



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SIÇANLARDA UZUN DÖNEM YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR
ŞURUBU TÜKETİMİNİN DAVRANIŞSAL ETKİLERİ**

Fulya UYSALOL

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Duygu KAYA YERTUTANOL

İSTANBUL-2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NÖROBİLİM ANABİLİM DALI
NÖROBİLİM YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SIÇANLARDA UZUN DÖNEM YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR
ŞURUBU TÜKETİMİNİN DAVRANIŞSAL ETKİLERİ**

Fulya UYSALOL

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Duygu KAYA YERTUTANOL

İSTANBUL-2020

ÖZET

SIÇANLARDA UZUN DÖNEM YÜKSEK FRUKTOZLU MISIR ŞURUBU TÜKETİMİNİN DAVRANIŞSAL ETKİLERİ

Bu tez çalışmasında, birçok şekerleme, yiyecek ve içeceğin içinde bulunan ve yaygın olarak tüketilen yüksek fruktozlu mısır şurubunun (YFMŞ-55) sıçanlardaki sensorimotor kapılama üzerine olan etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu amaçla, 7 haftalıktan itibaren 10 hafta boyunca erkek Wistar Albino sıçanlar %11'lik YFMŞ-55 solüsyonu, %12'lik sukroz solüsyonu veya içme suyu ile ve normal pelet ile su/gıdaya serbest erişimleri olacak şekilde beslenmiştir. Çalışmaya her grupta 9 sıçan olmak üzere toplam 27 sıçan dâhil edilmiştir. Sensorimotor kapılamanın değerlendirilmesi için ön uyarıcı aracılı inhibisyon (ÖUAİ) testi kullanılmıştır. Deney boyunca sıçanların vücut ağırlıkları, pelet ve sıvı tüketimleri ölçülmüştür. Veriler, tekrarlanan ölçümlerde karma desenli varyans analizi veya tek yönlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < .05$ olarak kabul edilmiştir. Buna göre, ön uyarıcı şiddeti arttıkça sensorimotor kapılamayı gösteren değişken olan %ÖUAİ düzeyi artarken ($p = .00$), gruplar arasında %ÖUAİ değerleri bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p = .22$). Ancak anlamlı olmamakla birlikte sukroz tüketimi 74 dB ön uyaranda, %ÖUAİ düzeyini artırıyor görünmektedir. Yine irkilme değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmemekle ($p = .51$) birlikte, YFMŞ-55 grubunda irkilme değerleri kontrol grubuna göre azalmıştır. Sıçanlarda, YFMŞ-55 ve sukroz tüketiminin sensorimotor kapılama üzerine olan etkisinin daha uzun süreli çalışmalarda tekrar değerlendirilmesi uygun olabilir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek fruktozlu mısır şurubu, sukroz, ön uyarıcı aracılı inhibisyon, sıçan, sensorimotor kapılama.

ABSTRACT

BEHAVIORAL EFFECTS OF LONG TERM HIGH FRUCTOSE CORN SYRUP CONSUMPTION IN RATS

In this study, it was aimed to evaluate the effects of high fructose corn syrup (HFCS-55), which is found in many confectionery, foods and beverages and commonly consumed, on sensorimotor gating in rats. For this purpose, male Wistar Albino rats were fed with ordinary pellet and either with 11% HFCS-55 solution, 12% sucrose solution or drinking water ad libitum from 7 to 17 weeks old. A total of 27 rats including 9 rats in each group were included in the study. Prepulse inhibition (PPI) test was used to evaluate sensorimotor gating. Body weight, pellet and fluid consumption of the rats were measured throughout the experiment. Data were evaluated using mixed analysis of variance in repeated measures or one-way analysis of variance. Statistical significance value was set as $p < .05$. Accordingly, as the prepulse stimulus intensity increased, the level of PPI%, which indicates sensorimotor gating, increased ($p = .00$), while there was no significant difference between the groups in terms of PPI% values ($p = .22$). However, although not significant, sucrose consumption seems to increase PPI% at 74 dB prepulse stimulus. Although there was no significant difference between the groups in terms of startle values ($p = .51$), the startle values in the HFCS-55 group decreased compared to the control group. Larger studies may be needed to investigate the effects of HFCS-55 and sucrose consumption on sensorimotor gating in rats.

Keywords: High fructose corn syrup, sucrose, pre-pulse inhibition, rat, sensorimotor gating.

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde ve akademik kariyerimin ilk adımlarını atmamı sağlayan bana desteklerini ve bilgilerini sunan kıymetli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatma Duygu KAYA YERTUTANOL'a, araştırma süresince yardımlarını eksik etmeyen Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÖZ'e, Vet.Hekim Burcu ÇEVRELİ'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÖZÇETİN ŞENÖZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman motivasyon kaynağı olan ve her zaman yanımda olan değerli meslektaşlarım Psikolojik Dan. Ayşe ALTUĞ'a ve Uzm. Psikolog Gökçen ÇAKIR'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimi konusunda beni cesaretlendiren bu süreçte desteklerini esirgemeyen ve her adımda arkamda olan kıymetli aileme; babam Murat YILDIZ'a, annelerim Nilgün OKUMUŞ'a ve Lale UYSALOL'a, ağabeyim Ufuk YILDIZ'a, eşim Ali Arda UYSALOL'a ve kız kardeşim Merve UYSALOL'a sonsuz teşekkürler.

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

.././....

Fulya UYSALOL

İmzası

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2.1. Monosakkaritler	3
2.1.1. Glikoz.....	3
2.1.2. Fruktoz.....	3
2.2. Sukroz.....	4
2.3. Yüksek fruktozlu mısır şurubu.....	5
2.4. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tüketim alanları.....	7
2.5. İrkilme ve ön uyarıcı aracılı inhibisyon.....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. Laboratuvar Koşulları	11
3.2. Deney Hayvanları	11
3.3. Deney Süreci.....	12
3.4. Kullanılan Solüsyonlar	13
3.5. Davranışsal İnceleme	14
3.6. Sıvı-pelet Tüketimi ve Kilo Artışı	15
3.7. Verilerin Analizi.....	16

4. BULGULAR.....	17
5.TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	27
KAYNAKLAR	28
EKLER	35
Ek 1. Etik Kurul Onay Belgesi	35
Ek 2. Özgeçmiş	36



TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Deney sürecinin özeti.....	13
Tablo 2. Grupların bazal ortalama %ÖUAİ değerleri.....	17
Tablo 3. Grupların farklı ön uyanarlarda % ÖUAİ değerleri.....	18
Tablo 4. Farklı sıvı tüketmenin ve farklı ön uyanarların %ÖUAİ üzerine etkileri.....	19
Tablo 5. Gruplar arasında irkilme değerlerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 6. Gruplarda sıvı-pelet tüketimi.....	21
Tablo 7. Gruplarda ağırlık takibi.....	22
Tablo 8. Gruplarda ağırlık takiplerinin karşılaştırılması.....	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Glikozun kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2: Fruktozun kimyasal yapısı.....	4
Şekil 3: İrkilme refleksinin ön uyararı aracılı inhibisyonu.....	10
Şekil 4: İrkilme ölçüm cihazı.....	14
Şekil 5: Gruplar arasında farklı ön uyararlarda %ÖUAİ değerlerinin karşılaştırılması..	19
Şekil 6: Gruplar arasında irkilme değerlerinin karşılaştırılması.....	20
Şekil 7. Gruplar arasında sıçarı başına sıvı-pelet tüketiminin karşılaştırılması.....	21

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

YFMS-55 : Yüksek fruktozlu mısır şurubu-55

ÖUAI : Ön uyarıcı aracılı inhibisyon

PPI: Pre-pulse inhibition

dB: Desibel

AİRÖUAI: Akustik irkilme yanıtının ön uyarıcı aracılı inhibisyonu

w/v: Weight/volume (ağırlık/hacim)



1. GİRİŞ

Yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMS), sukroza alternatif olarak üretilen sıvı bir tatlandırıcıdır. 1970'li yıllardan bu yana hazır yemekler, şekerlemeler ve şekerli içeceklerde oldukça tercih edilmektedir. Bu tüketim öyle ileri gitmiştir ki arıları beslemede bile YFMS kullanıldığı bilinmektedir (Karaoğlu, 2014). Bunun en önemli sebebi maliyetinin oldukça düşük ve yüksek enerji veren bir kaynak olmasıdır. Özellikle de batı toplumları hazır ve paketli yiyecekleri daha çok tercih ettiklerinden kullanımı çok daha fazladır. Yine de sağlık üzerine etkileri dünyada ve ülkemizde sorgulanmakta, üzerine birçok araştırma yapılmaktadır. Araştırmalarda, YFMS'nin günlük hayatta aşırı kullanımı kalp-damar hastalıkları başta olmak üzere tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, aşırı şişmanlık-obezite gibi ciddi hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. Ancak yine de toplumda YFMS içeren gıda ve içeceklerin tüketimi artmaktadır, çünkü yüksek fruktoz doymuşluk hissi ve tatmini vermediği gibi obez bireyler gereğinden fazla yağ, protein ve şeker içerikli gıdaları kullanmaya meyillidirler. Bu yüzden YFMS'li gıdaları hızlı ve kolay bir kaynak olarak kullanabilmektedirler (Korkmaz, 2008). Birçok hazır gıda, paketli yiyecek ve gazlı içekte bulunması, YFMS içeren yiyecek ve içeceklerin geniş kitlelere hitap etmesi, toplumun geniş bir kesiminin uygun fiyatla erişebilmesi sebebiyle YFMS'nin kullanımı yaygındır.

YFMS sadece metabolik hastalıklara neden olmakla kalmayıp beyine de dolaylı ya da direkt olarak ciddi hasar verebilmektedir (Ross vd., 2009). 2014 yılında sıçanlarda yapılan ve YFMS-55'in etkilerinin incelendiği bir çalışmada, ergenlik döneminde 30 gün boyunca YFMS tüketiminin uzamsal öğrenme ve bellek için kritik olan dorsal hipokampusta IL-6 ve IL-1b gibi pro-inflamatuar sitokinlerin protein ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Hsu vd., 2015). Aynı çalışmada, ergen grupta hipokampal işlevin bozulduğu görülmüştür.

Bu da yaşamın erken döneminde şeker kullanımının hipokampal fonksiyonların yani hafızanın üzerinde ne kadar etkili olduğunun önemli bir göstergesidir. Ayrıca, doymuş yağ ve YFMS içerikli batı diyetlerinin, kemirgenlerin merkezi ve çevresel sinir sistemindeki nöronların büyümesi ve yaşamasında önemli etkiye sahip olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyelerini değiştirdiği, hipokampus bölgesinde sinaptik plastisiteye ve nörojeneze ciddi şekilde müdahalede bulunduğu gösterilmiştir

(Stranahan vd., 2008). YFMS ve doymuş yağlardan oluşan batı tarzı beslenme şekli olarak bilinen yoğun işlenmiş yüksek enerjili paketli yiyecek ve gazlı-şekerli içeceklerin hem insan hem kemirgende trigliserit düzeyini arttırdığı bilinmektedir (Bocarsly vd., 2010). Yüksek trigliserit düzeyleri kan beyin bariyerini geçerek bilişsel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Farr ve vd., 2008). Bipolar bozukluk gibi psikiyatrik bozuklukların tip 2 diyabetli hastalarda önemli ölçüde komorbidite gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bipolar bozukluk ile tip 2 diyabetin patofizyolojisinin nasıl ve neden ilişkili olduğu halen bilinmemektedir (Charles vd., 2016). Mielke ve arkadaşları (2005), yüksek fruktoz tüketiminin neden olduğu zararların doğrudan beyne yayıldığı gözlemlemişlerdir. Sıçanlar ile yaptıkları nörokimyasal ve elektrofizyolojik deneylerde, fruktoz tüketiminin nöronal insülin yolağını önemli ölçüde etkilediğini bulmuşlardır. Nöronal insülin etkisindeki kusurların Alzheimer'ın patogenezinin katıldığı bilinir (Gasparini vd., 2002; Watson ve Craft, 2003). Ayrıca, Alzheimer ve bilişsel işlev bozukluğu doğrudan nöroinflamasyonla ilintilidir, inflamatuvar sitokin seviyeleri hipokampal sinaptik plastitiseyi bozup nöroinflamasyona sebep olur (Jankowsky ve Patterson, 1999). Birçok araştırma, şeker ve YFMS tüketiminin nöral insülin direnci gelişmesine ve tip 2 diyabet hastalarında hafif kognitif bozulmaya yol açtığını göstermiş olup nöral insülin aktivitesinin ve beyin işlevselliğinin arasında doğrudan bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada YFMS ile beslenen sıçanlarda bipolar benzeri davranışların görüldüğü ve hipokampusta hipereksitabilite oluştuğu saptanmıştır (Alten ve ark., 2018).

