucu hücrelerine 24 saat süre ile uygulanan 35 g/L ve 70 g/L sükroz maddesinin kontrol grubuna göre Mİ değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8

Sükroz 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Sükroz 24 Saat	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık (p<0,05)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,01	8,92	9,18	9,03	0,13	
35 g/L	7,18	7,24	7,30	7,24	0,06	0,00*
70 g/L	6,87	6,70	6,98	6,85	0,14	0,00*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 8'e göre 35 g/L konsantrasyonundaki aritmetik ortalama $\bar{X}=7,24$, standart sapma ise $ss=0,06$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,00$ ile, kontrol grubu ile 35 g/L arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 70 g/L aritmetik ortalama $\bar{X}=6,85$, standart sapmanın ise $ss=0,14$ olduğu görülmüştür. $p=0,00$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 70 g/L arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.

Kök ucu hücrelerine 48 saat süre ile uygulanan 35 g/L ve 70 g/L süktroz maddesinin kontrol grubuna göre Mİ değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9

Süktroz 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Süktroz 48 Saat	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,00	8,64	9,27	8,97	0,31	
35 g/L	6,55	7,40	7,11	7,02	0,43	0,10
70 g/L	6,83	6,06	6,37	6,42	0,38	0,02*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 9’a göre 35 g/L konsantrasyonundaki aritmetik ortalama $\bar{X}=7,02$, standart sapma ise $ss=0,43$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,10$ ile, kontrol grubu ile 35 g/L arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. 70 g/L aritmetik ortalaması $\bar{X}=6,42$, standart sapmanın ise $ss=0,38$ olduğu görülmüştür. $p=0,02$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 70 g/L arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir.

Kontrol grubuna ait Mİ değerlerinin aritmetik ortalaması 9,03, standart sapması ise 0,44 olarak bulunmuştur. Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan aspartam 20 tablet gıda katkı maddesinin kontrol grubuna göre mitotik indeks değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10

20 tablet Aspartam uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

20 Tablet Aspartam	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,20	8,53	9,38	9,03	0,44	
24 Saat	6,21	5,86	6,03	6,03	0,17	0,01*
48 Saat	5,67	6,09	5,94	5,90	0,21	0,03*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo10’a göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=6,03$, standart

sapma ise $ss=0,17$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,01$ ile anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=5,90$, standart sapmanın ise $ss=0,21$ olduğu görülmüştür. $p=0,03$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan 40 tablet aspartamın kontrol grubuna göre Mİ değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11
40 tablet Aspartam uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

40 Tablet Aspartam	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,13	8,55	9,27	8,98	0,38	
24 Saat	5,89	5,33	5,49	5,90	0,21	0,03*
48 Saat	4,93	4,60	5,74	5,09	0,58	0,00*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo11’e göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=5,90$, standart sapma ise $ss=0,21$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,03$ ile, kontrol grubu ile 24 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=5,09$, standart sapmanın ise $ss=0,58$ olduğu görülmüştür. $p=0,00$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat süre ile uygulanan ASP 20 tablet ve 40 tablet tatlandırıcısının kontrol grubuna göre mitotik indeks değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12

Aspartam 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarıyla anlamlılık düzeyleri

Aspartam 24 Saat	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,07	9,13	9,28	9,16	0,10	
20 Tablet	6,21	5,86	6,03	6,03	0,17	0,00*
40 Tablet	5,89	5,33	5,49	5,57	0,28	0,01*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 12'ye göre 20 tablet uygulamasındaki aritmetik ortalama $\bar{X}=6,03$, standart sapma ise $ss=0,17$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,00$ ile, kontrol grubu ile 20 tablet arasında anlamlı bir farklılığın olduğu görülmüştür. 2. dozun aritmetik ortalama $\bar{X}=5,57$, standart sapmanın ise $ss=0,28$ olduğu görülmüştür. $p=0,01$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 40 tablet arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 48 saat süre ile uygulanan ASP 20 tablet ve 40 tablet tatlandırıcısının kontrol grubuna göre mitotik indeks değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13

Aspartam 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarıyla anlamlılık düzeyleri

Aspartam 48 Saat	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,02	8,94	9,08	9,01	0,07	
20 Tablet	5,67	6,09	5,94	5,90	0,21	0,00*
40 Tablet	4,93	4,60	5,74	5,09	0,58	0,01*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 13'e göre 20 tablet uygulamasındaki aritmetik ortalama $\bar{X}=5,90$, standart sapma ise $ss=0,21$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,00$ ile, kontrol grubu ile 20 tablet arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. 40 tabletin aritmetik ortalama $\bar{X}=5,09$, standart sapmanın ise $ss=0,58$ olduğu görülmüştür. $p=0,01$ değeri göz

önüne alındığında kontrol grubu ile 40 tablet arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan 20 tablet sakarinin kontrol grubuna göre mitotik indeks değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14
20 tablet Sakarin uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

20 Tablet Sakarin	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,31	9,03	9,08	9,14	0,30	
24 Saat	6,45	6,74	5,92	6,37	0,41	0,02*
48 Saat	5,70	6,13	6,28	6,03	0,30	0,02*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 14'e göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=6,37$, standart sapma ise $ss=0,41$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,02$ ile anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=6,03$, standart sapmanın ise $ss=0,30$ olduğu görülmüştür. $p=0,02$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan sakarin 40 tablet tatlandırıcısının kontrol grubuna göre mitotik indeks değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15
40 tablet Sakarin uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

40 Tablet Sakarin	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,16	8,98	9,04	9,06	0,73	
24 Saat	5,61	5,49	6,45	5,85	0,52	0,02*
48 Saat	5,70	4,94	6,40	5,68	0,73	0,04*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 15'e göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=5,85$, standart sapma ise $ss=0,52$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,02$ ile, kontrol grubu ile 24 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=5,68$, standart sapmanın ise $ss=0,73$ olduğu görülmüştür. $p=0,04$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat süre ile uygulanan sakarin 20 tablet ve 40 tablet tatlandırıcısının kontrol grubuna göre mitotik indeks değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16
Sakarin 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Sakarin 24 Saat	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,27	8,88	9,41	9,18	0,52	
20 Tablet	6,45	6,74	5,92	6,37	0,41	0,05
40 Tablet	5,61	5,49	6,45	5,85	0,52	0,01*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 16'ya göre 20 tablet uygulamasındaki aritmetik ortalama $\bar{X}=6,37$, standart sapma ise $ss=0,41$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,05$ ile, kontrol grubu ile 20 tablet arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir, ancak sınır değerde yer almaktadır. 40 tabletin aritmetik ortalama $\bar{X}=5,85$, standart sapmanın ise $ss=0,52$ olduğu görülmüştür. $p=0,01$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 40 tablet arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 48 saat süre ile uygulanan sakarin 20 tablet ve 40 tablet tatlandırıcısının kontrol grubuna göre Mİ değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17

Sakarin 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Sakarin 48 Saat	Mitotik İndeks			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	9,23	8,72	9,29	9,08	0,31	
20 Tablet	5,70	6,13	6,28	6,03	0,30	0,02*
40 Tablet	5,70	4,94	6,40	5,68	0,73	0,01*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 17'ye göre 20 tablet uygulamasındaki aritmetik ortalama $\bar{X}=6,03$, standart sapma ise $ss=0,30$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,02$ ile, kontrol grubu ile 20 tablet arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. 40 tabletin aritmetik ortalaması $\bar{X}=5,68$, standart sapmanın ise $ss=0,73$ olduğu görülmüştür. $p=0,01$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 40 tablet arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Sükroz, aspartam ve sakarin uygulama gruplarının kendi aralarında $p<0,05$ değeri baz alınarak Mİ değerleri; sükroz ve ASP için 24 saat 35 g/L-20 tablet uygulamaları, 24 saat 70 g/L-40 tablet uygulamaları ve 48 saat 35 g/L-20 tablet uygulamaları anlamlı farklılıklar göstermiştir. Sakarin uygulaması ile aspartam ve sükroz uygulamaları arasında tüm doz ve sürelerinde anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

Tüm uygulama grupları için kontrol grubu ile karşılaştırılmalı Mİ anlamlılık değerleri Tablo 18'de verilmiştir.

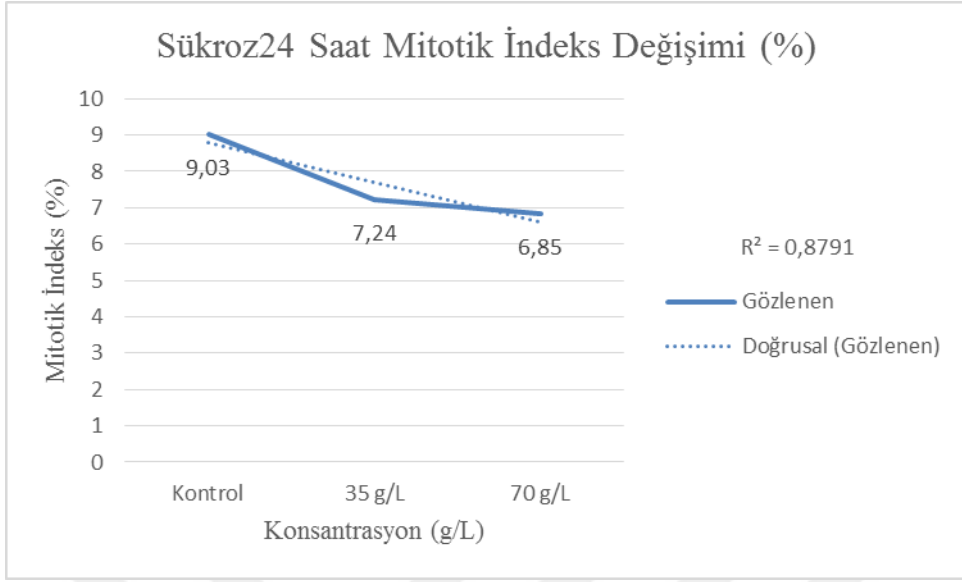
Tablo 18

Uygulama grupları sonucu mitotik indeks değerleri

Uygulama Grupları	Uygulama Süresi	Uygulama Dozu g/L	Mitotik İndeks
Sükroz	24 Saat	Kontrol	9,03±0,13
		35 g/L	7,24±0,06*
		70 g/L	6,85±0,14*
	48 Saat	Kontrol	8,97±0,31
		35 g/L	7,02±0,43
		70 g/L	6,42±0,38*
Aspartam	24 Saat	Kontrol	9,16±0,10
		20 Tablet	6,03±0,17*
		40 Tablet	5,57±0,28*
	48 Saat	Kontrol	9,01±0,07
		20 Tablet	5,90±0,21*
		40 Tablet	5,09±0,58*
Sakarin	24 Saat	Kontrol	9,18±0,52
		20 Tablet	6,37±0,41
		40 Tablet	5,85±0,52*
	48 Saat	Kontrol	9,08±0,31
		20 Tablet	6,03±0,30*
		40 Tablet	5,68±0,73*

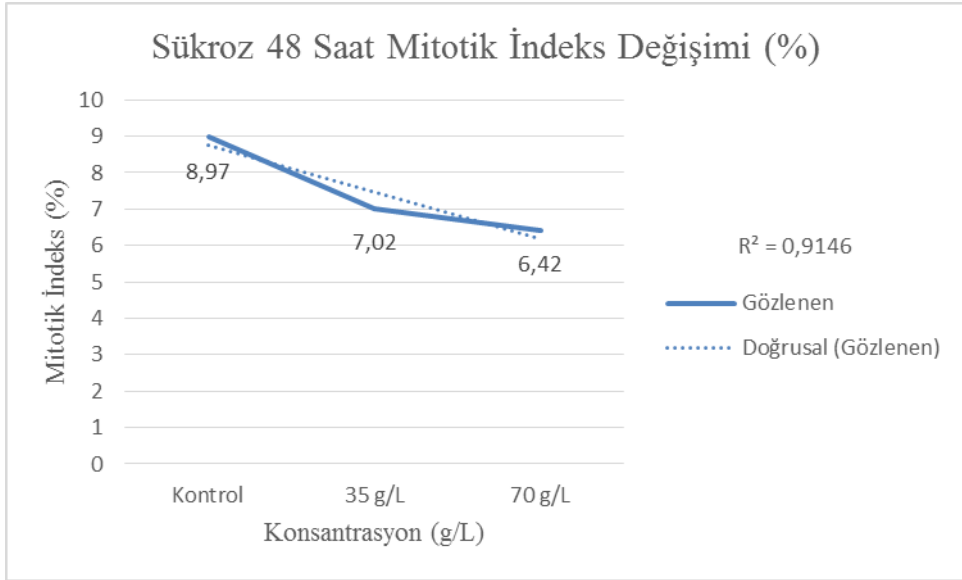
* Uygulama gruplarının kontrol grubuna olan anlamlılık düzeyini ifade eder

4.1.1. Mitotik İndekslere Ait Grafikler



Şekil 4. Sükroz 24 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi

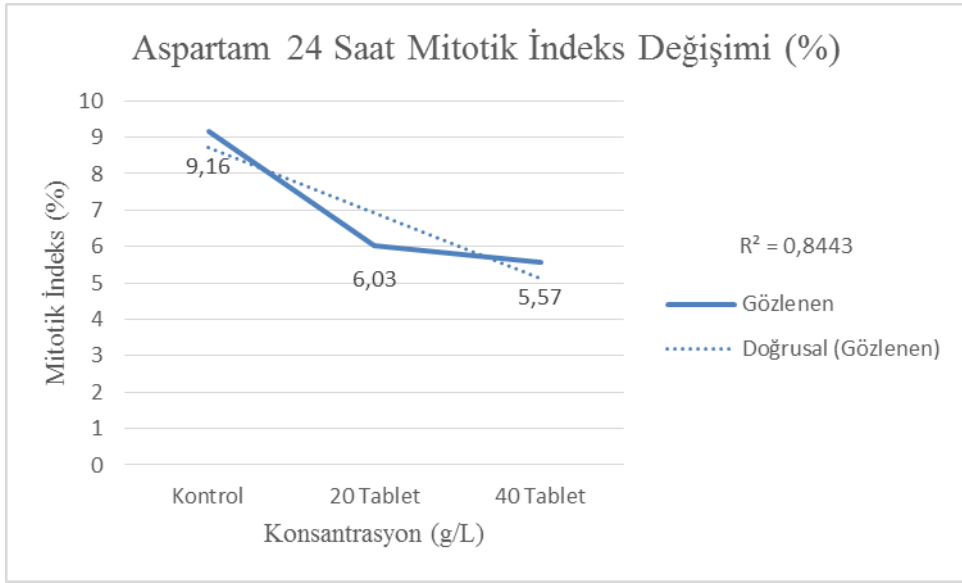
Şekil 4'teki sükroz uygulamasının mitotik aktivite değerlerine bakıldığında, kontrol grubuna kıyasla 35 g/L uygulamasında yüzdelik değişim %19,83'dir. 70g/L uygulamasındaki yüzdelik değişim ise %24,15 olarak bulunmuştur.



