



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Yüksek Fruktoz Mısır Şurubu Tüketiminin Sıçanlarda Yaşa
Bağlı Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkileri**

Doktora Tezi

Burcu Çevreli

Mayıs 2023



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Yüksek Fruktoz Mısır Şurubu Tüketiminin Sıçanlarda Yaşa
Bağlı Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkileri**

Doktora Tezi

Burcu Çevreli

Danışman

Prof. Dr. Güler ÖZTÜRK

Mayıs 2023

TEZ JÜRİSİ ONAYI

Burcu Çevreli tarafından hazırlanan" Yüksek Fruktoz Mısır Şurubu Tüketiminin Sıçanlarda Yaşa Bağlı Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkileri" başlıklı bu Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Güler ÖZTÜRK

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler:

Prof. Dr. Sadrettin PENÇE

Tez Savunma Tarihi: 29/05/2023

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Ertuğrul KILIÇ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Atilla USLU

İstanbul Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Arzu TEMİZYÜREK

Altınbaş Üniversitesi

BEYANLAR

Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı

Danışmanlığımda yazılan bu tezin Lisansüstü Eğitim Enstitüsü yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun APA kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

Prof. Dr. Güler Öztürk

Etik İlkeler Sadakat Beyanı

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Burcu Çevreli

ÖZET

Yüksek Fruktoz Mısır Şurubu Tüketiminin Sıçanlarda Yaşa Bağlı Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkileri

Çevreli, Burcu

Doktora Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Güler Öztürk

Mayıs 2023

Enerji dengesi, sağlıklı bir şekilde vücut ağırlığını sürdürmek ve en uygun besin alımını sağlamak açısından önemlidir. Şeker alımı diyetlerin genel enerji yoğunluğuna katkıda bulunmaktadır. Ancak özellikle şekerli ve tatlandırıcı içeceklerden alınan serbest şekerler (free sugars), genel enerji alımını artırmakta ve beslenme bakımından yeterli düzeyde kalori içeren gıdaların tüketimini azaltarak sağlıksız bir diyet, kilo alımı ve çeşitli hastalık riskine yol açmaktadır.

Diyet, sistemik ortamın kompozisyonunu etkileyerek ve benzer şekilde kök hücre yaşlanmasını, yetişkin hipokampal nöroenezini ve bilişi değiştirebilir. Bu nedenle, yetişkin hipokampal nöroenezinin diyetle modülasyonu, daha önce tartışıldığı gibi beslenmenin bilişsel yaşlanmayı etkileyebileceği ileri sürülmektedir. Hem yaştan hem de diyetin kök hücre fonksiyonunu ve nöroenezini değiştirebileceği ve bu değişikliklerin dolaşımdaki faktörlerin seviyelerindeki değişikliklerle kolaylaştırıldığı göz önüne alındığında bu etkilerin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir. Uzun süreli yüksek kalorili tüketim, hipokampusta nöronal kaybı kolaylaştırabilir ve bu da bilişsel bozukluğu şiddetlendirebilir.

Çalışmamızın amacı meşrubatlarda (şekerle tatlandırılmış içecekler) kullanılan yüksek fruktoz mısır şurubunun (YFMS) farklı besleme şekillerine göre tüketim tercihlerinin belirlenmesi, bu etkinin yaşa bağlı ortaya çıkarılması, öğrenme üzerindeki etkileri ve yaşlanma ile ilgili hipokampus volümüne beslenmenin etkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmada öncelikli olarak genç ve yaşlı hayvanların öğrenme ve belleği davranış deneyleri ile ölçülmüştür. Öğrenme testlerinde başarılı genç ve yaşlıların YFMS ile tüketimlerine bakılıp, bu tüketimin öğrenme üzerine etkileri yine davranış deneyi ile belirlenmiş ve tüm grupların hipokampus volümleri

boyama yapıldıktan sonra tek tek hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: YFMŞ, Öğrenme ve Bellek, Sıçan, Genç, Yaşlı

ABSTRACT

Effects of High Fructose Corn Syrup Consumption on Age-Related Learning and Memory in Rats

Cevreli, Burcu

Ph. D.Thesis, Department of Physiology

Supervisor: Prof. Dr., Guler Ozturk

May 2023

Energy balance is important for maintaining a healthy body weight and ensuring optimal nutrient intake. Sugar intake contributes to the overall energy density of diets. However, free sugars, especially from sugary and sweetened beverages, increase overall energy intake and reduce the consumption of foods that contain nutritionally sufficient calories, leading to an unhealthy diet, weight gain and risk of various diseases.

Diet will affect the composition of the systemic environment and may similarly alter stem cell aging, adult hippocampal neurogenesis and cognition. Thus, modulation of adult hippocampal neurogenesis by diet has been suggested, as previously discussed, that nutrition may influence cognitive aging. Given that both age and diet can alter stem cell function and neurogenesis, and these changes are facilitated by changes in the levels of circulating factors, these effects need to be investigated in more detail. Long-term high-calorie consumption may facilitate neuronal loss in the hippocampus, which may exacerbate cognitive impairment.

The aim of our study was to determine the consumption preferences of high fructose corn syrup (HFCS) used in soft drinks (sugar-sweetened beverages) according to different feeding methods, to reveal this effect depending on age, the effects of these effects on learning and the effect of nutrition on the hippocampus volume related to aging. In the study, learning and memory of young and old animals will be measured primarily with behavioral experiments, and consumption of young and old learners and their consumption with HFCS will be examined.

Keywords: HFCS, Learning and Memory, Rat, Young, Aged

TEŞEKKÜR

Doktora sürecinde bana her koşulda sağladığı değerli destekleri, yönlendirmeleri ve rehberliği için çok saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Güler Öztürk'e, sağladığı laboratuvar olanakları ve destekleri için Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay' a, bana bu süreçte destek olan arkadaşlarım Duygu Sultan Çelik Oran, Arzu Fidan Temizyürek, Emel Serdaroğlu Kaşıkçı, Vildan Enisoğlu Atalay'a, değer verdiğim ve vakit ayıramadığım dostlarıma, teknik destekleri için Öznur Özge Özcan, Yasin Yüksel, Ali Yaşar'a, sabırları ve desteklerini esirgemeyen aileme, eşime, çocuklarım Can ve Cansu'ya teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	H
ata! Yer işareti tanımlanmamış.i	
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	Ha
ta! Yer işareti tanımlanmamış.	
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
TABLO LİSTESİ.....	xiii
RESİM LİSTESİ.....	xiv
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	xv
1. BÖLÜM I, GİRİŞ VE AMAC	1
2. BÖLÜM II, GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Fruktoz.....	2
2.1.1 Fruktoz Tüketiminin Tarihçesi.....	2
2.1.2 Fruktoz Tüketimi.....	3
2.1.2.1 Fruktoz Metabolizması.....	6
2.1.2.2 Fruktoliz.....	7
2.1.2.3 Diyetteki Fruktozun Bağırsaklardan Emilimi.....	8
2.1.2.4 Fruktoz, Enerji Homeostazı ve Obezite.....	9
2.1.3 Endojen Fruktoz Üretimi.....	12
2.1.3.1 Fruktozun Hücreden Uzaklaştırılması.....	13
2.1.3.2 Fruktoz Metabolizması ve Evrim.....	14
2.1.4 Fruktoz Metabolizmasının Yaşamsal Önemi.....	14
2.1.4.1 Yiyecek Arama ve Aşırı Yeme Davranışı.....	15
2.1.4.2 Diyet ile Fruktoz Alımının Hayvanlarda ve İnsanlarda Bilişsel Bozukluklarla İlişkisi.....	15
2.1.4.2.1 Hayvan Modelleri.....	15
2.1.4.2.2 İnsan Çalışmaları.....	16
2.2 Öğrenme ve Bellek.....	16
2.2.1 Belleğin Sınıflandırılması.....	18

2.2.1.1 Kısa Süreli Bellek.....	18
2.2.1.2 Orta Süreli Bellek.....	18
2.2.1.3 Uzun Süreli Bellek.....	19
2.2.1.3.1 İmplicit Bellek.....	19
2.2.1.3.2 Eksplicit Bellek.....	20
2.3 Yaşlanma Araştırmalarında Beslenme Müdahaleleri.....	22
3. BÖLÜM III, GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1 Deney Protokolü ve Gruplar.....	24
3.2 Deney Hayvanlarının Vücut Ağırlığı Takipleri ve Vücut Kitle İndeksi Ölçümü....	26
3.3 Serumda Biyokimyasal Parametre Ölçümü.....	26
3.4 Beyin ve Hipokampus Ölçümü.....	27
3.5 Davranış Deneyleri.....	27
3.5.1 Sekiz Kollu Radyal Labirent.....	27
3.5.2 Y Labirenti.....	29
3.5.3 Lokomotor Aktivite Kabini.....	30
3.6 İstatistiksel Analiz.....	31
4. BÖLÜM IV, BULGULAR.....	32
4.1 Deney hayvanlarının Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi.....	32
4.2 Şurup Tüketimi.....	34
4.3 Açlık Kan Glukoz Ölçümü.....	35
4.4 Vücut Kitle İndeksi.....	36
4.5 HbA1c Düzeyi.....	37
4.6 Ürik Asit Düzeyi.....	38
4.7 Kolesterol Düzeyi.....	39
4.8 Trigliserid Düzeyi.....	40
4.9 AST Düzeyi.....	41
4.10 ALT Düzeyi.....	42
4.11 Lokomotor Aktivite.....	43
4.12 Sekiz kollu Radyal Labirent.....	49
4.13 Y labirenti Ölçümü.....	59

4.14 Beyin ve Hipokampus Volümü.....	62
5. BÖLÜM V, TARTIŞMA.....	64
<u>6. BÖLÜM VI, SONUÇ VE ÖNERİLER.....</u>	<u>74</u>
7. BÖLÜM VII, <u>KAYNAKLAR.....</u>	<u>75</u>
<u>ETİK KURUL İZİN YAZISI.....</u>	<u>89</u>
ÖZGEÇMİŞ.....	90

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1.1Sükroz ve Fruktoz Tarihçesi	3
Şekil 2.1.2.İnce Bağırsak Epitel Hücresinde Monosakkaritlerin Emilim Mekanizması.....	6
Şekil 2.1.3Fruktoz Metabolizması.....	7
Şekil 2.1.4İnce Bağırsaklarda Fruktozun Taşınması.....	9
Şekil 2.1.5Fruktozun neden olduğu pürin bozunma yolu.....	12
Şekil 3Belleğin Sınıflandırılması.....	18
Şekil 3.1Uzun Süreli Güçlenme (LTP).....	21
Şekil 4.1Deney Düzeneği.....	25
Şekil 4.2Çalışma Şeması.....	26
Şekil 4.1.1Genç sıçan gruplarının ağırlık takibi.....	32
Şekil 4.1.2Yaşlı sıçan gruplarının ağırlık takibi.....	33
Şekil 4.2.1Genç sıçan gruplarının şurup tüketimi.....	34
Şekil 4.2.2Yaşlı sıçan gruplarının şurup tüketimi.....	34
Şekil 4.4.1Genç Grupların Vücut Kitle İndeksi.....	36
Şekil 4.4.2Yaşlı Grupların Vücut Kitle İndeksi.....	36
Şekil 4.5.1Genç grupların HbA1c% düzeyleri.....	37
Şekil 4.5.2Yaşlı grupların HbA1c% düzeyleri.....	37

Şekil 4.6.2Yaşlı grupların Ürik asit düzeyleri.....	38
Şekil 4.7.1Genç grupların Kolesterol düzeyleri.....	39
Şekil 4.7.2Yaşlı grupların Kolesterol düzeyleri.....	39
Şekil 4.8.1Genç grupların Trigliserid düzeyi.....	40
Şekil 4.8.2Yaşlı grupların Trigliserid düzeyi.....	40
Şekil 4.9.1Genç grupların AST düzeyleri.....	41
Şekil 4.9.2Yaşlı grupların AST düzeyleri.....	41
Şekil 4.10.1Genç grupların ALT düzeyleri.....	42
Şekil4.10.2 Yaşlı grupların ALT düzeyleri.....	42
Şekil4.11.1Genç gruplarda lokomotor aktivite ölçümü.....	43
Şekil4.11.2Yaşlı gruplarda lokomotor aktivite ölçümü.....	44
Şekil4.11.3 Genç Kontrol grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü.....	44
Şekil 4.11.4Yaşlı Kontrol grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü.....	45
Şekil 4.11.5Genç YFMŞ +10 g grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü.....	45
Şekil 4.11.6Yaşlı YFMŞ +10 g grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü.....	46
Şekil 4.11.7Genç YFMŞ +20 g grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü.....	46
Şekil 4.11.8Yaşlı YFMŞ +20 g grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü.....	47
Şekil4.11.9Genç ve Yaşlı Kontrol grubunun lokomotor aktivite ölçümü.....	47
Şekil 4.11.10GençYFMŞ+10 g ve Yaşlı YFMŞ+10 g grubunun lokomotor aktivite ölçümü.....	48
Şekil 4.11.11Genç YFMŞ+20 g ve Yaşlı YFMŞ+20 g grubunun lokomotor aktivite ölçümü.....	48

Şekil4.12.1Genç grupların sekiz kollu radyal labirenti bitirme süreleri.....	49
Şekil4.12.2Yaşlı grupların sekiz kollu radyal labirenti bitirme süreleri.....	50
Şekil4.12.3Genç grupların sekiz kollu radyal labirentte ölçülen işleyen bellek hataları.....	50
Şekil4.12.4Yaşlı grupların sekiz kollu radyal labirentte ölçülen işleyen bellek hataları.....	51
Şekil4.12.5Genç kontrol grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları.....	51
Şekil4.12.6Yaşlı kontrol grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları.....	52
Şekil4.12.7Genç YFMŞ+10g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları.....	52
Şekil4.12.8Yaşlı YFMŞ+10g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları.....	53
Şekil4.12.9Genç YFMŞ+20g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları.....	53
Şekil4.12.10Yaşlı YFMŞ+20g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları.....	54
Şekil4.12.11Genç ve yaşlı kontrol grubunun sekiz kollu radyal labirentte ölçülen işleyen bellek hataları.....	54
Şekil4.12.12Genç ve yaşlı YFMŞ+10g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ölçülen işleyen bellek hataları.....	55
Şekil4.12.13Genç ve yaşlı YFMŞ+20g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ölçülen işleyen bellek hataları.....	55
Şekil4.12.14Genç grupların sekiz kollu radyal labirentte ölçülen referans bellek hataları.....	56

Şekil4.12.15Yaşlı grupların sekiz kollu radyal labirentte ölçülen referans bellek hataları.....	56
Şekil4.12.16Genç ve yaşlı kontrol gruplarının sekiz kollu radyal labirentte ölçülen referans bellek hataları.....	57
Şekil4.12.17Genç ve yaşlı YFMS+10g gruplarının sekiz kollu radyal labirentte ölçülen referans bellek hataları.....	57
Şekil4.12.18Genç ve yaşlı YFMS+20g gruplarının sekiz kollu radyal labirentte ölçülen referans bellek hataları.....	58
Şekil4.13.1Genç grupların Y labirentinde ölçülen % değişim oranları.....	59
Şekil4.13.2Yaşlı grupların Y labirentinde ölçülen % değişim oranları.....	59
Şekil4.13.3Genç ve yaşlı kontrol gruplarının Y labirentinde ölçülen % değişim oranları.....	60
Şekil4.13.4Genç ve yaşlı YFMS+10g gruplarının Y labirentinde ölçülen % değişim oranları.....	60
Şekil4.13.5Genç ve yaşlı YFMS+20g gruplarının Y labirentinde ölçülen % değişim oranları.....	61
Şekil4.14.1Genç grupların total beyin volümü.....	62
Şekil4.14.2Yaşlı grupların total beyin volümü.....	62
Şekil4.14.3Genç grupların hipokampus volümü.....	63
Şekil4.14.4Yaşlı grupların hipokampus volümü.....	63

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Fruktoliz ve Glikoliz'in Karşılaştırılması.....	7
Tablo 2: Gruplar.....	24
Tablo 4.3.1 Genç Gruplar Açlık Kan Glukoz Ölçümü.....	35
Tablo 4.3.2 Yaşlı Gruplar Açlık Kan Glukoz Ölçümü.....	35

RESİM LİSTESİ

Sayfa No

Resim1: Sekiz Kollu Radyal Labirent.....	28
Resim2: Y Labirenti.....	30
Resim3:Lokomotoraktivitekabini.....	31

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar ve Simgeler Açıklama

HFCS	: Yüksek fruktoz mısır şurubu
NAFLD	: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
PFK 1	: Fosfofruktokinaz 1
VLDL	: Lipoprotein
ATP	: Adenozin Trifosfat
AMP	: Adenozin Monofosfat
GLUT	: Kolaylaştırıcı Glukoz Taşıyıcısının
GLP-1	: glukagon benzeri peptit-1
GIP	: glukoz bağımlı insülinotropik peptit
CNS	: Santral Sinir Sistemi
KHK-C	: fruktokinaz C
AMPD	: AMP deaminaz
KHK	: ketoheksokinaz
F-1-P	: fruktoz-1-fosfat
GAP	: gliseraldehit 3-fosfat
PGC-1 α	: gama koaktivatörü 1-alfa
TFAM	: mitokondriyal transkripsiyon faktörü A
DG	: dentat girus
SGZ	: subganüler bölge
Glu	: glutamat
GluR	: Glu reseptörleri
mGluR	: Metabotropik glutamat reseptörleri
KA	: Kâinat
NMDA	: N-metil-D-aspartat
AMPA	: α -amino 3-hidroksi 5- metilisoksazol 4-propiyonik asit
AMPAR	: a-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonik asit reseptörleri
MWM	: moris su tankı
RAM	: radyal kol labirenti
CR	: kalori kısıtlaması

IF	: uzun süreli gıda yoksunluğu
VKİ	: vücut kitle indeksi
G-6-P	: glukoz-6-fosfat
LTP	: uzun süreli güçlenme
CaMKII	: Ca/Kalmodulin bağımlı protein kinaz 2
PKC	: protein kinaz C
GI	: gastrointestinal
YFMŞ	: yüksek fruktozlu mısır şurubu
SSB	: şekerle tatlandırılmış içecekler
AR	: aldoz redüktaz
SDH	: sorbitol dehidrojenaz
SSS	: santral sinir sistemi
MSS	: merkezi sinir sistemi
F	: fruktoz
Ca	: kalsiyum
TG	: trigiliserit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glukoz beslenmenin temel kaynağını oluşturmaktadır. Bitkilerin dolaşımındaki yaygın olan sükroz, eşit oranda glukoz ve fruktozdan oluşmaktadır. Glukoz, hayvanların dolaşımındaki başlıca şekerdir ve fruktoz miktarı ile karşılaştırıldığında ihmal edilebilir düzeydedir. Fruktoz ise hızla metabolize edildiğinden dolaşımda düşük seviyelerdedir. Glukoz ve fruktozun metabolizmasındaki farklılıklar, normal fizyolojik şeker tüketildiğinde verilen tepkilerin yanı sıra aşırı alımın patofizyolojik sonuçları için temel öneme sahiptir (Herman ve Birnbaum, 2021).

Yetişkin istirahat halinde koşullar oluştururken toplam vücut glukozunun %20'sini kullanır. Beyin toplam vücut ağırlığının sadece %2'sini oluşturmaktadır. Beynin enerji taleplerinin daha da artması sonucu, talepleri karşılamak amacıyla, tüm beyin hücreleri tepkilerini sürekli değişikliklere uyarlamaktadır. Faaliyete bağlı olarak en önemli süreçlerden biri yüksek düzeyde enerji gerektiren uzun süreli hafıza oluşumudur. Farklı türler üzerinde yapılan çalışmalar, hafıza oluşumunun glikojenolize ve bunun glikolitik ürünü laktata bağlamaktadır. Yetişkin farelerde, hipokampal nöronların bilgiyi işlemesi ve kaydedilmesi için gereken enerji glikojenoliz yolu ile elde edilir. Ek olarak astrositik kaynaklı laktatın hipokampustaki nöronlara iletilmesi gibi yüksek enerji tüketen nöronal süreçleri desteklemek için de novo translasyonunda artışa neden olur. Uzamsal ve işleyen bellekte, kötüye ilaç kullanılması, duyuşsal uyarım, koşullanma gibi diğer davranışsal tepkilerde benzer mekanizmaların ilişkili olduğu bulunmuştur (Cruz ve ark., 2022).