Literatürdeki araştırmalar gösteriyor ki, YFMS nöronal boyutta yarattığı hasarın psikiyatrik hastalıkların gelişimine zemin hazırlaması olasıdır. Dolayısıyla YFMS ile beyin arasındaki ilişkinin çok yönlü olarak incelenmesi gerekli görünmektedir. Bu amaçla bu araştırmada; gelişim döneminde sürekli YFMS tüketiminin sensorimotor kapılama üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Bu etkilerin incelenmesinin temel nedeni nöropsikiyatrik hastalıklarda sıklıkla sensorimotor kapılamanın bozulmasıdır.

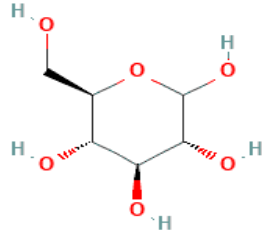
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Monosakkaritler

Monosakkaritler su ile daha ufak parçalara bölünemeyen karbonhidratlardır. Fruktoz, glikoz, galaktoz monosakkaritlerden bazılarıdır. Katı formda, oldukça tatlı ve kristalize yapıdadırlar. $C_n(H_2O)_n$ formülü ile gösterilirler (Bingöl, 1976).

2.1.1 Glikoz

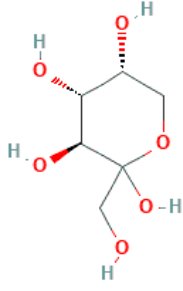
Rengi veya kokusu olmayan kristalize yapıda ve oldukça tatlı bir monosakkarittir. Hem hayvansal hem bitkisel yapıda glikoz bulunabilir (Bingöl, 1976). Fruktozla aynı enerjiye sahip olsa da glikozun yarattığı tokluk hissi daha uzun sürelidir (Bulut ve Mir, 2011).



Şekil 1: Glikozun kimyasal yapısı (Pubchem, 2005)

2.1.2 Fruktoz

Fruktoz glikoz gibi kristalize yapıda rengi ve kokusu olmayan bir monosakkarittir, meyve şekeri olarak da bilinmektedir. Fruktoz meyve sebzelerde, alkollü içeceklerde, tahıl ürünlerinde şeker ve tatlandırıcıların içinde bulunabilir (Cozma ve Sievenpiper, 2013).



Şekil 2: Fruktozun kimyasal yapısı. (Pubchem, 2005)

2.2. Sukroz

Sukroz şeker pancarından üretilen doğal bir sofrta şekerdir. %50'lik oranda fruktoz ve %50'lik oranda glikozdan oluşur, bu oran YFMŞ'ye göre daha az tatlı olmasını sağlar. Endüstriyel anlamda YFMŞ'ye göre daha maliyetli, üretimi ve saklanma koşulları daha zahmetlidir. YFMŞ'nin tercih edilmesinin en büyük nedeni de budur.

Belirli bir tat tespit etmeye çalışıldığında beynin orta insula kısmında aktivite gözlenmiştir (Veldhuizen vd., 2007). Sukrozun ve diğer yapay tatlandırıcıların da tetiklediği bölge olarak anterior insula olarak düşünülmektedir. Sukroz ve yapay tatlandırıcıların duysal bilgisi; yedinci, dokuzuncu ve onuncu kranyal sinirler yoluyla nükleus traktus solitariusa gelir ardından talamik ventroposterior medial çekirdeğe ve operkül ve anterior insulanın da içinde olduğu birincil tat korteksine iletilmiş olur (Ogawa, 1994; Nitschke vd., 2006). Ayrıca sukroz ve yapay tatlandırıcıların T1R2 reseptör tipi ile ilintili şekilde dil T1R3 reseptörü aracılık ettiği öne sürülmüştür (Chandrashekar vd., 2006). Buna ek olarak, Damak ve diğerlerine (2003) göre T1R3 reseptörünün yapay tatlandırıcılar için tek tatlı tat reseptör ve sukroza cevap veren ek reseptörler olabilir.

Aşırı sukroz tüketiminin beyinde ne gibi değişikliklere sebep olduğu saptanmak için birçok araştırmalar yapılmış ve halen araştırılmaya devam edilmektedir. Bir çalışmada, aşırı şekerli beslenen sıçanlarda, altı ay gibi erken bir zamanda artmış beyin beta-amiloid peptidleri ve fosforile tau gözlenmiştir (Niu vd., 2016). Sukroz içeren diyetlerin, hipokampusta ve prefrontal kortekste kronik inflamasyon ve hücrel stres yaratması nörodejenerasyon ve Alzheimer başta olmak üzere diğer nöropatolojilerin

oluşması ile sonuçlanabileceğini söylenebilir (Baranowski vd., 2018). Kemirgen diyabet modelleri incelendiğinde, örneğin diyet ile indüklenen sıçanların beyinde BACE1 içeriğinin ve beta-amiloid oluşumunun artması bilinmektedir (Li vd., 2007; Zhang vd., 2009). Yine de bu çalışmalar, farklı değişkenlerle incelemiştir ve oldukça karmaşık olan nörodejeneratif hastalıklara erken evrelerde katkıda bulunan mekanizmalar ve yollar belirsizliğini korumaktadır.

Ventral tegmental alan beyin ödül merkezi olarak düşünülür, madde kullanımı da dahil zevk veren her uyaran burada dopamin salınımının artmasına sebep olur bu da organizmanın haz almasını sağlar (Claduo vd., 2001). Madde kullanımı ve haz veren besinlerin beyinde bazı ortak yolları etkinleştirdiğini düşünülür (Spangler vd., 2004). Bu uyuşturucu maddeler ve besinler, sıçanların striatal ön beyinlerinde hücre dışı dopamin düzeylerini yükselttiği belirtilmiştir (Chiara ve Imperato, 1988; Henry vd., 1992). Mezolimbik dopamin sistemindeki, akübens çekirdeğindeki gen ekspresyon değişiklikleri, bağımlılık ile ilintilidir ve sukrozun haz veren ödüllendirici etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir (Nestler ve Agjanjanian, 1997; Hajnal ve Norgren, 2001; Mark vd., 1991). Sukroz solüsyonunu tüketen sıçanların, dopamin agonistlerine karşı yanıt olarak lokomotor duyarlılaşma ve morfin ile sukrozun benzer şekilde, D2 dopamin reseptör seviyelerinde azalması gözlenmiştir (Avena ve Hoebel, 2003; Splanger vd., 2004).

Aşırı yağlı ve sukrozlu beslenmenin bir diğer etkisi ise nöroplastisite üzerine olabilir. Nöroplastisite, sinaps gelişimi ve fonksiyonlarının karşılaştığı zorlukları telafi etmek için kritik bir öneme sahiptir (Molteni vd., 2002). Bu beslenme şeklinin sinir sistemindeki nöronların büyümesi ve yaşamasında önemli etkiye sahip olan beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) etkilenmesi ile nöroplastisiteyi azaltabileceğine dair kanıtlar öne sürülmektedir (Molteni vd., 2002). BDNF, nöronları oksidatif strese ve yaşlanmaya karşı korur (McAllister vd., 1999; Thoenen, 1995). Özetle; aşırı sukroz tüketiminin, beyin fonksiyonlarının birçoğunu tehlikeye atabileceğini göstermektedir.

2.3. Yüksek fruktozlu mısır şurubu

Doğal mısır şurubunda %50 oranda glikoz %50 oranda fruktozdan oluşur. Fakat mısırın nişastasının doğal yapısındaki glikoz yapay olarak işlemde geçirilip fruktoza

dönüştürülür. Bu da doğal yapıda olmayan bir şekerdir. İşlemden geçmiş fruktozun kana karışmasıyla glikojen sentezini artırıp diyabetik kişilerde glisemik yanıtı oldukça düşürüp insan sağlığını tehlikeye atmaktadır. Temel olarak yiyecek ve içeceklerin çekiciliğini için %55'lik oranda YFMS, %42'lik oranda glikoz ve %3'lük oranda diğer maddeler eklenerek tatlandırıcı elde edilir (Karaoğlu, 2014).

İnflamasyon, metabolik sendromun tetiklenmesinde, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde kritik bir patojenik faktör olduğu düşünülmektedir (Delbocs vd., 2005; Ferder vd., 2010). Yüksek fruktozlu beslenme, sıçanlarda hem inflamasyonu hem de metabolik sendromu artırır. Buna göre, aşırı enerji alımı organizmada hiperglisemi geliştirerek oksidatif strese ve inflamatuvar değişikliklere neden olabilir. İnflamatuvar değişiklikler ise insülin sinyalini engeller ve insülin direncine neden olabilir (Ferder vd., 2010; Sjöholm ve Nystrom, 2006). Araştırmalarda, yüksek fruktozlu diyet ile beslenen hamsterların beyinlerinde hipokampal insülin direnci olduğu gözlemlenmiştir (Ergorul ve Eichenbaum, 2004; Ross vd., 2009). Tıpkı sukroz tüketimindeki gibi YFMS'nin de hipokampal öğrenmeyi, sinaptik plastisiteyi bozduğu Stranahan ve arkadaşları (2008) tarafından kanıtlanmıştır. YFMS kullanımına bağlı hipokampüsteki BDNF seviyelerindeki azalma, sinaptik işlevi ve bilişi etkilediği düşünülmektedir. Hipokampusün öğrenme ve hafıza için kritik bir yapı olduğunu düşünürsek bu bulgu YFMS'nin bazı nöropsikiyatrik bozukluklara doğrudan neden olabileceği kanaatine varılabilir. YFMS ve doymuş yağlardan oluşan yoğun işlenmiş yüksek enerjili paketli yiyecek ve gazlı-şekerli içeceklerin hem insan hem kemirgende trigliserit düzeyini arttırdığı bilinmektedir (Bocarsly vd., 2010). Yüksek trigliserit düzeyleri kan beyin bariyerini geçerek bilişsel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olduğu ve trigliseritlerin direkt olarak beyin ventriküllerine enjekte edilmesi ise hafızayı ciddi şekilde etkilediği öne sürülmüştür (Farr ve vd., 2008). Bu bilgiler doğrultusunda, YFMS'nin hipokampal hafızayı bozacağını ve plazma trigliseritlerinin fruktoz kaynaklı artışlara atfedilebileceğini düşünülebilir. Charles ve arkadaşlarının (2016) belirttiği üzere tip 2 diyabet hastaları ile bipolar bozukluk arasında bir eş tanı söz konusu olabilir bu iki hastalığın ilişkisel sebebi net bir şekilde bilinmesede YFMS gibi rafine şeker kullanımı bağlı nöronal insülin yolağını etkiliyor olduğu ve bunun sonucu olarak sıçanlarda bipolar bozukluk benzeri davranış paternleri gözlemlendiği bilinmektedir (Mielke vd., 2005; Alten vd., 2018). Ek olarak, nöronal insülin yolağındaki kusurların Alzheimer'ın gelişmesine yardımcı bir etken olduğu bilinir (Gasparini vd., 2002; Watson ve Craft, 2003). Ayrıca,

bu ya da buna benzer sebeplerden değişen inflamatuvar sitokin seviyeleri hipokampal sinaptik plastitiseyi bozup Alzheimer ve bilişsel işlev bozukluğuna neden olabilmektedir (Jankowsky ve Patterson, 1999).