Şekil 5. Sükroz 48 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi

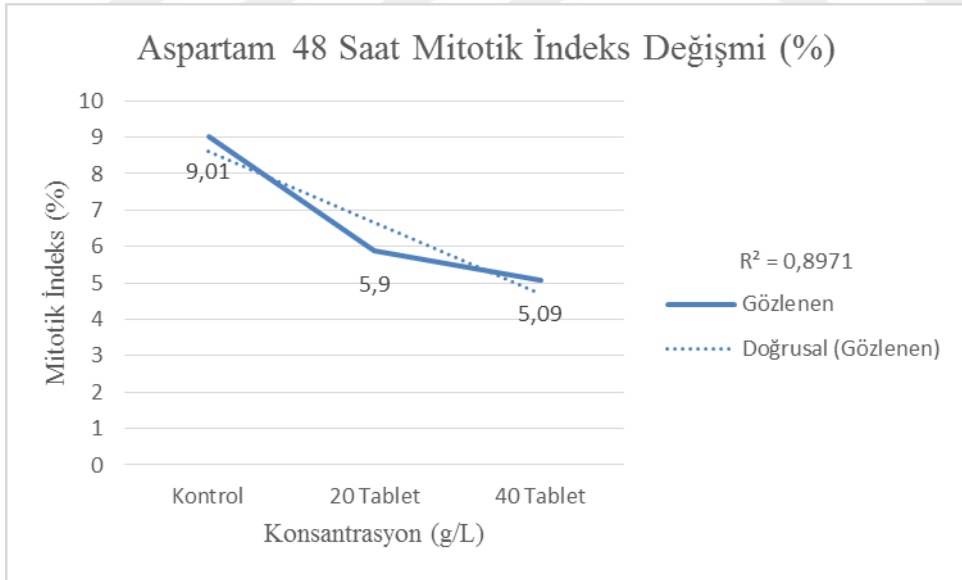
Şekil 5'teki sükroz uygulamasının mitotik aktivite değerlerine bakıldığında, kontrol grubuna kıyasla 35 g/L uygulamasında yüzdelik değişim %21,74'dir. 70g/L

uygulamasındaki yüzdelik değişim ise %28,43 olarak bulunmuştur.



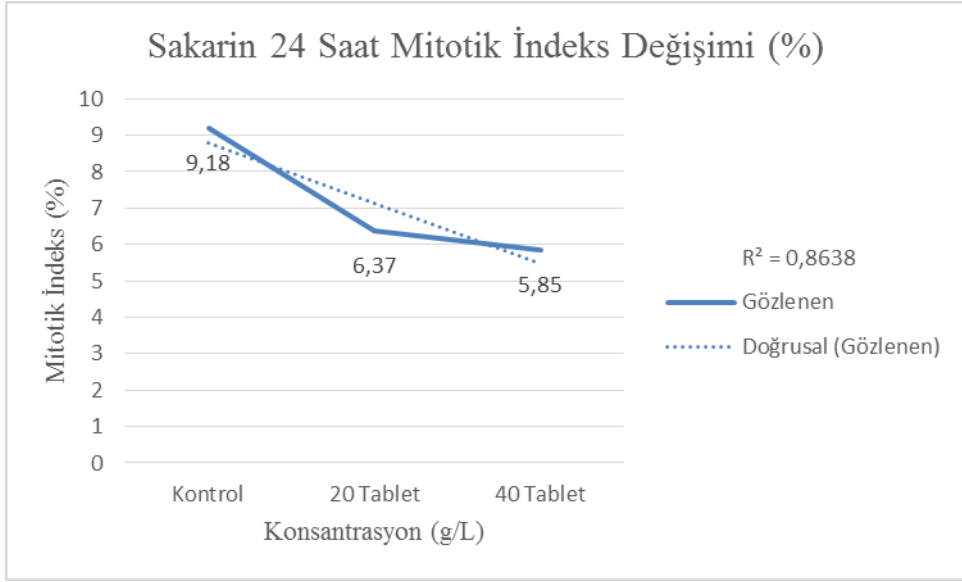
Şekil 6. Aspartam 24 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi

Şekil 6'daki aspartam uygulamasının mitotik aktivite değerlerine bakıldığında, kontrol grubuna kıyasla 20 tablet uygulamasında yüzdelik değişim %34,18'dir. 40 tablet uygulamasındaki yüzdelik değişim ise %39,20 olarak bulunmuştur.



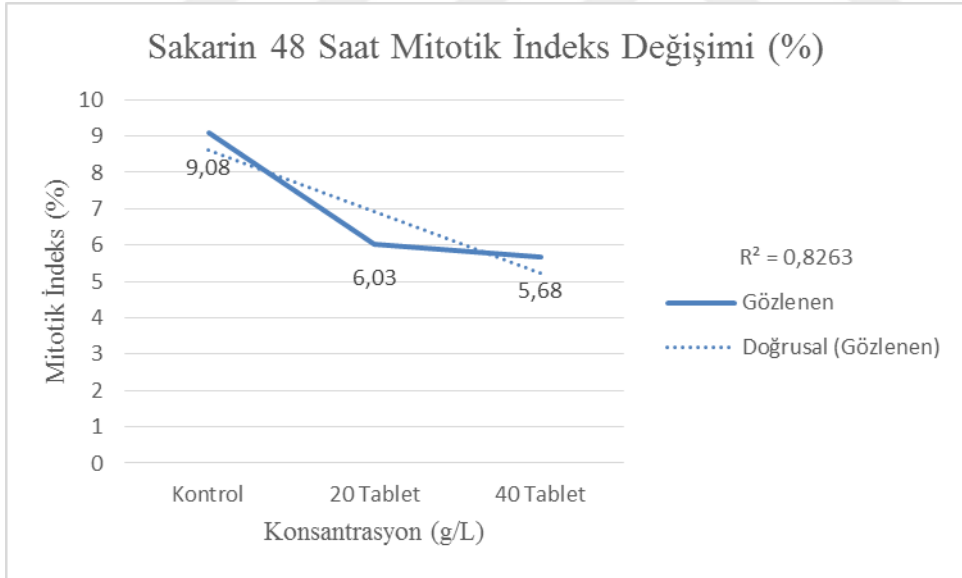
Şekil 7. Aspartam 48 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi

Şekil 7'deki aspartam uygulamasının mitotik aktivite değerlerine bakıldığında, kontrol grubuna kıyasla 20 tablet uygulamasında yüzdelik değişim %34,52'dir. 40 tablet uygulamasındaki yüzdelik değişim ise %43,51 olarak bulunmuştur.



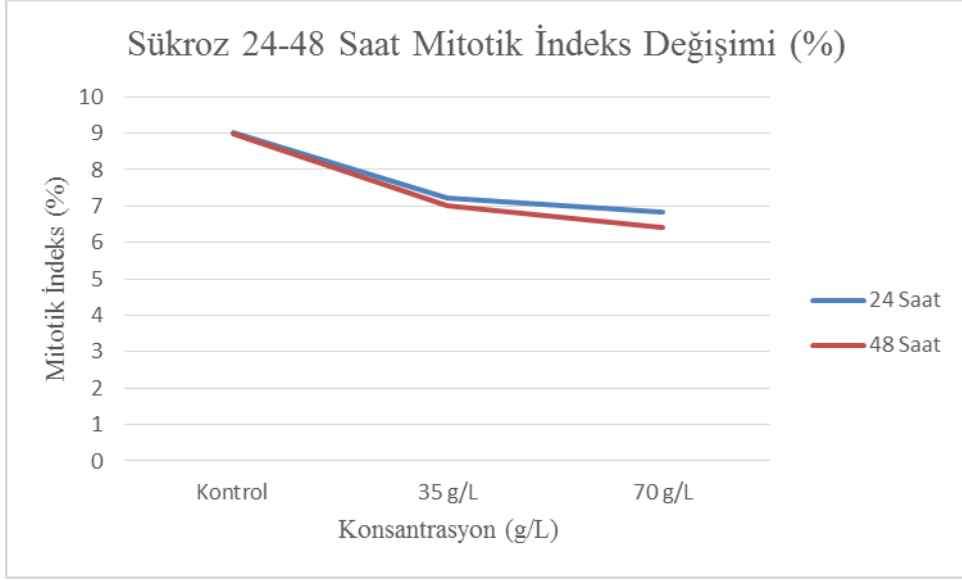
Şekil 8. Sakarin 24 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi

Şekil 8’deki sakarin uygulamasının mitotik aktivite değerlerine bakıldığında, kontrol grubuna kıyasla 20 tablet uygulamasında yüzdelik değişim %30,62’dir. 40 tablet uygulamasındaki yüzdelik değişim ise %36,28 olarak bulunmuştur.



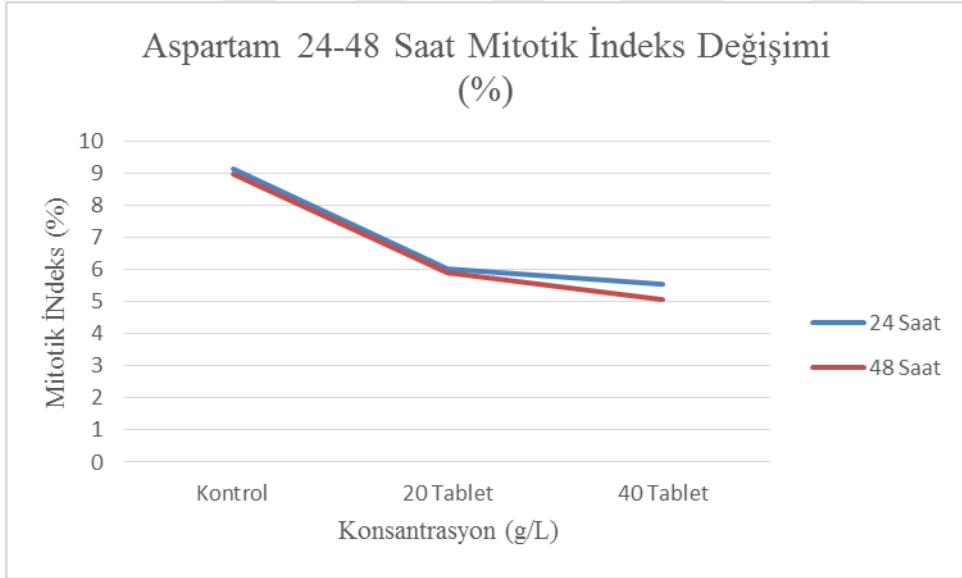
Şekil 9. Sakarin 48 saatlik uygulama sonrası mitotik indeks değişimi

Şekil 9’deki sakarin uygulamasının mitotik aktivite değerlerine bakıldığında, kontrol grubuna kıyasla 20 tablet uygulamasında yüzdelik değişim %33,60’dir. 40 tablet uygulamasındaki yüzdelik değişim ise %37,45 olarak bulunmuştur.



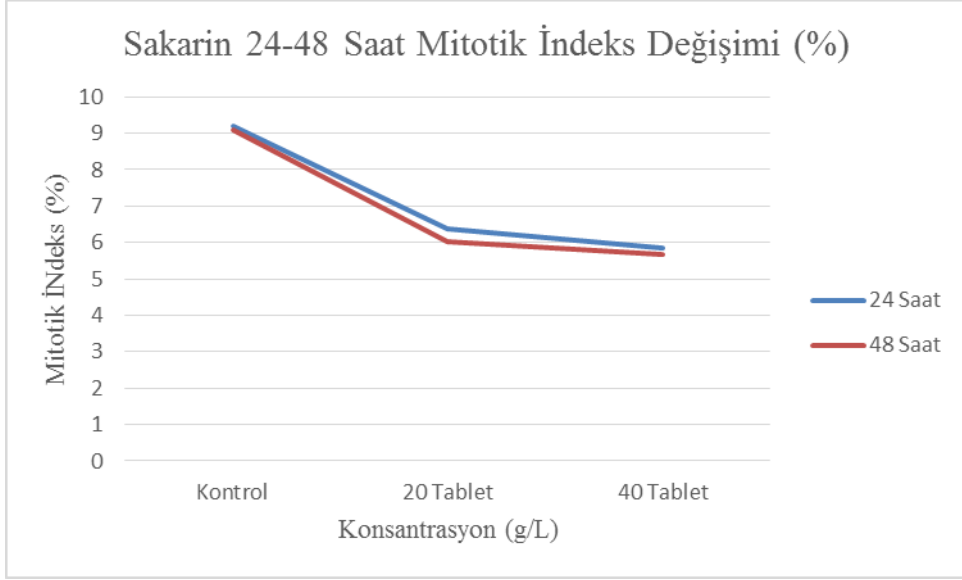
Şekil 10. Sükroz 24-48 saat uygulama sonrası mitotik indeks değişimi

Şekil 10'daki sükrozun 24 ve 48 saatlik uygulamalarında, doz ve maruz kalma süresi arttıkça hücre bölünmelerindeki tahribata bağlı olarak mitotik aktivitelerde düşüş olduğu görülmüştür.