Beynin enerji ihtiyacı ve glukoz kullanımı gençlerde yetişkinlere göre oldukça fazladır. Toplamda vücutta kullanılan oran %60'a ulaşarak, enerji tüketimini gerektiği hücre proliferasyonu, farklılaşması ve aksonal büyüme gibi yapısal değişikliklerde kullanılmaktadır. Yetişkinlerin hipokampusunda gençlere göre daha fazla glia-GLUT1 oranı ve daha düşük bir fosfo glikojen sentaz/toplam oranı vardır. Buna göre yetişkin astrositlerinde daha fazla glukoz taşındığı düşünülmektedir. Bu glukoz taşınımı, glikojen depolanmasını arttırabilir. Bu sonuç yetişkinlerin beyinde glikojen depolamasının gösterildiği çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. Juvenil (doğum sonrası 24.gün) hipokampusunda daha yüksek bazal ekstrasellüler glukoz seviyeleri ile bazal mRNA seviyeleri saptanmıştır. Yapılan çalışmada glukoz metabolizmasının düzenlenmesinin beyin olgunlaştıkça ve farklı metabolik süreçlerde yer alan diferansiyel mekanizmaların yetişkin hipokampusuna kıyasla başlangıçta ve öğrenme

ile büyük oranda değiştiği gösterilmiş olup, glukoz metabolizmasında görev alan enzimlerin mRNA düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği bildirilmiştir (Cruz ve ark.,2022). Çalışmamızda HFCS alımının yaş ve beslenme ile öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri ile beyin volümü üzerindeki değişiklikleri değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

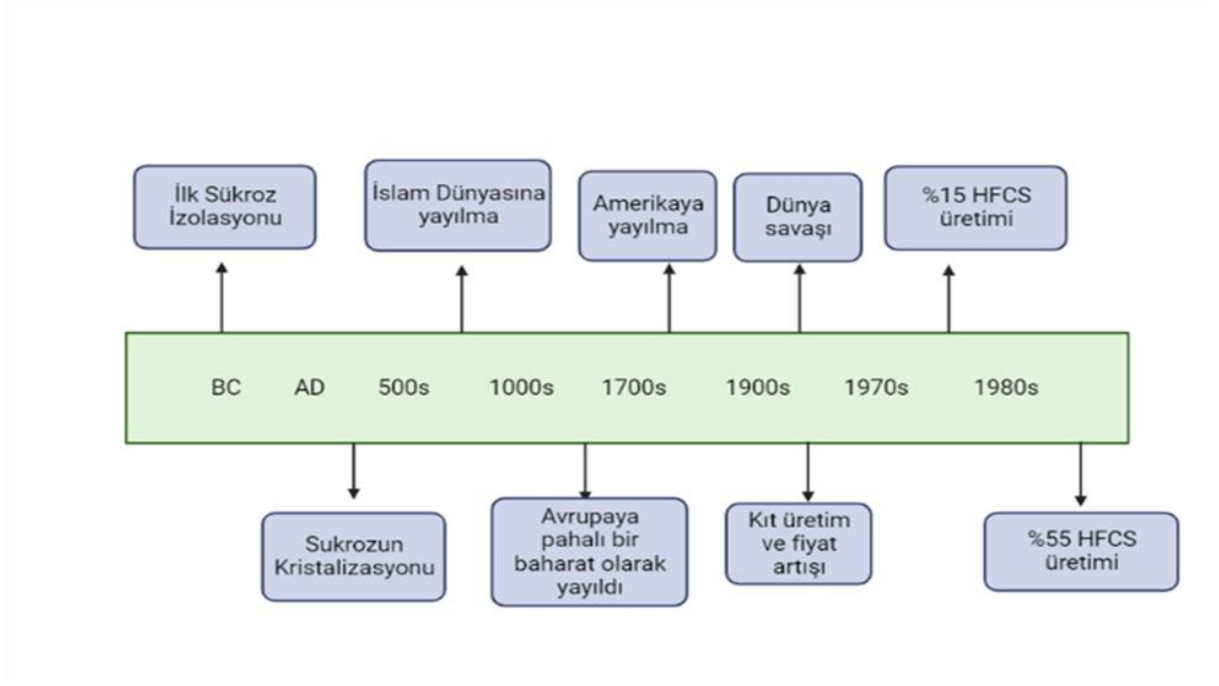
2.1 Fruktoz

2.1.1 Fruktoz Tüketiminin Tarihçesi

Tüm canlılarda glukoz, hayvanlar aleminde önemli bir karbonhidrat iken, glukoz ve fruktozun disakkarit formu olan sükroz, bitkiler aleminde ana karbonhidrattır. Bazı bitkilerde bol miktarda fruktoz monomeri de bulunur. Hayvanlar besin olarak bitkileri kullandıklarında, alınan sükroz ince bağırsaktaki sükraz enzimi ile hızlı bir şekilde glukoz ve fruktoza hidrolize olur.

Homo Sapiens, kış aylarında enerji depolamak için, sonbaharda çeşitli bitki ve meyveler ile fruktozdan zengin beslenerek, enerji dengelerini koruyarak hayatta kalmışlardır. Bununla birlikte, hazır şeker içeren işlenmiş gıdalara sahip modern toplumda, fruktoz başlıca diyet karbonhidratı haline gelerek ve çeşitli sistemik hastalıklara neden olmaktadır (Jung ve ark., 2023).

Tarihsel olarak, sükrozun ilk kez Hindistan'da M 800 civarında şeker kamışı ve şeker pancarından meyve suyu şeklinde izole edildiğine inanılmaktadır. Milattan sonra (MS) ilk yüzyıllarda yaşayan Kızılderililer meyve suyundan granül sükroz kristalleri üretmişlerdir. Bu sayede İşlam dünyasına sükroz kristali ticareti başlamıştır. Sükroz hem tıbbi amaçlı hem de tatlı tuz adı verilen pahalı bir baharat için de kullanılmaktaydı. On yedinci yüzyılda, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde şeker kamışının yetiştirilmesi yaygın hale gelmiş ve aşırı işlenmesi ile sükrozun fiyatını düşürmüştür. Geçmişten günümüze sükroz, çeşitli içecek ve yiyeceklerde oldukça yaygın olarak kullanılarak, bu ürünlerin yarı temel bir bileşeni haline gelmiştir (Jung ve ark., 2023).



Şekil 2.1.1

Sükroz ve Fruktoz Tarihçesi

Yirminci yüzyılın ortalarında, şeker endüstrisinin yıkımı ve iki dünya savaşı sırasındaki siyasi istikrarsızlık nedeniyle sükroz kıt hale geldi ve fiyatlar yükseldi. Bu durum ürünleri tatlandırmak amacıyla alternatiflerin değerlendirmesine yol açmış ve mısır nişastasının tatlandırıcı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bol ve güvenilir bir tarımsal hammadde olan mısır nişastası, mısır şurubu yapımında kullanılmıştır. Mısır şurubu içeriğindeki glukoz, sükroza göre daha az tatlıdır. 1970'li yıllarda %15 fruktoz içeren yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS), glukoz izomerazın, glukozun fruktoza dönüştürülmesi ile oluşturulmuştur. Sonrasında, 1980'li yıllarda HFCS' deki fruktoz içeriğini artırılarak, sükroz ile benzerlik gösteren, %55 fruktoz içeren HFCS üretilerek içeceklerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. HFCS hem ucuz hem de daha tatlı olduğundan sükroz yerine çikolata, jöle, dondurma ve şekerli içecekler ile işlenmiş gıdalarda kullanılmaktadır (Jung ve ark., 2023).

2.1.2 Fruktoz Tüketimi

Son on yılda hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yerleşik yaşam tarzlarının ortaya çıkmasıyla bağlantılı olarak, diyet kalıpları dikkat çekici bir şekilde değişti. Bunun sonucu olarak visceral yağ birikimi, kardiyovasküler hastalık ve gut gelişimi ile ilişkili

obezite, hiperlipidemi, insülin direnci, hipertansiyon, hiperürisemi, karaciğer hasarı, tip 2 diyabet ve metabolizmayı olumsuz etkileyen birçok hastalıkla etkileşim halindedir (Bickel ve Schöning, 2009; Blüher, 2019). Fruktoz, bir fruktoz ve bir glukoz molekülünden oluşan bir disakkarit olan sofr şekerinde (sükroz) bulunur, ancak serbest formunda, giderek şekerin yerini alan ve 1970'lerin başlarından beri diyetle girerek daha yaygın hale gelen yüksek fruktozlu mısı şurubu (HFCS) olarak görünmektedir (Sun ve ark., 2011a).

Sükroz ya da yüksek fruktozlu mısı şurubu (HFCS, yaklaşık %45-55 fruktoz) şeklindeki şekerler, özellikle çocuklar, ergenler ve genç yetişkinlerde modern diyetin büyük bir bölümünü oluşturan yiyecek ve içecekler eklenen başlıca tüm kalorili tatlandırıcıların %40'ını HFCS oluşturmaktadır (Powell ve ark., 2016). HFCS üretiminin düşük maliyetli olması ve işlenmiş gıdaları daha lezzetli hale getirmesinden dolayı toplumda günlük fruktoz alımında artışa neden olarak günlük kalori alımının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (Sun ve ark., 2011b). Buna göre, HFCS' ye ek olarak fruktoz, sofr şeker, bal, melas ve çeşitli nektarlar dahil olmak üzere ilave şekerler veya tatlandırıcılar vasıtasıyla diyet içeriği içinde gizli olarak yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, ilave şekerlerin diyetimizin sadece %10 'u ile sınırlandırılmasını önermektedir ve yine de genç insanlarda fruktoz alımı toplam kalori alımının %15'ini geçebileceği bildirilmiştir ("Guideline: Sugars Intake for Adults and Children,," 2015).

Günlük tüketilen şekerin içeriğinde bulunan fruktoz, glukoz benzer bir yapıya sahip olmasına rağmen metabolize edilmesi glukoz göre farklılık göstermektedir (Softic ve ark., 2017). Aşırı fruktoz alımının çoklu metabolik hastalıklar üzerinde zararlı etkileri olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. "Normal" fruktoz tüketimi aralığında olanlar için bile, fruktoz, dolaşımdaki lipidler ve insanlarda insülin duyarlılığı gibi fizyolojik basamakları hızla bozabilir (Stanhope ve ark., 2015). Aşırı fruktoz alımı, metabolik sendromun bir yansımasıdır. Bireylerin %25'ini etkileyerek, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının gelişiminin altında da yatabileceği ön görülmektedir (Younossi ve ark., 2016) ve bu hastalık, çocuklarda karaciğer hasarında ilk sırada yer almaktadır (Sahota ve ark., 2020). Metabolik sendrom, hayvan modellerinde fruktoz kullanılarak ve çoğu model %55-60 yüksek fruktoz diyeti ile (Dai ve McNeill, 1995a) veya %10–15 fruktoz çözeltisi ile oluşturulmaktadır (Dai ve McNeill, 1995b). Fruktuzu sıvı ya da katı formlarda tüketen hayvanlarda glukoz homeostazı bozulur. İnsülin direnci gelişir. Yükselen trigliseritler, sistolik kan basıncında ve yağlanmada artışa neden olmaktadır (Dai ve McNeill, 1995b).

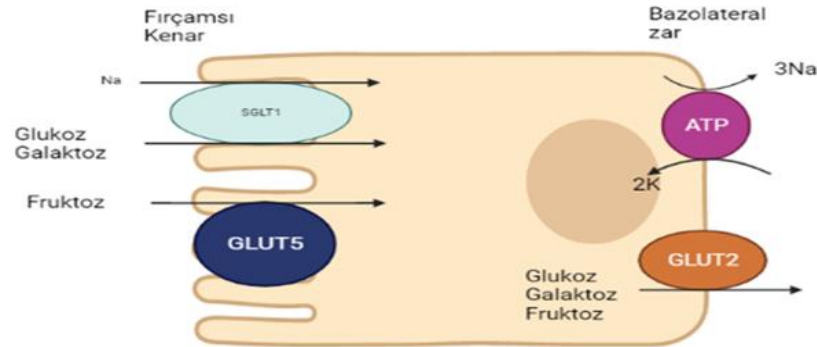
Hayvan çalışmlarında, diyet ile alınan fruktozunun beslenmeyi uyararak hiperfajiye neden olduğu rapor edilmiştir (Cha ve ark., 2008). Bu nedenle diyetlerinde (Oh ve ark., 2018) veya içme sularında fruktoza (Sangüesa ve ark., 2018b) erişim sağlanan hayvanlar toplamda daha fazla kalori tüketmektedir. Aralıklı fruktoz erişimi, hayvanların kısa sürede aşırı kalori tüketmesi sonucu aşırı yeme davranışına neden olabildiği bildirilmiştir (Rorabaugh ve ark., 2015). Ayrıca, insanlarda yapılan çalışmada, bir fruktozlu içeceği tüketilmesinden sonra daha büyük bir iştah (Jastreboff ve ark., 2016) ve daha yüksek açlık hissine neden olduğunu bildirilmiştir (Jastreboff ve ark., 2016). Hayvan çalışmaları tipik olarak, insanların normalde tükettiğinden daha yüksek konsantrasyonlarda fruktozlu içecek ya da fruktozdan zengin diyet ile gönüllü olarak beslenmektedir. Bu şartlarda, hayvanlar hiperfaji sergilerler ve standart yemek ya da su alımından daha fazla kalori tüketirler. Hayvanlara standart yem ile fruktoz solüsyonu arasında seçim yapma şansının verildiği deneylerde, hayvanlar fruktoz tüketimini telafi etmek için genellikle yem alımını azalttığı görülmüştür. Sonuç olarak toplam kalori alımının, hayvanların fruktoza erişimi olmadığı zamana göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Sangüesa ve ark., 2018a). Alandaki birçok makale fruktozun gıda alımını artırdığını öne sürse de aksini öne süren başka çalışmlar da vardır (Khan ve Sievenpiper, 2016; Noble ve ark., 2017, 2020). Bununla birlikte, deneylerde kalori alımında hiçbir farklılık olmamasına rağmen, fruktoza serbest erişim verilen hayvanlarda yağlanma artışı ve metabolik sendromun gelişmesi dikkate değerdir (Jürgens ve ark., 2005). Periferik metabolik süreçlere ek olarak, fruktozun hiperfajik etkileri, beslenme davranışının kontrolünde beyni bir efektör hedef olarak göstermektedir. Ayrıca, beynin fruktozun neden olduğu hipertansiyon üzerinde etkili olması dikkat çekicidir ve bu büyük ölçüde fruktozun beyin sapında bulunan barorefleks üzerindeki etkileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (He ve ark., 2016) .

Fruktozun, beyine ulaşarak sinirsel devreleri besleyebildiği düşünülmekteydi. Geçmişte fruktozun kana nüfuz edemeyeceğine inanılmaktaydı. Beyin bariyeri geçirgenliği sistemik uygulamanın 15. saniyesinde fruktoz alımının incelenmesine dayanmaktaydı (Oldendorf, 1971). Sistemik uygulamayı takiben beyne penetrasyonu saniyeler içinde artan glukozun aksine, fruktozun beyne ulaşması birkaç dakika sürer ve glukoz seviyeleri taban çizgisine geri dönmeye başlasa bile fruktoz seviyeleri uzun bir süre boyunca yükselmeye devam eder (Holowach ve ark., 1972). Ayrıca, sistemik fruktoz uygulaması ile beyinde akümülyasyona yol açar (Holowach ve ark., 1972) ve fruktoz tüketimi sonucunda, beyine fruktoz girişini kolaylaştırmak için kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırabilir (Mamo ve

ark., 2019). Beyindeki fruktoz seviyeleri ayrıca hamilelik (Hwang ve ark., 2015), iskemi (Park ve ark., 2017) ve hipoglisemi (Holowach ve ark., 1972) sırasında da artabilir, bunun da yüksek enerji gereken koşullarda veya glukoz bulunmadığında ikame bir enerji kaynağı olarak fruktozun kullanıldığı sonucuna ulaşılmaktadır.

2.1.2.1 Fruktoz Metabolizması

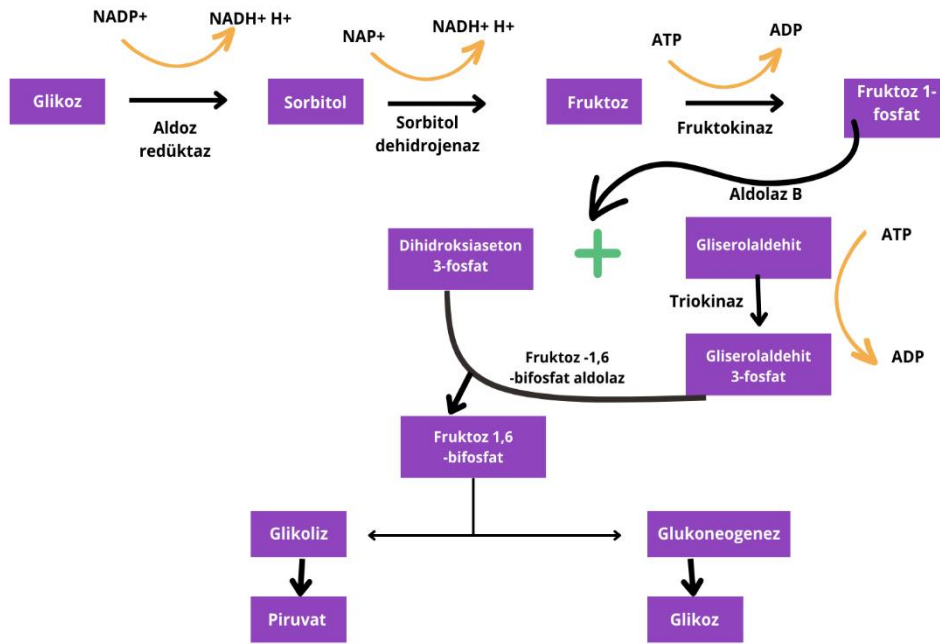
Sindirim sisteminde, sükroz (sofra şekeri) mide içeriğinde bulunan asit ile, ince bağırsakta ise sukraz-izomaltaz enzimi ile fruktoz ve glukozu yıkımlanır. Yıkımlandıktan sonra fruktozun metabolize edilmesi sınırlı doku ve organda gerçekleşmektedir. Bunlar da karaciğer, bağırsak, böbrek, yağ ve kas dokularıdır. Fruktozun taşınması ve metabolizması için insülin gerekmemektedir. Glukoz ve fruktozun benzer metabolik etkileri vardır bunun sebebi diyet fruktozunun çoğunun glukozu dönüşmesinden kaynaklanmaktadır (Sagar J. Dholariya; Josephine A.Orrick., 2022).



Şekil 2.1.2

İnce Bağırsak Epitel Hücresinde Monosakkaritlerin Emilim Mekanizması

Fruktoz bağırsak epitel hücresi içine GLUT5 proteini aracılığı ile girer, bazolateral zarındaki GLUT2 proteini aracılığı ile de hücre dışına çıkar. Fruktozun hücre içine giriş ve çıkışı kolaylaştırılmış difüzyon ile olur. Bu sebeple fruktozun emilimi glukoz ve galaktoza göre daha yavaştır (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2020).



Şekil 2.1.3

Fruktoz Metabolizması (Sagar J. Dholariya; Josephine A.Orrick., 2022)

2.1.2.2 Fruktoliz

Diyet fruktozunun enerji elde etmek için metabolize olması fruktoliz olarak bilinir. Fruktolizde glikoz ile ortak enzimler ve ara ürünler bulunmaktadır. Tablo 1’de glikoliz ve fruktolizle ilgili bilgiler karşılaştırılarak detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 1

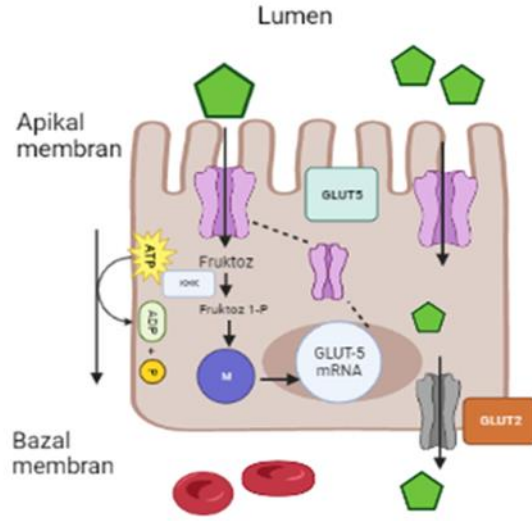
Fruktoliz ve Glikoliz’in Karşılaştırılması (Sagar J. Dholariya; Josephine A.Orrick., 2022)

Fruktoliz	Glikoliz
Çoğunlukla karaciğer metabolize edilir.	Vücuttaki her dokuda metabolize edilir.
Hepatositlerdeki fruktokinaz aracılığıyla fruktoz fosforillenmektedir.	Heksokinaz / glukokinaz, glukozu fosforillemektedir.
Hepatik fruktoliz, fosfofruktokinaz 1 (PFK 1) tarafından katalize edilen hız sınırlayıcı	Glikoliz PFK 1 basamağında gerçekleşir.

adımı atlayarak glikolize göre daha hızlı gerçekleşir bu da yüksek de novo lipogenez ve ürik asit üretiminde artışa neden olur.	
Piruvat, asetil CoA, ATP ve sitrat, geri bildirim inhibitörleri olarak işlev görmez. Böylece tüm fruktoz molekülleri sadece glikoliz yoluyla metabolize olur. Piruvat fazlalığı, yağların farklı yollarla metabolize edilmesine neden olur. Ayrıca fruktoz, karaciğerdeki chrebp'yi aktive etmesine sebep olur. Ayrıca fruktoz 1-fosfat yapımında inorganik fosfat kullandığından hücresel ATP'nin (adenozin trifosfat) azalmasına neden olur. Bu da adenosin monofosfat (AMP)'yi arttırarak hiperürisemi ve laktik asidoza neden olur.	Glukoz glikolize girer ve geri besleme inhibisyonu ile PFK 1'i inhibe eden ve fazla glukozu glikojen sentezi gibi alternatif yollara yönlendiren piruvat, asetil CoA, sitrat ve ATP üretir.

2.1.2.3 Diyetteki Fruktozun Bağırsaklardan Emilimi

Diyetteki fruktoz ağırlıklı olarak bağırsak lümeninden emilir ve kolaylaştırıcı glukoz taşıyıcısının (GLUT) aracılık ettiği apikal membran boyunca taşınır (Merino ve ark., 2019). Hem GLUT5 hem de GLUT2, fruktoz taşınmasını kolaylaştırabilir, ancak GLUT5, fruktoza daha yüksek afinite gösterir. Fruktoz emilimi, esas olarak GLUT5 yoluyla duodenum ve jejunumun alt kısmının fırça sınırında meydana gelir ve GLUT2 aracılığıyla dolaşıma taşınır (Jones ve ark., 2023). Sonuç olarak, GLUT5 eksikliği, bağırsakta fruktoz emilim bozukluğunun yanı sıra bağırsak işlev bozukluğuna da yol açar.



Şekil 2.1.4

İnce Bağırsaklarda Fruktozun Taşınması

Fruktoz (F), GLUT5 tarafından fırça kenar zarından taşınır ve enterositin sitozolüne girer. Burada ketoheksokinaz (KHK) tarafından hızla fosforile edilerek hücre içi ATP seviyelerinin hızlı bir şekilde tükenmesine yol açar. Fosforile edilmiş fruktoz kısmen veya tamamen metabolize edilerek Slc2a5 geninin ifade ettiği metabolitler (M) elde edilir. Kalan fruktoz, bazolateral membran boyunca GLUT2 tarafından konsantrasyon gradyanı boyunca portal dolaşıma salınır. Bu kavramsal modelde, ince bağırsak fruktozu pasif olarak portal dolaşıma taşır ve karaciğer fruktoz metabolizması için önemli bir organdır (Ferraris ve ark., 2018).

2.1.2.4 Fruktoz, Enerji Homeostazı ve Obezite

Vücut ağırlığı ve adipozite, önemli mekanizmalar ile düzenlenir. Kalori kısıtlanması veya aşırı kalori tüketimi vücuttaki yağ oranını değiştirir. Bu değişen yağ oranları dengeli beslenme ile düzenlenebilir. Besin alımı, kalori kullanımı ve adipozite gibi enerji dengesini yöneten arka beyin ve hipotalamustaki hormonal ve nöronal uyarılar ile Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'ne bildirilir (Havel, 2005). Alınan gıdaların mide ve üst bağırsağa iletilmesi sonucu,

içinde glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1)'in de yer aldığı, aynı zamanda bağırsak tarafından da üretilen birçok hormon kısa vadeli tokluk sinyallerinin ortaya çıkmasına neden olur.