Özellikle ergenlerde YFMSŞ gibi aşırı şeker ve yağ içeren yiyeceklerin hem beyin ödül merkezi olan ventral tegmental alanı hem karar verme ile ilgili alanlardaki dopamin sinyallerinde değişimlere neden olduğu öne sürülmüştür (Avena vd., 2006; Del Parigi vd., 2003; Kenny, 2011; Rada vd., 2005; Sharma, vd., 2013; Naneix vd., 2017). Bu bulguya göre, ergenler bireylerin beyinlerinde ödüllendirici davranışlarda bulunmaya yönelik artan hassasiyet, YFMSŞ içeren lezzetli abur cuburların aşırı tüketimini artırdığı düşünülebilir. Hayvanlarla yapılan çalışmalar da gösteriyor ki, ergenlik döneminde aşırı doymuş yağ ve rafine şeker içeren yiyecek ve içecekleri tüketiminin, yetişkinlik döneminde benzer diyetlere maruz kalan hayvanlara göre daha yoğun bilişsel bozukluklara neden olduğu bulunmuştur (Hsu vd.,2015; Boitard vd., 2014).

2.4. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun tüketim alanları

Bu araştırmada da kullanılan %55'lik oranlı YFMSŞ (YFMSŞ-55) yoğun bir tatlandırıcı olarak meyve suları, kola gibi içeceklerde tercih edilir. Konserve yiyeceklerde %42 oranlı olarak bulunur, konserveelerde tadı bozmazken besinin yapısının bozulmasını da engeller. Unlu mamüllerin üretimindeki kullanım amacı ise pişirme ısısı arttıkça kahverengileşmeyi sağlar (Parker vd., 2010). Şekerli süt ürünlerinde fermente olmasına katkı da bulunur, meyvelerin kristalleşmesini önler, besinin neminin kontrolünde kullanılır. Soslar, marmelatlar, reçeller için bir parlaklaştırıcı, yoğunlaştırıcı olarak kullanılır.(O'Brien-Nabors, 2012; Palmer, 1982; Parker vd., 2010).

2.5. İrkilme ve Ön uyarıcı aracılı inhibisyon

İrkilme refleksi ani ve yoğun bir uyarana verilen stereotipik bir motor yanıt olup sıçan, fare, kedi maymun, insan gibi birçok farklı türde deneysel olarak değerlendirilmektedir (Davis, 1980). Kemirgenlerde irkilme yanıtı akustik ya da taktil uyarılarla oluşturulabilir ve bedenin major kaslarının kasılması ile karakterlidir (Curzon vd.,2009). Basitçe akustik uyarıcı girdisi, koklear çekirdeğe ulaşır ve oradan kaudal pontin çekirdeğe iletilir buradan motor nöronlar aracılığı ile motor çıktı oluşur (Koch ve Schnitzler, 1997).

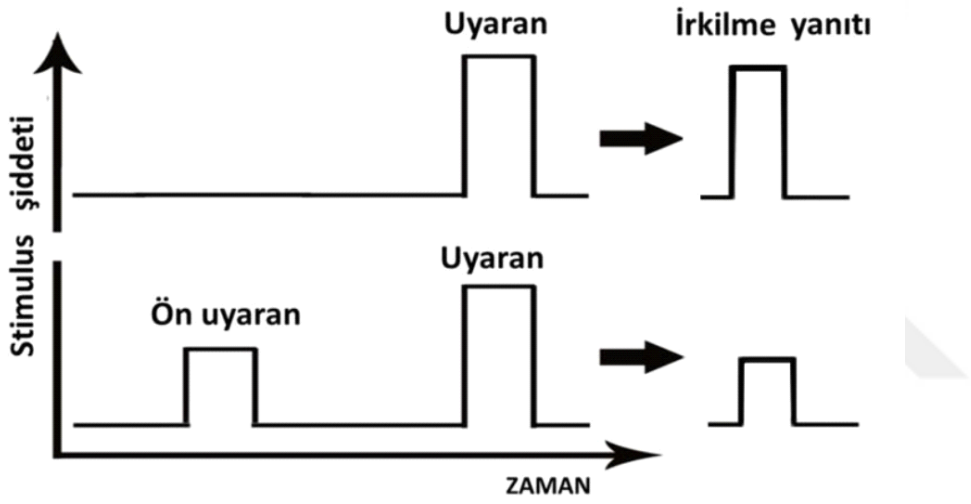
Akustik uyarıcı, birincil işitme yolunun bir parçası olan koklear çekirdeklere dorsal koklea çekirdeği, koklear kök çekirdeği ve ventral koklear çekirdeğe girer. Belirli bir uyarıcı şiddetine erişirse (> 80 dB), gelen uyarıcı ventrolateral tegmental çekirdeğe ve kaudal pontin retiküler çekirdeğe ulaşır. Kaudal pontin retiküler çekirdeği, alt beyin sapı çekirdeklerinden biridir ve motor nöronlara doğrudan yansıması irkilme için kritik olduğu düşünülmektedir (Bosch ve Schmid, 2006; Davis vd., 1982). Koch ve Schnitzler (1997), Akustik irkilme yanıtının ön uyarıcı aracılı inhibisyonunun (AİRÖUAİ), orta beyin alt kollikulusuna giden uyarıcı ile tetiklendiğini düşünülmektedirler. İnferior kollikulus, kaudal pontin çekirdeği inhibe eden superior kollikulus tetiklenir. Böylece, kaudal pontin çekirdeğin inhibe olması, AİRÖUAİ'yi azaltmış olur. Rohleder ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada, AİRÖUAİ'nin iki farklı işlevsel ağın etkileşimi tarafından düzenlendiği düşünülmüştür. Buna göre lateral ağ, duygusal ve işitme sistemini de içerir ve ön uyarıcı aracılı inhibisyonu artırır. Diğer ağ olan medial ağ ise, uzamsal- bilişsel ağı kapsar ve motor çıktı irkilme yanıtını kolaylaştırdığı gözlenmiştir. İrkilme refleksi, genellikle akustik uyarıcılar tarafından tetiklense de dokunsal, görsel veya vestibüler uyarıcılar da bu tetiklenmeye sebep olabilir. İrkilme yanıtı tüm memelilerde motor, otonom ve emosyonel şekilde oluşmaktadır (Davis, 1980; Burgess ve Granato, 2007).

Akustik irkilme yanıtının ölçümü sensorimotor işleme hakkında bilgi sağlamakla birlikte akustik irkilme yanıtının ön uyarıcı aracılı inhibisyonu (AİRÖUAİ) gibi yüksek beyin yapılarının daha çok katıldığı süreçler daha zengin bilgi sağlayabilirler. Akustik irkilmenin ölçümü, stapedius kasının kasılması sırasındaki hareketten sağlanır. Bu irkilme refleksi, işitme eşiğinin 70-90 dB üzerindeki akustik uyarılara gelen bir cevaptır. Akustik uyarının sağ ve ya sol kulaktan gelmesine göre değişmeksizin cevap olarak gelen refleks çift taraflıdır. Akustik irkilme, sinir sistemi ile bilgi sağladığı için elde edilen yanıtlar birçok nöropsikiyatrik bozukluğu belirlemede önemli rol oynayabilir (Ardıç vd., 1997; Philion ve Lescouflair, 1977; Moller, 2006; Ünsal vd, 2016).

AİRÖUAİ; irkilme yanıtının, irkilme oluşturan güçlü bir duyuşal uyarıdan önce gelen ve irkilme oluşturmeyen daha zayıf bir uyarıcı nedeniyle inhibe olmasıdır (Graham, 1975) (Şekil 3). Ön uyarıcı, dikkat öncesi mekanizmaların aktive olmasını sağlar, böylece gelecekteki uyarılara olan yanıtını azaltır ve böylece organizma gereksiz bilgi yükü altında kalmaktan kurtulur (Graham, 1975; Geyer vd., 1990). Tüm memelilerde görülen bir fenomen olan ÖUAİ, görece sabit olduğu bilinen nörobiyolojik bir belirteçdir (Cadenhead vd., 1999). ÖUAİ'nun bozulması gelen uyarıların işlenerek yanıt oluşturulmasında rolü olan filtre edici zihinsel fonksiyonlardaki bozukluğu yansıtmaktadır (Uzby, 2004). ÖUAİ motor, duyuşal ve/veya bilişsel bozulmanın olduğu birçok nöropsikiyatrik bozuklukta değişmektedir ve sensorimotor kapılamayı değerlendirme amacıyla kullanılan davranışsal bir testtir. Sensorimotor kapılama, motor çıkış sistemlerine iletilirken duyuşal bilgilerin düzenlenmesi ifade eder. Duyu bilgileri merkezi olarak işlendiğinde motor çıkışına erişmeden önce bir dereceye kadar filtreleme veya "geçitleme" gerektirir. İşte bu sürece sensorimotor kapılama denilir ve ÖUAİ bir tür sensorimotor kapılama olduğu için ÖUAİ testi sensorimotor kapılamayı değerlendirmek için kullanılır. Ancak normal olmayan ya da nöropsikiyatrik bir bozukluğu olan deney hayvanında gerçek uyarıcıya olan refleks irkilmesinde herhangi bir azalma olmaz bazı zamanlarda irkilme şiddeti artmış bile olabilir (Uzby, 2009). Bu bilgilere ek olarak; dopamin, asetilkolin, serotonin, glutamat, GABA ve norepinefrin gibi nörotransmitterler ÖUAİ'yi etkilediği gözlenmektedir. (Koch ve Schnitzler, 1997; Paylor ve Crawley, 1997).

ÖUAİ'daki bozulma yalnızca şizofreni hastalarında görülmeyip onların birinci derece akrabalarında (Kumari vd., 2005), şizotipal kişilik bozukluğu olanlarda

(Cadenhead vd., 2002) ve psikoza eğilimi olan kişilerde (Kumari vd., 2008) de görülmektedir. ÖUAİ'nun şizofrenideki duyusal kapılama hatalarının nörobiyolojisini anlamada oldukça güçlü ve güvenilir bir fenotip olduğu bildirilmektedir (Swerdlow vd., 2008). ÖUAİ sadece şizofreni spektrum bozukluklarında değil motor, duyusal ve/veya bilişsel bozulmanın olduğu bir takım başka nöropsikiyatrik bozukluklarda da bozulmaktadır. Bunlar obsesif kompulsif bozukluk, Tourette sendromu, Huntington hastalığı, bipolar bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, Frajil X sendromu, bazı otistik bozukluklar, nöbet bozukluğu, Lewy cisimcikli demans ve panik bozukluktur (Poueretamad vd., 1998; Braff vd., 2001; Perry vd., 2001; Ludewig vd., 2002; McAlonan vd., 2002; Frankland vd., 2004; Perriol vd., 2005).