Şekil 11. Aspartam 24-48 saat uygulama sonrası mitotik indeks değişimi

Şekil 11'deki aspartamın 24 ve 48 saatlik uygulamalarında, doz ve maruz kalma süresi arttıkça hücre bölünmelerindeki tahribata bağlı olarak mitotik aktivitelerde düşüş olduğu görülmüştür.



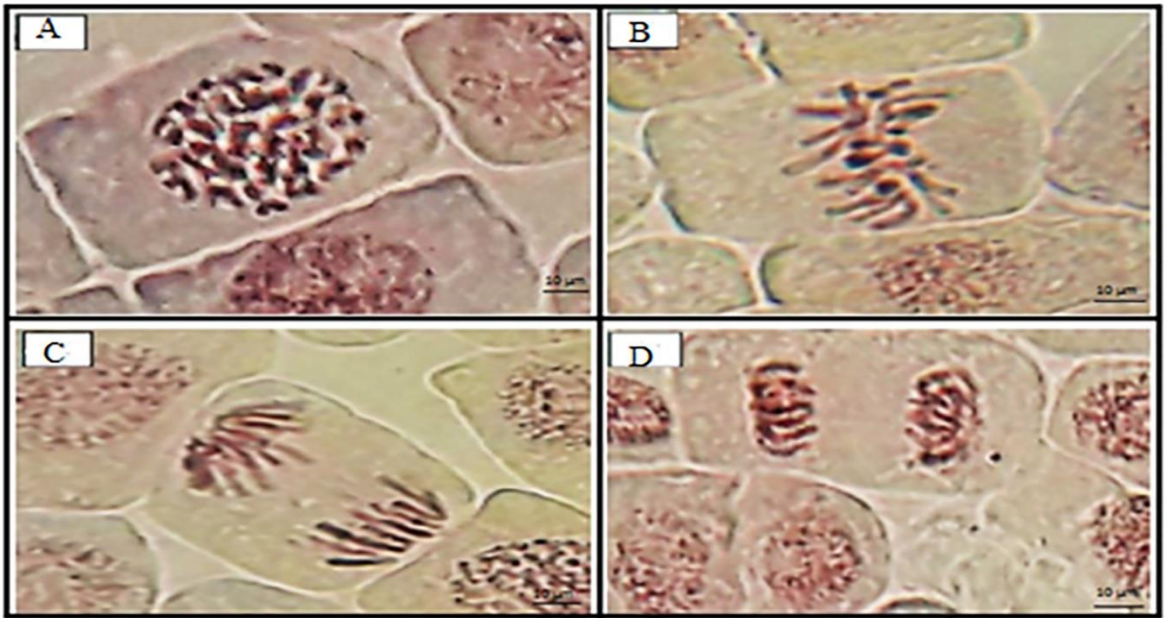
Şekil 12. Sakarın 24-48 saat uygulama sonrası mitotik indeks değişimi

Şekil 12'deki sakarının 24 ve 48 saatlik uygulamalarında, doz ve maruz kalma süresi arttıkça hücre bölünmelerindeki tahribata bağlı olarak mitotik aktivitelerde düşüş olduğu görülmüştür.

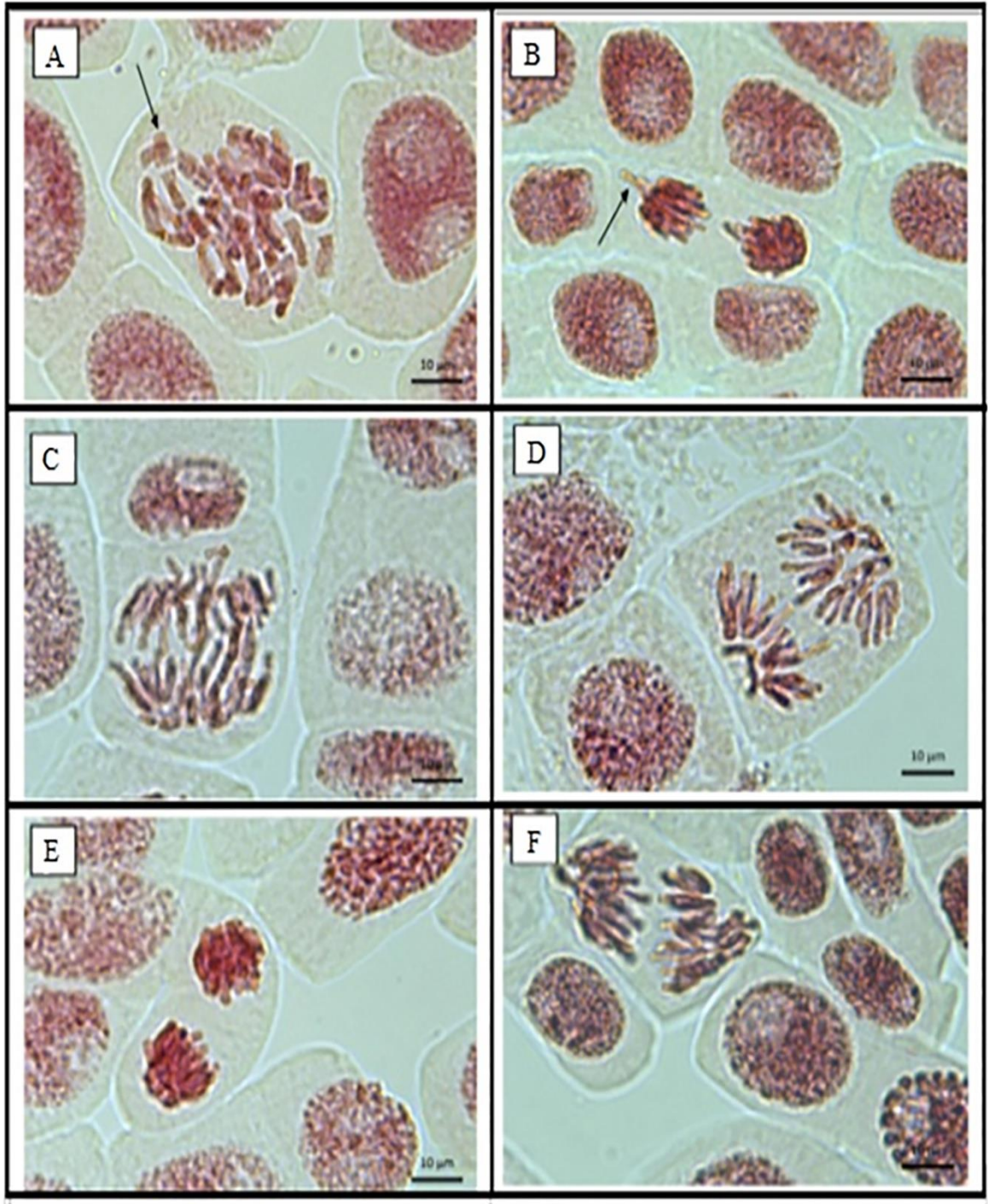
4.2. Kromozomal Anormallikler

4.2.1. Kromozomal Anormallik Görselleri

Kontrol grubu ve kromozomal anormalliklere ait görseller Şekil 13-14-15-16'da verilmiştir.