Bununla birlikte, bu kısa vadeli sinyaller, uzun vadede vücut yağlanmasını kendi başlarına düzenleyemezler. Enerji homeostazında uzun vadeli yer alan endokrin düzenleyicileri sadece adipoz depolarıyla ilişkili olarak değil, gıdanın tüketim süresi ve içeriği ile de ilişkilidir. Endokrin düzenleyiciler arasında insülin, leptin ve ghrelin bulunmaktadır. İnsülin, glukoz içeren karbonhidratların ve sindirilen proteinden salınan belirli amino asitlerin alınması sonucu ve ayrıca pankreasa vagal nöral girdinin sefalik faz aktivasyonuna ve gastrointestinal inkretin hormonları glukoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP) ve GLP-1'e yanıt olarak salgılanır (Havel, 2005). Bu hormonların düzeylerindeki değişimler iştahın, adipoz dokunun ve metabolizma hızının dengede tutulmasına yardımcı olur. Uzun vadeli hormonal sinyallerin üretimindeki ayarlamalar, öğün boyutunu ve süresini azaltmak için kısa vadeli sinyallerin etkinliğinin belirleyicileri olarak işlev görmektedir. Glukozdan ayrı olarak fruktoz in vitro ya da in vivo olarak pankreatik hücrelerden insülin salgılanmasında zayıf etkiye sahiptir (Havel, 2005). Bunun nedeni hücrelerde düşük seviyede GLUT5 ekspresyonu olmasıdır. Ancak insülin üzerindeki zayıf etkisi inkretin hormonlar GIP ve GLP-1'in salınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Glukozun ise (MSS)'nde insülininden bağımsız olarak, fruktoz tarafından paylaşılmayan gıda alımını düzenlemede doğrudan bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Santral Sinir Sistemi (SSS) tarafından kullanılmak üzere beyin kılcal damarlarından glukoz taşınmasına GLUT3 aracılık eder ve insülin gerektirmemektedir (Havel, 2005).

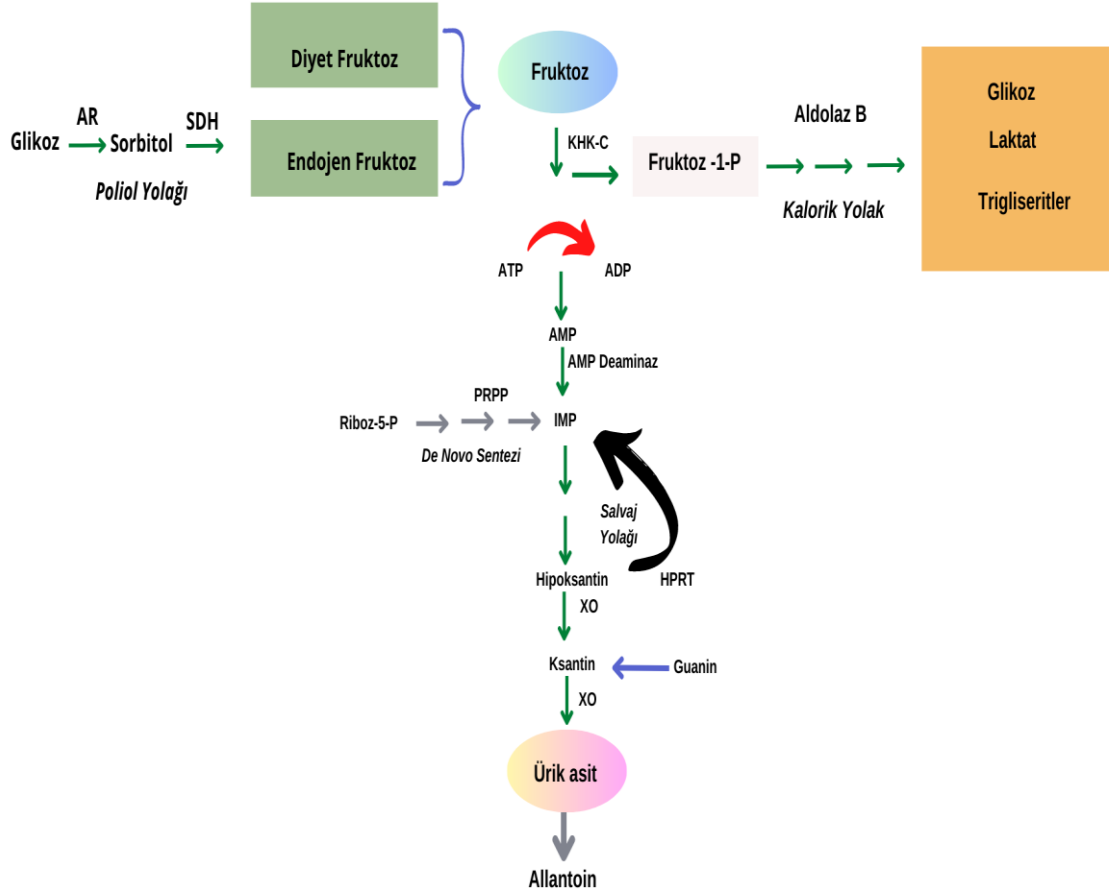
Leptin adipositler tarafından üretilmektedir. Dolaşımdaki leptin konsantrasyonları vücut yağıyla yüksek oranda ilişkili olsa da leptin seviyeleri kısa süreli açlık veya kalori kısıtlaması sırasında vücut yağ kütlesindeki küçük değişikliklerde beklenenden çok daha fazla düşer. Hem insülin hem de leptin, büyük olasılıkla sempatik sinir sistemini aktive ederek, gıda alımını engellemek ve enerji harcamasını artırmak için SSS' ne etki eder. İnsülinin, glukoz metabolizmasının artışı sonucunda leptin salınımı dolaylı olarak arttırdığı bilinirken fruktozun ise insülin sekresyonunu uyarmadığından leptin üretimini arttırmadığı bildirilmiştir (Havel, 2005).

Ghrelin, ilk olarak büyüme hormonu sekresyonunu uyarma etkilerine dayanarak tanımlanan, esas olarak mide ve üst ince bağırsak tarafından üretilen bir peptit hormonudur.

Ghrelin ilave olarak besin alımının düzenlenmesinde görev almaktadır. Glukozla tatlandırılmış bir içecek ile yapılan çalışmada üç öğünün her birinden sonra plazma ghrelin düzeylerinde yaklaşık %35'lik bir düşüş olduğunu görülmüştür. Ancak, aynı öğünlerde fruktozla tatlandırılmış içecekler tüketildiğinde ghrelinin yemek sonrası baskılanması önemli ölçüde azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (Teff ve ark., 2004). Buna göre fruktoz alımı sonucunda ghrelin baskılanmadığından ve enerji homeostazisi bozulabileceğinden kilo artışına neden olabileceği düşünülmektedir (Dakic ve ark., 2021).

Beyinde nöronların enerji ihtiyacının karşılanması, kan-beyin bariyerinde, glial hücrelerde ve nöronlarda bulunan farklı glukoz taşıyıcı (GLUT) izoformlarının ortak işlevinin bir sonucu ile gerçekleşmektedir. GLUT1 ve GLUT3 gibi majör izoformlar, beyin dokusu boyunca yer alırlar ve bu taşıyıcıların beyin glukoz tedariki ve kullanımında etkili olduğu bildirilmiştir. Diğer izoformlar olan GLUT2, GLUT4 beyin dokusunda daha ayrık dağılım gösterirler ve daha özelleşmiş süreçlerden sorumlu gibi görünmektedirler. Çok sayıda çalışma, GLUT2 ve GLUT4'ün gıda alımının düzenlenmesinde, glukoz algılamasında, hafıza işleminde ve beyin gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. GLUT1, kan-beyin bariyerini oluşturan endotel hücrelerinde ve endotel hücreleriyle temas kuran bitişik astrositlerin uç ayaklarında bulunur. GLUT1 yoğunluğunu bölgesel beyin glukoz kullanımı ile yakından ilişkilidir. Daha önce, fruktoz açısından zengin diyetle beslenen hayvanlarda hipotalamik nöroinflamasyonun ortaya çıktığını bunun da inflamatuvar durumlarda mikro glial hücreler için rapor edilmiş olup, glukoz kullanımının artmasına yol açabileceği açıklanmıştır. Sütten kesme döneminin başında başlatılan yüksek kalorili diyetlerle beslenenlerde hipotalamik glukoz taşıma sisteminde bazı değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir. Genel olarak, çeşitli diyet çeşitlerinin hipokampal fonksiyonlara etkisi ile bilişsel performans arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda kemirgen ve insan epidemiyolojik çalışmada bildirilmiştir. Diyetin zihinsel sağlığa etkisi; inflamasyon, oksidatif stres, epigenetik ve nörogenez ile ilişkilendirilmiştir (Dakic ve ark., 2021).

2.1.3 Endojen Fruktoz Üretimi



Şekil 2.1.5

Fruktozun neden olduğu pürin bozunma yolu.

Fruktoz, hücre içinde fruktokinaz C (KHK-C) ile ATP tüketerek ürik asite yıkımlanır. Şekil 2.1.5'te fruktoz kaynakları, fruktoz metabolizmasının kalori yolunu ve hayatta kalma yolunu aktive eden nükleotid bozunmasını içeren yolu gösterir (Richard J. Johnson ve ark., 2020).

Fruktoz hem besinler aracılığıyla alınabilir hem de poliol yolu ile endojen fruktoz olarak metabolize edilebilir. Bu yolla alınan glukoz aldoz redüktaz (AR) ile sorbitole, sorbitol dehidrojenaz (SDH) ile de endojen fruktoza dönüşür (Hannou ve ark., 2018). SDH vücutta her birimde eksprese edilirken, AR ekspresyonu büyük ölçüde böbrekteki iç medulla ve papillanın hipertonic alanları ile sınırlıdır; bu nedenle yapılan çalışmalarda sorbitol

yolunun böbrek dışındaki dokuların çoğunda inaktif olduğu düşünülmüştür (Andres-Hernando ve ark., 2019). İnsan ve laboratuvar kemirgenlerinde tahmini kan fruktoz konsantrasyonu, kütle spektrometrisi algılaması ile belirlendiği üzere 6 mmol/L ile 1500 mmol/L arasında değişir (dolaşımdaki glukoz seviyesinin sadece $\sim 1/1000$ ' i kadardır (Li ve ark., 2019). Rosset ve ark. kanda bulunan fruktoz seviyelerinin glukoz düzeylerinden daha düşük olduğuna dikkat çekmiştir (Rosset ve ark., 2019). Ketoheksokinaz (KHK) -/- farelerinde diyabetik ve diyabetik olmayan grupları karşılaştırıldığında diyabetik ve fruktokinaz eksikliği olan grupta proteinüri, böbrek fonksiyon bozukluğu ve böbrek hasarı daha az görüldüğünü bildirildi (Lanaspa ve ark., 2014).

Çalışmalar, sorbitol yolunun beyinde de aktif olabileceğini düşündürmektedir (Oppelt ve ark., 2017). Bu bağlamda araştırmacılar, vazopressin üretimi ve salınımı için beyindeki fruktokinaz ekspresyonu ve fruktoz metabolizması ile hipotalamusta endojen fruktoz oluşumunu bildirmişlerdir (Song ve ark., 2017).

2.1.3.1 Fruktozun Hücreden Uzaklaştırması

Hücre içindeki glukoz, glukokinaz ile glukoz-6-fosfat (G-6-P)'a dönüşerek glikoze uğrar. Dikkat çekici bir şekilde, fruktoz metabolizması, farklı metabolik sonuçları olan farklı bir yoldan gerçekleşir (Softic ve ark., 2017). Fruktoz metabolizması, KHK tarafından fruktoz-1-fosfat (F-1-P) üretmek için fruktoliz ile başlar. F-1-P aldolaz B ile dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehite ayrılır. Gliseraldehit, triokinaz tarafından gliseraldehit 3-fosfat (GAP)'a dönüştürülür. GAP ve diğer trioz fosfat bileşenleri, glukoneogenez ile tekrar glukozla dönüştürülür (Taskinen ve ark., 2019).

Hücre içindeki fruktoz, KHK tarafından fosforile edilirken ATP kullanılır ve ATP'nin hücre içinde aşırı kullanımı, AMP'yi oluşturur. AMP deaminaz aktivasyonu ile hipoksantine sonra da ksantine en son olarak da pürin yoluyla ürik aside yıkımlanır. İnsanlarda ürikaz enzimi olmamasından dolayı yüksek fruktoz alımında serumda ürik asit yükselir (R. J. Johnson ve ark., 2020). Diyet fruktoz alımından sonra hızla yaklaşık 10 kata kadar artar ve 2 saat içinde açlık seviyelerine döner (Hannou ve ark., 2018).

Düşük dozlarda fruktoz, portal kana giren geniş fruktoz türevli glukoz, laktat ve gliserat ile bağırsak tarafından yaklaşık %90 oranında temizlenir. Bu sebeple ince bağırsak fruktozun metabolize edilmesini sağladığı için karaciğerde oluşabilecek zehirli etkileri

elimine eder (Jang ve ark., 2019). Sağlıklı kişilerde fruktozun emilimi 5 ile 50 g arasındadır (Hannou ve ark., 2018). Fruktoz alımının bağırsakta emilim kapasitesinin üzerine çıktığında, aşırı fruktoz karaciğer yoluyla portal dolaşıma katılır. Karaciğer fruktoz metabolizmasında önemli bir organdır (Hannou ve ark., 2018) ve GLUT2 ile fruktoz alımı sağlanır (Herman ve Samuel, 2016). Böbrekte fruktoz metabolizmasında rol alır (Nakagawa ve ark., 2020) ve GLUT5 ile proksimal düz tübülde böbrek içine alınır (Nakagawa ve ark., 2005).

HFCS ve şekerin çoğunun bağırsak ve karaciğer ile metabolize edilmesinden dolayı kognitif etkileri merak konusudur (Jang ve ark., 2019). Tipik olarak serum fruktoz seviyeleri glukoza kıyasla oldukça düşüktür ve alkolsüz bir içecek alımını takiben yaklaşık 5 mg/dl'ye ulaşır (Le ve ark., 2012) beyne yalnızca %1-2'sinin ulaştığı düşünülmekte (Oldendorf, 1971) olsa da fruktozun beyinde doğrudan etkili olabileceği öngörülmektedir. Buna göre de beyinde endojen olarak fruktoz üretimini arttırabilir (García-arroyo ve ark., 2017).

2.1.3.2 Fruktoz Metabolizması ve Evrim

Diyetten veya endojen olarak üretilen fruktoz, birçok tür tarafından hayatta kalmaya yardımcı olmak için kullanılır. Miyosen döneminde yaşayan insanlar enerji ihtiyaçlarını meyvelerden sağlarken ürikaz sayesinde fruktozu metabolize edebiliyorlardı. Küresel soğuma sonucu meyve türleri tükenerek, dolaylı olarak ürikaz geninde mutasyona sebep oldu (Richard J. Johnson ve ark., 2020).

2.1.4 Fruktoz Metabolizmasının Yaşamsal Önemi

Açlıktan ölmek üzere olan hayvanlar, yağ depoları tükendiğinde hayatta kalmaya yardımcı olmak için davranışsal ve metabolik değişiklikleri aktive eder. Açlığı önlemek için hayvanlar, yiyecek kıtlığı zamanlarına hazırlık olarak yağ depoları. Birçok hayvan tarafından kullanılan bu yaklaşım, hücre içindeki enerjinin düşmesi açlık ile aynı davranışsal ve metabolik etkiyi tetiklediğinden konağın yağ depolaması için alarm sinyali oluşturur. Bu nedenle meyve ve bal gibi fruktoz açısından zengin yiyecekleri tüketmektedirler (Richard J. Johnson ve ark., 2020).

2.1.4.1 Yiyecek Arama ve Aşırı Yeme Davranışı

Kemirgenlerde, glukoz fruktoza göre kronik maruziyette daha çok tüketilirken, farklı zaman dilimlerindeki maruziyette fruktoz aşırı yeme davranışını ortaya çıkarır. Bu, oreksin salınımının lateral hipotalamustan aracılık ettiği açlık tepkileriyle ilişkilidir ve glukoz ile gözlemlenenden farklıdır (Richard J. Johnson ve ark., 2020). Bunun sonucunda, aşırı ATP harcanır ve leptin direnci gelişebilir. Vazopressin hormonu üzerinde fruktozun uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Bu da idrardaki suyun tutulmasına neden olur; Bununla birlikte, tutulan su hücre dışı boşluktan hücreye geçer ve muhtemelen yeni yapılmış glikojeni bağlayarak susuzluğun devam etmesine neden olur. Sonuç olarak lokomotor aktivitenin, keşif davranışının ve dürtüsellüğün, yiyecek ve su ararken ihtiyaç duyulan tüm özelliklerin artmasında rol oynayabilir. Fruktoz uygulamasının dikkat ve ödül merkezleri üzerinde fazlaca etkileri vardır, çalışmalar sonucunda fruktozun glukozdan daha fazla açlık ve tatlı yiyecek isteği ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Richard J. Johnson ve ark., 2020).

2.1.4.2 Diyet ile Fruktoz Alımının Hayvanlarda ve İnsanlarda Bilişsel Bozukluklarla İlişkisi

2.1.4.2.1 Hayvan Modelleri

Şeker veya HFCS alımının laboratuvarında yetişen kemirgenlerde bilişsel işlev bozukluğunu indüklediği bildirilmiştir. Örneğin, sükroz ya da HFCS uygulaması, sıçanlarda hafıza eksikliği ile bağlantılı olarak hipokampusta inflamasyona neden olur ve yüksek fruktoz içeriği olan HFCS ile beslenen sıçanlardaki sonuçların daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (Hsu ve ark., 2014). İçme suyuna katılan şeker ile besleme, şekerin çeşitli formları veya yağdan zengin beslenmeye göre kilo alımından bağımsız olarak daha fazla kognitif bozukluğa yol açabilir (Agrawal ve ark., 2016; Beilharz ve ark., 2016; Reichelt ve ark., 2015). Ayrıca fruktoz tüketimi hücre içi iletim bozukluklarına neden olarak nörolojik hastalıklara yatkın hale getirebilir (Meng ve ark., 2016; Richard J. Johnson ve ark., 2020). Deney hayvanlarına uygulanan fazla kalori içeren beslenme programları sonucunda hipokampustaki nöron gelişimi negatif etkilenecek öğrenme ve bellekte bozulma oluşabilir (Kanoski ve ark., 2008). Bunun hipokampusun gıda bileşimindeki değişikliklere duyarlı olduğunu düşündürmektedir (Jurdak ve Kanarek, 2009).

Sıçan ya da fareyi “eğittikten” sonra, “hafızanın” oluştuğunu değerlendirmenin tek seçeneği hafızayı tekrar geri çağırmaktır. Geri çağırma “test” oturumunda gerçekleştirilmektedir. Eğitim süresince “hafıza”, skorlanır. Hayvanda bir tür içsel “kayıt” ın ona aracılık etmesine “hafıza” denilmektedir. Eğer hatırlama yerleşik hafıza izi yoğunluğuna bağlı ise, bu, edinme- “eğitim”- seans vb. sırasındaki deneyim maruziyetinin bir fonksiyonu olacağı düşünülmektedir (Quillfeldt, 2016).

2.1.4.2.2 İnsan Çalışmaları

Alkolsüz şekerli içecekler ve meyve suları alımı, daha kötü epizodik hafıza ile toplam beyin ve hipokampal hacimde konsantrasyon dozuna bağlı azalmalar ile ilişkilendirilmiştir (Pase ve ark., 2017; Roberts ve ark., 2012). Bir klinik çalışma, sıçanları bir gruba sağlıklı diyetle, diğer gruba yüksek şekerli ve yüksek yağlı diyet ile 4 gün besledi. Sonucunda yüksek şekerli ve yüksek yağlı diyet ile beslenen grupta kısa süreli hafıza ve hipokampal fonksiyonda bozulma olduğu gösterildi (Attuquayefio ve ark., 2017). Bununla birlikte, epidemiyoloji verilerinin sınırlamaları ve sürekli katı ve sıvı şeker tüketiminin metabolik sonuçlar üzerindeki etkisini doğrudan karşılaştıran klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle, bu sonucu doğrulamak veya çürütmek için daha fazla klinik diyet müdahale çalışması gereklidir (Sundborn ve ark., 2019).

Hamilelik sırasında alkolsüz içeceklerin anne tarafından kullanılmasının yanı sıra erken çocukluk döneminde alkolsüz içecek alımı çocuklarda bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Cohen ve ark., 2018). Rafine karbonhidrat alımı fazla olan çocukların daha düşük sözel olmayan zekâ puanları gösterdiği bildirilmiştir (Abargouei ve ark., 2011).

2.2 Öğrenme ve Bellek

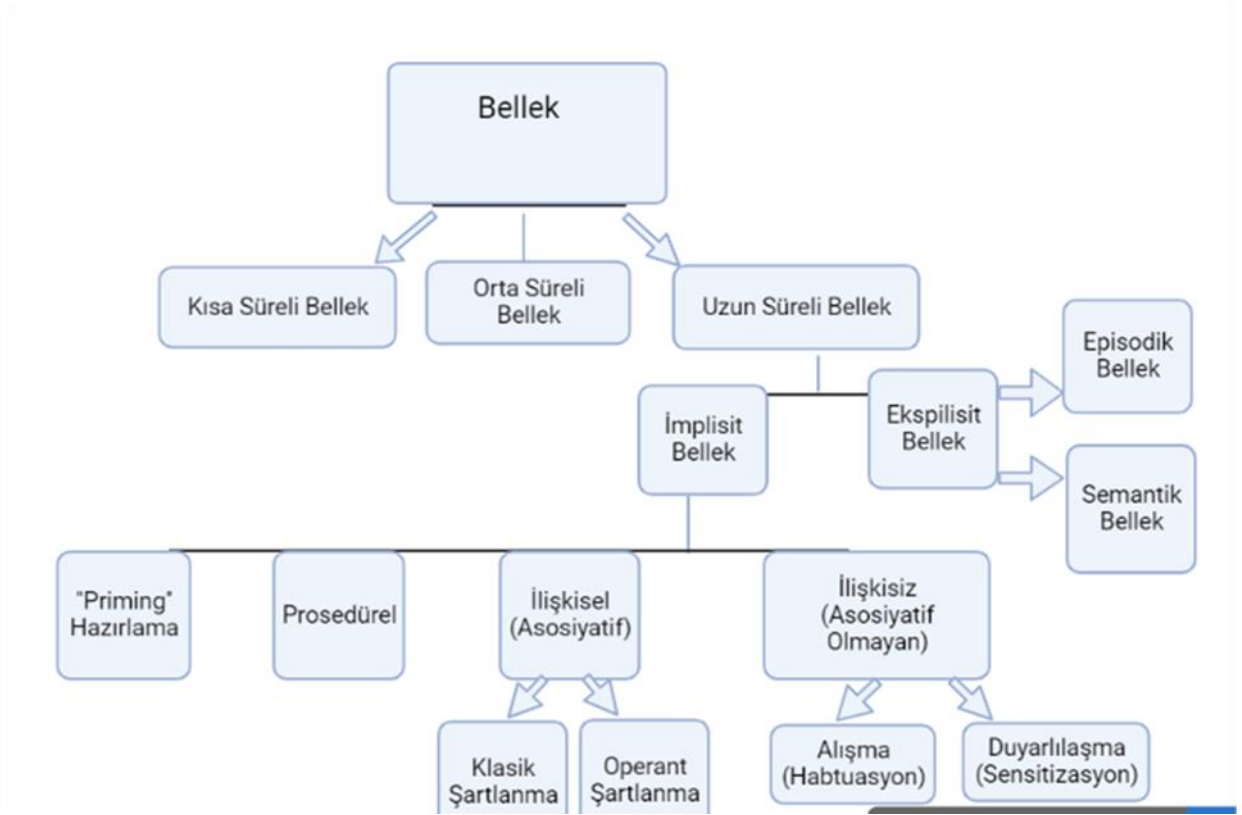
Öğrenme deneyim ile bilgiyi edinerek, bilginin depolanabilmesi, bellek ise öğrenilen bilginin kalıcı olarak depolanması ve ihtiyaç durumunda geri çağırılabilmesi olarak tanımlanmaktadır, bu da hayatta kalmak için önem taşımaktadır. Ödül, ceza, çevre ile etkileşim, çevrenin değişimi öğrenmede büyük oranda rol almaktadır. Bildirime dayalı uzun süreli hafıza olmadan, öğrenilen bilgilerin depolanması, yön bulma ve çevremize uyum sağlama imkânsız olurdu (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2020).