Şekil 3: İrkilme refleksinin ön uyararı aracılı inhibisyonu (Yertutanol, 2017)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Laboratuvar Koşulları

Çalışma Üsküdar Üniversitesi'nde bulunan Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM) Deneysel Araştırma Birimi (ÜSKÜDAB)'nde yürütülmüştür. Sıçanların laboratuvar ortamında, literatürde belirtilen yaşam refah koşullarına uygun şekilde bakımı sağlanmıştır. Deney boyunca uygun oda ısısında ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), %40-45 nemlilik derecesinde, 12 saatlik aydınlık/karanlık siklusunda (aydınlık 07:00-19:00 arasında), yeterli gıda ve suya/sıvıya erişimleri olacak şekilde barındırılmıştır. Denekler 4 ya da 5 sıçan aynı kafeste olacak şekilde barındırılmıştır. Hayvanların davranışlarının değerlendirileceği ÖUAİ (PPI) testi non-invaziv ve acı vermeyen bir yöntemdir. Çalışma boyunca hayvanların genel sağlık kontrolleri veteriner hekim tarafından takip edilmiştir.

3.2. Deney Hayvanları

Bu çalışmada, sıçanlar, Üsküdar Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edilmiştir. Üretim için gerekli olan etik kurul onayı, Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul tarafından, 05.03.2020 tarihinde 2020-05 sayılı olarak verilmiştir. Doğum yapan hayvanlardan elde edilen yavrular 5 haftalık olduktan sonra çalışmaya dâhil edilmiştir. Hayvanlar deneye başlamadan önce 3 gün normal kafeste tutularak laboratuvar ortamına uyum sağlamaları amaçlanmıştır.

Türü: *Rattus Norvegicus*

Soyu: Wistar Albino

Cinsiyeti: Erkek

Yaşı: 5 haftalık

Sayısı: Her grupta 9 hayvan olacak şekilde 27 tane hayvan kullanılmıştır. Ancak grupların randomizasyonu öncesinde yeterli hayvanın randomize edilebilmesi için çok daha fazla sayıda hayvan ÖUAİ testine dâhil edilmiştir.

3.3. Deney Süreci

Araştırmanın ilk aşamasında, 5 haftalık olan hayvanlar 6. Haftalarının içerisinde 3 gün boyunca araştırmacılar tarafından her gün 10 dakika kadar okşanmıştır (handling). Bu yöntem davranışsal deneylerde, deneklerin anksiyete düzeylerini azaltmak ve böylece anksiyeteye bağlı görülebilecek davranışların minimize edilmesini amaçlar. Daha sonra 4. günde, her seferinde 4 denek olmak üzere sıçanlar ÖUAİ testinin habitüasyon basamağı için herhangi bir uyarı verilmeden 15 dakika boyunca ÖUAİ testi cihazında tutulmuştur. Sonrasında 5. günde denekler yine her seferinde 4 sıçan olmak üzere, 26 dk civarında süren ve belirlenmiş bir protokole uygulanan ÖUAİ testine tabi tutulmuştur. Test sonuçlarına göre deneklerin randomizasyonu yapılmıştır. Testte uyaranlara 20 birimden daha düşük irkilme cevabı veren sıçanlar sisteme uyum sağlamadığı düşünülerek deney dışı bırakılmıştır. Toplam 27 erkek sıçan, bazal ortalama %ÖUAİ değerlerine bakılarak, farklı sensorimotor kapılama eşiklerini farklı gruplarda eşit şekilde temsil edecek şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Oluşturulan 3 grup, 7. haftalarından itibaren 10 hafta boyunca aşağıda aşağıda verilen beslenme protokolünde beslenmiştir. Bu süre içinde hayvanların kilo artışları, sıvı ve gıda tüketimleri takip edilmiştir.

Grup 1 (kontrol grubu): 7-16 haftalar arasında (10 hf) standart pelet ve musluk suyu tüketmiştir.

Grup 2 (YFMŞ grubu): 7-16 haftalar arasında (10 hf) standart pelet ve %11 oranında YFMŞ-55 içeren sıvı tüketmiştir.

Grup 3 (sukroz grubu): 7-16 haftalar arasında (10 hf) standart pelet ve %12 oranında sukroz içeren sıvı tüketmiştir.

17. haftada tüm deneklere ÖUAİ tekrar uygulanmıştır.

Tablo 1: Deney sürecinin özeti

		Deney Süreci			
		Doğumdan sonra ilk 5 hafta	6. Haftanın içinde	7-16. Haftalar arası	17. Hafta
Deney Grupları	Kontrol Grubu	Standart kafeste normal beslenme ile barınma	Standart kafeste normal beslenme ile barınma	Standart pelet ve musluk suyu ile beslenme	ÖAUİ testi
	YFMŞ Grubu		Bazal ÖAUİ testlerinin yapılması	Standart pelet ve %11 oranında YFMŞ-55 içeren sıvı ile beslenme	
	Sukroz Grubu			Standart pelet ve %12 oranında sukroz içeren sıvı ile beslenme	

3.4. Kullanılan Solüsyonlar

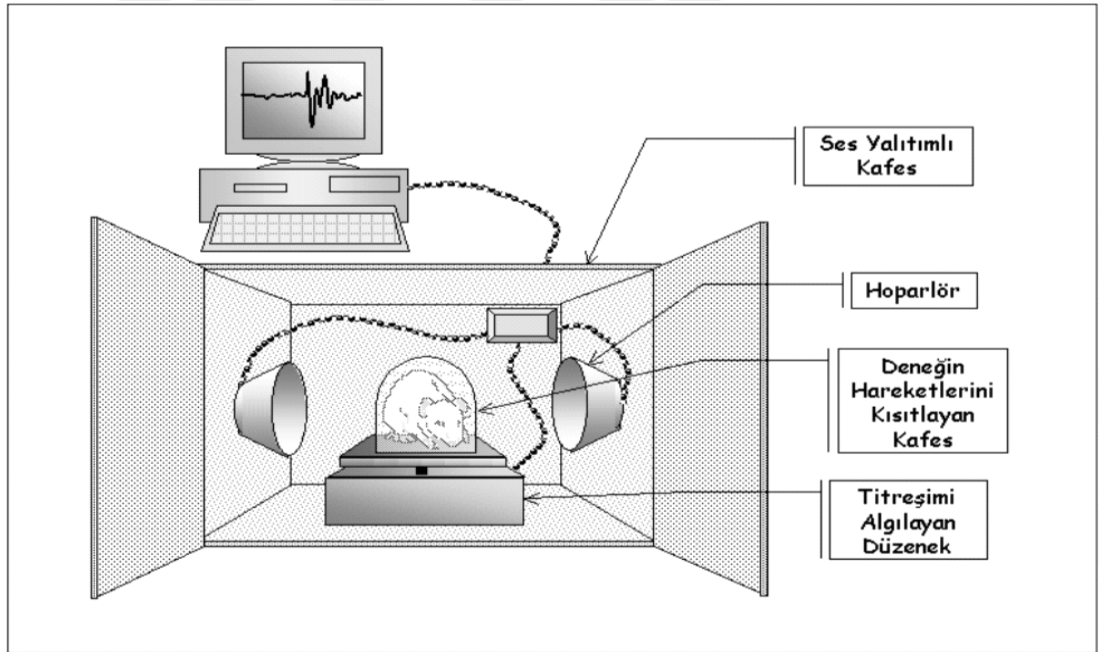
Bu araştırmada, içme suyuna karıştırılan YFMŞ-55, Mersin’de gıda sektörüne üretim yapan özel bir gıda firmasından alınmıştır. Sukroz ise toz sofr şekeridir olduğundan perakende olarak temin edilmiştir. Beslenme sıvılarının hazırlanması:

- Su yerine YFMŞ tüketen hayvanların içecekleri, %11 (w/v) oranında YFMŞ içecek şekilde günlük hazırlanmıştır. Çünkü piyasadaki çoğu alkolsüz şekerli içekte %11 oranında YFMŞ-55 kullanılmaktadır (Alten vd.,2018). Buna göre 100 gr’ında 76 gr karbonhidrat bulunan YFMŞ-55’in %11 oranında (100 ml’inde 11 gr karbonhidrat) karbonhidrat içermesi için 100 ml’ye suya 14.47 gr YFMŞ-55 eklenmiştir. Çünkü 14.47 gr YFMŞ-55’te 11 gr kadar karbonhidrat bulunmaktadır. Bu 11 gr’ın 6.05 gr kadarını ise fruktoz oluşturmaktadır. Böylece 1 lt suya 144.7 gr YFMŞ-55 katılarak sıvılar hazırlanmıştır.
- Sukroz içeren alkolsüz şekerli içeceklerde sıklıkla %10 (w/v) civarında sukroz içeriği bulunmaktadır (Ventura vd., 2011). Sukrozlu su ise içeriğinde %11’lik YFMŞ-55’de mevcut olan fruktoz içeriğine eşit düzeyde fruktoz içecek şekilde, %12’lik (w/v) olarak hazırlanmıştır. Sukroz, 100 gr’ında 99.9 gr karbonhidrat içeren bir maddedir. Bunun yarısını fruktoz, yarısını ise glukoz oluşturmaktadır. Buna göre 6.05

gr fruktoz içeren sukroz miktarı 12.1 gr'dır. Böylece 1 lt suya 121 gr sukroz (%12 w/v) katılarak sıvılar hazırlanmıştır.

3.5.Davranışsal İnceleme

ÖUAİ testinin yapıldığı cihazda ses geçirmeyen dört tane yalıtımlı kabin bulunmaktadır. Bu kabinlerin taban kısımlarındaki deneklerin hareketlerini tespit eden ve deneklerin ivmelenmelerini ölçen algılayıcı sistemler mevcuttur. Bu ivme ölçerler deneklerin irkilme hareketlerini hızlanma olarak tespit ederek veri olarak maksimum hızlanma ve eğri altında kalan alanı temsil eden sayısal bir sonuç vermektedir. Geniş bir aralıkta ses verebilen hoparlörler aracılığıyla kabinlerin içine istenen frekans ve sürede uyaran verilmektedir. Diğer yandan yine istenilen şiddette, sürekli sabit olan fon gürültüsü de verebilmektedir. Ne şekilde uyaran verileceği ve irkilme ile oluşan sayısal verilerin ölçümü, sisteme bağlı olarak bulunan yazılım tarafından kontrol edilmektedir.



Şekil 4: İrkilme ölçüm cihazı (Uzbay, 2004)

Protokol: ÖUAİ testi yapılmadan önce ilk 3 gün denekler araştırmacılar tarafından günlük 5-10 dakika kadar okşanır. Takip eden günde denekler herhangi bir uyarı verilmeden cihaza konularak 15 dakika kabinlerde tutulur ki bu aşama habitüasyon olarak bilinir. Beşinci günde ise test uygulanır. Testin ilk 5 dakikası herhangi bir uyaran verilmez

ve sadece fon ses bulunur. Daha sonra beş adet 120 dB şiddetinde ses verilir. Bunu takip edecek şekilde aşağıda belirtilen uyaran blokları sekiz kere arka arkaya tekrarlanır. Uyaran bloğunda beş farklı sesli uyaran rastgele aralıklarla (10-30 sn arasında değişen) verilir ve sıralaması her denemede değişir. Bir blok şu şekildedir:

I) 40 ms'lik 120 dB şiddetinde sesli uyarı,

II) 20 ms'lik 74 dB şiddetinde bir ön uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,

III) 20 ms'lik 78 dB şiddetinde bir ön uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,

IV) 20 ms'lik 86 dB şiddetinde bir ön uyarandan 100 ms sonra 40 ms süreli 120 dB şiddetinde sesli uyarı,

V) Sadece fon sesi.