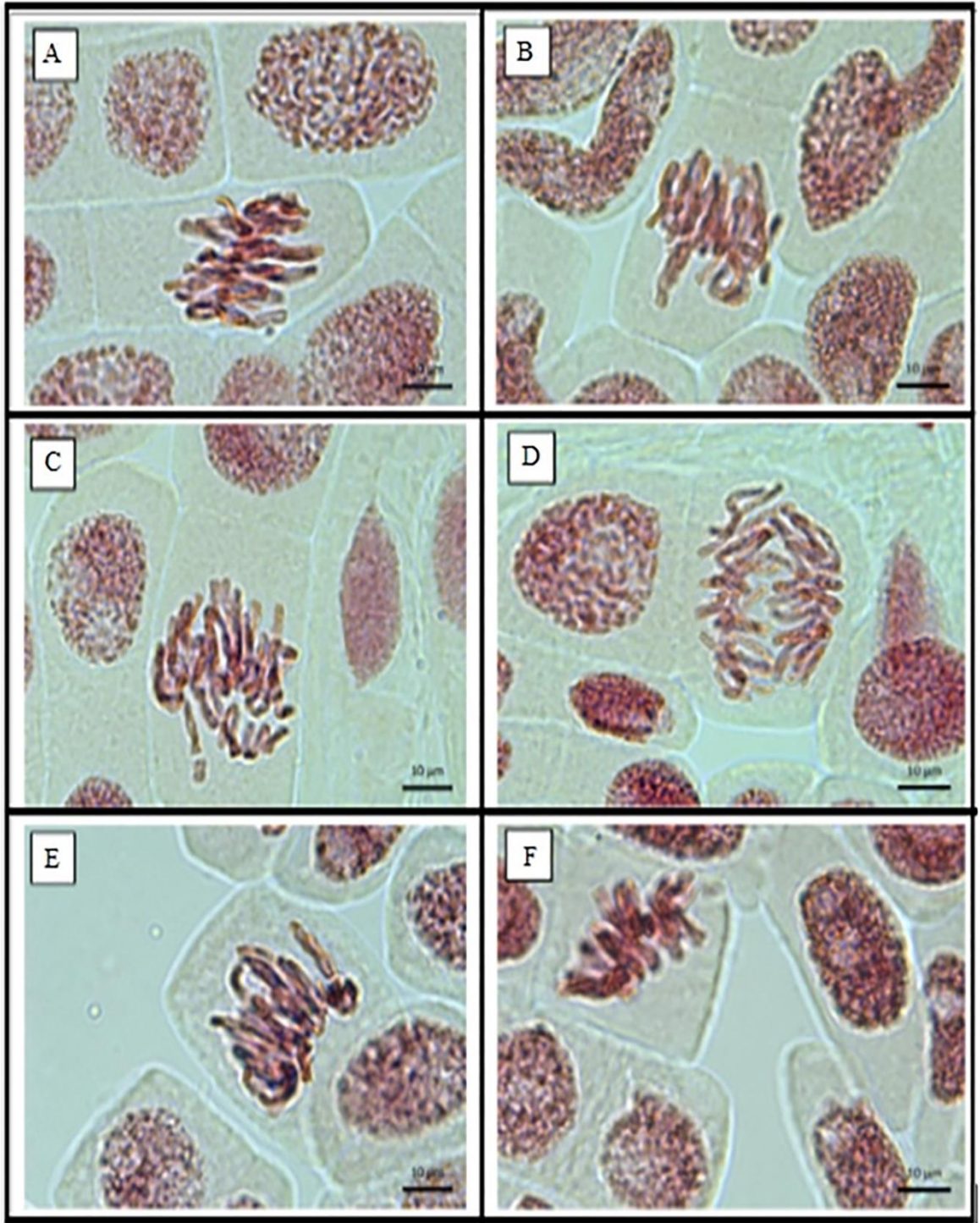


Şekil 13. Kontrol grubu A: Profaz, B: Metafaz, C: Anafaz, D: Telofaz



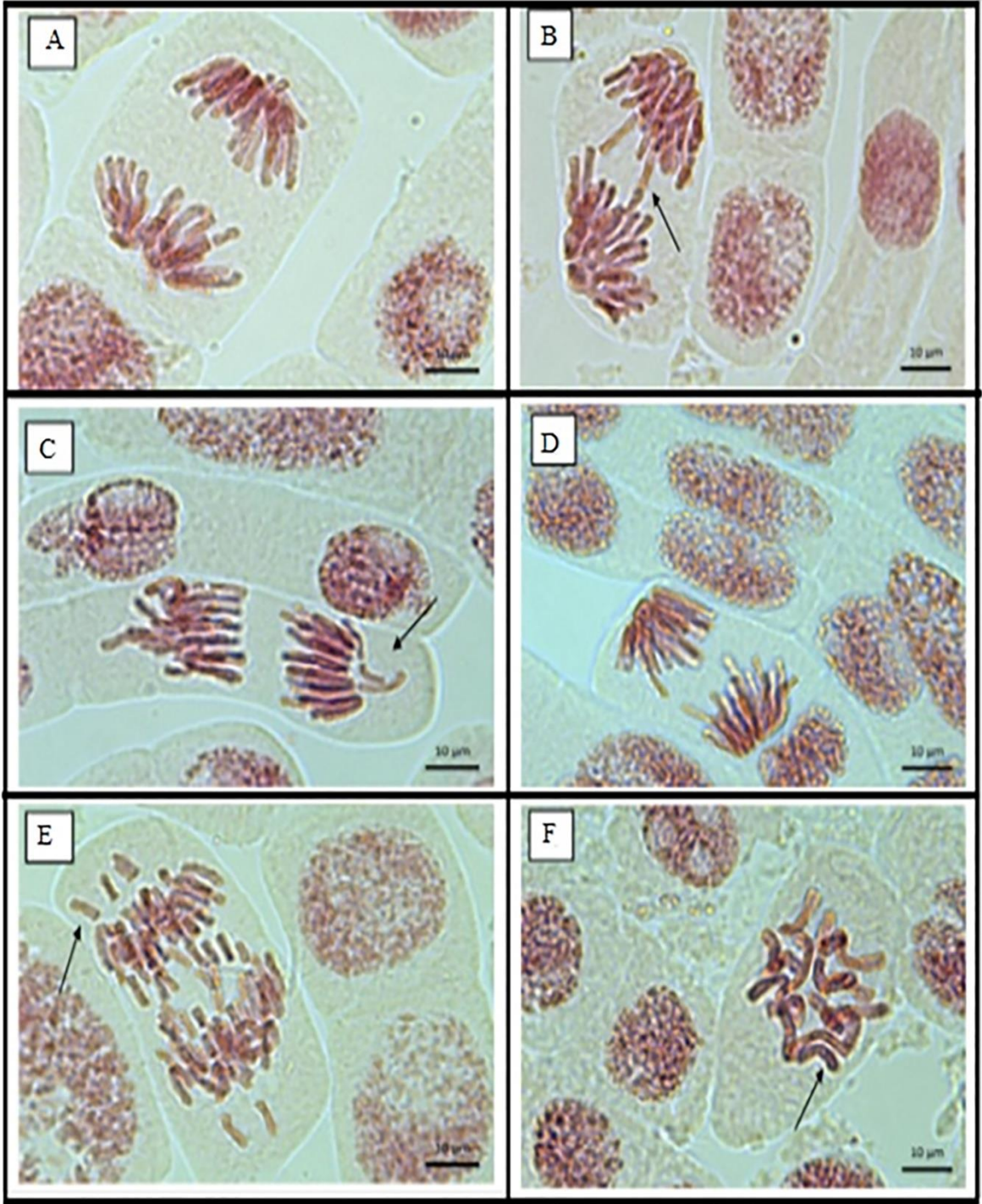
Şekil 14. Süktroz 35 g/L-70 g/L 24 saat ve 48 saat uygulaması A: Kromozom kırığı, B: Telofazda kalgın kromozom, C: Düzensiz kutuplaşma, D: Düzensiz anafaz, E: Telofazda kutup kayması, F: Anafazda kutup kayması

Süktroz uygulamasında en sık meydana gelen hücre anormallikleri; anafazda köprü oluşumu (%23,87), anafazda kutup kayması (%15,33), tabla kayması (%12,51) ve düzensiz kromozom yerleşimleri (%9,73) olmuştur. Bunun yanında telofazda kutup kayması ve enine ayrılma ve poliploidi anormalliklerine rastlanmıştır.



Şekil 15. Aspartam 20-40 tablet 24 saat ve 48 saat uygulaması A: Metafazda tabla kayması, B: Metafazda düzensiz yerleşim, C: Kromozom kırığı, D: Enine ayrılma, E: Yapışkanlık, F: Metafazda tabla kayması

Aspartam uygulamasının kromozom aberasyonlarında en sık görülen etkiler; metafazda tabla kayması (%17,88), anafazda düzensiz dizilim (%14,43), kromozom kırığı (%10,01) oluşumudur. Bunları takiben anafazda kalgın kromozom ve köprü oluşumuna rastlanmıştır.



Şekil 16. Sakarin 20-40 tablet 24 saat ve 48 saat uygulaması A: Anafazda kromozom kırığı, B: Anafazda köprü oluşumu, C: Anafazda kalgın kromozom, D: Anafazda kutup kayması, E: Ploidi, F: C-mitoz

Sakarin uygulamasında en sık görülen kromozom anormallik etkileri; anafazda kutup kayması (%21,30), C-mitoz (%19,83), lagard kromozom (%13,71) ve metafazda tabla kayması (%8,68) olmuştur. Bunun yanında yine sık karşılaşılan kromozom hasarları; düzensiz anafaz, telofazda kutup kayması ve anafazda kalgın kromozom oluşumlarıdır.

4.2.2. Kromozom Anormalliklerine Ait İstatistiksel Bulgular

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan 35 g/L süktroz maddesinin kontrol grubuna göre KA değerklerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19

35 g/L Süktroz uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

35 g/L Süktroz	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma Ss	Anlamlılık (p<0,05)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	3,00	1,97	2,10	2,35	0,56	
24 Saat	12,28	14,70	14,15	13,71	1,26	0,02*
48 Saat	21,27	18,51	24,26	21,41	2,97	0,02*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 19’a göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}$ =13,71, standart sapma ise ss=1,26 olarak bulunmuştur. p değerkine bakıldığında ise p=0,02 değeri ile kontrol grubu ile 24 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görölmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}$ =21,41, standart sapmanın ise ss=2,97 olduğu görölmüştür. p=0,02 değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlenmiştir.

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan 70 g/L süktroz maddesinin kontrol grubuna göre KA değerklerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20

70 g/L Süktroz uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

70 g/L Süktroz	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık (p<0,05)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	1,88	2,59	2,77	2,41	0,47	
24 Saat	17,14	16,08	18,86	17,36	1,40	0,00*
48 Saat	24,28	25,58	19,12	22,99	3,41	0,03*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 20'ye göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=17,36$, standart sapma ise $ss=1,40$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,00$ değeri ile kontrol grubu ile 24 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=22,99$, standart sapmanın ise $ss=3,41$ olduğu görülmüştür. $p=0,03$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat süre ile uygulanan 35 g/L ve 70 g/L süktroz maddesinin kontrol grubuna göre KA değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21
Süktroz 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Süktroz 24 Saat	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	2,44	2,71	2,56	2,57	0,13	
35 g/L	12,28	14,70	14,15	13,71	1,26	0,01*
70 g/L	17,14	16,08	18,86	17,36	1,40	0,01*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 21'e göre 35 g/L konsantrasyonundaki aritmetik ortalama $\bar{X}=13,71$, standart sapma ise $ss=1,26$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,01$ ile, kontrol grubu ile 35 g/L arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 70 g/L'nin aritmetik ortalaması $\bar{X}=17,36$, standart sapmanın ise $ss=1,40$ olduğu görülmüştür. $p=0,01$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 70 g/L arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmıştır.

Kök ucu hücrelerine 48 saat süre ile uygulanan 35 g/L ve 70 g/L süktroz maddesinin kontrol grubuna göre KA değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22

Sükroz 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Sükroz 48 Saat	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	2,03	1,73	1,92	1,89	0,15	
35 g/L	21,27	18,51	24,46	21,41	2,97	0,02*
70 g/L	24,28	25,58	19,12	22,99	3,41	0,02*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 22'ye göre 35 g/L konsantrasyonundaki aritmetik ortalama $\bar{X}=21,41$, standart sapma ise $ss=2,97$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,02$ ile, kontrol grubu ile 35 g/L arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 70 g/L aritmetik ortalaması $\bar{X}=22,99$, standart sapmanın ise $ss=3,41$ olduğu görülmüştür. $p=0,02$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 70 g/L arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kontrol grubuna ait kromozom anormallik değerlerinin aritmetik ortalaması 1,83, standart sapması ise 0,32 olarak bulunmuştur. Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan aspartam 20 tablet ASP kontrol grubuna göre kromozom anormallik değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23

20 tablet Aspartam uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

20 Tablet Aspartam	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	1,49	1,88	2,13	1,83	0,32	
24 Saat	36,58	29,09	41,93	35,86	6,44	0,03*
48 Saat	40,98	37,9	44,08	40,98	3,09	0,00*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 23'e göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=35,86$, standart sapma ise $ss=6,44$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,03$ değeri ile kontrol grubu ile 24 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu

görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=40,98$, standart sapmanın ise $ss=3,09$ olduğu görülmüştür. $p=0,00$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan 40 tablet ASP'nin kontrol grubuna göre KA değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24

40 tablet Aspartam uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

40 Tablet Aspartam	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	1,97	2,09	2,17	2,07	0,10	
24 Saat	47,77	44,06	37,84	43,22	5,01	0,01*
48 Saat	59,06	46,84	42,54	49,48	8,57	0,03*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 24'e göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=43,22$, standart sapma ise $ss=5,01$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,01$ değeri ile kontrol grubu ile 24 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıktığı görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}=49,48$, standart sapmanın ise $ss=8,57$ olduğu görülmüştür. $p=0,03$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat süre ile uygulanan 20 tablet ve 40 tablet ASP'nin kontrol grubuna göre KA değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25

Aspartam 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Aspartam 24 Saat	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	2,28	1,77	2,40	2,15	0,33	
20 Tablet	36,58	29,09	41,93	35,86	6,44	0,03*
40 Tablet	47,77	44,06	37,84	43,22	5,01	0,01*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 25'e göre 20 tablet uygulamasındaki aritmetik ortalama $\bar{X}=35,86$, standart sapma ise $ss=6,44$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,03$ ile, kontrol grubu ile 20 tablet arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 40 tabletin aritmetik ortalaması $\bar{X}=43,22$, standart sapmanın ise $ss=5,01$ olduğu görülmüştür. $p=0,01$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 2. doz arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 48 saat süre ile uygulanan aspartam20 tablet ve 40 tablet ASP'nin kontrol grubuna göre kromozom anormalliği değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26

Aspartam 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Aspartam 48 Saat	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık ($p<0,05$)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	1,99	1,81	2,44	2,08	0,32	
20 Tablet	40,98	37,9	44,08	40,98	3,09	0,00*
40 Tablet	59,06	46,84	42,54	49,48	8,57	0,03*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 26'ya göre 20 tablet uygulamasındaki aritmetik ortalama $\bar{X}=40,98$, standart sapma ise $ss=3,09$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,00$ ile, kontrol grubu ile 20 tablet arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 40 tabletin aritmetik ortalaması $\bar{X}=49,48$, standart sapmanın ise $ss=8,57$ olduğu görülmüştür. $p=0,03$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 40 tablet arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir.

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan 20 tablet sakarinin kontrol grubuna göre KA değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27

20 tablet Sakarin uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Sakarin 20 Tablet	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma Ss	Anlamlılık (p<0,05)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	2,00	2,11	2,89	2,33	0,48	
24 Saat	25,80	20,23	19,51	21,84	3,44	0,03*
48 Saat	18,18	20,68	45,00	27,95	14,81	0,27

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 27'ye göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}$ =21,84, standart sapma ise ss=3,44 olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise p=0,03 değeri ile kontrol grubu ile 24 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}$ =27,95, standart sapmanın ise ss=14,81 olduğu görülmüştür. p=0,27 değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı gözlemlenmiştir.

Kök ucu hücrelerine 24 saat ve 48 saat süreyle uygulanan 40 tablet sakarinin kontrol grubuna göre KA değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28

40 tablet Sakarin uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Sakarin 40 Tablet	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma Ss	Anlamlılık (p<0,05)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	2,54	1,75	2,18	2,15	0,39	
24 Saat	23,07	33,33	22,41	26,27	6,12	0,06
48 Saat	40,38	36,46	32,37	36,40	4,00	0,01*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 28'e göre 24 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}$ =26,27, standart sapma ise ss=6,12 olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise p=0,06 değeri ile kontrol grubu ile 24 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık oluşmadığı görülmüştür. 48 saat uygulama süresinde aritmetik ortalama $\bar{X}$ =36,40, standart sapmanın

ise ss=4,00 olduğu görülmüştür. p=0,01 değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 48 saat uygulama süresi arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Kök ucu hücrelerine 24 saat süre ile uygulanan 20 tablet ve 40 tablet sakarinin kontrol grubuna göre KA değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29

Sakarin 24 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Sakarin 24 Saat	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık (p<0,05)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	1,86	2,70	2,47	2,34	0,43	
20 Tablet	25,80	20,23	19,51	21,84	3,44	0,03*
40 Tablet	23,07	33,33	22,41	26,27	6,12	0,05

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 29'a göre 20 tablet uygulamasındaki aritmetik ortalama $\bar{X}$ =21,84, standart sapma ise ss=3,44 olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise p=0,03 ile, kontrol grubu ile 20 tablet arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür. 40 tablet aritmetik ortalaması $\bar{X}$ =26,27, standart sapmanın ise ss=6,12 olduğu görülmüştür. p=0,05 değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 40 tablet arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır, ancak sınır değerinde yer almaktadır.

Kök ucu hücrelerine 48 saat süre ile uygulanan 20 tablet ve 40 tablet sakarinin kontrol grubuna göre KA değerlerinin anlamlılık düzeyleri Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30

Sakarin 48 saat uygulama grubunun kontrol gruplarına göre anlamlılık düzeyleri

Sakarin 48 Saat	Kromozomal anormallik			Aritmetik Ortalama $\bar{X}$	Standart Sapma ss	Anlamlılık (p<0,05)
	1. Sayım	2. Sayım	3. Sayım			
Kontrol	2,22	2,14	2,39	2,25	0,12	
20 Tablet	18,18	20,68	45,00	27,95	14,81	0,28
40 Tablet	40,38	36,46	32,37	36,40	4,00	0,01*

* İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyini ifade eder

Tablo 30'a göre 20 tablet uygulamasındaki aritmetik ortalama $\bar{X}=27,95$, standart sapma ise $ss=14,81$ olarak bulunmuştur. p değerine bakıldığında ise $p=0,28$ ile, kontrol grubu ile 20 tablet arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. 40 tabletin aritmetik ortalaması $\bar{X}=36,40$, standart sapmanın ise $ss=4,00$ olduğu görülmüştür. $p=0,01$ değeri göz önüne alındığında kontrol grubu ile 40 tablet arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür.