Medial temporal lobda yer alan hipokampus, dentat girus, subikulum ve dört alt alandan oluşur: CA1, CA2, CA3 ve CA4; duysal bilgiyi dentat girusa ileten korteks, bilgiyi, CA1'e Schaffer'ın kollateralleri aracılığıyla ulaşmadan önce, yosunsu lifler aracılığıyla CA3'e gönderilir (Figueiredo ve Cheer, 2023). Bilgi, hipokampus boyunca üç önemli yoldan iletilir. Ana afferent girdi, entorhinal korteksin ikinci katmanındaki aksonların DG ve CA3'e projekte olduğu perforan yoldur. Yosunsu lifler olarak bilinen dentat girus (DG) granül hücre aksonları daha sonra CA3 piramidal hücrelere çıkıntı yapar. CA3 piramidal hücre aksonları daha sonra Schaffer kollateralleri aracılığıyla CA1'e yansıtılır. CA1'den de entorhinal kortekse geri döner. Yetişkin insan ve hayvanların hipokampal nörogenezinde görev alan subgranüler bölge (SGZ) ve yeni oluşan DG granül hücrelerinin oluşumu hipokampusa bağlı öğrenme ve hafıza gelişimine katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak yetişkinlerde nörogenez ile öğrenme ve bellek arasında birbirini etkileyen bir mekanizma bulunmaktadır (Fung, 2023).

Bu nöral devreler birlikte trisinaptik döngüyü oluşturur. Hipokampustaki CA1 bölgesinin %90'ı glutamaterjik piramidal nöronlardan ve %10'u da internöronlardan meydana gelmektedir (Figueiredo ve Cheer, 2023). Sinir sisteminin motor, duysal, bilişsel, davranışsal ve duysal işlevlerinin büyük bir kısmı, glutamaterjik yollarla birbirine derinden bağlı beyin bölgeleri ve çekirdekleri tarafından düzenlenir. Kantitatif olarak, glutamat (Glu) sinir sisteminin ana nörotransmitteridir. Nöronların %40'ının glutamaterjik olduğu ve tüm nöronların %90'ından fazlasının aktivitelerini kontrol eden Glu reseptörlerine (GluR'ler) sahip olduğu tahmin edilmektedir (Piniella ve Zafra, 2023).

Glutamat reseptörleri metabotropik ve iyonotropik olmak üzere iki sınıfta incelenebilir (Ozawa ve ark., 1998). Metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) G proteini kenetlidir ve çeşitli intraselüler mekanizmaları aktive eder. İyonotropik glutamat reseptörleri ise ligand kapılı iyon kanallarıdır ve ligandlarına göre 3'e ayrılır: Kâinat (KA), α -amino 3-hidroksi 5-metilisoksazol 4-propiyonik asit (AMPA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA). İyonotropik reseptörlerinden ligandlarına göre ayrılan AMPA ve NMDA uzun süreli belleğin oluşumunda görev alırlar (Flatman ve ark., 1986).

2.2.1 Belleğin Sınıflandırılması



Şekil 3.

Belleğin Sınıflandırılması

Bellek, zamana göre sınıflandırıldığında kısa süreli bellek, orta süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak üçe ayrılır (Kandel E, 2013).

2.2.1.1 Kısa Süreli Bellek

Saniye ve dakikalarla ifade edilen süre kadar kalıcı olabilen bellektir (Guyton AC, 2017). Bilgi depolama kapasitesi sınırlıdır (Kandel E, 2013). İşleyen bellek (çalışan bellek), kişi bir bilgiye dayanan bir eylem planlarken, bu bilgiyi çok kısa bir süreliğine hazır tutan kısa süreli belleğin bir çeşididir (Barrett ve ark.,2012).

2.2.1.2 Orta Süreli Bellek

Dakikalar, günler ve hatta haftalarla ifade edilen süreler boyunca kalıcı olabilen bellektir. Bu tür bellek presinaptik ve postsinaptik uçlarda meydana gelen kimyasal

değişiklikler neticesinde depolanmaktadır (Guyton AC, 2017). Eğer orta süreli bellek yeteri kadar pekiştirilirse, uzun süreli hafızaya çevrilebilir (Albright ve ark., 2000).

2.2.1.3 Uzun Süreli Bellek

Aylar ve yıllarla ifade edilen süre kadar kalıcı olabilen bellektir (Guyton AC, 2017). Bilgi depolama kapasitesi sınırsızdır (Kandel E, 2013). Bu belleğin oluşumunda sinapslardaki kimyasal değişikliğin yanında yapısal değişiklikler de rol oynar (Guyton AC, 2017). Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrildiği yer hipokampustur (Guyton AC, 2017). Uzun süreli bellek, oluştuktan sonra serebral kortekste depolanmaktadır. Uzun süreli bellek, depolanan bilginin içeriğine göre implisit ve eksplisit olmak üzere iki temel sınıfa ayrılır (Kandel E, 2013).

2.2.1.3.1 İmplisit Bellek (Deklaratif olmayan bellek) bir görevi yerine getirebilmek için bilinçsizce ve otomatik olarak yapılır (Barrett ve ark., 2012).

Dört alt başlıktan oluşur (Barrett ve ark., 2012):

‘Priming’(Hazırlama): Önceden bellekte depolanmış bilgiler ile ilgili verilen ipucu sonucu cevabın ortaya çıkarmasına hazırlama denir. Birkaç harfi verilen bir kelimeyi bulmak için, kelimenin zihninizde belirmesi örnek olarak verilebilir (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2020).

Prosedürel Bellek: Beceri gerektiren işlerin otomatik olarak yapılmasını sağlayan bellektir (Barrett ve ark., 2012). Bir şoförün araba sürmesi ya da bir gitaristin iyi bildiği bir parçayı çalması gibi otomatik yapılan işler, prosedürel bellek sayesinde gerçekleşir (Kandel E, 2013).

İlişkisel (Asosiyatif) Öğrenme: İki uyaran ile ya da bir davranışla sonucu arasındaki ilişkinin klasik şartlanma ve edimsel (operant) şartlanma ile öğrenildiği bellek tipidir (Kandel E, 2013).

Klasik şartlanmada koşullu ve koşulsuz olmak üzere iki uyaran vardır (Thompson, 1986).

Koşulsuz uyarının belli bir zamanlamayla yeterli miktarda koşullu uyaran ile eşleştirilmesi sonucunda, kişinin koşulsuz uyarana verdiği cevabı koşullu uyarana da vermesi,

klasik şartlanmayı oluşturur (Barrett ve ark., 2012). Pavlov'un köpek üzerinde yapmış olduğu koşullu şartlanma deneyi buna güzel bir örnektir (Thompson, 1986). Pavlov isimli araştırmacı köpeğe önceden salya salgılamasına neden olmayan zil sesi ile, salya salgılamasına neden olan et verme işlemini peş peşe yapınca, artık et vermese bile zil sesini duyduğunda salya salgıladığını gözlemlemiştir (Barret ve ark, 2012). Burada koşullu uyaran zil sesi iken, koşulsuz uyaran et verme işlemidir (Barrett ve ark., 2012). Koşullu şartlanma iki uyaran arasındaki zamansal korelasyon derecesine bağlıdır ve koşullu uyaran, koşulsuz uyarandan önce gelmelidir (Kandel E, 2013).

Edimsel şartlanmada ise bir davranış ile o davranışın sonucu arasındaki ilişki öğrenilir (Kandel E, 2013). Eğer sonuç olumlu ise davranış tekrarlanır, olumsuz ise tekrarlanmaz (Kandel E, 2013). Örneğin test kabindeki bir sıçan açken pedala her bastığında yem ile ödüllendirilirse, pedala basmak ile yem almak arasında ilişki kurar ve acıktıkça pedala basar (Kandel E, 2013). Eğer başka bir sıçana pedala her basışında elektrik şoku verilirse, sıçan pedala basmayı bırakır. Burada pedala basma ile yem ya da elektrik şoku verilmesi arasında geçen süre önemlidir. Her iki ilişkisel öğrenme tipinde de zamanlama dikkate alınmazsa, beklenen cevapta sönümlenme gerçekleşir. Bu sönümlenme bir unutma değil, aksine yeni bir şey öğrenme yolunda bir adaptasyondur (Kandel E, 2013).

İlişkisiz (Asosiyatif Olmayan) Öğrenme: Nonasosiyatif öğrenmede hayvan tek bir uyarana verilen tepkinin değişimini öğrenir (Thompson, 1986).

İki çeşidi vardır: Alışma (Habitüasyon) ve Duyarlılaştırma (Sensitizasyon) (Barrett ve ark, 2012). Alışma, bir uyaran arka arkaya verildiğinde verilen cevapta azalma olmasıdır (Barrett ve ark., 2012). Örnek olarak; havaalanına yakın bir semte taşınan bir ailenin ilk zamanlarda uçak sesinden uyuyamaması, fakat zamanla uçak sesine alışıp uykularının düzeninin sağlanması verilebilir. Duyarlılaştırma, yoğun veya rahatsız edici bir uyaran sonrasında çok çeşitli uyarılara verilen cevabın artmasıdır (Kandel E, 2013). Örneğin yapılan bir çalışmada, bir deniz salyangozu olan *Aplysia*'nın kuyruğuna elektrik şoku verildiğinde, presinaptik kolaylaştırma sağlayan serotonin salınımının artışı görülmüş ve bu da daha düşük şiddetteki uyarılara verilen yanıtı artırmıştır (Guyton AC, 2017). İlişkisel öğrenme tipinde önemli olan zamanlama ve uyaran arasındaki ilişkidir (Kandel E, 2013).

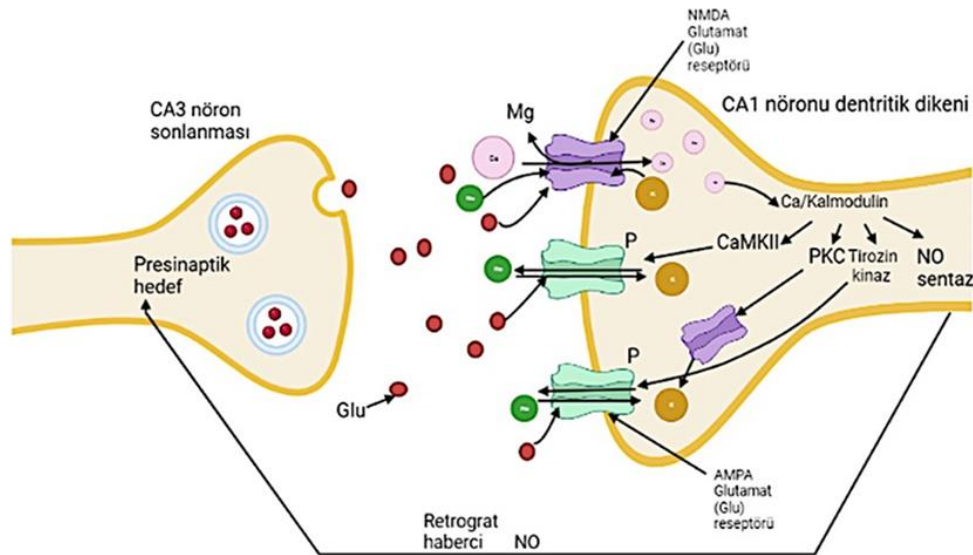
2.2.1.3.2 Eksplisit Bellek; kişiler, ortam, olaylar ve benzeri bilgilerin ve önceki deneyimlerin bilinçli olarak geri çağrılabilirdiği bellek çeşididir (Kandel E, 2013). Deklaratif bellek de denir

(Barrett ve ark., 2012). Eksplicit bellek oldukça esnek olup farklı koşullar altında çok çeşitli bilgi parçalarını bir araya getirebilir (Kandel E, 2013). Eksplicit bellek kodlama (encoding), depolama (storage), pekiştirme (consolidation) ve geri çağırma (retrieval) olmak üzere dört aşamadan oluşur (Kandel E, 2013). Kodlama, yeni bilgilerin alındığı ve bellekteki bilgilere bağlandığı bir süreçtir (Kandel E, 2013). Depolama, zaman içinde hafızanın tutulduğu sinirsel mekanizmaları ve bölgeleri ifade eder. Pekiştirme, geçici olarak saklanan ve hala kararsız bilgileri daha kararlı hale getiren bir süreçtir; sinapslarda yapısal değişikliklere yol açan genlerin ekspresyonunu ve protein sentezini içerir. Geri çağırma, saklanan bilgilerin geri çağırılması işlemidir. Beynin farklı bölgelerinde saklanan farklı türde bilgileri zihine geri getirir (Kandel E, 2013).

Eksplicit bellek epizodik ve semantik bellek olarak ikiye ayrılır (Guyton AC, 2017).

Epizodik Bellek: Yaşadığımız olayları mekâna ve zamana bağlı olarak kaydettiğimiz, kişisel tecrübelerimizi içeren otobiyografik bellek çeşididir (Guyton AC, 2017). Örneğin okula ilk başladığımız gün, epizodik belleğe kaydedilmektedir.

Semantik Bellek: Kodlanan bilginin, öğrenildiği mekân ve zamandan bağımsız olarak depolandığı bellek çeşididir (Kandel E, 2013).



Şekil 3.1

Uzun Süreli Güçlenme (LTP)

CA3-CA1 arası sinapslarda LTP'nin oluşumu postsinaptik mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. CA1 bölgesinde normal glutamaterjik ileti sadece AMPA reseptörleri ile gerçekleşir, NMDA reseptörleri magnezyum blokajı sebebiyle iyon geçişine izin vermez. LTP oluşumu sırasında magnezyum bloğu kalkarak, AMPA ve NMDA kanalları iyon geçirmeye başlar. NMDA kanalından kalsiyum iyonlarının geçmesi hücre içinde Ca / Kalmodulin üzerinden Ca/kalmodulin bağımlı adenilil siklaz kompleksi devreye girerek cAMP miktarını artırır (Kandel E, 2013). Bu artış, Protein Kinaz A (PKA) enzimini aktifler ve sonuç olarak yosunsu liflerin terminalinden glutamat salınımı artarak LTP oluşturur (Kandel E, 2013). Uzamsal bellek hipokampusta LTP'ye bağlıdır (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 2020).

AMPA geniş postsinaptik depolarizasyon yapmaya yeterli iken, LTP'nin indüklenmesi için neden NMDA'lara ihtiyaç olduğunun cevabı, NMDA'ların AMPA'dan farklı olarak Na ve K'nın dışında yüksek derecede Ca'ya da geçirgen olmasıdır (Kandel E, 2013). Hücre içinde artan Ca; Ca/Kalmodulin bağımlı protein kinaz 2 (CaMKII), protein kinaz C (PKC) (endozomal AMPA reseptörlerini fosforilleyerek postsinaptik membrana yerleşmesini sağlar) ve tirozin kinazı içeren birçok sinyal yolağının aktiflenmesine neden olur (Kandel E, 2013). Ayrıca AMPA reseptörü sayısının artırılmasıyla postsinaptik hücrenin glutamata yanıtı artar (Kandel E, 2013). Ek olarak, postsinaptik hücrede üretilen retrograt habercinin presinaptik hücreye difüzyonu ile presinaptik uçtan salınan glutamat miktarı artar.

Deney hayvanlarında hipokampus üzerinden uzamsal bellek ölçümü için Moris su tankı (MWM), radyal kol labirenti (RAM) ve Y-labirent (alternatif olarak, T-Labirent) kullanılmaktadır (Figueiredo ve Cheer, 2023).

2.3 Yaşlanma araştırmalarında beslenme müdahaleleri

Yaşlanma araştırmalarında üç beslenme müdahalesi ön planda olmuştur: 1) kalori kısıtlaması (CR) – yetersiz beslenme olmaksızın günlük kalori alımında %10-50 toplam azalma; 2) uzun süreli gıda yoksunluğu (IF) (tipik olarak 16-24 saat) ve aradaki gıda alımı periyotları ve 3) ad libitum diyetlerde değişen makro besin oranları (Mattson ve ark., 2018; Solon-biet ve ark., 2016).

Yaşlanma ile etkileşime girerek beyin fonksiyonlarını bozabilecek yaygın bir yaşam tarzı faktörü, yüksek yağlı ve/veya yüksek şekerli diyet tüketimidir. Özellikle, yüksek yağlı/yüksek fruktozlu diyetle beslenen sıçanlarda, bozulmuş uzamsal öğrenme yeteneği,

düşük hipokampal dendritik omurga yoğunluğu ve hipokampal, yüksek düzeyde eksprese edilen beyin nörotrofini, yani beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyelerinde azalma görüldü (Stranahan ve ark., 2009). Yaşlanmaya katkıda bulunan olası mekanizmalardan biri ve/veya diyetle ilişkili beyin bozukluğu, mitokondriyal disfonksiyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan oksidatif streştir (Papa ve Rockwell, 2008).

Yetişkinlerde (3 aylık, 20 yaşındaki genç bir yetişkine eşdeğer), orta yaşlı (1 yaşında, 40 yaşındaki orta yaşlı bir insana eşdeğer) olarak bildirilmiştir (Collier ve Coleman, 1991).

Sıçanlarda, yaşam boyu gıda kısıtlaması, yaşa bağlı bilişsel bozulmada önemli bir gecikmeye neden olduğu bildirilmiştir (Stewart ve ark., 1989). Bununla birlikte, insan popülasyonlarında yapılan epidemiyolojik araştırmalara göre, artan lokomotor aktivite seviyesi, uzun ömürlülüğün bir tahminidir (Cabeza ve ark., 2004).

Beyin hacmi, beyaz ve gri madde doku hacmi, kortikal kalınlık mikro yapı ölçümleri ve miyelinasyon çalışmaları, gelişme ve yaşlanmanın biyolojik sekellerine ilişkin içgörü sağlayan nöroanatomik varyasyon modellerini tanımlamıştır (Schilling ve ark., 2023).

Örneğin, iyi karakterize edilmiş beyin büyümesi dalgaları meydana gelir; gri madde hacmi orta çocukluğa (~ 6 yaş) kadar artar, ardından genç erişkinlikten geç yetişkinliğe kadar hacim azalır ve beyaz madde yetişkinlikte (20-40 yaş) zirve hacmine ulaşır, her iki doku da geç yetişkinlik döneminde hızlandırılmış atrofi yaşarken, yine dengelenir ve geç yetişkinliğe doğru azalır. Bunu genç yetişkinlikten geç yetişkinliğe doğru hacim azalırken, beyaz cevher yetişkinlikte (20-40 yaş) en yüksek hacme ulaşır, yine dengelenir ve geç yetişkinliğe doğru azalır, her iki doku da geç yetişkinlikte hızlanmış atrofi oluşur (Schilling ve ark., 2023).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Sprague Dawley (SD) ırkı tek cinsiyette olan erkek 2 aylık ve 15 aylık Üsküdar Üniversitesi Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (NPFUAM)'a ait Deneysel Araştırmalar Birimi'nde (ÜSKÜDAB) yetiştirildiler. Sıçanlar; 21°C sıcaklık, %50 -60 nem, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık (07:00-19:00) olacak şekilde ayarlanmış olan ışık döngülerine sahip olan oda koşullarında barındırıldılar. Altlık olarak talaş, konvansiyonel kafeste iki sıçan barındırmak suretiyle kullanıldı. Yemleri fizyolojik gereksinimlerine uygun olarak hazırlanmış olan pelet yemler ile beslendi. Deneysel çalışma başlangıcında Üsküdar

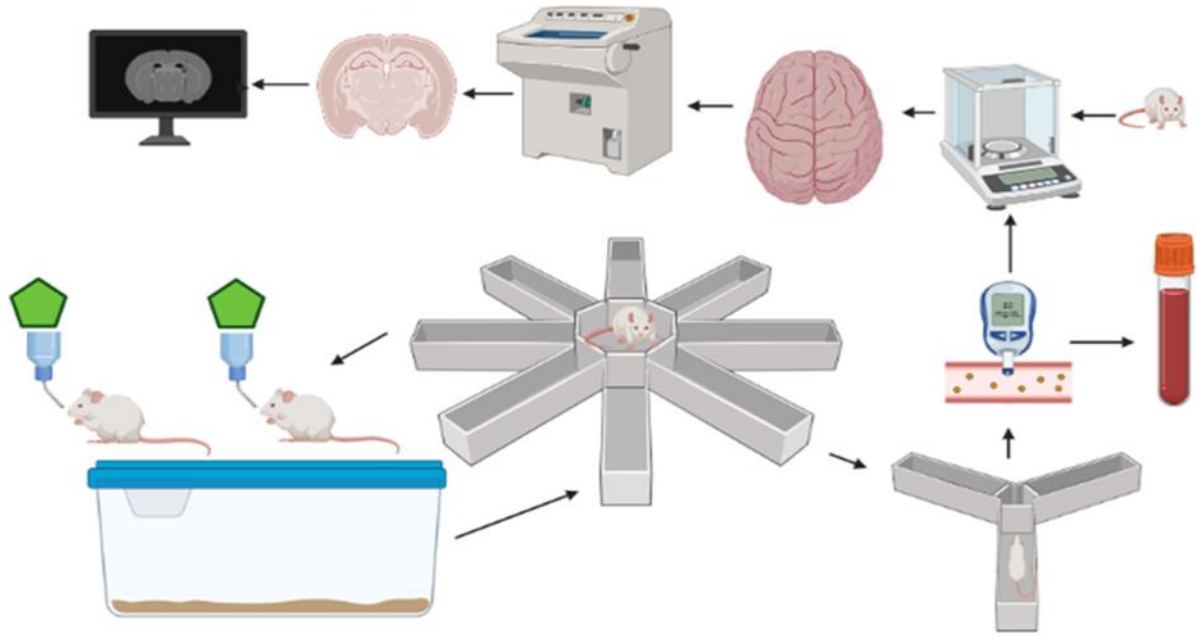
Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'na başvurularak onay alınmıştır. (Onay tarihi ve numarası:28.12.2020, 2020-11) Yem İçeriği: %57 nişasta, %20 protein, %4 yağ, % selüloz, standart vitaminler ve tuz karışımından oluşan standart kemirgen yemi ile beslendi. (3kcal/g)

YFMŞ temin edilerek, analiz sonucuna göre; 100 g'da YFMŞ şurubunda, 56 g fruktoz, 36 g glukoz ve 3 g maltoz içerir. (Tübitak MAM'da YFMŞ analizi yaptırılmıştır).