Son olarak ölçümün başında verilen 5 adet irkilme uyarısı yine gelişigüzel aralıklarla (10-30 sn) verilerek irkilme yanıtı ölçülür. Tüm test 26 dakika sürmektedir.

Denemelerin sonunda, üç farklı ön uyaran şiddetinin her biri için irkilme şiddetindeki yüzde azalma "ön uyaran şiddetine bağlı PPI" (%ÖUŞB-PPI) olarak adlandırılır ve her bir ön uyaran şiddeti (74, 78 ve 76 dB) için şu formülle hesaplanır:

$$(\%ÖUŞB-PPI) = 100 - \frac{\text{Ön Uyaranlı Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ortalaması}}{\text{Ön Uyaransız Denemelerdeki İrkilme Şiddetinin Ortalaması}} \times 100$$

Test cihazında dört kabin bulunduğu için her seferinde dört sıçan test edilmiştir. Her deneyden sonra kabinler alkolle temizlenip ve bir sonraki dört sıçan teste alınmıştır.

3.6. Sıvı-pelet tüketimi ve kilo artışı

Deneklerin sıvı ve besin tüketimleri haftalık olarak 3 kez ölçülmüştür. Her grup 9 denekten oluştuğu için tüm gruplarda, birisinde 4 birisinde 5 sıçan olan iki kafes yer almıştır. Buna göre kontrol grubu kontrol1 (n=4) ve kontrol2 (n=5) adlı kafeslerden,

YFMŞ grubu YFMŞ1 (n=5) ve YFMŞ2 (n=4) adlı kafeslerden, sukroz grubu da yine sukroz1 (n=5) ve sukroz2 (n=4) adlı kafeslerden oluşmuştur. Sıvı ve pelet tüketimi, her kafes başına toplam olarak ölçüldüğü için her grup için toplam düzeyler alınmış ve bu sayı sıçan sayısına bölünerek sıçan başına olan tüketim hesaplanmıştır. Sıçanların ağırlıkları da yine haftada bir kez, laboratuvarında bulunan hayvan tartısı kullanılarak ölçülmüştür. Ayrıntılar bulgular kısmında yer almaktadır.

3.7. Verilerin Analizi

Çalışmadan elde edilen veriler IBM SPSS 21 yazılım programında analiz edilmiştir. ÖUAİ testinde irkilme değeri dışındaki parametreler tekrarlanan ölçümlerde karma desenli varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında fark görülmediği için post-hoc testler yapılmamıştır. İrkilme değerleri ve bazal ortalama ÖUAİ değerleri tek yönlü ANOVA ile incelenmiştir. Deneklerin beden ağırlıkları, sıvı ve yem tüketimleri betimsel analizlerle verilmiştir. Denekleri beden ağırlıklarındaki değişim tek yönlü ANOVA ile değerlendirilmiş, farkın kaynağı Tukey posthoc testi ile analiz edilmiştir. Anlamlılık değeri $p < .05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Gruplar, tek yönlü ANOVA kullanılarak bazal ortalama %ÖUAİ değerleri bakımından karşılaştırılmıştır (Tablo 2). Buna göre kontrol (M= 30.74, SD=12.46), YFMŞ (M= 35.16, SD=17.02) ve sukroz (M= 40.23, SD=11.67) grupları arasında bazal ortalama %ÖUAİ değerleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamaktadır [F(2,24)= 1.04, p=.36]. Yani deney grupları bazal ortalama %ÖUAİ değerleri bakımından birbirine benzerdir.

Bu bulgu, farklı düzeyde sensorimotor kapılama özelliği bulunan deneklerin gruplarda eşit şekilde temsil edildiğini göstermektedir. Buna göre, her üç grupta da düşük ve yüksek sensorimotor kapılması olan denekler bulunmaktadır.

Tablo 2. Grupların bazal ortalama %ÖUAİ değerleri

Gruplar	n	Bazal ortalama %ÖUAİ	Standart Sapma	F	Sig.
Kontrol	9	30.743	12.467	1.047	.367
YFMŞ	9	35.168	17.025		
Sukroz	9	40.232	11.671		
Toplam	27	35.381	13.947		

Tek yönlü ANOVA, istatistiki anlamlılık p<.05

Grupların farklı ön uyarılar (74 dB, 78 dB ve 86 dB) ile ölçülen % ÖUAİ değerleri ve standart sapmaları Tablo 3’de görülebilir.

Tablo 3. Grupların farklı ön uyarılarda % ÖUAİ değerleri

Ön uyarılar	Gruplar	% ÖUAİ	Standart Sapma
74 dB	Kontrol	38,484	16,593
	YFMŞ	48,798	31,943
	Sukroz	58,564	14,312
78 dB	Kontrol	62,844	15,291
	YFMŞ	66,591	18,688
	Sukroz	67,295	15,813
86 dB	Kontrol	73,786	17,592
	YFMŞ	82,202	11,064
	Sukroz	79,033	8,837

Grupların % ÖUAİ değerleri tekrarlanan ölçümlerde karma desenli varyans analizi ile analiz edilmiştir. Buna göre farklı ön uyarıların % ÖUAİ değerleri üzerine olan etkisi anlamlıdır [F(2, 48)= 44.45, p=.00] (Tablo 4). Bu farkın nereden kaynaklandığına bakıldığında 74 dB ile 78 dB arasında (p=.00), 74 dB ile 86 dB arasında (p=.00), 78 dB ile 86 dB arasında (p=.00) % ÖUAİ değerleri bakımından anlamlı farklar olduğu görülmüştür.

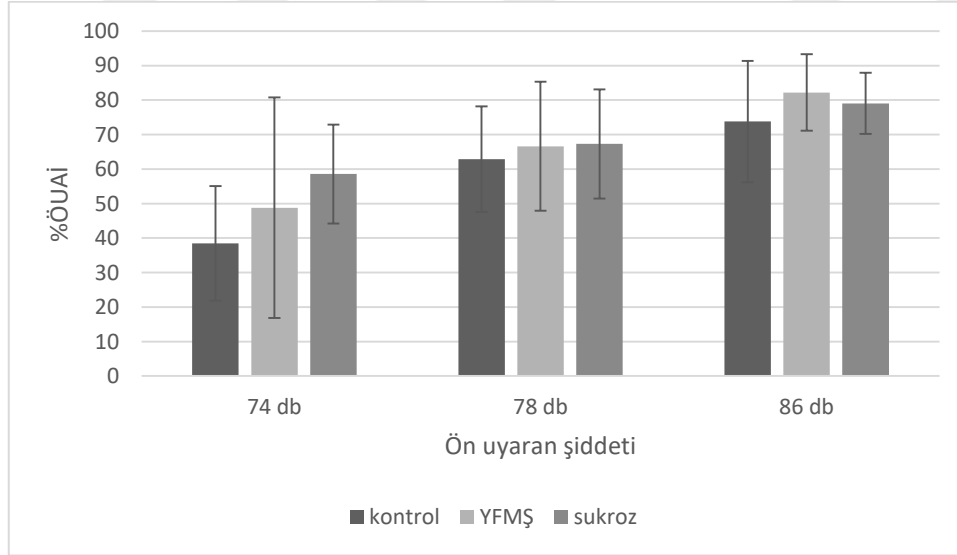
Farklı ön uyarılar ile farklı sıvı tüketimi arasında etkileşim anlamlı değildir [F(4, 48)= 1.47, p=.22] (Tablo 4). Farklı sıvı tüketiminin % ÖUAİ üzerine olan etkisi anlamlı değildir [F(2, 24)= 1.06, p=.36] (Tablo 4). Buna göre ön uyarı şiddeti arttıkça % ÖUAİ değerleri tüm gruplarda artarken, farklı sıvılar ile beslenmenin % ÖUAİ değerleri üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir (Şekil 1).

Tablo 4. Farklı sıvı tüketmenin ve farklı ön uyarıların % ÖUAI üzerine etkileri

Kaynak	df	MS	F	p
Grup içi				
Ön uyarı (zaman)	2	6003.702	44.454	.00 *
Zaman x grup	4	199.467	1.477	.224
Hata (zaman)	48	135.054		
Gruplar arası				
Grup	2	722.611	1.066	.360
Hata	24	677.812		

Tekrarlanan ölçümlerde karma desenli ANOVA, * $p < .05$

Şekil 5. Gruplar arasında farklı ön uyarılarda %ÖUAI değerlerinin karşılaştırılması



Hata çubukları standart sapmaları göstermektedir.

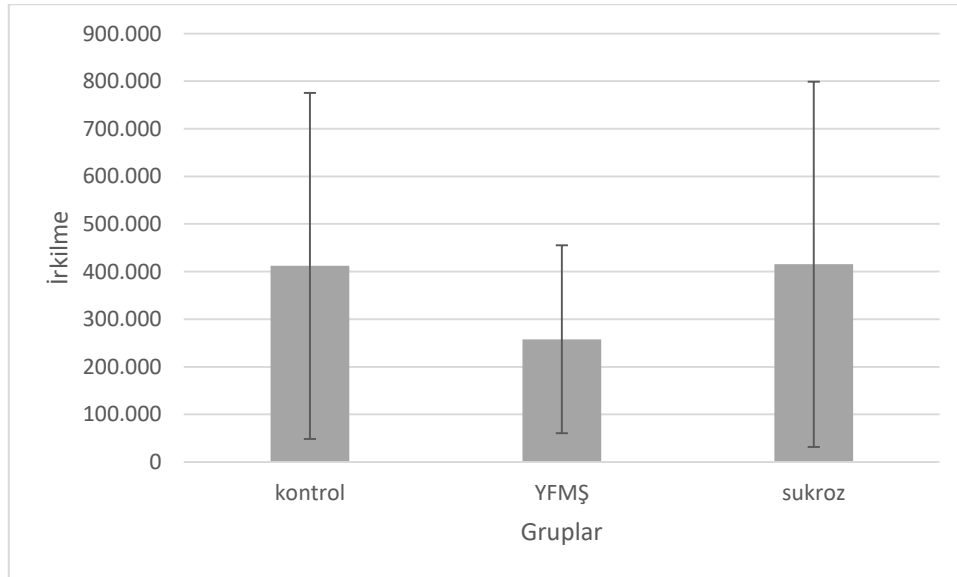
Gruplar arasında irkilme değerleri tek yönlü-ANOVA testi kullanılarak analiz edilmiştir. Buna göre kontrol grubu (M=412.01, SD=363.34), YFMş grubu (M=415.24, SD=383.49) ve sukroz grubu (M=257.77, SD=197.26) ve arasında irkilme değerleri bakımından anlamlı fark yoktur [F(2, 24)= .688, p=.51] (Tablo 5). Ancak anlamlı olmamakla birlikte irkilme değerleri YFMş grubunda kontrol grubuna göre azalmış görünmektedir (şekil 6).

Tablo 5. Gruplar arasında irkilme değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	n	Ortalama irkilme değeri	Standart Sapma	F	Sig
Kontrol	9	412.011	363.343	.688	.512
YFMş	9	415.244	383.491		
Sukroz	9	257.777	197.262		
Toplam	27	361.677	321.639		

Tek yönlü ANOVA, istatistiki anlamlılık p<.05

şekil 6. Gruplar arasında irkilme değerlerinin karşılaştırılması



Hata ubukları standart sapmaları göstermektedir.