Sükroz, aspartam ve sakarin uygulama gruplarının kendi aralarında $p<0,05$ değeri baz alınarak KA değerleri sükroz ve sakarin için 24 saat 70 g/L-40 tablet uygulamaları, 48 saat 70 g/L-40 tablet uygulamaları, aspartam ve sükroz için 48 saat 35 g/L-20 tablet uygulamaları anlamlı farklılıklar göstermiştir. Tüm uygulamaların 24 saat ve uygulanan düşük dozlarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

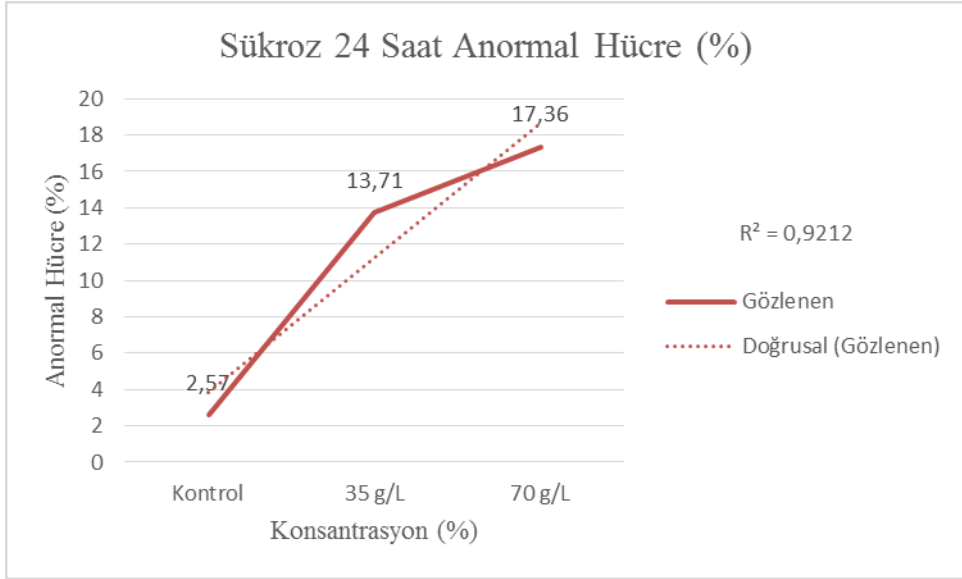
Tüm uygulama gruplarının kontrol grubuna göre KA anlamlılık değerleri Tablo 31'de verilmiştir.

Tablo 31
Uygulama grupları kromozom anormallik düzeyleri

Uygulama Grupları	Uygulama Süresi	Uygulama Dozu g/L	Kromozomal Anormallik (%)
Sükroz	24 Saat	Kontrol	2,57±0,13
		35 g/L	13,71±1,26*
		70 g/L	17,36±1,40*
	48 Saat	Kontrol	1,89±0,15
		35 g/L	21,41±2,97*
		70 g/L	22,99±3,41*
Aspartam	24 Saat	Kontrol	2,15±0,33
		20 Tablet	35,86±6,44*
		40 Tablet	43,22±5,01*
	48 Saat	Kontrol	2,08±0,32
		20 Tablet	40,98±3,09*
		40 Tablet	49,48±8,57*
Sakarin	24 Saat	Kontrol	2,34±0,43
		20 Tablet	21,84±3,44
		40 Tablet	26,27±6,12*
	48 Saat	Kontrol	2,25±0,12
		20 Tablet	27,95±14,81
		40 Tablet	36,40±4,00*

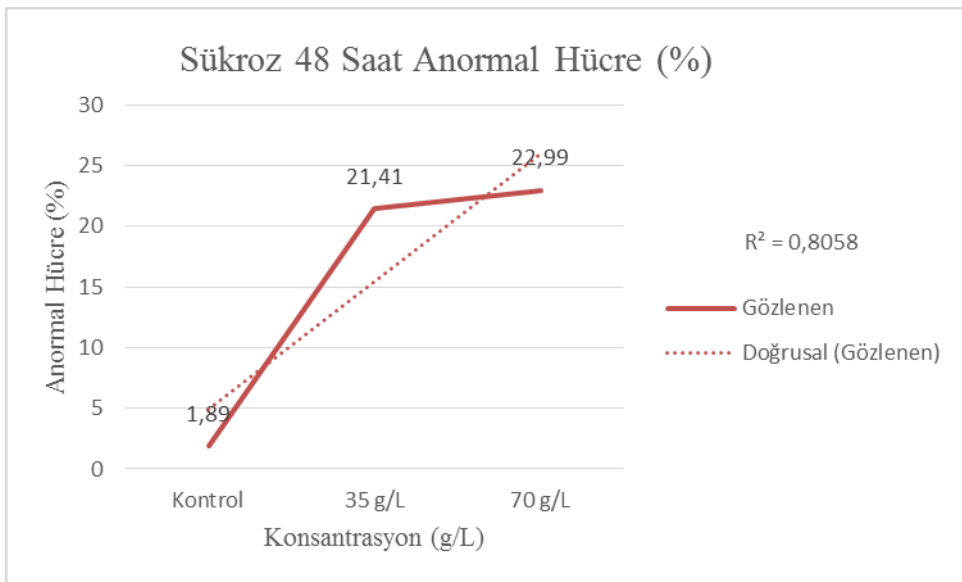
*Uygulama gruplarının kontrol grubuna olan anlamlılık düzeyini ifade eder

4.2.3. Kromozom Anormalliklerine Ait Grafikler



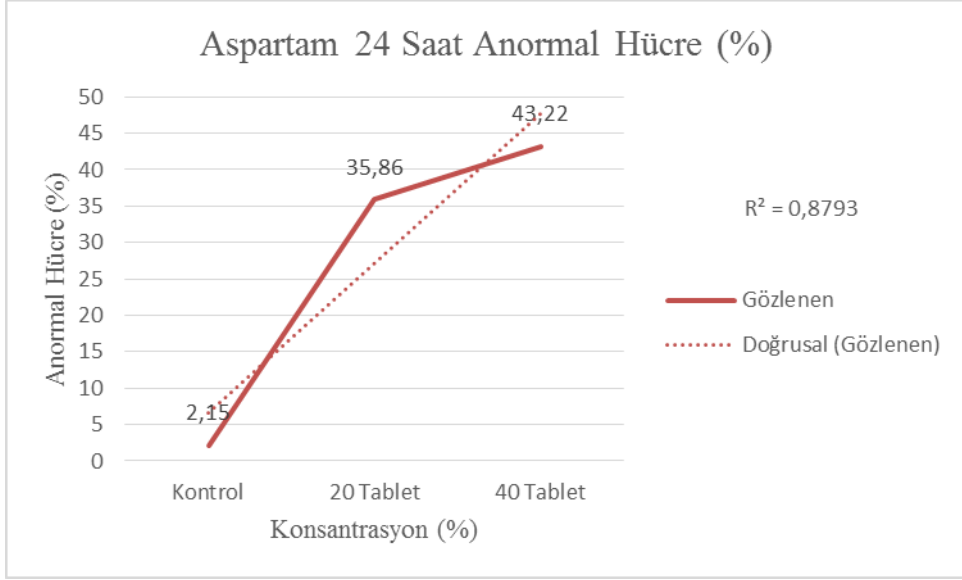
Şekil 17. Sükroz 24 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi

Şekil 17'deki sükroz uygulamasının kromozom anormallik değerlerine bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla 35 g/L uygulamasında anormallik değerinin 5,33 kat, 70g/L uygulamasındaki anormallik değerinin ise 6,75 kat arttığı gözlenmiştir.



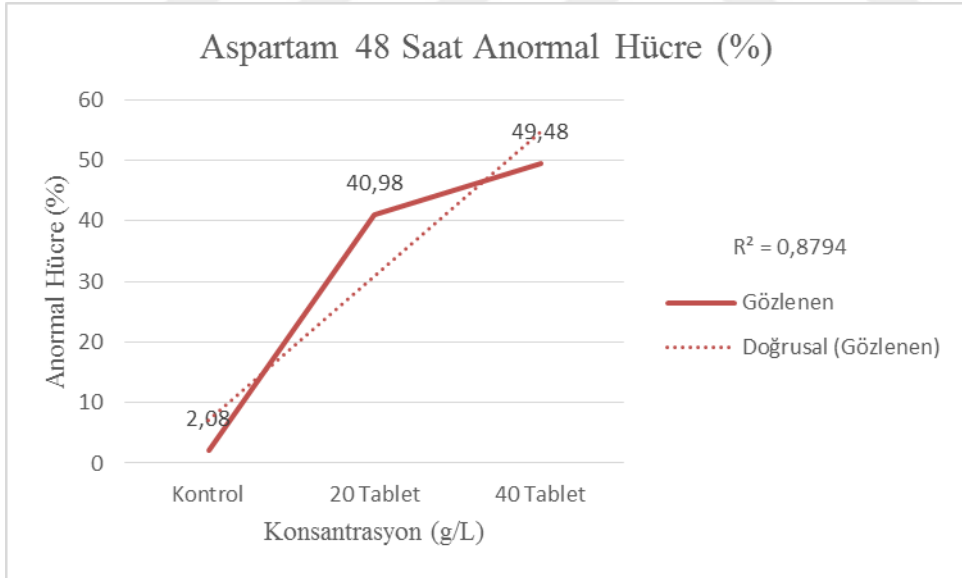
Şekil 18. Sükroz 48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi

Şekil 18'deki sükroz uygulamasının kromozom anormallik değerlerine bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla 35 g/L uygulamasında anormallik değerinin 11,32 kat, 70g/L uygulamasındaki anormallik değerinin ise 12,16 kat arttığı gözlenmiştir.



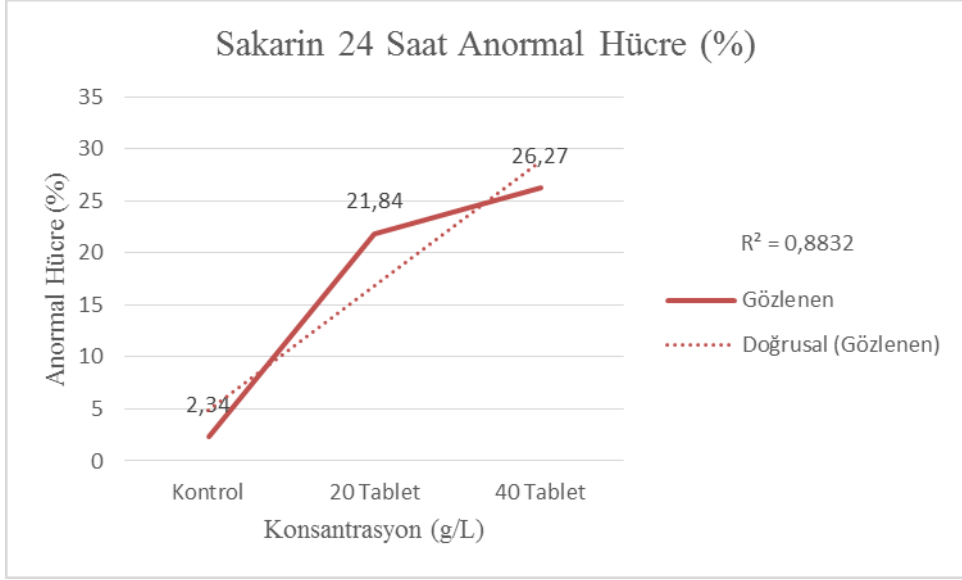
Şekil 19. Aspartam 24 saat uygulama sonra anormal hücre yüzdesi

Şekil 19’da aspartam uygulamasının kromozom anormallik değerlerine bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla 20 tablet uygulamasında anormallik değerinin 16,67 kat, 40 tablet uygulamasındaki anormallik değerinin ise 20,10 kat arttığı gözlenmiştir.



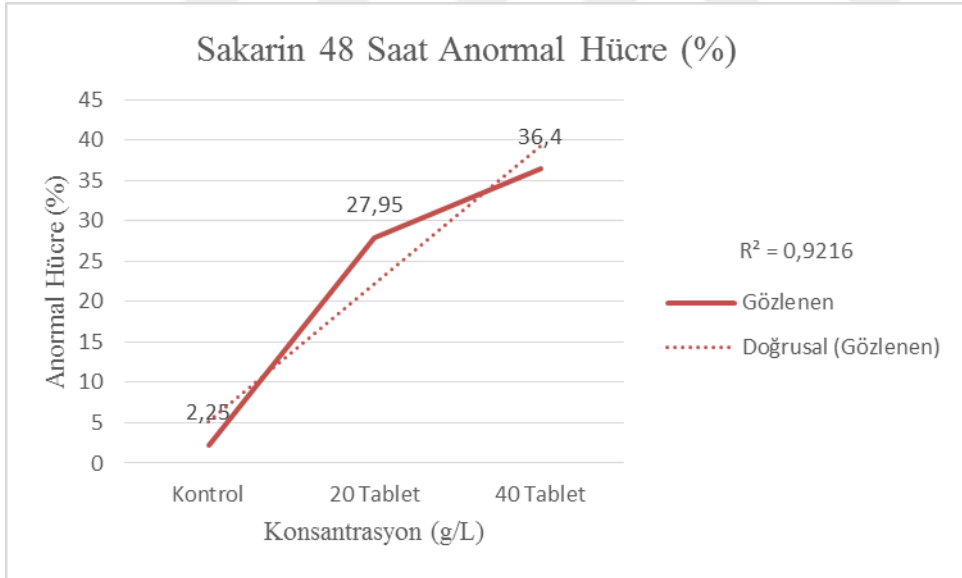
Şekil 20. Aspartam 48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi

Şekil 20’ye aspartam uygulamasının kromozom anormallik değerlerine bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla 20 tablet uygulamasında anormallik değerinin 19,70 kat, 40 tablet uygulamasındaki anormallik değerinin ise 23,78 kat arttığı gözlenmiştir.