3.1. Deney Protokolü ve Grupları

Tablo 2
Gruplar

Genç Kontrol (GK) n=8	Yaşlı Kontrol (YK) n=11
Genç Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (GYFMŞ)+10 g yem grubu/gün n=8	Yaşlı Yüksek Fruktozlu Mısır Şurubu (YYFMŞ)+10 g yem grubu/gün n=11
GYFMŞ+20 g yem grubu/gün n=8	YYFMŞ+20 g yem grubu/gün n=9



Şekil 4. 1

Deney Düzenegi

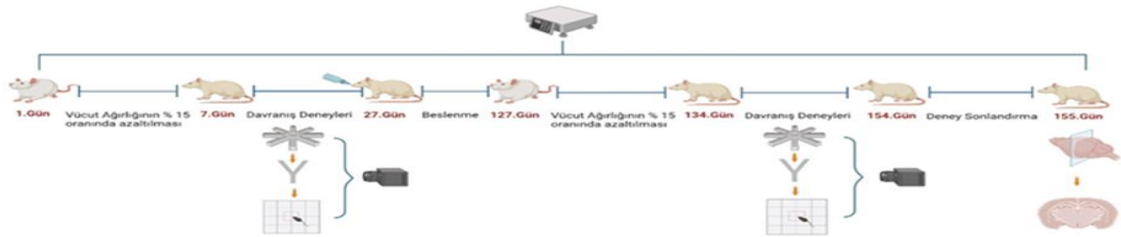
60 adet Spraque Dawley (SD) 2 aylık ve 15 aylık iki farklı yaş grubundan oluşan erkek sıçan;

- 1) Genç Kontrol (GK),
- 2) GYFMS+ 10 g yem grubu,
- 3) GYFMS+20 g yem grubu,
- 4) Yaşlı Kontrol (YK),
- 5) YFMS+10 g yem grubu,
- 6) YFMS+20 g yem grubu olmak üzere toplam 6 gruba ayrıldı. Her bir kafeste iki sıçan barındırıldı.

Hayvanların genel sağlığı takip edilmiştir. Çalışmada kullanılan yöntemler; hayvanların günlük yem alımları kontrol grubu ve YFMS+20 g yem gruplarına 20 g/sıçan başına, YFMS+10 g yem gruplarına 10 g /sıçan başına su tüketimlerinin 5-10 ml/ 100 g canlı ağırlık (CA) olarak aydınlık periyotta verildi. YFMS ise %11'lik hazırlanıp, karanlık periyotta tüketime sunulmuştur.

16 hafta süresince her gruba standart yem ve su verilmiştir. YFMS tüketimleri, vücut ağırlıkları haftalık olarak kaydedilmiştir. Sonrası hafıza ve öğrenme fonksiyonları 8 kollu

ışınsal labirent testi, Y labirenti ile lokomotor aktiviteleri, vücut kitle indeksleri, kan sonuçlarından; açlık kan glukozu ölçümü, kolesterol, trigliserit, AST, ALT düzeyleri ölçüldü. Anestezideki sıçanların vücut kitle indekslerini hesaplamak için nazo-anal uzunluk ölçüldükten sonra, kalplerinden 5 ml kan alınmıştır. Sakrifikasyon sonrası total olarak beyinleri çıkarılıp, -80 °C’de volüm ölçümü için saklanmıştır.



Şekil 4.2

Çalışma Şeması

3.2 Deney Hayvanlarının Vücut Ağırlığı Takipleri ve Vücut Kitle İndeksi Ölçümü

Hayvanlar, haftalık olarak tartıldı. Anestezideki sıçanların vücut kitle indekslerini hesaplamak için nazo-anal uzunluk ölçüldü.

Grupların VKİ aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır (Macedo ve ark., 2012).

- Vücut kitle indeksi (VKİ)= vücut ağırlığı (g)/vücut uzunluğu²(cm²)

Serumda Biyokimyasal Parametre Ölçümü

Sıçanlar izofluran anestezi (%5 vol) altında kalp kanı alındı. Kan serumu eldesi için 4000 x g 10 dakika 4°C’ de sentrifüj edildi. Serum eldesi sonucu biyokimyasal parametreler;

Vet-Lab tarafından ölçüldü. Açlık kan glukozu seviyeleri bir glukoz ölçer (Clever Chek-TD-4231) kullanılarak ölçüldü.

3.3 Beyin ve Hipokampus Volüm Ölçümü

Sakrifikasyon sonrası soğuk zincirde sıvı azot ile dondurulan beyinler -80°C’de saklandı. Çalışmada beyinlerden Vibratom cihazı (Vibratome 3000 plus, St Louis, MO, USA) ile coronal düzlem boyunca 20 mikronluk kesitler alınarak, cresyl violet boyaması yapıldı.

Sağ ve sol hemisferin toplam coronal kesit çevreleri ile, hipokampusun çevresi Cavalieri ilkesinin formülünü izleyerek hacmin bir tahminini yapmak için ImageJ programı kullanıldı. Yerleşik bir stereolojik teknik olan Cavalieri ilkesi, aşağıdaki formülü kullanarak üç boyutlu (3B) nesnelerin hacmini tahmin etmek için kullanır:

Cavalieri ilkesini kullanarak hacim hesabı yapılmıştır.

$$[V] = t \times a(p) \times \sum p$$

[V] = hacim; t = kesit kalınlığı; a(p) = alan bir test noktasıyla ilişkili; $\sum p$ = beyin bölümüne isabet eden noktaların toplam sayısı olarak ifade edilmektedir (Kose ve Duzler, 2023).

3.5 Davranış Deneyleri

3.5.1 Sekiz Kollu Radyal Labirent

Sekiz kollu radyal labirent testinde dört kola yem ödülü verilerek ölçüm yapılmıştır (Jarrard, 1983; Satoh ve ark., 2007).

Sekiz kollu radyal labirent: Davranış testleri arasında mekânsal ölçüm yapmak için en uygun cihazlardan biri olan öğrenme ve hafıza, 34 yıldır açıklanan ve popüler hale getirilen radyal kol labirentidir (RAM). Özel yapım yükseltilmiş RAM, sekiz yatay koldan oluşur. (57x11 cm) yerden 80 cm yükseklikte yükseltilmiş bir merkezi platformun etrafına radyal olarak yerleştirilir. Her bir kolun girişinde otomatik kapılar (20 cm yüksekliğinde) bulunmaktadır. Kollar, merkez platform ve kapılar opak gri pleksiglastan yapılmıştır (Olton ve Samuelson, 1976).

Labirent, birbiriyle aynı sekiz bölmeden oluşuyordu. Yerden 80 cm yükseltilmiştir. Tepe lambası yandı ve labirentin etrafındaki duvarlara 8 farklı şekil yerleştirildi. Şekillerin 4

tanesi hem şekil (kare, dikdörtgen, daire ve üçgen) hem de renk (sarı, yeşil, mor ve kırmızı) olarak birbirinden farklıydı. Şekillerin yarısı platforma yakın diğer yarısı da duvara yerleştirildi. Her kolun ucuna yiyecek yerleştirildi. Yiyecek olarak pancar şekeri içeren mısır gevreği kullanıldı. Test üç aşamada gerçekleştirildi: (1) hayvanları labirent için hazırlamak için bir keşif denemesinden (15 dakika) oluşan alışma süresi 3 gün, (2) gerçekleştirilen iki ardışık denemeden (her biri 5 dakika) oluşan edinim art arda 8 gün boyunca günde bir kez ve (3) önceki oturumun tamamlanmasından 48, 72, 96, 120 ve 144 saat sonra gerçekleştirilen benzersiz bir 5 dakikalık denemeden oluşan deney fazı gerçekleştirildi. Keşif denemeleri dışındaki fazlarda, yalnızca dört kola yem yerleştirildi. Denemeler için sıçanlar 30 saniye boyunca tutuldu, merkezi platforma yerleştirildi ve tüm yemler tükenene kadar serbestçe hareket etmelerine izin verildi. 5 dakikalık süresi verildi. Hayvanın dört pençesi de kolun ağzını geçtiğinde bir kol girişi sayıldı ve koyulan yemin bitirilmesi beklendi.

Yem olmayan kola girilmesi referans bellek hatası olarak değerlendirildi ve önceden yem yerleştirilen kola tekrar giriş ise işleyen bellek hatası olarak değerlendirildi. Her denemede dört yemli kola ulaşma gecikmesi, çalışma, referans ve toplam bellek hataları açısından gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirildi.



Resim 1 Sekiz kollu radyal labirent

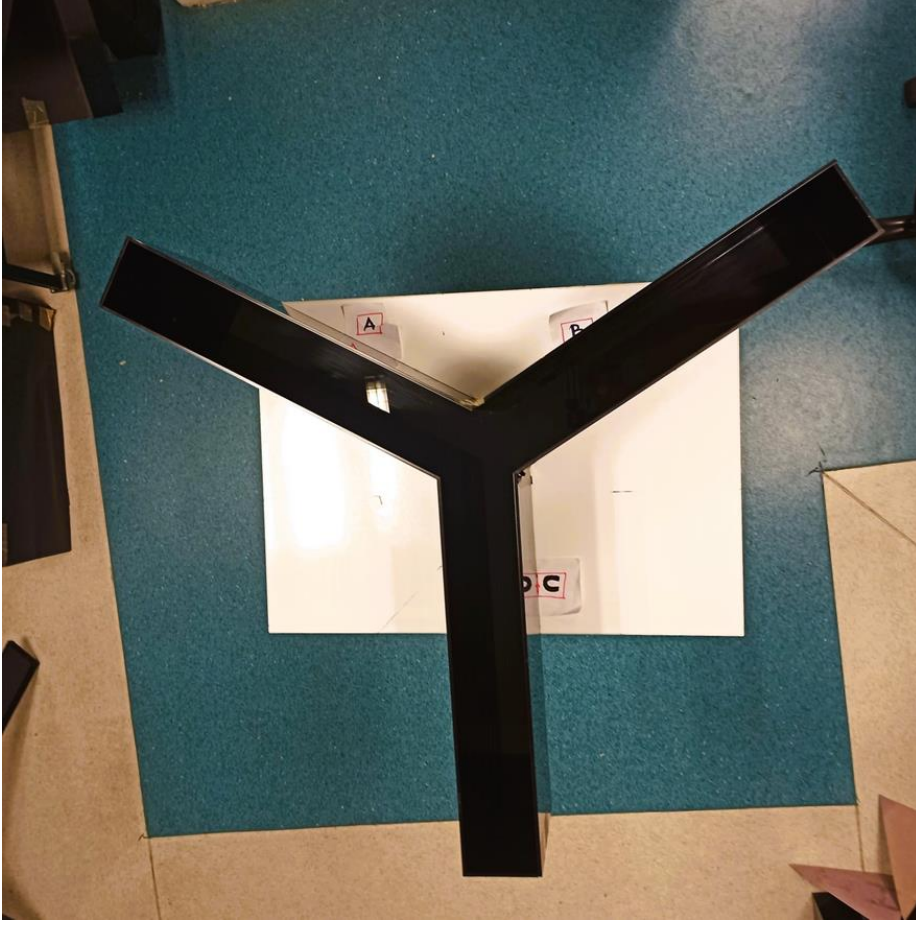
3.5.2 Y labirenti

Y-labirenti, kemirgenlerde çalışma belleğini ve kaygıyı ölçmek için kullanılan bir davranış testidir. Bu nedenle, demans ve anksiyetenin sıklıkla eşlik ettiği çalışmalarda bir avantaja sahip olabilir (Goodarzi ve ark., 2016).

Y-labirent testi, kemirgenlerin doğal keşif eğilimini kullanır ve hayvanla minimum insan etkileşimi vardır. Adına uygun olarak, Y-labirent, yüksek duvarlı üç özdeş kol içerir. 1 numaralı denemede, bir kol bloke edilir (yeni kol) ve kemirgen 15 dakika boyunca keşif yapar. 2. denemede, kemirgen üç kol arasında serbestçe hareket eder. İkinci deneyin genel önermesi, sıçanların yeni kola daha fazla sayıda girerken daha önce keşfedilen kolları hatırlayacak olmalarıdır (Conrad ve ark., 1997). Engellenmiş bir kolla Y-labirentini kullanarak uzamsal belleğin ölçümü yapıldı. Bir test oturumu sırasında, iyi uzamsal belleğe sahip bir sıçan, önceden keşfedilmemiş (Yeni) kola diğer kollardan daha sık girecektir. Zayıf uzamsal belleğe sahip bir sıçan hiçbir tercih göstermez. Test öncesi A, B, C simgeleri verilen tüm kollar açık her bir sıçan labirente alıştırılır. Bir sonraki gün 15 dakika boyunca B kolu kapalı, A ve C kolu açık şekilde labirente yerleştirilir. Her bir sıçan 4 saat sonra tüm kollar açık şekilde 15 dakika boyunca labirente yerleştirilir ve sonuçlar skorlanır. Sıçan labirentin bir koluna dört patisiyle (A, B veya C) girerse bir giriş kaydedilir. Değişim, sıçanın üç kola da arka arkaya girmesi olarak tanımlanır. Kendiliğinden değişimi tanımlamak için örüntü hesaplama tekniği kullanıldı. Örneğin A–C–B–C–A modeli iki dönüşümden oluşur. Aşağıdaki formülü kullanarak yüzde (%) değişim sayısı hesaplandı.

$$\% \text{ Değişim} = (\text{Değişim Sayısı} / (\text{Toplam kola girişi sayısı} - 2)) \times 100$$

Formüle göre her bir sıçanın % Değişimi hesaplandı (Kraeuter ve ark., 2019).



Resim 2 Y labirenti

3.5.3 Lokomotor Aktivite Kabini

Lokomotor aktivite, bir açık alan aktivite izleme sistemi (MAY 9908 model Activity Monitoring System: Commat Ltd, Türkiye) ile ölçülmüştür. Bu sistem, kızılötesi fotosellerle donatılmış on adet pleksiglas kafese (42x42x30 cm) sahipti. 15 adet fotosel emitör ve detektör çifti her aktivite kafesinin her iki tezgâh kenarına 2,5 cm aralıklarla yerden 2 cm yüksekliğe, 15 adet fotosel çifti ise yerden 8 cm yükseğe yerleştirildi. Fotosel ışınlarının kesintiye uğraması durumunda program, deney hayvanının konumunu belirleyerek 0.1 s hassasiyette hesaplanmıştır. Hesaplanan konumlar tamamen değiştirilmişse, bu ayaktan aktivite olarak ifade edildi. Işınlardan kesintiye uğramasına neden olan ancak konum değişikliğine neden olmayan diğer davranışsal tepkiler, yatay aktivite olarak sunuldu. Sistem 9 adet kutudan oluşmakta ve her bir hayvanın testte bulunma süresi 30 dakikadır. Test sonucunda her bir hayvanın toplamda aldıkları mesafe kaydedilir (Kayir ve Uzbay, 2004).



Resim 3 Lokomotor aktivite kabini

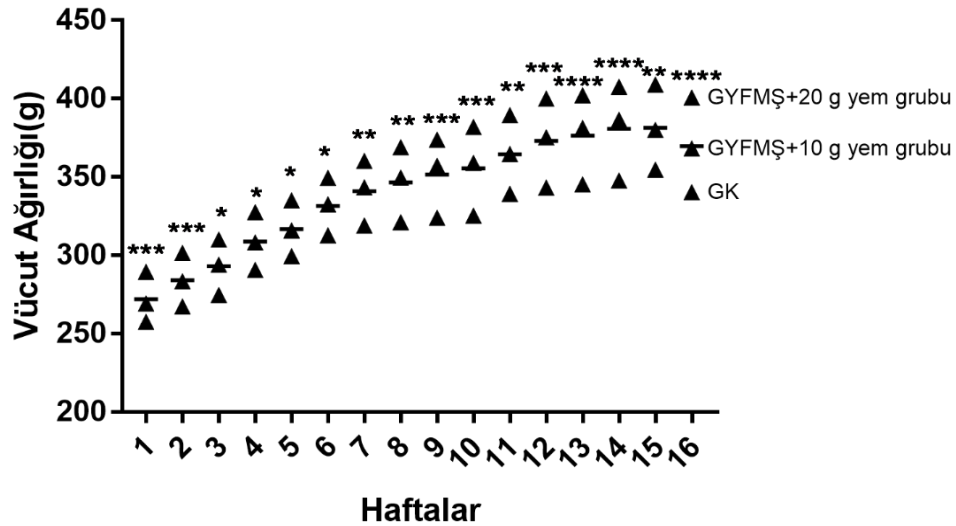
3.4. İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğünün belirlenebilmesi için G*Power Analiz Programı (G*3.1.9.2) kullanıldı. Tüm veriler ortalama $\pm$ SEM şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında sekiz kollu radyal labirent sonuçları hariç tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Diğerlerinde iki yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda non-parametrik t test kullanıldı. Sonrası post-hoc testinde en düşük anlamlı farklılık testiyle (least significant difference, LSD test) analiz edilmiştir. Analizler için GaphPad Software (Version 7) programı kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması halinde veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

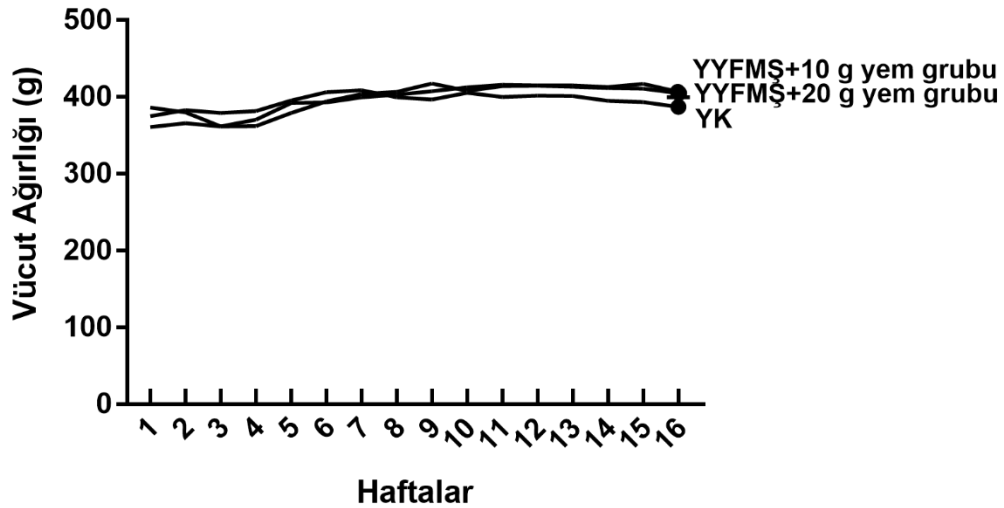
4.1 Deney Hayvanlarının Vücut Ağırlıklarının Ölçülmesi

Genç ve yaşlı sıçan gruplarının ağırlıkları haftalık olarak aynı gün ve saatte (Sabah 10:00) ölçüldü. Elde edilen sonuçlara göre Genç YFMŞ+20 g yem grubu özellikle genç kontrol grubuna göre 1. haftadan sonra vücut ağırlığında artış görülmüştür. Yaşlı gruplar arasında ağırlık artışı görülmemiştir.