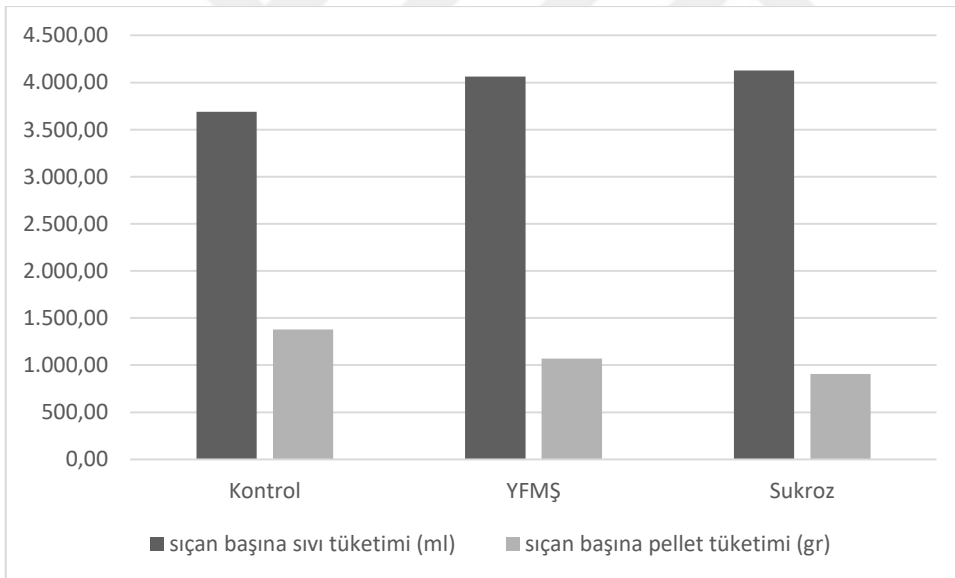
Deney gruplarının her birinde tttilen toplam ve sıçan başına sıvı ve pelet miktarlarının bilgisi Tablo 6' da verilmiştir. Yine gruplar arasında sıçan başına sıvı ve pelet tttiminin karşılaştırılması şekil 7'de görülebilir. Görüldüğü gibi kontrol

grubunda toplam sıvı tüketimi, YFMŞ ve sukroz gruplarına göre belirgin olarak daha az, tersine toplam pelet tüketimi daha fazladır. Yani YFMŞ ve sukrozlu sıvıları tüketen denekler kontrol grubuna göre daha az yem tüketirken daha fazla sıvı tüketmişlerdir.

Tablo 6. Gruplarda sıvı-pelet tüketimi

Gruplar	Toplam sıvı tüketimi (ml)	Toplam pelet tüketimi (gr)	Sıçan başına sıvı tüketimi (ml)	Sıçan başına pelet tüketimi (ml)
Kontrol	33.190	12.396	3.687,7	1.377,3
YFMŞ	36.570	9.618	4.063,3	1.068,6
Sukroz	37.160	8.170	4.128,8	907,7

Şekil 7. Gruplar arasında sıçan başına sıvı-pelet tüketiminin karşılaştırılması



Deney grupları deney başındaki ilk, deney sonundaki son ağırlıkları ve aldıkları ağırlık bakımından incelenmiş olup gruplardaki ortalama değerler standart sapmalarla birlikte verilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplarda ağırlık takibi

	Grup	n	Ortalama (gr)	Standart sapma (gr)
İlk ölçüm	kontrol	9	151.55	11.96
	YFMŞ	9	173.88	18.35
	sukroz	9	169.88	19.97
	Total	27	165.11	19.20
Son ölçüm	kontrol	9	301.00	14.63
	YFMŞ	9	328.66	30.61
	sukroz	9	312.00	39.17
	Total	27	313.88	31.00
Fark	kontrol	9	149.44	17.16
	YFMŞ	9	154.77	23.92
	sukroz	9	142.11	27.22
	Total	27	148.77	22.86

Tek yönlü ANOVA ile gruplar, ilk ve son ağırlık ortalamaları ve alınan ağırlık ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında sadece ilk ölçümler bakımından anlamlı fark saptanmıştır [$F(2, 24) = 4.355, p = .024$] (Tablo 8). Buna göre gruplar arasındaki farkın kontrol grubu ile YFMŞ grubu arasında olduğu ($p = .0.28$) (Tukey testi), YFMŞ grubundaki deneklerin ortalama ağırlıklarının kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüştür. Deney boyunca gruplardaki ortalama ağırlık artışı (fark) birbirinden anlamlı olarak farklı değildir [$F(2, 24) = .679, p = .517$].

Tablo 8. Gruplarda ağırlık takiplerinin karşılaştırılması

		Kareler toplamı	df	Karelerin ortalaması	F	Sig.
İlk ölçüm	Gruplar arası	2552.66	2	1276.33	4.355	.024*
	Grup içi	7034.00	24	293.08		
	Toplam	9586.66	26			
Son ölçüm	Gruplar arası	3492.66	2	1746.33	1.950	.164
	Grup içi	21494.00	24	895.58		
	Toplam	24986.66	26			
Fark	Gruplar arası	728.00	2	364.00	.679	.517
	Grup içi	12864.66	24	536.02		
	Toplam	13592.66	26			

*Tek yönlü ANOVA, *p<.05*

5.TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında uzun dönem ve sürekli YFMŞ tüketiminin, duyuşsal bilgilerin filtrelendiği sensorimotor kapılama fenomeni üzerine olan etkisi araştırlmıştır. Bu etkilerin incelenmesinin temel nedeni nöropsikiyatrik hastalıklarda sıklıkla sensorimotor kapılamanın bozulmasıdır.

Bulgular doğrultusunda bu çalışmada, ön uyarın şiddeti arttıkça sensorimotor kapılamayı gösteren değişken olan %ÖUAİ düzeyi artarken, gruplar arasında %ÖUAİ değerleri bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir. Artan ön uyarının %ÖUAİ düzeyini artırması beklenen bir sonuçtur. Diğer yandan istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sukroz tüketimi 74 dB ön uyaranda, %ÖUAİ düzeyini kontrol grubuna göre bir miktar artırıyor görülmektedir. Ancak bu iyileşmenin sadece 74 dB ön uyarın ile görülməsi nedeniyle anlam ifade etmediğini düşünebiliriz. Eğer tüm ön uyarınlar ile benzer bir değişim söz konusu olsaydı, deney süresinin artırılmasının etkiyi artırabileceği ve sukroz tüketiminin sensorimotor kapılamayı iyileştirici etki yapma olasılığı olduğu öne sürülebilirdi. Diğer yandan şekerin inflamasyon yapıcı etkisi düşünüldüğünde bu beklenmeyen bir sonuç olabilirdi. Zira kalori içeriğinin %60'ının yağdan karşılandığı yüksek yağ içerikli bir diyet ile beslenen farelerde, düşük yağ içerikli diyetle beslenen farelere göre ÖUAİ'nun azaldığı yani bozulduğu gösterilmiştir (Labouesse vd., 2013). Yüksek yağ içerikli beslenmenin şeker metabolizmasını olumsuz etkilediği bilinmektedir (Lichtenstein vd., 2000). O nedenle şeker tüketiminin de yağ tüketimindeki gibi ÖUAİ'ü bozacağı hipotezi daha akla yatkın olabilir. Yine de sukroz tüketiminin sensorimotor kapılama üzerine olan etkileri daha kapsamlı çalışmalarda ele alınmalıdır.

ÖUAİ testinde, nöropsikiyatrik bir bozukluğu olan deney hayvanının gerçek uyarıcıya olan refleks irkilmesinde beklenen bir azalma olmaması ya da irkilme şiddeti artmış olması beklenmektedir (Uzbay, 2009). Bu çalışmada, irkilme değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmesi de YFMŞ grubunda irkilme değerleri kontrol grubuna göre azalmıştır. Normal kabul edilen veya nöropsikiyatrik bozukluğu olmayan örnekleme incelenen bir çalışmada, ÖUAİ değerlerinin sağlıklı bireyler arasında da farklılık olabileceğini göstermiştir. Örnekleme fazlaştıkça bireysel farklılıklar da artmakta ve normal örnekleme içerisinde ÖUAİ değerlerine göre gruplara ayrılabilir. Kendi içinde "düşük inhibisyonlu veya "yüksek inhibisyonlu" şeklinde ayrılabilir. Bu iki ayrı grubun deneyde verilen maddeye

karşı davranışsal cevapları farklı olabilmektedir (Acheson vd., 2012; Kayır vd., 2011; Feifel, 1999; Peleg vd., 2012). Ancak bu tür bir etkinin gözlenmemesi için bu tez çalışmasında, farklı %ÖUAİ değerleri olan deneklerin, deneyin en başında gruplarda eşit şekilde dağıtılması hedeflenmiştir. Bu anlamda gruplar arasında fark yoktur. O nedenle YFMŞ grubunda görülen irkilme azlığının, denekler arasındaki sensorimotor kapılama farklarına bağlı olması mümkün görünmemektedir.

Diğer yandan ÖUAİ çalışmalarında, irkilme yanıtındaki artma ya da azalmanın ÖUAİ üzerine olan etkileri değiştirebildiği belirtilmiştir. Ancak ÖUAİ ile irkilme yanıtının ne şekilde korele olduğu konusunda bir anlaşma yoktur. Azalmış irkilme değeri; ÖUAİ'deki azalma, artma ya da değişmemeye eşlik edebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda antipsikotiklerin ÖUAİ yanıtını güçlendirirken irkilme yanıtını azalttığı gösterilmiştir (Zhang, 2006). ÖUAİ ile irkilme yanıtı arasındaki ilişkinin netliğe kavuşması için yapılan çalışmalara göre, ÖUAİ ile irkilmenin büyüklüğü üzerine olan etkiler birbirinden bağımsız olabilir. Bu nedenle ÖUAİ ve irkilme yanıtının oluşumuna katılan nörofizyolojik süreçlerin farklı olduğu öne sürülmüştür (Curzon vd., 2009). Bu bilgilerin ışığında bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında, YFMŞ tüketimi ile anlamlı düzeyde olmasa bile görülen irkilme azalmasını yorumlamak mümkün değildir. Daha uzun süreli ya da daha fazla denekle yapılacak yeni bir çalışma, YFMŞ tüketiminin irkilme üzerine olan etkisini daha iyi değerlendirmeyi sağlayabilir.

Çalışmanın diğer bir sonucu olarak; kontrol grubunda toplam sıvı tüketiminin, YFMŞ ve sukroz gruplarına göre belirgin olarak daha az, tersine toplam pelet tüketiminin ise daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu da literatürdeki diğer çalışmalardaki bulgularla bir paralellik sağlamıştır. Benzer bir araştırmada, içme sularına %10'luk ve %15'lik oranda sukroz ve fruktoz karıştırılarak solüsyon hazırlanan farelerin, 72 gün boyunca bu suları içmesi sağlanmış ve yem tüketiminin azaldığı gözlenmiştir (Jurgens vd., 2005). Deney süresinin 20 olduğu ve gebe sıçanların %15'lik oranda içme sularına YFMŞ ve sukroz karıştırılmış bir diğer çalışmada ise bulgular yine paralellik göstermekte yani YFMŞ ve sukrozlu sıvıları tüketen deneklerin kontrol grubuna göre daha az yem tüketirken daha fazla sıvı tükettiği gözlenmiştir (Ardebili, 2015). Literatürdeki benzer bulgular gibi bu tez çalışmasındaki bulgu da YFMŞ ve sukroz grubundaki sıçanlar, içme sularındaki karbonhidrattan enerji alımı sağlar ve buna karşılık olarak yem tüketimini azaltır şeklinde değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmada, ilk ve son ağırlık ortalamaları ve alınan ağırlık ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında sadece ilk ölçümler bakımından anlamlı fark saptanmıştır. YFMS grubundaki deneklerin ortalama ağırlıklarının kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak deney süresince, gruplarda ortalama ağırlık artışı birbirinden anlamlı fark göstermemektedir. Sıçanlara günün belli sürelerinde %8'lik YFMS ve %10'luk sukroz karışımlı solüsyon verilen kısa dönemli bir araştırmada, YFMS grubundaki sıçanlarda yüksek yağ birimi gözlenmiştir (Bocarsly vd., 2010). Ancak başka bir araştırmada ise 56 gün süre ile %10'luk oranla sukroz ve fruktoz ağırlıklı solüsyon tüketen sıçanların vücut ağırlıkları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Sheludiakova vd., 2012). Bu bilgiler doğrultusunda solüsyonların %'lik oranlarına göre ya da araştırmaların kısa ve uzun dönem uygulanmasına bağlı olarak değişkenlik gösterdiği düşünülebilir. Kilo takibinin yanı sıra vücudun bölgelerine göre yağlanmaları da ayrı bir değişken olarak incelenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada sıçanlarda, 10 hafta boyunca sukroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren sıvıları tüketenin sensorimotor kapılamayı gösteren %ÖUAİ değerini bozmadığı bulunmuştur. Ancak literatürdeki çalışmalarda bu sıvıları değişik oranlarda ve farklı zaman aralığında kullanımında nöron işlevleri üzerine olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir.