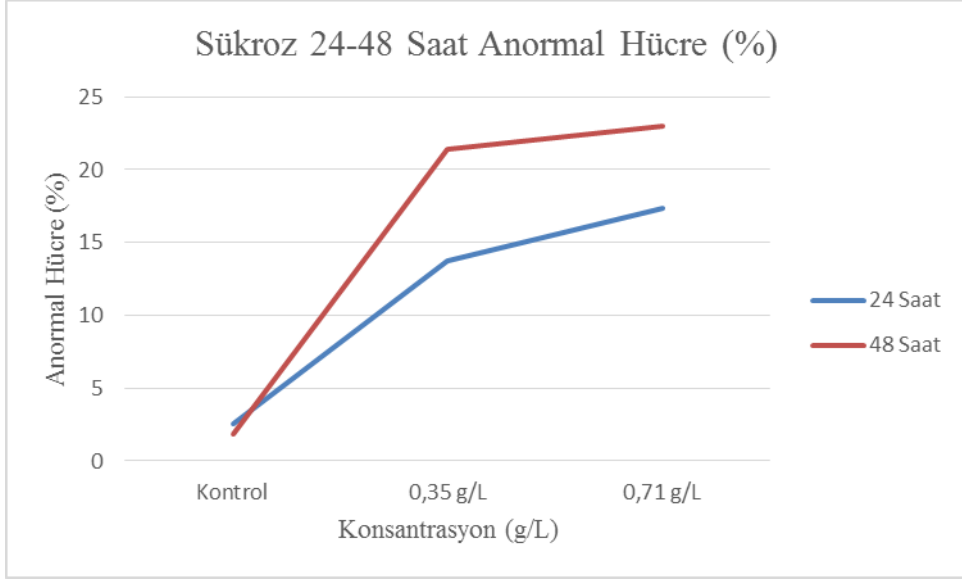
Şekil 21. Sakarın 24 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi

Şekil 21’de sakarın uygulamasının kromozom anormallik değerlerine bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla 20 tablet uygulamasında anormallik değerinin 9,33 kat, 40 tablet uygulamasındaki anormallik değerinin ise 11,22 kat arttığı gözlenmiştir.



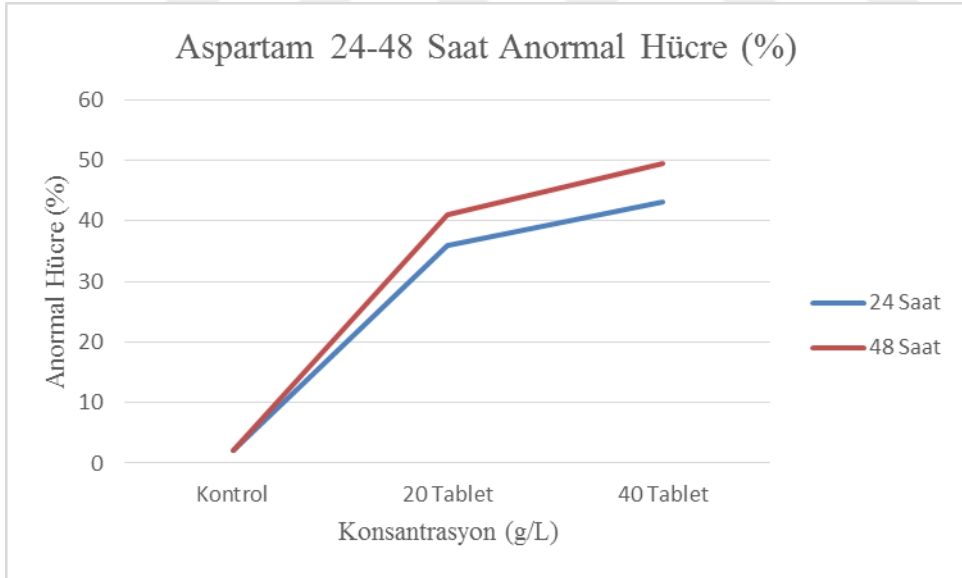
Şekil 22. Sakarın 48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi

Şekil 22’de sakarın uygulamasının kromozom anormallik değerlerine bakıldığında; kontrol grubuna kıyasla 20 tablet uygulamasında anormallik değerinin 12,42 kat, 40 tablet uygulamasındaki anormallik değerinin ise 16,17 kat arttığı gözlenmiştir.



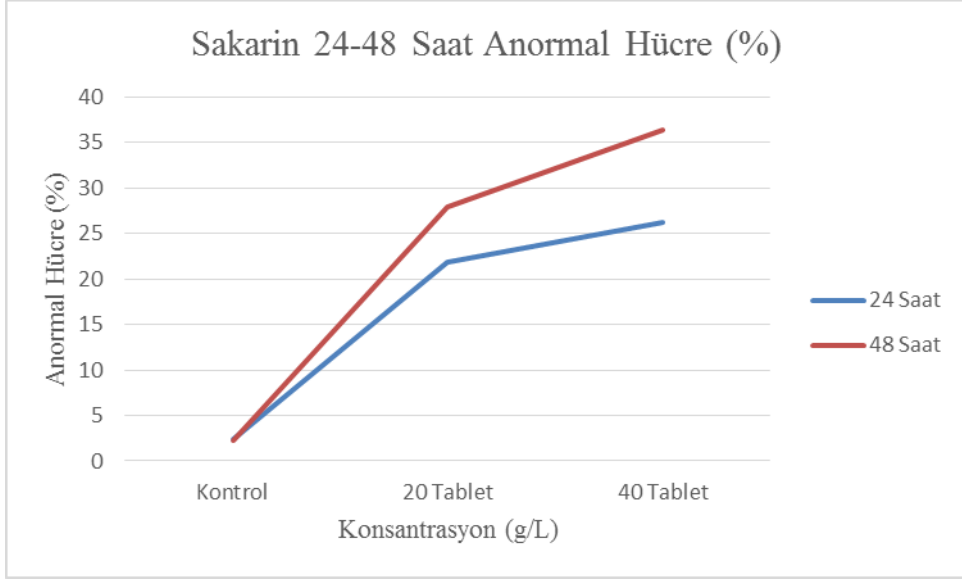
Şekil 23. Sükroz 24-48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi

Şekil 23'te sükrozun 24 ve 48 saatlik uygulamalarında, doz ve maruz kalma süresi arttıkça hücre bölünmelerindeki tahribata bağlı olarak KA değerlerinde artış olduğu görülmüştür.



Şekil 24. Aspartam 24-48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi

Şekil 24'te aspartamın 24 ve 48 saatlik uygulamalarında, doz ve maruz kalma süresi arttıkça hücre bölünmelerindeki tahribata bağlı olarak KA değerlerinde artış olduğu görülmüştür.



Şekil 25. Sakarın 24-48 saat uygulama sonrası anormal hücre yüzdesi

Şekil 25'te sakarının 24 ve 48 saatlik uygulamalarında, doz ve maruz kalma süresi arttıkça hücre bölünmelerindeki tahribata bağlı olarak KA değerlerinde artış olduğu görülmüştür.

4.3. Tartışma

Genetik alanındaki bilimsel araştırmalarda yaygın bir şekilde bitkisel bir test sistemi olarak kullanılan *A. cepa*, hızlı hücre bölünmesi ve köklerinin hızlı bir şekilde uzaması sayesinde deneysel çalışmalarda oldukça fazla tercih edilen bir materyaldir. *Allium* testi, hücrelerdeki kromozomal sapmaları ve mitotik hücre bölünmelerini kolay bir şekilde gözlemlememize izin verir (Soykan ve Koca, 2014). *Allium* testinin sağladığı deneysel kolaylıklar arasında; mutajenlere karşı hassaslığı, kararlı kromozom ve karyotipe sahip olması, genotoksik maddelere hızlı tepki göstermesi ve doğal kromozomal hasarlara nadiren rastlanması gösterilebilir (Firbas ve Amon, 2013). Yirminci yüzyılın başlarından itibaren kullanılmakta olan bu testin, genotoksik etkileri belirlemedeki başarısı kanıtlanmıştır ve bu sayede Birleşmiş Milletler Çevre Programı Birleşmiş Milletler Çevre Programı ve Kimyasal Güvenlik Uluslararası Programı tarafından sertifikalandırılmıştır. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalarda yakın sonuçlar elde edildiğinden, insan sağlığını etkileyebilecek maddelerin genotoksik çalışmaları bu biyotest ile yapılabilmektedir (Birol ve Gündüz, 2019).

Tez çalışmamızda hücre bölünme sayılarında doz ve süre artışına bağlı olarak belirgin düşüşler görülmüştür. Çalışmamızda kullanılan aspartam ve sakarinin hücre döngüsünün S ve G₂ fazlarında işleyiş bozukluklarına yol açtığı, bunun yanı sıra mitotik kromozomlarda bozulmaların meydana geldiği düşünülmektedir. Uygulamalara bağlı olarak mitotik indeks oranlarındaki düşüş, çalışmada kullandığımız maddelerin mitodepresif etkisi ile açıklanabilir. Glutamatların *A. cepa* üzerindeki genotoksitesisi ile ilgili yapılan bir araştırmada da bizim araştırmamıza paralel sonuçlar elde edilmiştir ve hücre çekirdeğindeki protein yapısının ve kalıtsal materyallerin gelişiminin engellendiği ortaya konulmuştur (Türkoğlu, 2015).

Sakarin ve aspartamın hücre yapıları üzerinde genotoksik etki meydana getirdiği bilinmektedir. Literatür incelendiğinde gıda katkı maddesi çalışmaları genellikle deney hayvanları üzerinde gerçekleştirildiğinden dolayı bitkiler üzerinde yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

Çalışmamızda, anafazda kutup kayması, kromozomal yapışiklık ve anafazda köprü oluşumu gibi kromozomal sapmalar meydana gelmiştir. Dichlorvos'un *A. cepa* üzerine yapmış olduğu etkilerin araştırıldığı bir çalışmada elde edilen verilere göre, kullanılan insektisit kök ucu hücre bölünmelerinde mitotik indeks değerlerini düşürdüğü belirlenmiştir. İnsektisit meydana getirdiği kromozom anormallikleri anafazda köprü oluşumu-kutup kayması ve fragment oluşumlarıdır. Gözlenen anormallikler bizim

araştırmamız ile paralellik göstermektedir (Soykan ve Koca, 2014).

Gıda sanayinde lezzet arttırıcı olarak kullanılmakta olan Monosodyum glutamat (MSG) ve disodyum inosinat ile disodyum guanilat karışımının (I+G) kök ucu yöntemiyle incelendiği çalışmada *A. cepa* hücrelerinin süre-doz artışına bağlı olarak Mİ'de düşüş ve KA'da artış gözlenmiştir. MSG uygulamasında, metafazda düzensiz yerleşim, telofaz ve anafazda kutup kayması sıklıkla karşılaşılan anormalliklerdir. I+G uygulamasında ise aynı şekilde kalgın kromozom, köprü oluşumu ve poliploidi görülmüştür (Duran, 2017). Araştırmada elde edilen bulgular çalışmamızla uyumluluk göstermektedir.

Gıdalarda kıvam arttırıcı olarak kullanılmakta olan Adipik asidin (AA) *A. cepa* kök hücrelerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada, farklı doz ve sürelerde hücre bölünmeleri ve Mİ değerleri incelenmiştir. Tüm AA uygulamalarında Mİ'lerde anlamlı bir düşüş olduğu görülmüştür. Kromozom sapmalarında C-mitoz düzensiz metafaz, anafaz ve telofazda kutup kayması belirlenmiştir. AA'nın yaygın kullanıldığı piyasada kullanım miktarlarına dikkat edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (Karabıyık, 2018). Araştırmada elde edilen kromozomal anormallik tipleri ve Mİ değer düşüşleri ile ilgili bulgular çalışmamızla uyumluluk göstermektedir.

Hücre bölünmelerindeki C-mitoz oluşumu, iğ ipliklerinin oluşumunun engellenmesiyle ekvator düzeyinde birbirine bağlanamaması ve rastgele dizilimleri nedeninden kaynaklanabilmektedir. Meydana gelen anafazdaki köprü oluşumu, kromozomların yanlış bağlanması ve buna bağlı olarak kromozom yapışıklığından meydana gelmektedir. Çalışılan maddeler, hücredeki kromozomların proteinlerini ve kalıtsal materyallerini hasara uğratarak birleşmelerine neden olur. İğ ipliklerinin yapısında meydana gelen bir başka sorundan dolayı kutuplara çekilmeyi tamamlayamayan kromozomlar nedeniyle anafazda kalgın kromozom gözlenmiştir (Patil ve Bhat, 1992). Bölünme esnasında kutupların asimetric yerleşimi nedeniyle anafaz ve telofazda kutup kaymaları görülmüştür (Gömürgen, 2005). Tamamlanan araştırmamızda olduğu şekildeki bu tür bilimsel araştırmalarda belirtilen kromozomal anormalliklerin hücre bölünmesini durdurabileceği göz önüne alınarak Mİ değerlerinde düşüşe neden olacağı öngörülebilir. Söz konusu kromozom hataları genotoksik çalışmalarda benzer şekilde sonuçlanmaktadır.