Şekil 4.1.1: Genç sıçan gruplarının ağırlık takibi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. YFMŞ+20 g yem grubu GK grubu 1.hafta sonucuna göre $p=0,0004$, YFMŞ+20 g yem grubu YFMŞ+10 g yem grubu 1.hafta sonucuna göre $p=0,0168$, YFMŞ+20 g yem grubu GK grubu 2.hafta sonucuna göre $p=0,0002$, YFMŞ+20 g yem grubu YFMŞ+10 g yem grubu 2.hafta sonucuna göre $p=0,0297$, YFMŞ+10 g yem grubu GK grubu 3.hafta sonucuna göre $p=0,0224$, YFMŞ+20 g yem grubu GK grubu 3.hafta sonucuna göre $p=0,0001$, YFMŞ+10 g yem grubu GK grubu 4.hafta sonucuna göre $p=0,0365$, YFMŞ+20 g yem grubu GK grubu 4.hafta sonucuna göre $p<0,0001$, YFMŞ+20 g yem grubu YFMŞ+10 g yem grubu 4.hafta sonucuna göre $p=0,0216$, YFMŞ+10 g yem grubu GK grubu 5.hafta sonucuna göre $p=0,0462$, YFMŞ+20 g yem grubu GK grubu 5.hafta sonucuna göre $p=0,0001$, YFMŞ+20 g yem grubu YFMŞ+10 g yem grubu 5.hafta sonucuna göre $p=0,0240$, YFMŞ+10 g yem grubu GK grubu 6.hafta sonucuna göre $p=0,0194$, YFMŞ+20 g yem grubu GK grubu 6.hafta sonucuna göre $p<0,0001$, YFMŞ+20 g yem grubu YFMŞ+10 g yem grubu 6.hafta sonucuna göre $p=0,0431$, YFMŞ+10 g yem grubu GK grubu 7.hafta sonucuna göre $p=0,0049$, YFMŞ+20 g yem grubu GK grubu 7.hafta sonucuna göre $p<0,0001$, YFMŞ+20 g yem grubu YFMŞ+10 g yem grubu 7.hafta sonucuna göre $p=0,0418$, YFMŞ+10 g yem grubu GK grubu 8.hafta sonucuna göre $p=0,0012$, YFMŞ+20 g yem grubu GK grubu 8.hafta sonucuna göre $p<0,0001$, YFMŞ+20 g yem grubu YFMŞ+10 g yem grubu 8.hafta sonucuna göre $p=0,0216$,

GYFMS+10 g yem grubu GK grubu 9.hafta sonucuna göre $p= 0,0003$, GYFMS+20 g yem grubu GK grubu 9.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$, GYFMS+20 g yem grubu GYFMS+10 g yem grubu 9.hafta sonucuna göre $p= 0,0462$, GYFMS+10 g yem grubu GK grubu 10.hafta sonucuna göre $p= 0,0002$, GYFMS+20 g yem grubu GK grubu 10.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$, GYFMS+20 g yem grubu GYFMS+10 g yem grubu 10.hafta sonucuna göre $p= 0,0076$, GYFMS+10 g yem grubu GK grubu 11.hafta sonucuna göre $p= 0,0035$, GYFMS+20 g yem grubu GK grubu 11.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$, GYFMS+20 g yem grubu GYFMS+10 g yem grubu 11.hafta sonucuna göre $p= 0,0042$, GYFMS+10 g yem grubu GK grubu 12.hafta sonucuna göre $p= 0,0004$, GYFMS+20 g yem grubu GK grubu 12.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$, GYFMS+20 g yem grubu GYFMS+10 g yem grubu 12.hafta sonucuna göre $p= 0,0042$, GYFMS+10 g yem grubu GK grubu 13.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$, GYFMS+20 g yem grubu GK grubu 13.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$, GYFMS+20 g yem grubu GYFMS+10 g yem grubu 13.hafta sonucuna göre $p= 0,0145$, GYFMS+10 g yem grubu GK grubu 14.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$, GYFMS+20 g yem grubu GK grubu 14.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$, GYFMS+20 g yem grubu GYFMS+10 g yem grubu 14.hafta sonucuna göre $p= 0,0129$, GYFMS+10 g yem grubu GK grubu 15.hafta sonucuna göre $p= 0,0035$, GYFMS+20 g yem grubu GK grubu 15.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$, GYFMS+20 g yem grubu GYFMS+10 g yem grubu 15.hafta sonucuna göre $p= 0,0011$, GYFMS+10 g yem grubu GK grubu 16.hafta sonucuna göre $p= 0,0015$, GYFMS+20 g yem grubu GK grubu 16.hafta sonucuna göre $p < 0,0001$ GYFMS+20 g yem grubu GYFMS+10 g yem grubu 16.hafta sonucuna göre $p= 0,0003$ anlamlı artış bulunmuştur. **** $p < 0,0001$, *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

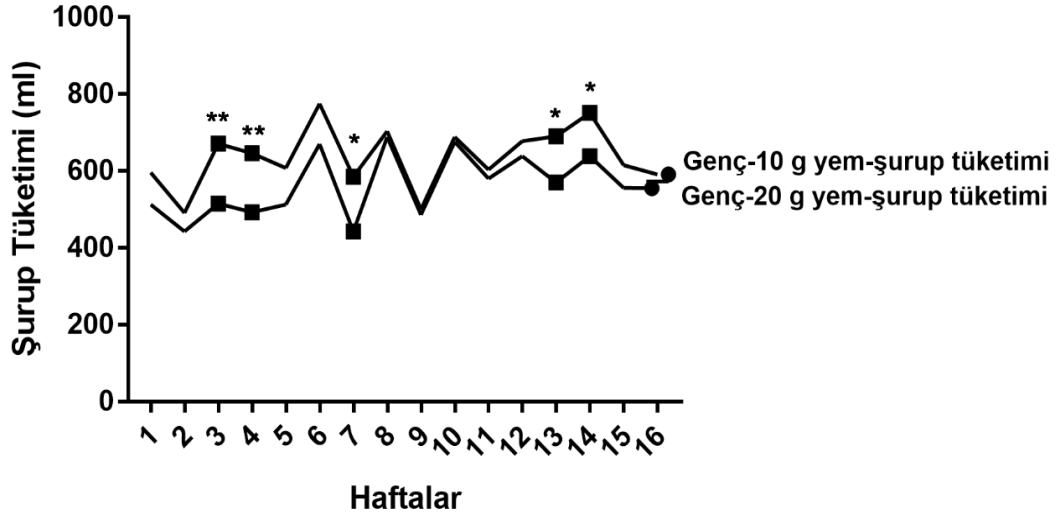


Şekil 4.1.2 Yaşlı sıçan gruplarının ağırlık takibi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.

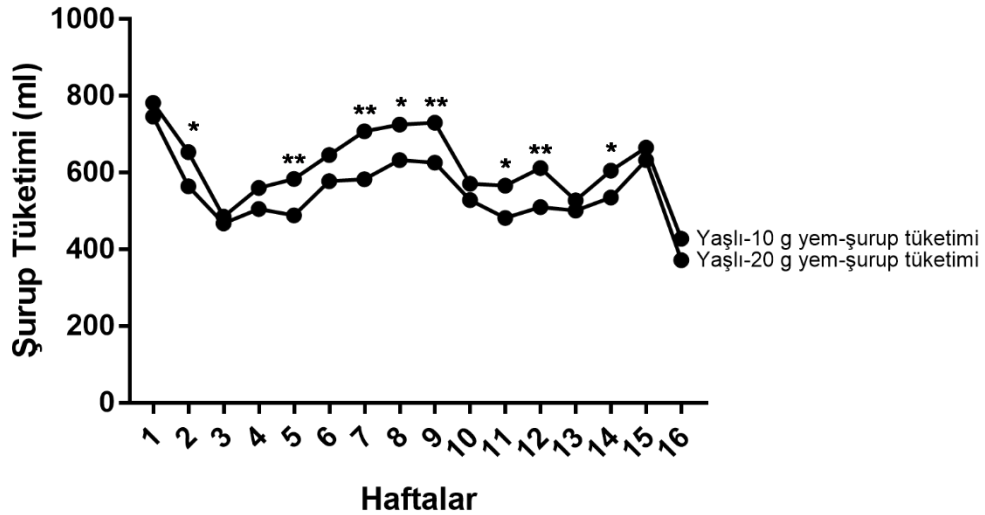
Yaşlı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

4.2 Şurup Tüketimi

Şuruplar gün aşırı olarak hazırlandı akşam 19:00-sabah 07:00 saatleri arasında verildi. Elde edilen sonuçlara göre tüm gruplarda 10 g yem tüketip, aynı zamanda YFMSŞ verilen gruplarda şurup tüketimleri 20 g grubuna göre daha fazla olmuştur. Günlük olarak yemin az verilmesi şurup tüketimini arttırmıştır.



Şekil 4.2.1 Genç sıçan gruplarının şurup tüketimi. Genç-10 g yem-şurup tüketimi Genç-20 g yem-şurup tüketimi 3. Hafta $p=0,0084$, 4.hafta $p=0,0093$, 7.hafta $p=0,0144$, 13. Hafta $p=0,0342$, 14. Hafta $p=0,0453$ sonucuna göre anlamlı artış bulunmuştur. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. ** $p<0,01$, * $p<0,05$.



Şekil 4.2.2 Yaşlı sıçan gruplarının şurup tüketimi. Yaşlı-10 g yem-şurup tüketimi Yaşlı-20 g yem-şurup tüketimi 2.hafta $p=0,0131$, 5.hafta $p=0,0094$, 7.hafta $p=0,0014$, 8.hafta $p=0,0108$, 9. Hafta $p=0,0053$, 11.hafta $p=0,0185$, 12. Hafta $p=0,0062$, 14.hafta $p=0,0444$ sonucuna göre anlamlı artış bulunmuştur. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. ** $p<0,01$, * $p<0,05$.

4.3 Açlık Kan Glukoz Ölçümü

Sabah 10:30'da kuyruk veninden alınan kan ile ölçüldü. İlk ölçüm çalışma başlangıcında, son ölçüm de 4 ay şurup içen gruplardır. Elde edilen sonuçlara göre deney sonundaki son ölçümde kontrol gruplarına göre açlık kan glukoz seviyeleri değişmemiştir. Genç gruplar yaşlı gruplara göre açlık kan glukozunda son ölçümde artış bulunmuştur.

	Genç Kontrol N=8	GYFMS+10 g.yem/gün N=8	GYFMS+20 g.yem/gün N=8	p
Açlık Kan Glukoz- İlk Ölçüm	83 ± 1,41	83 ± 2,14	80,38 ± 1,71	> 0.05
Açlık Kan Glukoz- Son Ölçüm	94,25 ± 2,90**	97,63 ± 1,48£×	85,25 ± 3,21	0,0089

Mean±SEM, One Way ANOVA test, p<0.05

£ p <0,01, ** p <0,01, x<0,0001

Tablo 4.3.1 Genç Gruplar Açlık Kan Glukoz Ölçümü. Genç Kontrol Glukoz(mg/dL) son ölçüm ilk ölçüme göre (p=0,0036) anlamlı derecede artış görüldü. GYFMS+10 g yem grubu son ölçüm ilk ölçüme göre (p <0,0001) anlamlı derecede artmıştır. Açlık kan glukozu başlangıç ölçümlerinde anlamlılık bulunmazken, Son ölçümde GYFMS+20 g yem grubu, GYFMS+10 g yem grubuna göre (p=0,0089) anlamlı derecede azalmıştır. Veriler ortalama ±SEM olarak gösterilmiştir.

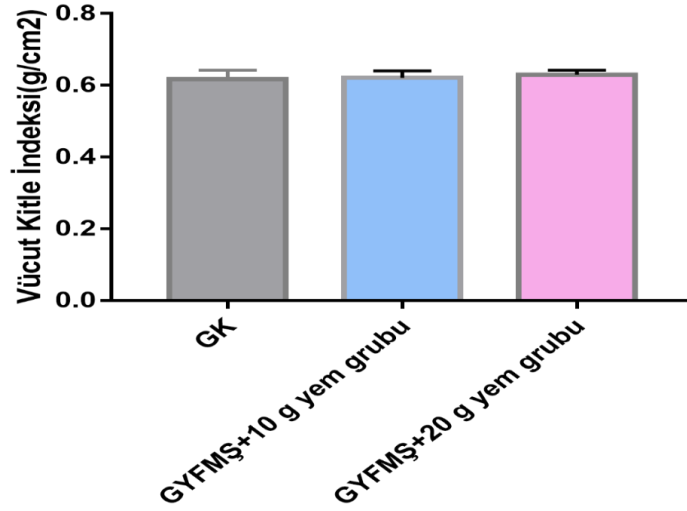
	Yaşlı Kontrol N=11	YYFMS+10 g.yem/gün N=11	YYFMS+20 g.yem/gün N=9	p
Açlık Kan Glukoz- İlk Ölçüm	83,64 ± 2,52	88,55 ± 2,44	87,56 ± 1,48	> 0.05
Açlık Kan Glukozu- Son Ölçüm	83,55 ± 2,90	81,91 ± 2,78	81,11 ± 2,50 *	> 0.05

Mean±SEM, One Way ANOVA test, p<0.05

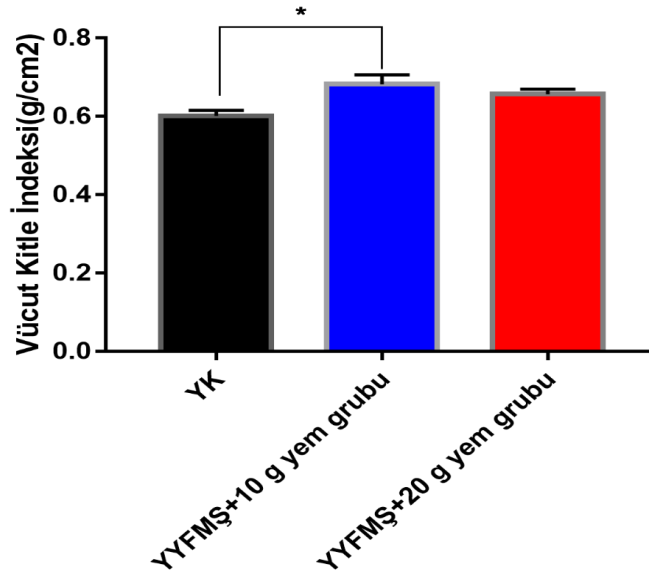
Tablo 4.3.2 Yaşlı Gruplar Açlık Kan Glukoz Ölçümü. YYFMS+20 g yem grubu-İlk Ölçüm, YYFMS+20 g yem grubu-Son Ölçüme göre (p=0,0419) anlamlı derecede azalmıştır. * p <0,05

4.4 Vücut Kitle İndeksi

Vücut kitle indeksi alıştırma sonunda ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre genç gruplarda değişim olmazken, yaşlı gruplarda YFMŞ+10 g grubu yaşlı kontrol grubuna göre vücut kitle indeksinde artış bulunmuştur.



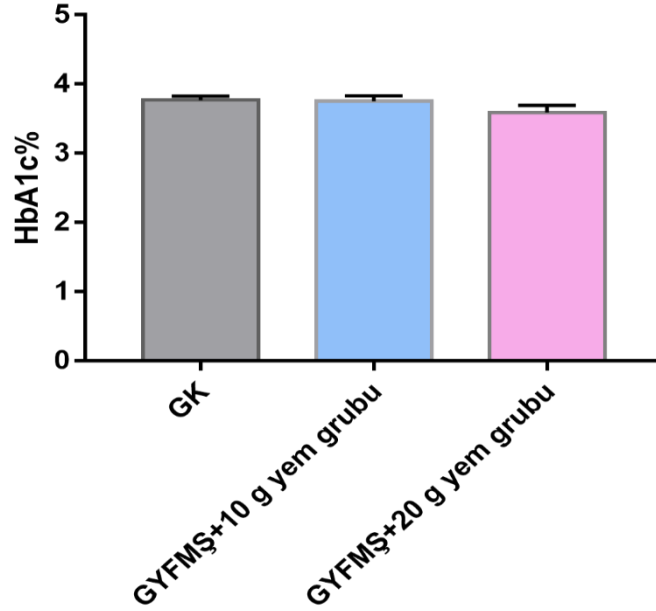
Şekil 4.4.1 Genç Grupların Vücut Kitle İndeksi. Vücut Kitle İndeksine ölçümünde Genç gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



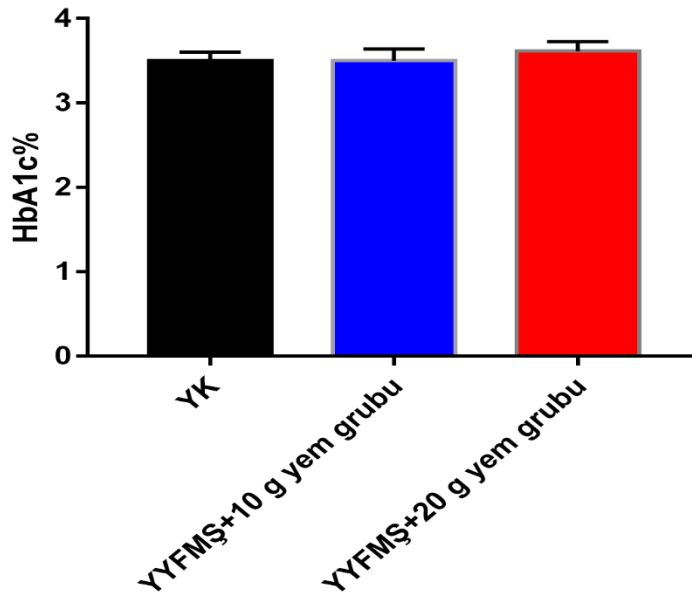
Şekil 4.4.2 Yaşlı Grupların Vücut Kitle İndeksi. Vücut Kitle İndeksine ölçümünde YYFMŞ+10 g yem grubu, YK grubuna göre ($p=0,0182$) anlamlı artış bulundu. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. * ($p<0.05$)

4.5 HbA1c Düzeyi

HbA1c kan serumunda ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre tüm gruplar arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir.



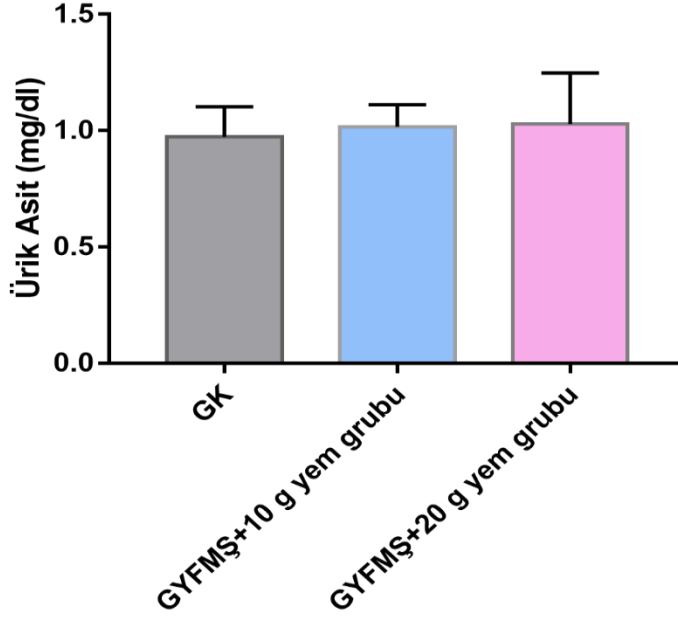
Şekil 4.5.1 Genç grupların HbA1c% düzeyleri. Genç Grupların Genç grupların HbA1c% düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



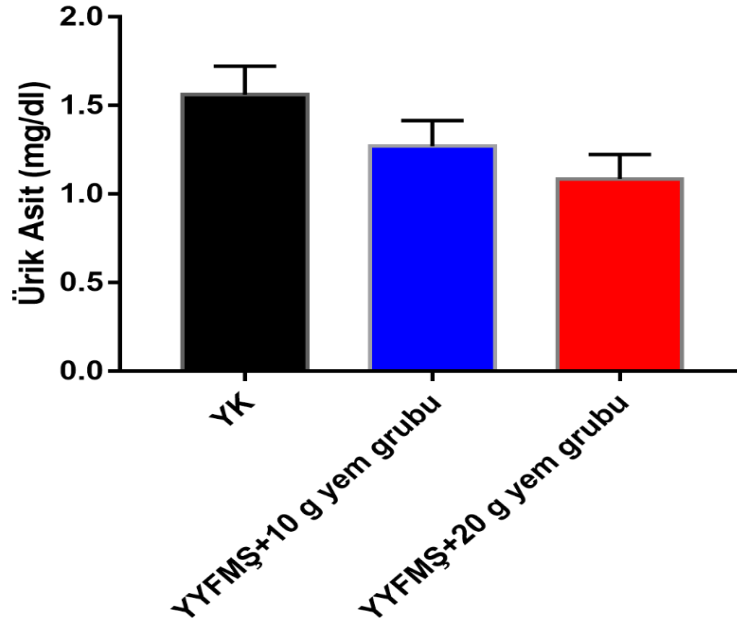
Şekil 4.5.2 Yaşlı grupların HbA1c% düzeyleri. Yaşlı grupların HbA1c% düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.

4.6 Ürik Asit Düzeyi

Ürik asit düzeyi kan serumunda ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre tüm gruplar arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir.



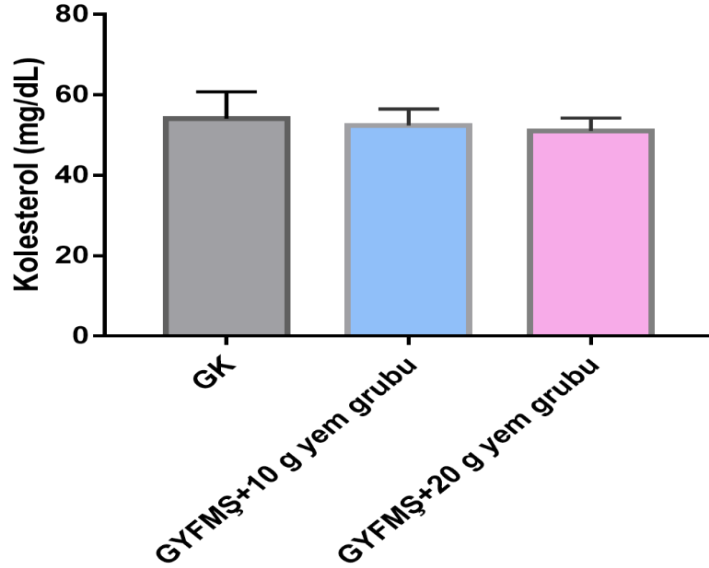
Şekil 4.6.1 Genç grupların Ürik asit düzeyleri. Genç grupların Ürik Asit(mg/dl) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



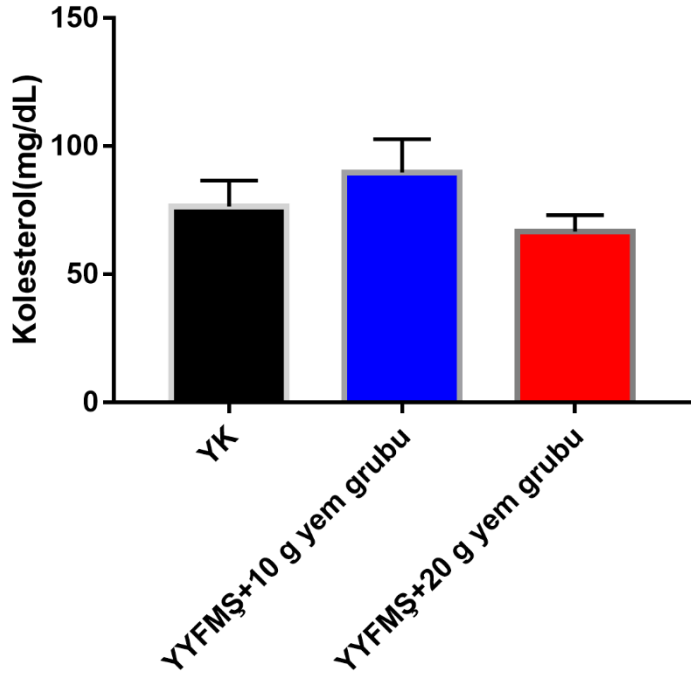
Şekil 4.6.2 Yaşlı grupların Ürik asit düzeyleri. Yaşlı grupların Ürik Asit(mg/dl) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.

4.7 Kolesterol Düzeyi

Kolesterol düzeyi kan serumunda ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre genç gruplar arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir. Yaşlı gruplarda kontrol grubuna göre YYFMŞ+10 g yem grubu kolesterol düzeyi artmış ancak istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır.