Çalışmada elde edilen sonuçların anlamlı olmamasının bazı nedenleri olabilir. Birinci olarak çalışmanın süresinin 10 hafta olması, sukroz ve/veya YFMŞ'nin nöronal etkilerinin görülmesi için yeterli olmayabilir. Ancak birçok çalışmada benzer ya da daha kısa sürelerin tercih edildiği görülmektedir (Hsu vd., 2015; Reichelt vd., 2016). Yine de ileri çalışmalarda bu sürenin uzatılması uygun olabilir. İkinci olarak deneklere bahsedilen şekerli sıvıların başlanma dönemi, nörogelişimsel etkilerin görülmesi için geç olabilir. Her ne kadar literatürdeki çalışmalarda sıklıkla benzer haftalar tercih edilmekteyse de (Murray ve Chen, 2019) bu sıvılar ile daha erken beslenmeye başlama farklı sonuçlar açığa çıkarabilir.

KAYNAKLAR

- Acheson, D. T., Stein, M. B., Paulus, M. P., Geyer, M. A., Risbrough V. B. (2012). The effect of pregabalin on sensorimotor gating in 'low' gating humans and mice. *Neuropharmacology*, 63(3), 480-485.
- Alten, B., Yesiltepe, M., Bayraktar, E., Taş, S. T, Gocmen, A. Y, Kursungoz, C., Martinez, A. ve Sara, Y. (2018). High-fructose corn syrup consumption in adolescent rats causes bipolar-like behavioural phenotype with hyperexcitability in hippocampal CA3-CA1 synapses. *Br J Pharmacol.* 175(24), 4450-4463.
- Ardebili, E. Y. (2015) Gebelik döneminde tüketilen yüksek fruktozlu mısır şurubunun sıçanlarda anne ve yavrulara etkilerinin araştırılması. (Yüksek lisans tezi) Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Anabilimdalı, Ankara.
- Ardıç, F. N, Topaloğlu, İ., Öncel, S., Ardıç, F. ve Oğuz, M. Z. (1997). Does the stapes reflex remain the same after Bell's palsy? *Am J Otol*, 18, 761-765.
- Avena, N. M. ve Hoebel, B. G. (2003). Amphetamine-sensitized rats show sugarinduced hyperactivity (cross-sensitization) and sugar hyperphagia. *Pharmacol. Biochem. Behav*, 74, 635-639.
- Avena, N. M., Rada, P., Moise, N. ve Hoebel, B. G. (2006). Sucrose sham feeding on a binge schedule releases accumbens dopamine repeatedly and eliminates the acetylcholine satiety response. *Neuroscience*, 139, 813–820.
- Baranowski, B. J., Bott, K. N. ve MacPherson, R. E. K. (2018). Evaluation of neuropathological effects of a high-fat high-sucrose diet in middle-aged male C57BL6/J mice. *Physiological Reports*, 6(11), 13729.
- Bingöl, G. (1976). *Karbonhidratlar*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara.
- Bocarsly, M. E., Powell, E. S., Avena, N. M.ve Hoebel, B. G. (2010). High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav*, 97(1), 101–106.
- Boitard, C., Cavaroc, A., Sauvart, J., Aubert, A., Castanon, N., Laye, S. ve Ferreira, G. (2014). Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 40, 9–17.
- Bosch, D. ve Schmid, S. (2006). Activation of muscarinic cholinergic receptors inhibits giant neurones in the caudal pontine reticular nucleus. *European Journal of Neuroscience*, 24(7), 1967-1975.
- Braff, D. L., Geyer, M. A. ve Swerdlow, N. R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies, *Psychopharmacology*, 156(2), 234–258.
- Bulut, İ. K. ve Mir, S. (2011). Fruktoz ve böbrek hastalıkları. *Cumhuriyet Tıp Derg.* 33, 499-507.

- Burgess, H. A. ve Granato, M. (2007). Sensorimotor gating in larval zebrafish. *The Journal of Neuroscience*, 27(18), 4984-4994.
- Cadenhead, K. S., Carasso, B. S., Swerdlow, N. R., Geyer, M. A. ve Braff, D. L. (1999). Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population, *Biological Psychiatry*, 45(3), 360-364.
- Cadenhead, K. S., Light, G. A., Geyer, M. A., McDowell, J. E. ve Braff, D. L. (2002). Neurobiological measures of schizotypal personality disorder: defining an inhibitory endophenotype?, *American Journal of Psychiatry*, 159(5), 869-871.
- Chandrashekar, J., Hoon, M. A., Ryba, N. J. ve Zuker, C. S. (2006). The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, 444, 288-294.
- Charles, E. F., Lambert C. G. ve Kerner, B. (2016). Bipolar disorder and diabetes mellitus: evidence for disease-modifying effects and treatment implications. *Int J Bipolar Disord*, 4, 13.
- Cozma, A. I. ve Sievenpiper, J. L. (2013). The Role of Fructose, Sucrose, and High-fructose Corn Syrup in Diabetes. *US Endocrinology*, 9, 128-38.
- Curzon, P., Zhang, M., Radek, R. J. ve Fox, G., B. (2009). Chapter 8: The Behavioral Assessment of Sensorimotor Processes in the Mouse: Acoustic Startle, Sensory Gating, Locomotor Activity, Rotarod, and Beam Walking. J. J Buccafusco içinde. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* (2. Baskı). Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis.
- Damak, S., Rong, M., Yasumatsu, K., Kokrashvili, Z., Varadarajan, V., Zou, S., Jiang, P., Ninomiya, Y. ve Margolskee, R. F. (2003). Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. *Science*, 301, 850-853.
- Davis, M. (1980). Neurochemical modulation of sensory-motor reactivity: Acoustic and tactile startle reflexes. *Neuroscience&Biobehavioral Reviews*, 4(2), 241-263.
- Davis, M., Gendelman, D. S, Tischler, M. D. ve Gendelman, P. M. (1982). A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *The Journal of Neuroscience*. 2(6) 791-805.
- Delbosc, S., Paizanis, E., Magous, R., Araiz, C., Dimo, T., Cristol, J. P., Cros, G. ve Azay, J. (2005). Involvement of oxidative stress and NADPH oxidase activation in the development of cardiovascular complications in a model of insulin resistance, the fructose-fed rat. *Atherosclerosis*, 179(1),43-49.
- Del Parigi, A., Chen, K., Salbe, A. D., Reiman, E. M., ve Tataranni, P. A. (2003). Are we addicted to food? *Obesity Research*, 11, 493-495.
- Di Chiara, G. ve Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 85, 5274 - 5278.

- Ergorul, C. ve Eichenbaum, H. (2004). The hippocampus and memory for “what,” “where,” and “when”. *Learn Mem*, 11, 397–405.
- Farr, S. A, Yamada, K. A, Butterfield, A., Abdul, M., Xu, L. ve Miller, N. E (2008) Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology*, 149, 2628–2636.
- Feifel, D. (1999) Individual differences in prepulse inhibition of startle as a measure of individual dopamine function. *Behav Neurosci*, 113(5), 1020-1029.
- Ferder, L., Ferder, M. D. ve Inserra, F. (2010). The Role of High-Fructose Corn Syrup in Metabolic Syndrome and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 12, 105–112.
- Frankland, P. W., Wang, Y., Rosner, B., Shimizu, T., Balleine, B. W., Dykens, E. M., Ornitz, E. M. ve Silva, A. J. (2004). Sensorimotor gating abnormalities in young males with Fragile X syndrome and Fmr1-knockout mice, *Molecular Psychiatry*, 9, 417–425.
- Gasparini, L., Netzer, W. J., Greengard, P. ve Xu, H. (2002) Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer’s disease? *Trends Pharmacol. Sci*, 23, 288–293.
- Geyer, M. A., Swerdlow, N. R., Mansbach, R. S. ve Braff, D. L. (1990) Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia, *Brain Research Bulletin*, 25(3), 485-498.
- Graham, F. K. (1975). The more or less startling effects of weak prestimulation, *Psychophysiology*, 12(3), 238-248.
- Hajnal, R. ve Norgren, R. (2001). Accumbens dopamine mechanisms in sucrose intake. *Brain Res.* 904, 76-84.
- Henry, D. J., Wise, R. A., Rompre, P. P. ve White, F. J. (1992). Acute depolarization block of A10 dopamine neurons: interactions of morphine with dopamine antagonists, *Brain Res.* 596, 231-237.
- Hsu, T. M., Konanur, V. R., Taing, N., Usui, R., Kayser, B. D., Goran, M. I. ve Kanoski, S. E. (2015). Effects of sucrose and high fructose corn syrup consumption on spatial memory function and hippocampal neuroinflammation in adolescent rats. *Hippocampus*, 25, 227–239.
- Jankowsky, J. L. ve Patterson, P. H. (1999). Cytokine and growth factor involvement in long-term potentiation. *Mol Cell Neurosci*, 14, 273–286.
- Jurgens, H., Haass, W. ve Castaneda, T. R. (2005). Consuming fructose- sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obesity Research & Clinical Practice*, 13, 146–56.
- Karaoğlu, M. M. (2014). Yüksek fruktozlu mısır şurubu. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 33.
- Kayır, H., Ulusoy, K. G. ve Göktalay, G. (2011). Low Baseline Prepulse Inhibition Predicts Reduced Social Interaction in Rats. *Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji*, 1(3), 17-21.
- Kenny, P. J. (2011). Reward mechanisms in obesity: New insights and future directions. *Neuron*, 69, 664–679.