Farhan ve Tawfiq'in yapmış oldukları araştırmada, alkolsüz içecek "kola"nın sitogenetik etkileri, üç maruz kalma süresi ile *A. cepa*'nın kök meristemleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmadaki parametreler Mİ ve kromozomal sapmalar olarak değerlendirilmiştir. Mİ değeri tüm maruz kalma sürelerine göre belli oranda düşmüştür. Diğer yandan, toplam kromozomal anormallikleri oranı kontrol grubu ile karşılaştırmalı

olarak tüm maruz kalma sürelerinde belirli düzeyde artmıştır. Gözlenen fizyolojik kromozomal sapmalar; C-mitoz, yapışkanlık, bozulma ve gecikmeli kromozom olarak kaydedilmiştir. Klastojenik sapmalar ise kromozomal kırılma ve köprü oluşumu olarak saptanmıştır (Farhan ve Tawfiq, 2016).

A. cepa meristematik hücrelerinde sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler değişiklikleri incelemek için üç yapay tatlandırıcıdan farklı konsantrasyonlar (aspartam, sorbitol ve sukraloz) ve iki farklı maruz kalma süresi (24 ve 48 saat) uygulanmıştır. Sonuçlar, tüm işlemlerin, bölünmeyen hücrelerde (interfaz) ve farklı mitotik aşamalarda farklı tipte kromozomal anormallikleri indüklediğini göstermiştir. En fazla kromozom anormalliği metafazda tabla kayması olarak kaydedilmiştir. Bunun yanında anafazda köprü oluşumu, kutup kayması ve geç ayrılma gibi anormalliklere rastlanılmıştır. En az kromozom anormalliği telofaz fazında ortaya çıkmıştır. Deney sonuçlarındaki verilere göre şeker ve yapay tatlandırıcıların genotoksik etkiler ortaya çıkardığı saptanmıştır (Rizk ve diğerleri, 2016).

Bir başka çalışmada, sentetik tatlandırıcıların aspartam ve sukralozun biyokütlerdeki artışa etkisini ve soğan köklerinin apikal meristemindeki hücrelerde mitotik anormalliklerin sıklığı araştırılmıştır. Test sisteminin tatlandırıcılar ile ortak işlenmesi sırasında sinerjistik bir etki sonucu değerlendirilen maksimum toksisite kaydedilmiştir. Deney numunelerindeki kromozomal sapmaların sıklığı kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık göstermemiştir, fakat kök meristem hücrelerinin kromozomal anormallikleri spektrumunda önemli değişiklikler göstermiştir (Samoilov, 2019).

A. cepa kök hücrelerine, gıda katkı maddelerinden olan sodyum benzoat ve sodyum metabisülfid farklı dozlarda ve sürelerde maruz bırakılmıştır. Uygulama sonunda doz artışına bağlı olarak Mİ'de düşüş ve kromozom aberasyonları görüşmüştür. En çok görülen hasarlar; kromozom kırıklıkları ve köprü oluşumları olmuştur (Onyemaobi ve diğerleri, 2012). GKM'nin riskleri vurgulanmış olup araştırma sonuçları tez çalışmamızla benzerlikler göstermiştir.

Yapay tatlandırıcıların farklı konsantrasyon ve sürelerde uygulanması sonucunda farklı kromozomal anormallikleri oluşturduğu, artan uygulama süresi ve dozlarına bağlı olarak hücre bölünmelerini engelleyerek Mİ değerlerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü saptanmıştır. Çalışmamız sonucunda kromozomlarda meydana gelen anormallikler diğer literatür çalışmalarıyla uyumaktadır. Elde edilen veriler neticesinde sükroz, aspartam ve sakarin gibi gıda katkı maddelerinin genotoksik etkileri gösterilmiştir.

BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER

Aspartam uygulamasının Mİ bulgularında 20 ve 40 tabletlik uygulama dozlarında $p<0,05$ anlamlılık düzeyine göre 24-48 saatlik süreçlerin ikisinde de kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Kontrol grubuna göre karşılaştırdığımızda, Mİ değerini en az etkileyen $6,03\pm0,17$ aritmetik ortalama ile 24 saat 20 tabletlik uygulama grubudur. En fazla etkileyen grup ise $5,09\pm0,58$ mitotik indeks değeri ile 48 saat 40 tabletlik uygulama grubunu olduğu görülmüştür.

Kromozom anormalliğine ait bulgulara bakıldığında ise aspartamın 20 ve 40 tabletlik uygulamalarında $p<0,05$ anlamlılık düzeyine göre 24 ve 48 saatlik uygulama sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Kontrol grubuna göre karşılaştırdığımızda, hücre hasarına en az sebep olan $35,86\pm6,44$ aritmetik ortalama ile 24 saat 20 tabletlik uygulama grubudur. En fazla anormalliğe neden olan ise $49,48\pm8,57$ ile 48 saat 40 tabletlik uygulama grubu olduğu görülmüştür. Kromozom aberasyonlarında en sık görülen etkiler; metafazda tabla kayması, anafazda düzensiz dizilim, kromozom kırığı oluşumudur. Bunları takiben anafazda kalgın kromozom ve köprü oluşumuna rastlanmıştır.

Sakarine ait Mİ bulgularında 20 tablet sakarin sırasıyla 24 saatlik ve 48 saatlik sürelerle uygulanmıştır. Elde edilen bulgularda 24-48 saat uygulama sürelerinin kontrol gruplarına göre anlamlı farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Yine aynı şekilde 40 tablet sakarin farklı sürelerde uygulandığında da her iki grubun kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir. Kontrol grubuna göre karşılaştırdığımızda, hücre bölünmesini en az etkileyen $6,37\pm0,41$ aritmetik ortalama ile 24 saat 20 tabletlik uygulama grubudur. En fazla etkileyen ise $5,68\pm0,73$ Mİ değeri ile 48 saat 40 tabletlik uygulama grubunu olduğu görülmüştür.

Kromozom anormalliğine ait bulgulara bakıldığında ise sakarinin 20 ve 40 tabletlik uygulamalarında $p<0,05$ anlamlılık düzeyine göre 20 tablet 48 saat uygulama grubunda ve 40 tablet 24 saat sürelerinde anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Fakat kontrol grubuna göre karşılaştırdığımızda, kromozom anormallikleri yüzdeleri arasında artış belirgin olarak görülmektedir. Bu durum uygulama dozlarındaki ve maruz kalma sürelerindeki artışa bağlı olarak hücre bölünmelerinin inhibe olması ile açıklanabilir. KA değerleri karşılaştırıldığında hücre hasarına en az sebep olan $21,84\pm3,44$ aritmetik ortalama ile 24 saat 20 tabletlik uygulama grubudur. Anormalliğe en fazla neden olan $36,40\pm4,00$ değeri ile 48 saat 40 tabletlik uygulama grubu olduğu görülmüştür. En sık görülen kromozom

anormallik etkileri; anafazda kutup kayması, C-mitoz, lagard kromozom ve metafazda tabla kayması olmuştur. Bunun yanında yine sık karşılaşılan kromozom hasarları; düzensiz anafaz, telofazda kutup kayması ve anafazda kalgın kromozom oluşumlarıdır.

35 g/L ve 70 g/L konsantrasyonlarındaki sükroz, 24 saatlik ve 48 saatlik sürelerle *A. cepa*'ya uygulanmıştır ve elde edilen bulgularda 24-48 saat uygulama sürelerinin kontrol gruplarına göre anlamlı farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Kontrol grubuna göre karşılaştırdığımızda, hücre bölünmesini en az etkileyen $7,24 \pm 0,06$ aritmetik ortalama ile 24 saat 35 g/L konsantrasyondaki uygulama grubudur. En fazla etkileyen ise $6,42 \pm 0,38$ mitotik indeks değeri ile 48 saat 70 g/L uygulama grubu olduğu görülmüştür. Konsantrasyon ve maruz kalma sürelerindeki artışla bağlantılı olarak Mİ değerinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir.

Kromozom anormalliğine ait bulgulara bakıldığında ise sükrozun 35 g/L ve 70 g/L doz uygulamasında $p < 0,05$ anlamlılık düzeyine göre 24 ve 48 saatlik uygulama sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Kontrol grubuna göre karşılaştırdığımızda, hücre hasarına en az sebep olan $13,71 \pm 1,26$ aritmetik ortalama ile 24 saat, 35 g/L uygulama grubudur. Anormalliğe en fazla neden olan $22,99 \pm 3,41$ değeri ile 48 saat 70 g/L uygulama grubu olduğu görülmüştür. En sık meydana gelen hücre anormallikleri; anafazda köprü oluşumu, anafazda kutup kayması, tabla kayması ve düzensiz kromozom yerleşimleri olmuştur. Bunun yanında telofazda kutup kayması ve enine ayrılma ve poliploidi anormalliklerine rastlanmıştır.

Gerçekleştirilen bu çalışmada yapay tatlandırıcılardan olan aspartam ve sakarin maddelerinin ve karşılaştırma amacıyla doğal tatlandırıcılardan olan sükrozun farklı saat ve konsantrasyonlarda uygulamaları yapılmıştır. Bu analizler sonucunda bu tatlandırıcıların *A. cepa* türünde kromozom yapılarını bozdukları ve hücre bölünmelerini önemli derecede engelledikleri görülmüştür. Mitotik indeksteki anlamlı düşüş ve kromozom anormalliklerindeki artış sonucu genotoksik etkileri raporlanmıştır.

Araştırmamız sonucunda elde edilen veriler ışığında, özellikle diyabet hastalarının sıklıkla tercih ettiği ve diğer birçok alanda kullanılan tatlandırıcıların sağlığı olumsuz şekilde etkileyebileceği, bu nedenle bu tür tatlandırıcıları tüketen kişilerin günlük tüketim miktarlarına dikkat etmelerinin önemi ve bu maddeleri üreten firmaların önerdiği miktarlarda kullanmalarının önemli olduğu ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

- AbdElwahab, A. H., Yousuf, A. F., Ramadan, B. K. ve Elimam, H. (2017). Comparative effects of stevia rebaudiana and aspartame on hepato-renal function of diabetic rats: biochemical and histological approaches. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(08), 034-042. doi: <http://doi.org/10.7324 / JAPS.2017.70806>
- Arnold, D. L., Krewski, D., ve Munro, I. C. (1983). Saccharin: a toxicological and historical perspective. *Toxicology*, 27(3-4), 179-256. doi: [http://doi.org/10.1016 / 0300-483x \(83\) 90.021-5](http://doi.org/10.1016 / 0300-483x (83) 90.021-5)
- Arslan G. (2011). *Gıda Katkı Maddeleri Ve Yeni Yapılan Dioksimlerin Gıda Katkı Maddesi Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması*(Yüksek Lisans Tezi). Selçuk Üniversitesi veri tabanından erişildi. Erişim adresi: <http://acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2073/28/6384.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Azeez, O. H., Alkass, S. Y. ve Persike, D. S. (2019). Long-term saccharin consumption and increased risk of obesity, diabetes, hepatic dysfunction, and renal impairment in rats. *Medicina*, 55(10), 681. doi: <http://doi.org/10.3390%20/%20medicina55100681>
- Baydar T., Şahin G., (1997). Aspartame: metabolism and toxicity. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 17(3). Erişim adresi: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-aspartam-metabolizmasi-ve-toksisitesi-7136.html>
- Bayhan, A., Küçükkömürler, S., ve Yentür, G. (1997). *Bazı Gıda Maddelerine Katılan Yatay Tatlandırıcılar Üzerinde Araştırmalar*. *Gıda*, 22(3). TÜBİTAK ULAKBİM web sitesinden erişilen adres: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gida/issue/6823/91619>
- Bıçakçı, U., Çavuşoğlu, K., Yapar, K., Acar, A. ve Yalçın E. (2017). *Allium cepa* L. kök ucu hücrelerinde diazinon toksisitesinin araştırılması. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(3), 49-56. Erişim Adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/418698>
- Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H. ve Lu, K. (2017). Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 530-539. doi: <http://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.045>
- Boğa, A. ve Binokay, S. (2010). Gıda katkı maddeleri ve sağlığımıza etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 19(3), 141-154. Erişim Adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/25386>