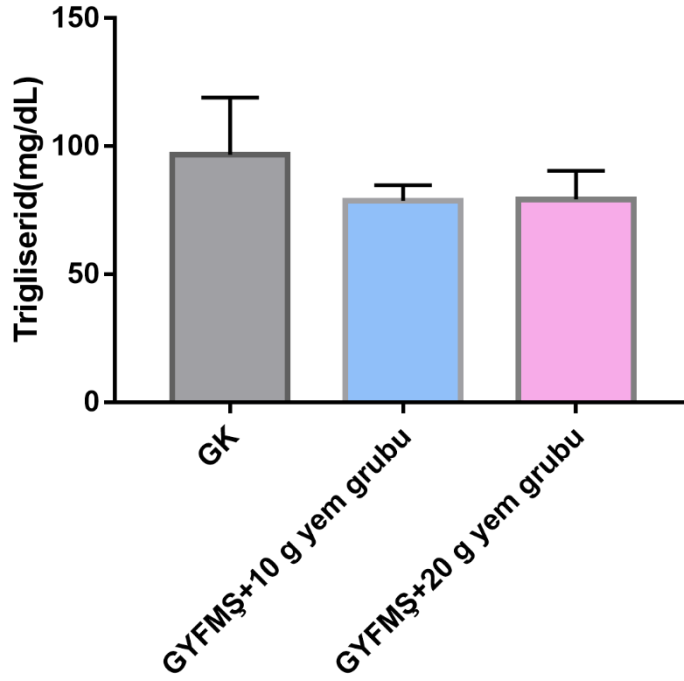
Şekil 4.7.1 Genç grupların kolesterol düzeyleri. Genç grupların Kolesterol(mg/dL) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



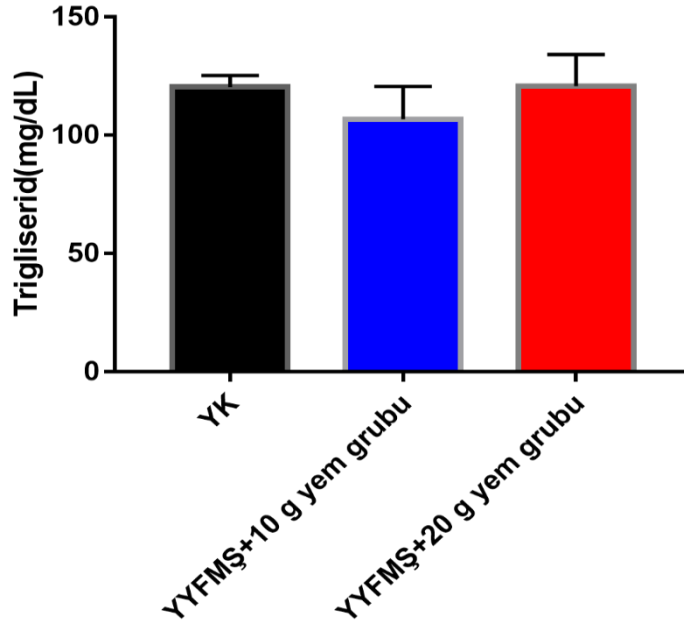
Şekil 4.7.2 Yaşlı grupların kolesterol düzeyleri. Yaşlı grupların Kolesterol(mg/dL) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.

4.8 Trigliserid Düzeyi

Trigliserid düzeyi kan serumunda ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre tüm gruplar arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir



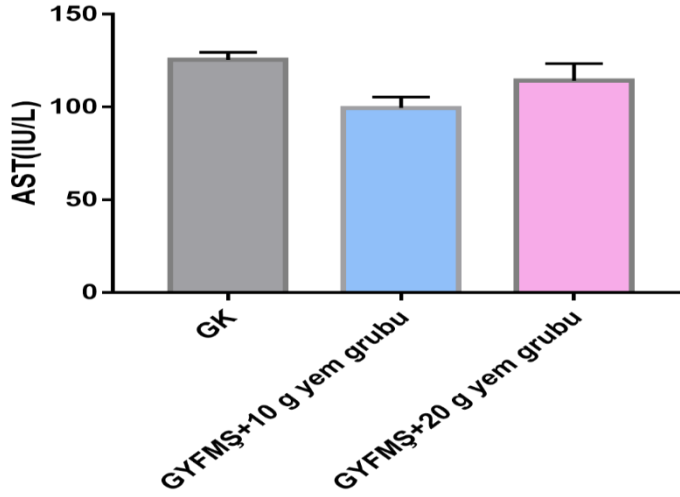
Şekil 4.8.1 Genç grupların Trigliserid düzeyi. Genç grupların Trigliserid (mg/dL) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



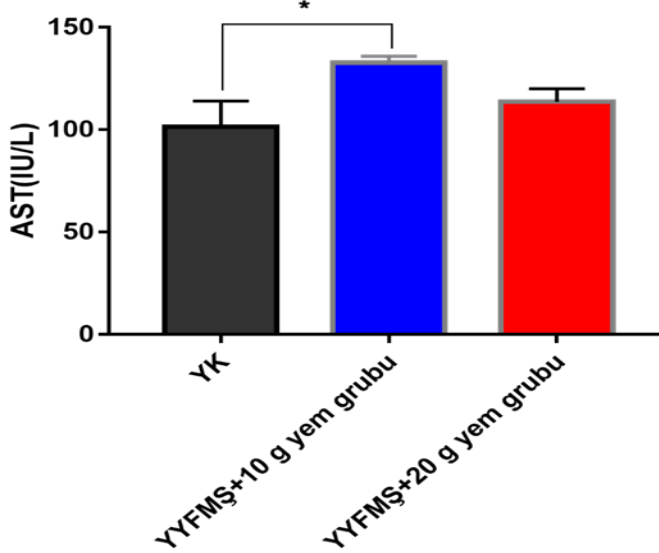
Şekil 4.8.2 Yaşlı grupların Trigliserid düzeyi. Yaşlı grupların Trigliserid (mg/dL) düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.

4.9 AST Düzeyi

AST düzeyi kan serumunda ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre genç gruplar arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir. Yaşlı gruplarda ise kontrol grubuna göre YFMŞ+10 g yem grubu artış göstermiştir. YFMŞ+20 gr yem grubunda da kontrol grubuna göre artış görülmüş ancak istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.



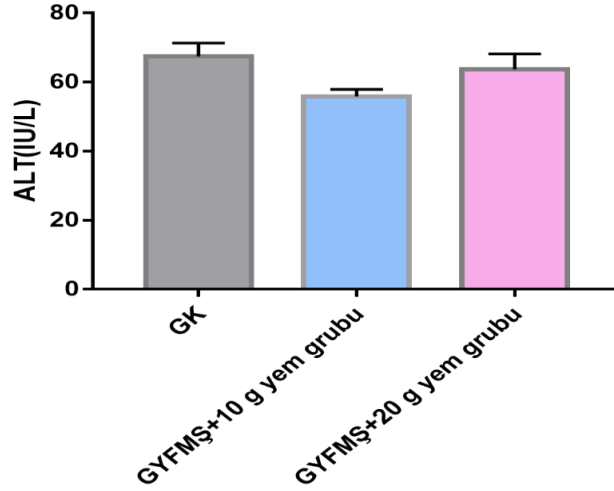
Şekil 4.9.1 Genç grupların AST düzeyleri. AST(IU/L) düzeylerinde Genç gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



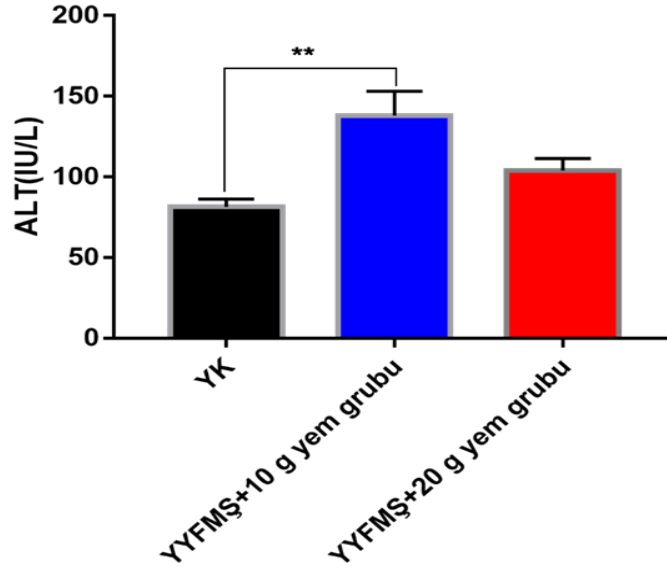
Şekil 4.9.2 Yaşlı grupların AST düzeyleri. AST(IU/L) düzeylerinde YYFMŞ+10 g yem grubunda, YK grubuna göre ($p=0,0248$) artış görüldü. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. * ($p < 0,05$)

4.10 ALT Düzeyi

ALT düzeyi kan serumunda ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre genç gruplar arasında anlamlı bir değişim görülmemiştir. Yaşlı gruplarda ise kontrol grubuna göre YFMŞ+10 g yem grubu artış göstermiştir. YFMŞ+20 g yem grubunda da kontrol grubuna göre artış görülmüş ancak istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.



Şekil 4.10.1 Genç grupların ALT düzeyleri. ALT(IU/L) düzeylerinde Genç gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.

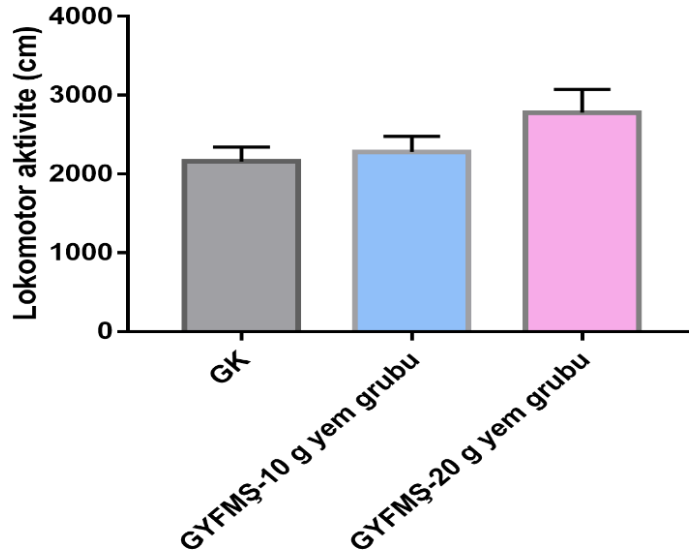


Şekil 4.10.2 Yaşlı grupların ALT düzeyleri ALT(IU/L) düzeylerinde YYFMŞ+10 g yem grubunda, YK grubuna göre ($p=0,0081$) artış görüldü. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.

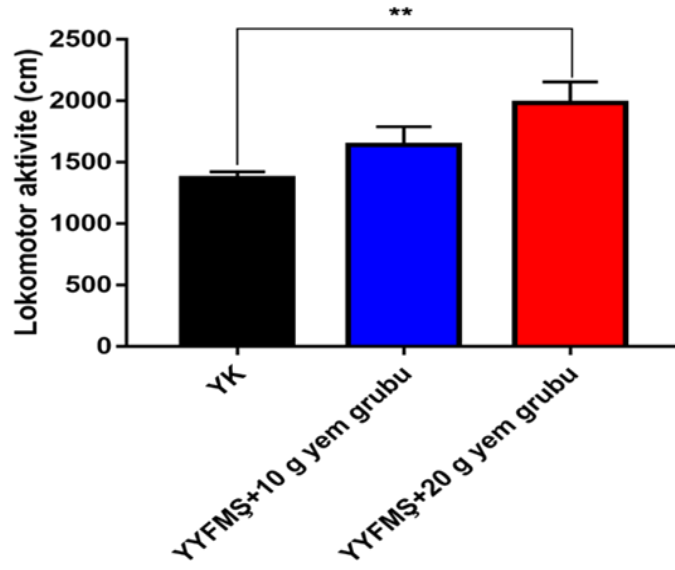
** ($p < 0,01$)

4.11 Lokomotor Aktivite

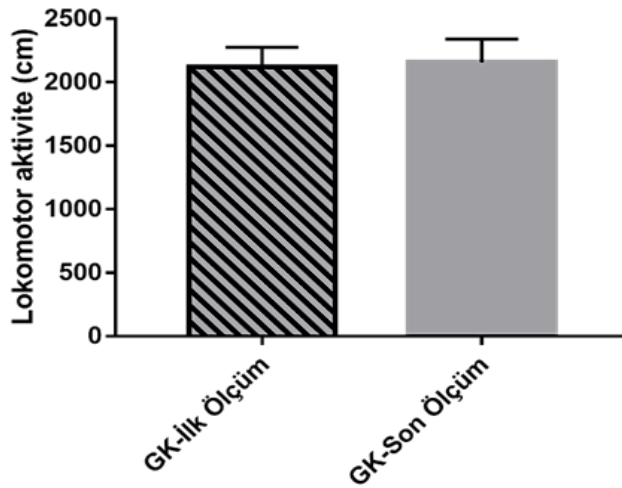
Toplam da 30 dakika süresince ölçülmüştür. Ölçümünden elde edilen sonuçlara göre genç ve yaşlı grupları kendi arasında karşılaştırıldığında tüm gruplarda YFMŞ+20 g yem grupları kontrol gruplarına göre artış gösterirken anlamlı sonuç yaşlı YFMŞ+20 g grubunda bulunmuştur. Her grubu başlangıç lokomotor aktivite ölçümleri ile değerlendirildiğinde genç kontrol grubu ilk ve son ölçümleri arasında, Genç YFMŞ+10 g yem grubu ile ilk ölçüm arasında fark bulunmazken, genç YFMŞ+20 g grubu ilk ölçümüne göre artış göstermiştir. Yaşlı kontrol grubu son ölçümde ilk ölçüme göre lokomotor aktivitede azalma göstermiş ancak istatistiksel olarak fark bulunamamıştır. Yaşlı YFMŞ+10 g ve 20 g yem grupları başlangıç ölçümlerine göre artmış ancak istatistiksel olarak farklı değildir. Genç ve yaşlı gruplar karşılıklı olarak değerlendirildiğinde tüm yaşlı gruplarda genç gruplara göre lokomotor aktivitede azalma bulunmuştur.



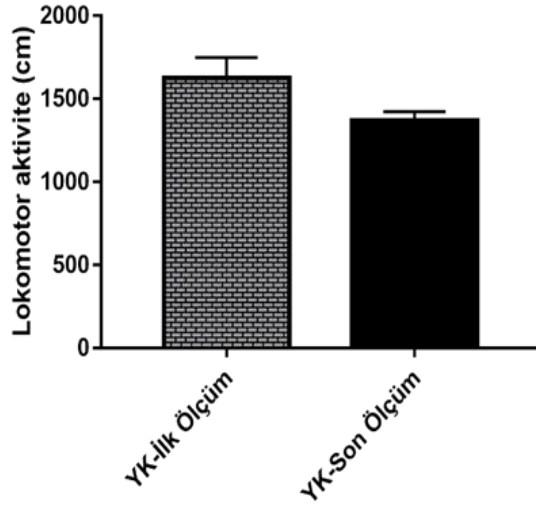
Şekil 4.11.1 Genç gruplarda lokomotor aktivite ölçümü. Genç Gruplar arasında 30 dakika lokomotor aktiviteleri değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



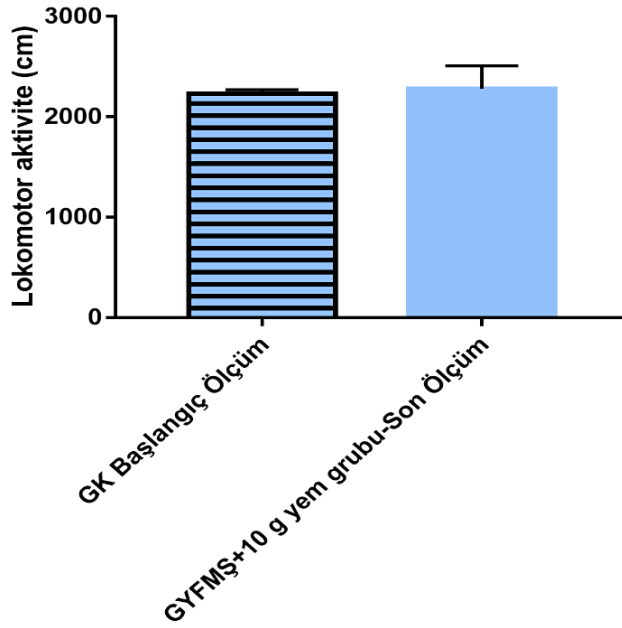
Şekil 4.11.2 Yaşlı gruplarda lokomotor aktivite ölçümü. Yaşlı Gruplar arasında 30 dakikada lokomotor aktiviteleri değerlendirildiğinde, YYFMS+20 g yem grubu YK grubuna göre toplam 30 dakikada ($p = 0,0031$) artış görüldü. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. ** ($p < 0,01$).



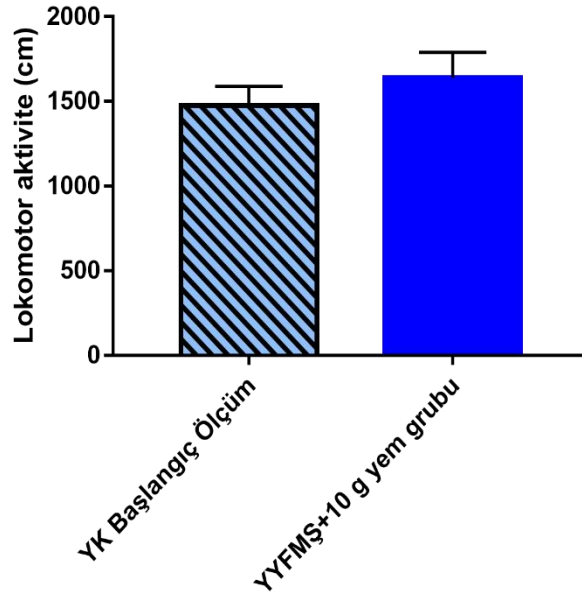
Şekil 4.11.3 Genç Kontrol grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü. Genç Kontrol grubunun İlk ölçümü (başlangıç ölçümü) ile son ölçümü (4 ay sonra) arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



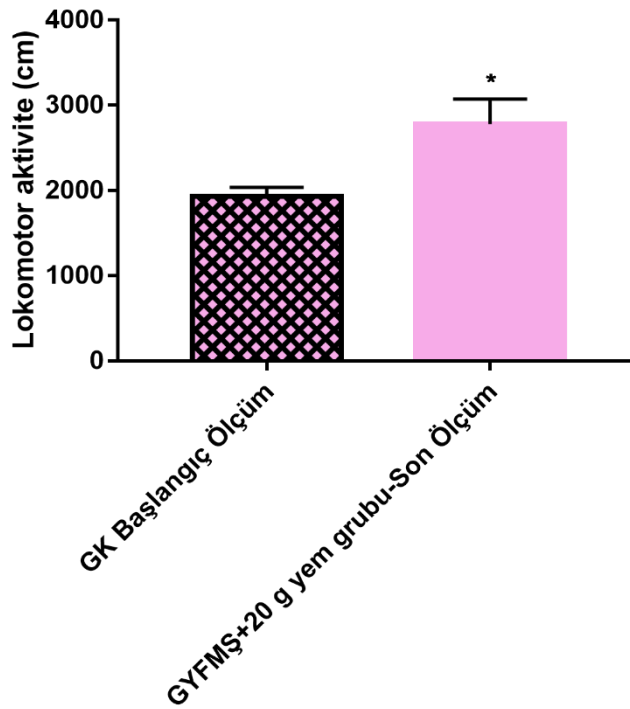
Şekil 4.11.4 Yaşlı Kontrol grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü. Yaşlı Kontrol grubunun İlk ölçümü (başlangıç ölçümü) ile son ölçümü (4 ay sonra) arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



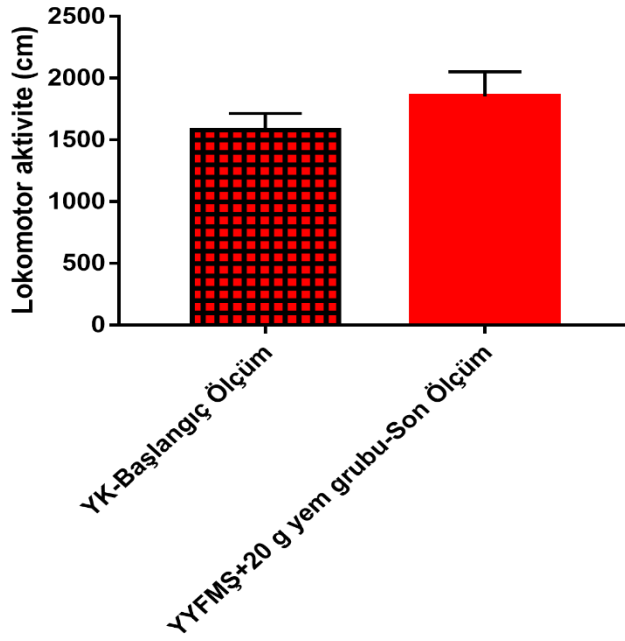
Şekil 4.11.5 Genç YFMS +10 g grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü. Genç Kontrol grubunun başlangıç ölçümü ile 10 g yem+ şurup tüketiminden son ölçümü (4 ay sonra) arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



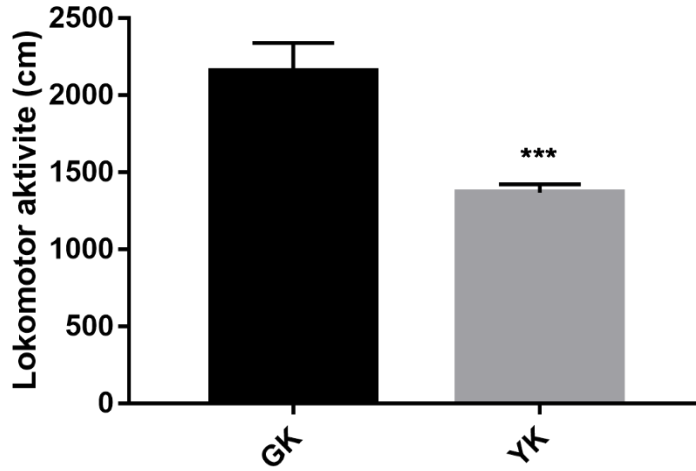
Şekil 4.11.6 Yaşlı YFMŞ +10 g grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü. Yaşlı Kontrol grubunun başlangıç ölçümü ile 10 g yem+ şurup tüketiminden son ölçümü (4 ay sonra) arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



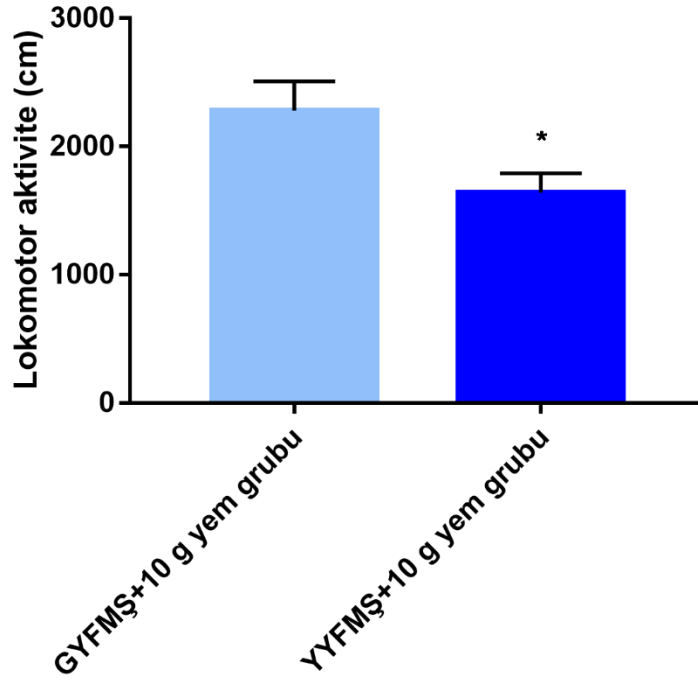
Şekil 4.11.7 Genç YFMŞ +20 g grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü. 20 g yem+ şurup tüketiminden son ölçümü (4 ay sonra) ile Genç Kontrol grubunun başlangıç ölçümü ile arasında ($p=0,0170$) artış görüldü. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. * ($p < 0,05$).