- Koch, M. ve Schnitzler, H. U. (1997). The acoustic startle response in rats-circuits mediating evocation, inhibition and potentiation, *Behavioral Brain Research*, 89(1), 35–49.
- Kohl, S., Heekeren, K., Klosterkötter, J., ve Kuhn, J. (2013). Prepulse inhibition in psychiatric disorders—apart from schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 47(4), 445-452.
- Korkmaz A. (2008). Fruktöz; Kronik hastalıklar için gizli bir tehdit. *TAF Prev Med Bull*, 7(4), 343-346.
- Kumari, V., Das, M., Zachariah, E., Ettinger, U. ve Sharma, T. (2005). Reduced prepulse inhibition in unaffected siblings of schizophrenia patients, *Psychophysiology*, 42(5), 588-594.
- Kumari, V., Antonova, E., ve Geyer, M. A. (2008). Prepulse inhibition and “psychosis-proneness” in healthy individuals: an fMRI study. *European Psychiatry*, 23(4), 274-280.
- Labouesse, M. A., Stadlbauer, U., Langhans, W. ve Meyer, U. (2013). Chronic high fat diet consumption impairs sensorimotor gating in mice. *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), 2562-2574.
- Li, Z. G., Zhang, W. ve Sima, A. A. (2007). Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes*, 56, 1817–1824.
- Lichtenstein A. H. ve Schwab, U. S. (2000). Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis*, 150(2), 227-243.
- Ludewig, S., Ludewig, K., Geyer, M. A., Hell, D. ve Vollenweider, F. X. (2002). Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depression and Anxiety*, 15, 55–60.
- Mark, G. P., Blander, D. S. ve Hoebel, B. G. (1991). A conditioned stimulus decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens after development of a learned taste aversion. *Brain Res*, 551, 308-310.
- McAllister, A. K., Katz, L. C. ve Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu. Rev. Neurosci.* 22, 295-318.
- McAlonan, G. M., Daly, E., Kumari, V., Critchley, H. D., van Amelsvoort, T., Suckling, J., Simmons, A., Sigmundsson, T., Greenwood, K., Russell, A., Schmitz, N., Happe, F., Howlin, P. ve Murphy, D. G. (2002). Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger’s syndrome, *Brain*, 125, 1594–1606.
- Mielke, J. G., Taghibiglou, C., Liu, L., Zhang, Y., Jia, Z., Adeli, K. ve Wang, Y. T. (2005). A biochemical and functional characterization of diet- induced brain insulin resistance. *Journal of Neurochemistry*, 93(6), 1568–1578.
- Molteni, R., Barnard, R., Ying, Z., Roberts, C. ve Gómez-Pinilla, F. (2002). A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*, 112(4), 803–814.
- Murray, S. ve Chen, E. Y. (2019). Examining Adolescence as a Sensitive Period for High-Fat, High-Sugar Diet Exposure: A Systematic Review of the Animal Literature. *Frontiers in neuroscience*, 13. doi:10.3389/fnins.2019.01108.

- Naneix, F., Tantot, F., Glangetas, C., Kaufling, J., Janthakhin, Y., Boitard, C., De Smedt-Peyrusse, V., Pape, J. R., Vancassel, S., Trifillieff, P., Georges, F., Countureau, E. ve Ferreira, G. (2017). Fat diet on the mesolimbic dopaminergic system. *eNeuro*, 4, pii: ENEURO.0120-17.2017.
- Naranjo, C. A., Tremblay, L. K. ve Busto, U. E. (2001). The role of the brain reward system in depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol and Biological Psychiatry*, 25(4), 781-823.
- Nestler, E. J. ve Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science*. 278, 58 – 63.
- Niu, L., Han, D. W., Xu, R. L., Han, B., Zhou, X., H., Wu, H. W., Li S. H., Qu, C. X. ve Li, M. (2016). A high-sugar high-fat diet induced metabolic syndrome shows some symptoms of Alzheimer's Disease in rats. *J. Nutr. Health Aging*, 20, 509–513.
- Nitschke, J. B., Dixon, G. E., Sarinopoulos, I., Short, S. J., Cohen, J. D., Smith, E. E., Kosslyn, S. M., Rose, R. M. ve Davidson, R. J. (2006). Altering expectancy dampens neural response to aversive taste in primary taste cortex. *Nat. Neurosci.* 9, 435–442.
- Moller, A. R. (2006). *Hearing: Anatomy, Physiology and Disorders of the Auditory System, San Diego (s.s 6-10)*. California: Elseiver.
- O'Brien-Nabors, L. (2012). *Alternative Sweeteners*, (4. Baskı), Baco Raton: CRC Press/Taylor & Francis.
- Ogawa, H. (1994). Gustatory cortex of primates: anatomy and physiology. *Neurosci. Res.* 20, 1–13.
- Palmer, T. J. (1982). Nutritive Sweeteners from starch. Nutritive sweeteners (s.s 83-108), Londra: *Applied Science Publishers*.
- Parker, K., Salas, M. ve Nwosu, V. C. (2010). High fructose corn syrup: Production, uses and public health concerns, *Biotechnology and Molecular Biology Review* , 5, 71–78.
- Paylor, R. ve Crawley, J. N. (1997). Inbred strain differences in prepulse inhibition of the mouse startle response. *Psychopharmacology*, 132(2), 169–180.
- Perriol, M. P., Dujardin, K., Derambure, P., Marcq, A., Bourriez, J. L., Laureau, E., Pasquier, F., Defebvre, L. ve Deste'e, A. (2005). Disturbance of sensory filtering in dementia with Lewy bodies comparison with Parkinson's disease dementia and Alzheimer's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76, 106–108.
- Perry, W., Minassian, A., Feifel, D. ve Braff, D.L. (2001). Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biological Psychiatry*, 50, 418–424.
- Philion, Y. ve Lescouflair G. (1977). Stapedial reflexes in presbycusis and occupational deafness. *Audiology*, 16, 38-48.
- Pouretmad, H. R., Thompson, P. J. ve Fenwick, B. C. (1998). Impaired sensorimotor gating in patients with non-epileptic seizures. *Epilepsy Research*, 31, 1–12.
- Pubchem. (2005). D-Glucose. Erişim adresi <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5793>

- .Pubchem. (2005). D-Fructose. Erişim adresi <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2723872>
- Rada, P., Avena, N. M. ve Hoebel, B. G. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*, *134*, 737–744.
- Reichelt, A. C., Morris, M. J. ve Westbrook, R. F. (2016). Daily access to sucrose impairs aspects of spatial memory tasks reliant on pattern separation and neural proliferation in rats. *Learning & Memory*, *23*(7), 386–390.
- Rohleder, C., Wiedermann, D., Neumaier, B., Drzezga, A., Timmermann, L., Graf, R., Leweke, F. M., ve Endepols, H. (2016). The functional networks of prepulse inhibition: neuronal connectivity analysis based on FDG-PET in awake and unrestrained rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*, 148.
- Ross, A. P., Bartness T. J., Mielke J. G. ve Parent M. (2009). High fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *92*, 410–16.
- Sharma, S., Fernandes, M. F. ve Fulton, S. (2013). Adaptations in brain reward circuitry underlie palatable food cravings and anxiety induced by high-fat diet withdrawal. *International Journal of Obesity*, *37*, 1183–1191.
- Sheludiakova, A., Rooney, K. ve Boakes, R. A. (2012). Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *European journal of nutrition*. *51*(4), 445-454.
- Sjoholm, A. ve Nystrom, T. (2006). Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, *22*(1), 4–10.
- Spangler, R., Wittkowski, K. M., Goddard, N. L., Avena, N. M., Hoebel, B. G., ve Leibowitz, S. F. (2004). Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Molecular Brain Research*, *124*(2), 134–142.
- Stranahan, A. M., Norman, E. D., Lee, K., Cutler, R. G., Telljohann, R. S., Egan, J. M. ve Mattson, M. P. (2008). Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus*, *18*(11), 1085–1088.
- Swerdlow, N., Geyer, M. A. ve Braff, D. (2001). Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, *156*(2-3), 194-215.
- Swerdlow, N. R., Weber, M., Qu, Y., Light, G. A. ve Braff, D. L. (2008). Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology*, *199*(3), 331-388.
- Thoenen, H. (1995). Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* *270*, 593-598.
- Uzbay, T. (2004). Psikofarmakolojinin temelleri ve deneysel araştırma Teknikleri. Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi, s.124.
- Uzbay, T. (2009). Şizofreni tedavisinde yeni bir hedef agmatin ve beyin poliamin sistemi. *Klinik Psikiyatri* *12*, 188-196.

- Ünsal, S., Karatas, H., Kaya, M., Gumus, N. M., Temugan, E., Yuksel, M. ve Gunduz, M. (2016). Evaluation of Acoustic Reflex and Reflex Decay Tests in Geriatric Group. *Turk Otolarengoloji Arsivi/Turkish Archives of Otolaryngology*, 54(1), 10–15.
- Veldhuizen, M. G., Bender, G., Constable, R. T. ve Small, D. M. (2007) Trying to detect taste in a tasteless solution: modulation of early gustatory cortex by attention to taste. *Chem. Senses*, 32, 569–581.
- Ventura, E. E., Davis, J. N. ve Goran, M. I. (2011). Sugar content of popular sweetened beverages based on objective laboratory analysis: focus on fructose content. *Obesity* 19, 784–868.
- Watson, G. S. ve Craft S. (2003). The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer’s disease. Implications for treatment. *CNS Drugs* 17, 28–45.
- Yertutanol, F. D. K. (2017). Gabapentinin sıçanlarda uyku deprivasyonu ile oluşturulacak şizofreni benzeri tablo üzerine olan davranışsal etkileri. (Doktora tezi) Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Zhang, M., Ballard, M. E., Kohlhaas, K. L., Browman, K. E., Jongen-Relo, A. L., Unger, L. V., Fox, G. B., Gross, G., Decker, M. W., Drescher, K. U. ve Rueter, L. E. (2006). Effect of dopamine D3 antagonists on PPI in DBA/2J mice or PPI deficit induced by neonatal ventral hippocampal lesions in rats. *Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1382–1392.
- Zhang, T., Pan, B. S., Zhao, B., Zhang, L. M., Huang, Y. L. ve Sun, F. Y. (2009). Exacerbation of poststroke dementia by type 2 diabetes is associated with synergistic increases of beta-secretase activation and beta-amyloid generation in rat brains. *Neuroscience*, 161, 1045–1056.

EKLER

Ek 1. Etik kurul onayı

T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ÜÜ-HADYEK)

Sayı: 2020-05

Konu: ÜÜ-HADYEK

38. kurul toplantısı

05.03.2020

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatma Duygu Kaya Yertutanol

“Sıçanlarda Uzun Dönem Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu Tüketiminin Davranışsal ve Fizyolojik Etkileri” adlı projeniz üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

Prof. Dr. İsmail Tayfun UZBAY (Katılmadı)
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı /
Rektör Danışmanı / Tıp Fakültesi / Dahili Tıp
Bilimleri Bölümü Başkanı – Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı Başkanı / NPFUAM Müdürü

Prof. Dr. Muhsin KONUK
Rektör Yardımcısı / MDBF / Moleküler Biyoloji ve
Genetik (İngilizce) - Bölüm Başkanı
BİYOTEKMER Müdürü / PARGE Koordinatörü

Burcu ÇEVRELİ (Katılmadı)
Veteriner Hekim / Nöropsikofarmakoloji Uygulama
ve Araştırma Merkezi

Doç. Dr. Mesut KARAHAN (İzindi)
SHMYO – Müdür / FBE – Müdürü / Kuluçka
Merkezi ve TTO Direktörü / Biyomedikal Cihaz
Teknolojisi / SBF / Beslenme ve Diyetetik

Doç. Dr. Emel SERDAROĞLU KAŞIKCI
Biyokimya Uzmanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik

Dr. Öğr. Üyesi Fadime CANBOLAT
Uzman Farmakolog
SHMYO / Gıda Teknolojisi

Yelda İBADİ (İzindi)
Araştırma Görevlisi
İTBF / Psikoloji (İngilizce)

Mustafa ALPER
Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Akif GÜZTOKLUSU
Sivil Üye

Ek 2. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fulya Uysalol

Doğum Yeri ve Tarihi : 21.11.1992 / Kocaeli

Yabancı Dili : İngilizce

Telefon : -

E-Posta : fulyayildiz@live.com

Eğitim Durumu :

Lise : İzmit Gazi Lisesi

Lisans : Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi / Psikoloji

Yüksek Lisans : Üsküdar Üniversitesi / Nörobilim

Meslek : Psikolog