- Brown, R. J., De Banate, M. A. ve Rother, K. I. (2010). Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. *International Journal of Pediatric Obesity*, 5(4), 305-312. doi: <https://doi.org/10.3109/17477160903497027>
- Çalışır, Z. E. ve Çalışkan, D. (2003).gıda katkı maddeleri ve insan sağlığı üzerine etkileri: food additives and effects on the human health. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(3), 206-207. Erişim Adresi: <http://dergiler.ankara.edu.tr/dergiler/24/1110/13126.pdf>
- Datta, S., Singh, J., Singh, J., Singh, S., ve Singh, S. (2018). Assessment of genotoxic effects of pesticide and vermicompost treated soil with *Allium cepa* test. *Sustainable Environment Research*, 28(4), 171-178. doi:<https://doi.org/10.1016/j.serj.2018.01.005>
- De La Peña, C. (2010). Artificial sweetener as a historical window to culturally situated health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1190(1), 159-165. doi: <http://doi.org/10.0.4.87/j.1749-6632.2009.05253.x>
- Duran N. ve Akı C., (2017). Effects of umami substances monosodium glutamate (msg) and ribonucleotides (Gmp/Imp) on mitotic index in *Allium cepa* L. plant. *Annals Of Biological Research*, (8), 18-23. Erişim adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
- Farhan, E. M. ve Tawfiq, R. F. (2016). Detection of cytotoxicity and carcinogenicity of soft drink «cola» on allium cepa root cells. *International Journal of Advances in Agricultural and Environmental Engineering*, 3(1), 92-95. doi: <http://doi.org/10.15242/ijaaee.er01160020>
- Firbas, P. and Amon, T. (2013). Allium chromosome aberration test for evaluation effect of cleaning municipal water with constructed wetland (CW) in Sveti Tomaž, Slovenia. *Journal of Bioremediation and Biodegradation*, 4(4), 189-193. doi: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6199.1000189>
- Gömürgen, A. N. (2005). Potasyum metabisülfid ve potasyum nitrat gıda koruyucusunun *Allium cepa* L. kök uçları üzerindeki sitolojik etkisi, *Cytologia* 70 (2),119-128. doi: <https://doi.org/10.1508/cytologia.70.119>
- Güç, İ., Çavuşoğlu, K., ve Yalçın, E. (2019).*Allium cepa*'da ridomil'in neden olduğu toksisite: fizyolojik, sitogenetik, biyokimyasal ve anatomik yaklaşım. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 8 (2), 85-97. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/692942>

- Gültekin, F. (2011). Gıda katkı maddeleri ve hastalıklar. *I. Ulusal Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi Sözel Bildiri Kitabı*, 2011, 157-161. Erişim adresi: <https://www.scribd.com/doc/119101757/1-Ulusal-Helal-Ve-Saglikli-Gida-Kongresi-Kitabi>
- Gültekin, F., Öner, M. E., Savaş, H. B., ve Doğan, B. (2017). Tatlandırıcılar, glikoz intoleransı ve mikrobiyota. *Journal Of Biotechnology And Strategic Health Research*, 1, 34-38. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/377412>
- Harris, R. B. (2019). Development of leptin resistance in sucrose drinking rats is associated with consuming carbohydrate-containing solutions and not calorie-free sweet solution. *Appetite*, 132, 114-121. doi: <http://doi.org/10.1016/j.appet.2018.10.015>
- Hiroyuki, I. (1981). Incidence of brain tumors in rats fed aspartame. *Toxicology Letters*, 7(6), 433-437. doi: [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(81\)90089-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(81)90089-8)
- Hoşgör, L. S., Çavuşoğlu, K., ve Yalçın, E. (2017). *Allium cepa* L.(Amaryllidaceae)'da benzofenon'un sebep olduğu fizyolojik ve sitogenetik değişimlerin araştırılması. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 6(1), 83-89. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/308944>
- Iyaswamy, A., Kammella, A. K., Thavasimuthu, C., Wankupar, W., Dapkupar, W., Shanmugam, S. and Rathinasamy, S. (2017). Oxidative stress evoked damages leading to attenuated memory and inhibition of nmdar–camk11–erk/creb signalling on consumption of aspartame in rat model. *journal of food and drug analysis*, 26(2), 903-916. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.11.001>
- İşgören, A. ve Sungur, S. (2019). Tatlandırıcılar. *Lectio Scientific*, 3 (1) , 19-33. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/pub/lectiosc/issue/47028/591052>
- Jiang, J., Qi, L., Wei, Q. ve Shi, F. (2018). Effects of daily exposure to saccharin sodium and rebaudioside A on the ovarian cycle and steroidogenesis in rats. *Reproductive Toxicology*, 76, 35-45. doi: <http://doi.org/10.1016/j.reprotoks.2017.12.006>
- Kanev, M., Yıldırım, K. ve Gökalp, F. D. Ergene nehir suyunun soğan (*Allium cepa* L.) kök ucu hücrelerinde sitogenetik etkisinin değerlendirilmesi. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*, 29(3), 111-117. Erişim adresi: <http://fendergisi.selcuk.edu.tr/fen/article/view/132/131>

- Karabıyık F. (2018). *Adipik asit'in genotoksik etkilerinin Tradescantia pallida H. ve Allium cepa L. türlerinde belirlenmesi* (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi. Çanakkale, Türkiye.
- Karatepe, T. U. ve Ekerbiçer, H. Ç. (2017). Gıda katkı maddeleri. *Sakarya Tıp Dergisi*, 7(4), 164-167. doi: <https://doi.org/10.31832/smj.368978>
- Kardeşler A. (2016). ‘Yapay Tatlandırıcıların Bazı Omurgalı Canlılar Üzerindeki Etkisi’. Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, (Doktora Tezi). Erişim adresi: <http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11499/1572/Ay%c5%9fen%20Karde%c5%9fler.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Lebda, M. A., Tohamy, H. G. ve El-Sayed, Y. S. (2017). Long-term soft drink and aspartame intake induces hepatic damage via dysregulation of adipocytokines and alteration of the lipid profile and antioxidant status. *Nutrition Research*, 41, 47-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2017.04.002>
- McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K. ve Sonuga-Barke, E. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The lancet*, 370(9598), 1560-1567. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61306-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61306-3)
- Mutlu, A. G. ve Kürklü, N. (2018). Aspartame-induced mitochondrial DNA damage in drosophila. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(2), 129-135. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/463216>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Sucrose, CID=5988, (accessed on Dec. 14, 2019) Erişim adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sucrose>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Aspartame, CID=134601, (accessed on Dec. 14, 2019) Erişim adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aspartame>
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Saccharin, CID=5143, (accessed on Dec. 14, 2019) Erişim adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Saccharin>
- Nill, A. G. (2000). The history of aspartame. Erişim adresi: <https://dash.harvard.edu/handle/1/8846759>

- Onyemaobi, O. I., Williams, G. O. ve Adekoya, K. O. (2012). Cytogenetic effects of two food preservatives, Sodium Metabisulphate and Sodium Benzoate on root tips of *Allium cepa* Linn. *Ife Journal of Science* 14(1). Erişim tarihi: https://www.researchgate.net/publication/235981077_cytogenetic_effects_of_two_food_preservatives_sodium_metabisulphite_and_sodium_benzoate_on_the_root_tips_of_allium
- Özturan, O., Dogan, R., Tugrul, S., Gedik, O., Sjostrand, A. P. ve Yıldırım, Y. S. (2017). Dose and time dependent ototoxicity of aspartame in rats. *Acta otolaryngologica*, 137(4), 421-425. doi: <https://doi.org/10.1080/00016489.2016.1256498>
- Özgen, I. ve Hazarhun, E. (2019). Gıda etiketlerindeki E-kodlu katkı maddelerinin helal gıda kapsamında incelenmesi. *Balıkesir University Journal of Social Sciences Institute*, 22(41). Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/848173>
- Özkaya, İ. (2004). *Gıda katkı maddeleri ve toksinler*. İÜ Cerrahpařa Tıp Fakóltesi, Sürekli Tıp Eđitimi Etkinlikleri Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyum Bildirileri, Yayın, 41. Erişim adresi: <https://docplayer.biz.tr/26636347-Gida-katki-maddeleri-ve-toksinler.html>
- Pandurangan, M., Enkhtaivan, G., Veerappan, M., Mistry, B., Patel, R., Moon, S. H. ve Kim, D. H. (2017). Renal-protective and ameliorating impacts of omega-3 fatty acids against aspartame damaged MDCK cells. *BioFactors*, 43(6), 847-857. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1387>
- Patil, B. C. ve Bhat, G. I. (1992). A Comparative study of MH and EMS in the induction of chromosomal aberrations on lateral root meristem in *Clitoria ternatea* L. *Cytologia*, 57 (2), 259-264. Erişim adresi: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cytologia1929/57/2/57_2_259/article
- Rafati, A., Noorafshan, A., Jahangir, M., Hosseini, L. ve Karbalay-Doust, S. (2018). Vitamin E can improve behavioral tests impairment, cell loss, and dendrite changes in rats' medial prefrontal cortex induced by acceptable daily dose of aspartame. *Acta histochemica*, 120(1), 46-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acis.2017.11.004>
- Rencüzoğulları, E., Tüylü, B. A., Topaktaş, M., İla, H. B., Kayraldız, A., Arslan, M. ve Diler, S. B. (2004). Genotoxicity of aspartame. *Drug and chemical toxicology*, 27(3), 257-268. doi: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/DCT-120037506>

- Rizk, R. M., Soliman, M. I. ve Rashed, A. A. (2016). Potential mutagenicity of some artificial sweeteners using Allium test. *Asian J. Adv. Basic Sci*, 4(2), 27-40. Erişim adresi: http://www.erearchco.com/ajabs/04_MIS_4_2_.pdf
- Samoilov, A.V., Suraeva, N.M., Zaitseva, M.V., Kurbanova, M.N. ve Stolbova, V.V. (2019). Comparative assessment of the toxicity of food sweeteners in the rapid biotest. *Health Risk Analysis*, (2). doi: [10.21668/health.risk/2019.2.09.eng](https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.09.eng)
- Serafine, K. M., Bentley, T.A., Kilborn, D. J., Koek, W. ve France, C. P. (2015). Drinking sucrose or saccharin enhances sensitivity of rats to quinpirole-induced yawning. *European journal of pharmacology*, 764, 529-536. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.07.036>
- Siğnem, Ö. B. ve Gündüz, F. (2019). L-Karnitinin sitotoksik ve genotoksik etkilerinin *allium cepa* kök ucu testi ile değerdendirilmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 22(4), 650-658. doi: <http://10.18016/ksutarimdog.vi.526634>
- Soykan, H. ve Koca, S. (2014). Dichlorvos'un (DDVP) *Allium cepa* L. kök ucu meristem hücrelerinde mitoz bölünme ve kromozomlar üzerine etkileri. *Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, 35(3), 36-45. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/48887>
- Stellman, S. D. ve Garfinkel, L. (1986). Artificial sweetener use and one-year weight change among women. *Preventive Medicine*, 15(2), 195-202. doi:http://10.1016 / 0091-7435 (86) 90089-7
- şen, S., Aksoy, H. ve Yılmaz, S. (2017). Genotoxic, carcinogenic potential of food additives and their other effects on human health. *Journal of Human Sciences*, 14(4), 3093-3108. Erişim adresi: <https://j-humansciences.com/ojs/index.php/IJHS/article/view/4700/2295>
- şık, L., Acar, O. ve Akı, C. (2009). Genotoxic effects of industrial wastewater on *Allium cepa* L. *African Journal of Biotechnology*, 8(9). Erişim adresi: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/viewFile/60436/48669May>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Nişasta Bazlı şekerlerin (NBS) Sağlığa Etkileri Hakkında Bilim Kurulu Raporu Basın Duyurusu (12 Mart 2018). Erişim adresi: <https://sggm.saglik.gov.tr/TR,32855/tc-saglik-bakanligi-nisasta-bazli-sekerlerin-nbs-sagliga-etkileri-hakkinda-bilim-kurulu-raporu-basin-duyurusu-12-mart-2018.html>

- Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği (2006, 21 Eylül). Resmi Gazete (Sayı: 28693). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2006/09/20060921-10.htm>
- Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği (2013, 30 Haziran). Resmi Gazete (Sayı: 26296). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/06/20130630-4.htm>
- Türkoğlu, Ş. (2015). Evaluation of genotoxic effects of five flavour enhancers (glutamates) on the root meristem cells of *Allium cepa*. *Toxicology and industrial health*, 31(9), 792-801. doi: <https://doi.org/10.1177/0748233713475509>
- Weerasooriyagedara, M. S. (2018). Toxicity effects of aspartame on embryonic development of zebrafish (*Danio rerio*). *International Journal of Engineering and Management Research (IJEMR)*, 8(1), 183-188. Erişim adresi: <http://www.ijemr.net/DOC/ToxicityEffectsOfAspartameOnEmbryonicDevelopmentOfZebrafish.pdf>
- Yılmaz, M. ve Afşar, H. (2012). High-performance thin-layer chromatographic analysis of aspartame and sodium saccharin in foods. *Sigma*, 30, 91-101. Erişim adresi: <http://www.eds.yildiz.edu.tr/ArticleContent/Journal/sigma/Volumes/2012/Issues/Regular-1/YTUJENS-2012-30-1.382.pdf>
- Zeyad, M. T., Murugan, K. ve Malik, A. (2019). Mutagenicity, genotoxicity and oxidative stress induced by pesticide industry wastewater using bacterial and plant bioassays. *Biotechnology Reports*, e00389. doi: [10.1016/j.btre.2019.e00389](https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00389)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Özlem ACAR
Doğum Yeri : Bandırma/BALIKESİR
Doğum Tarihi : 21.04.1991

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Fen Bilimleri Öğretmenliği Bölümü, 2014
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, 2017-aktif
Yüksek Lisans Öğrenimi : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. 2020
Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Yayınlar

1) SCI -Diğer

b) Bildiriler

1) Uluslararası - Ulusal

Acar Ö., Akı C., 2018. ‘‘Sakarin ve Aspartamın Farklı Konsantrasyonlarının Genotoksik Etkilerinin *Allium* Testi ile Belirlenmesi’’. 2. International Conference on Awareness. RATING ACADEMY 13-15 Aralık, Çanakkale.

İŞ DENEYİMİ

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017- Aktif

İLETİŞİM

E-posta Adresi ozlemacar2104@gmail.com.tr