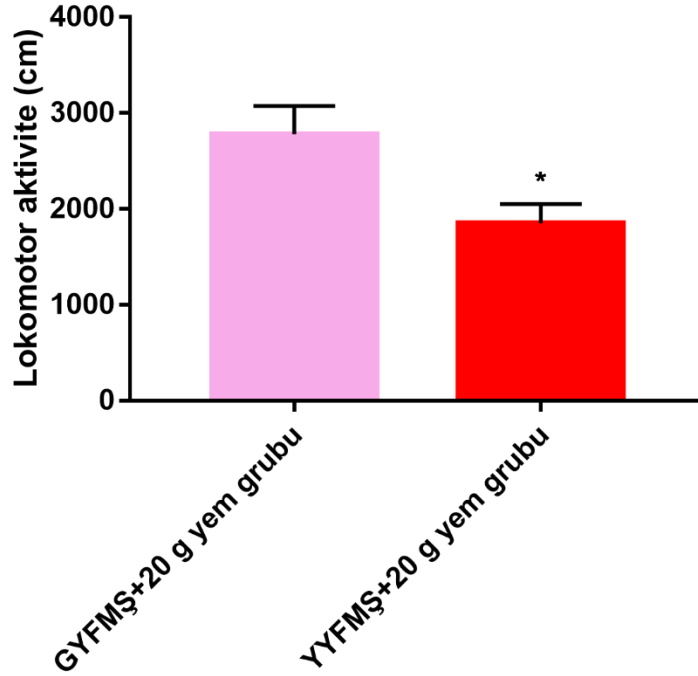
Şekil 4.11.8 Yaşlı YFMS +20 g grubunun ilk-son lokomotor aktivite ölçümü. Yaşlı Kontrol grubunun başlangıç ölçümü ile 20 g yem+ şurup tüketiminden son ölçümü (4 ay sonra) arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.11.9 Genç ve Yaşlı Kontrol grubunun lokomotor aktivite ölçümü. Yaşlı Kontrol grubu (YK) Genç Kontrol (GK) grubuna göre ($p=0,0002$) azalma görüldü. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. *** ($p < 0,001$).



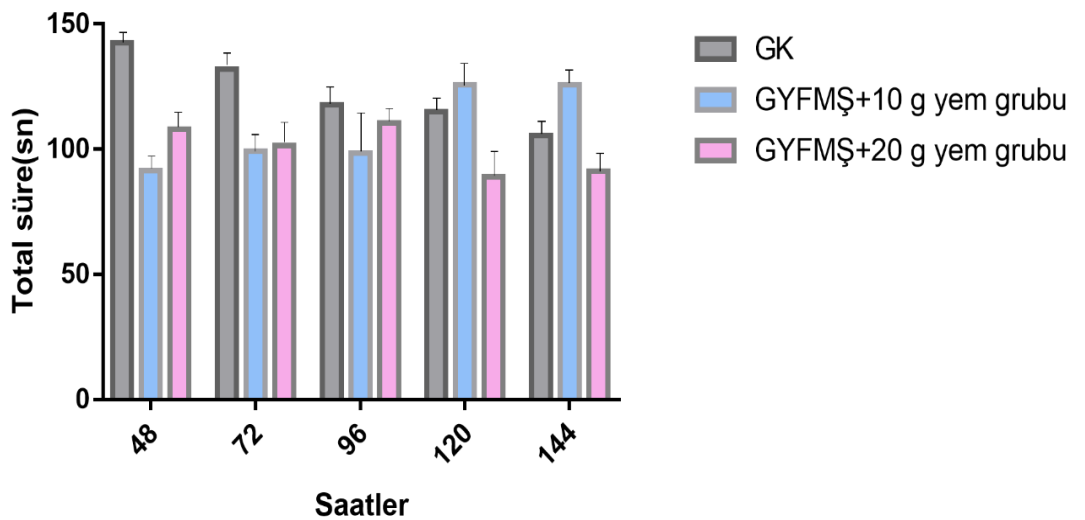
Şekil 4.11.10 Genç YFMS+10 g ve Yaşlı YFMS+10 g grubunun lokomotor aktivite ölçümü. YYFMS+10 g yem grubu GYFMS+10 g yem grubuna göre ($p=0,0254$) azalma görüldü. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. * ($p < 0,05$).



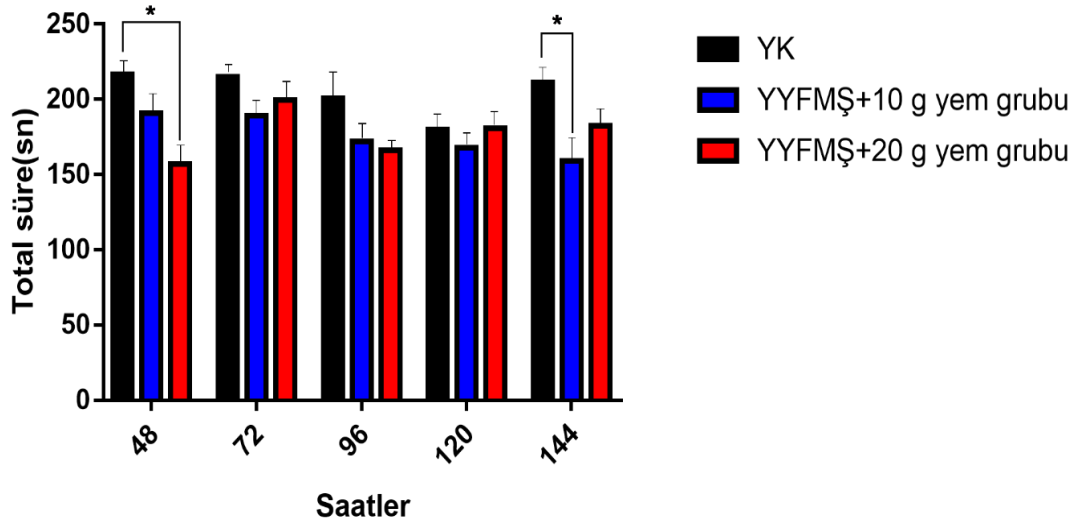
Şekil 4.11.11 Genç YFMS+20 g ve Yaşlı YFMS+20 g grubunun lokomotor aktivite ölçümü. YYFMS+20 g yem grubu GYFMS+20 g yem grubuna göre ($p= 0,0179$) azalma görüldü. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. * ($p < 0,05$).

4.12 Sekiz Kollu Radyal Labirent

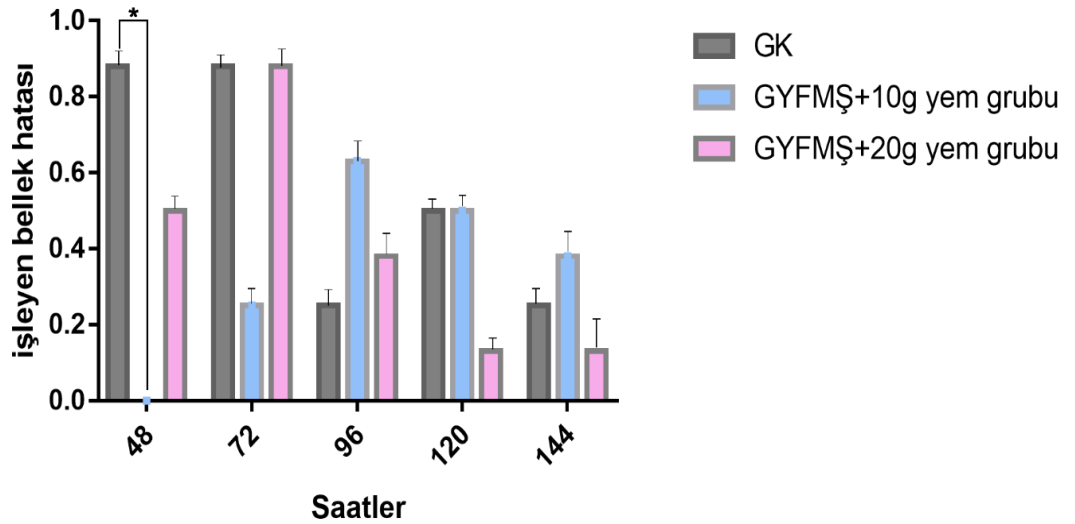
Bu test sonucundan üç farklı veri elde edilmiştir. Sekiz günlük eğitim sonucunda son eğitim gününden 48,72,96,120 ve 144. Saatte labirentten labirenti bitirme süresi total süre olarak saniye cinsinden ölçülmüş, işleyen bellek hatası verileri kısa süreli bellek ile ilgili sonuçları vermiş olup, referans bellek hatası verileri uzun süreli bellek ile ilgili sonuçları vermiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre **labirenti bitirme süreleri** tüm grupların kontrol grubuna göre daha kısalmış olup, yaşlı YFMŞ ile beslenen gruplar yaşlı kontrol grubuna göre 48 ve 140. Saatlerde labirenti daha kısa sürede bitirmiştir. **İşleyen bellek hatası** yönünden değerlendirildiğinde 48. Saatte genç YFMŞ+10 gr grubu genç kontrole göre daha az hata yapmıştır, yaşlı grupların değerlendirilmesinde fark bulunamamıştır. Sonuçları daha ayrıntılı değerlendirmek için her bir grubu başlangıç ölçümüne göre karşılaştırdık. Yaşlı kontrol grubu son ölçümü başlangıç ölçümüne göre daha fazla işleyen bellek hatası yapmıştır. Diğer genç ve yaşlı grupların başlangıç ve son ölçümü arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Genç ve yaşlı gruplar işleyen bellek hatası yönünden değerlendirildiğinde en fazla hatayı genç gruba göre yaşlı YFMŞ+20 g yem grubu yapmıştır. **Referans bellek hatası** yönünde değerlendirildiğinde genç gruplar arasında genç YFMŞ+10 g ve 20 g yem grupları kontrol grubuna göre daha az hata yapmıştır. Genç ve yaşlı gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.



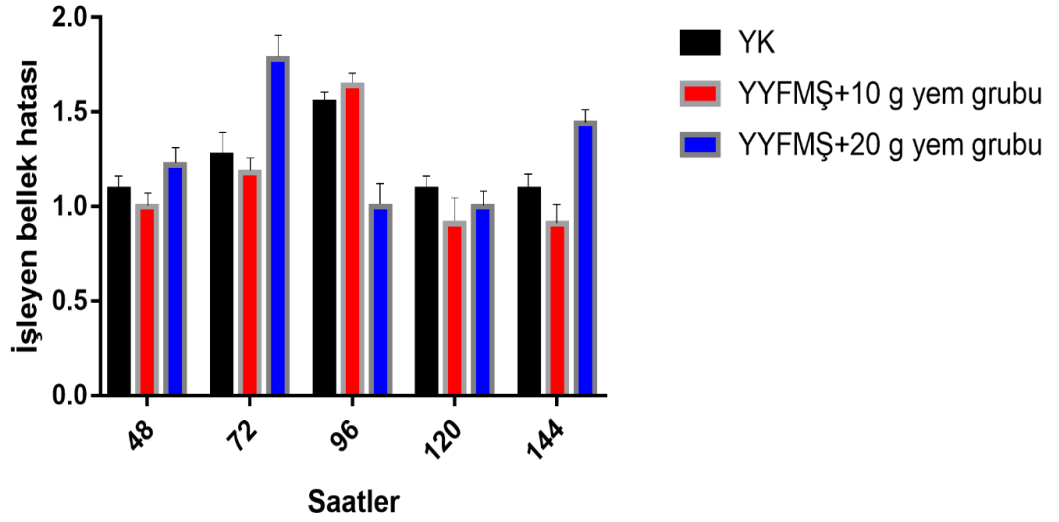
Şekil 4.12.1 Genç grupların sekiz kollu radyal labirenti bitirme süreleri. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde genç gruplarda bitirme sürelerinde arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



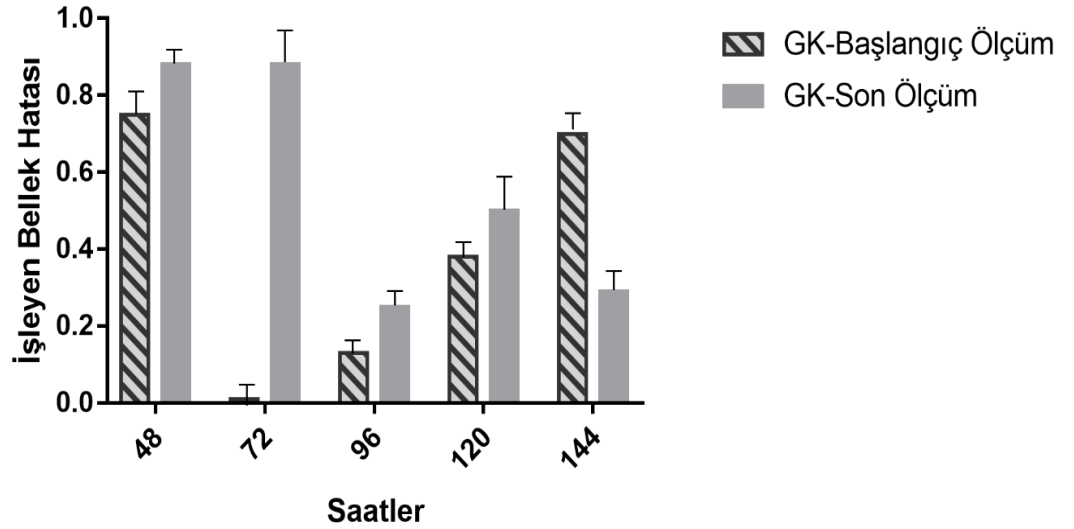
Şekil 4.12.2 Yaşlı grupların sekiz kollu radyal labirenti bitirme süreleri. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde yaşlı gruplarda bitirme sürelerinde arasında 48. Saatte YYFMŞ+20 g yem grubu YK grubuna göre ($p=0,0180$) azalma görüldü. 144. saatte YYFMŞ+10 g yem grubu YK grubuna göre ($p=0,0315$) azalma görüldü. * ($p < 0,05$).



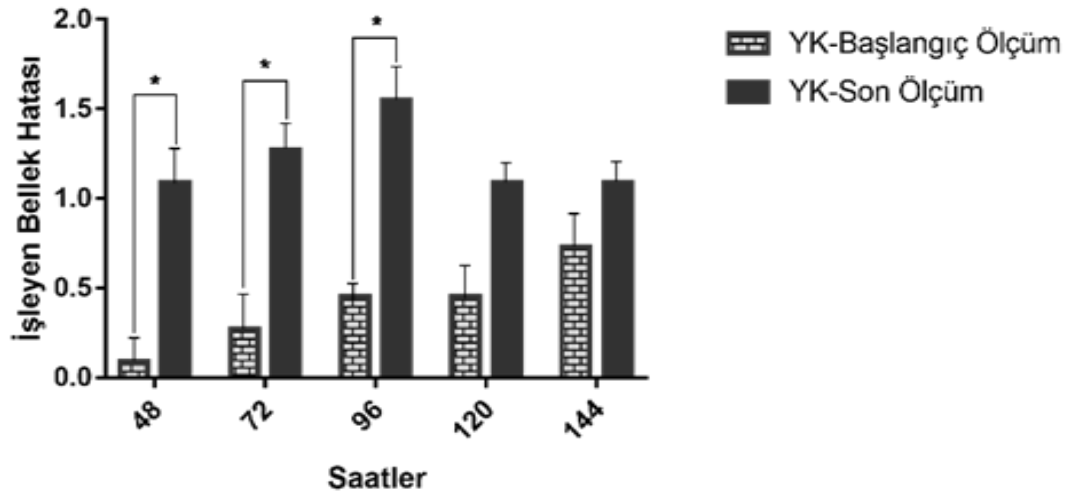
Şekil 4.12.3 Genç grupların sekiz kollu radyal labirentte ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde genç gruplarda işleyen bellek hataları arasında 48. Saatte GYFMŞ+10 g yem grubu GK grubuna göre ($p=0,0321$) azalma görüldü. * ($p < 0,05$).



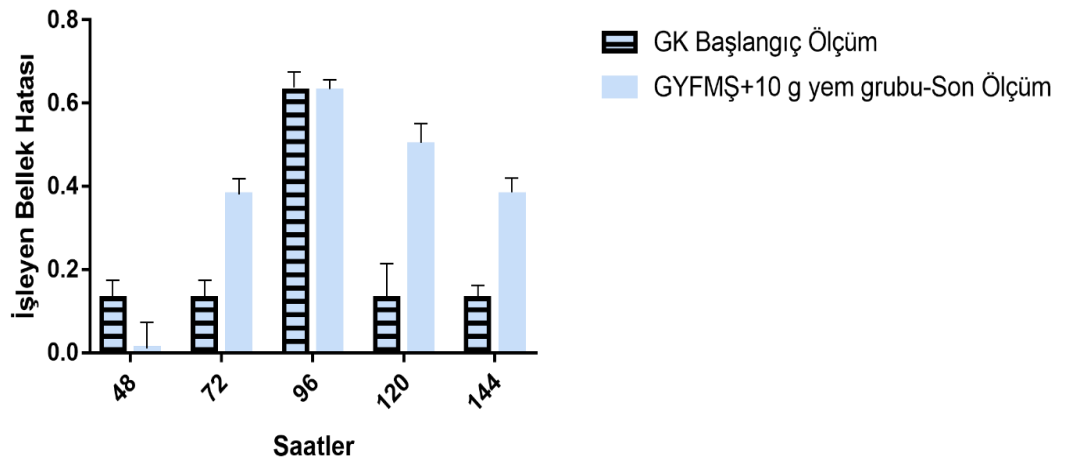
Şekil 4.12.4 Yaşlı grupların sekiz kollu radyal labirentte ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde Yaşlı Gruplar arasında işleyen bellek hatası saatlere göre değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



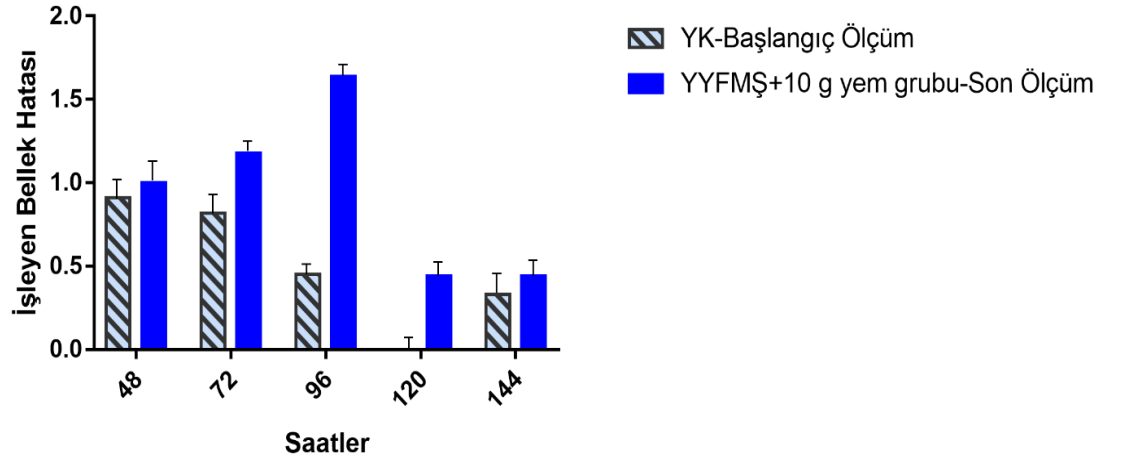
Şekil 4.12.5 Genç kontrol grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde genç kontrol grubunun işleyen bellek hataları şurup tüketiminden sonraki son ölçümü (4 ay sonra) ile Genç Kontrol grubunun başlangıç ölçümü arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



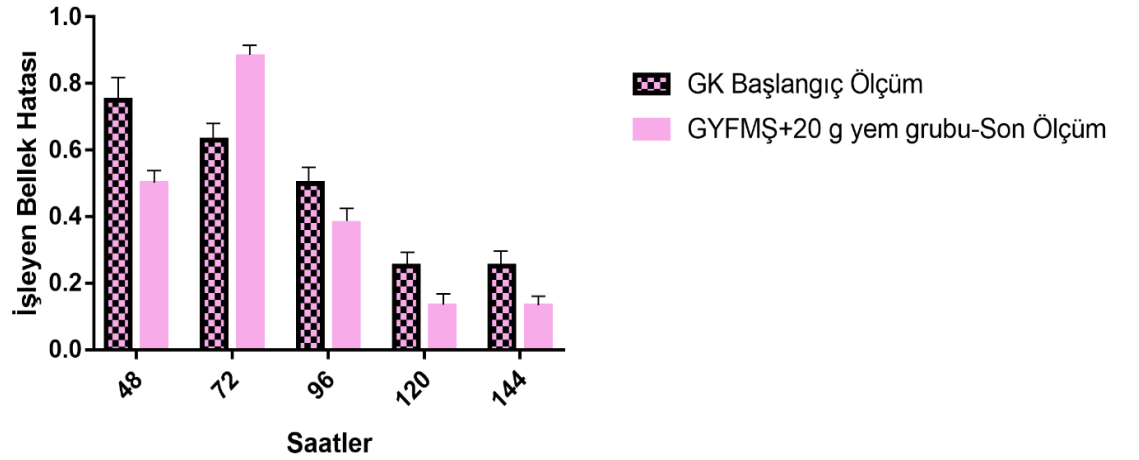
Şekil 4.12.6 Yaşlı kontrol grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde yaşlı kontrol grubunun işleyen bellek hataları şurup tüketiminden sonraki son ölçümü (4 ay sonra) ile aynı başlangıç ölçümü arasında 48.saate ($p = 0,0325$), 72.saatte ($p = 0,0325$), 96. Saatte ($p = 0,0241$) azalma görüldü. * ($p < 0,05$).



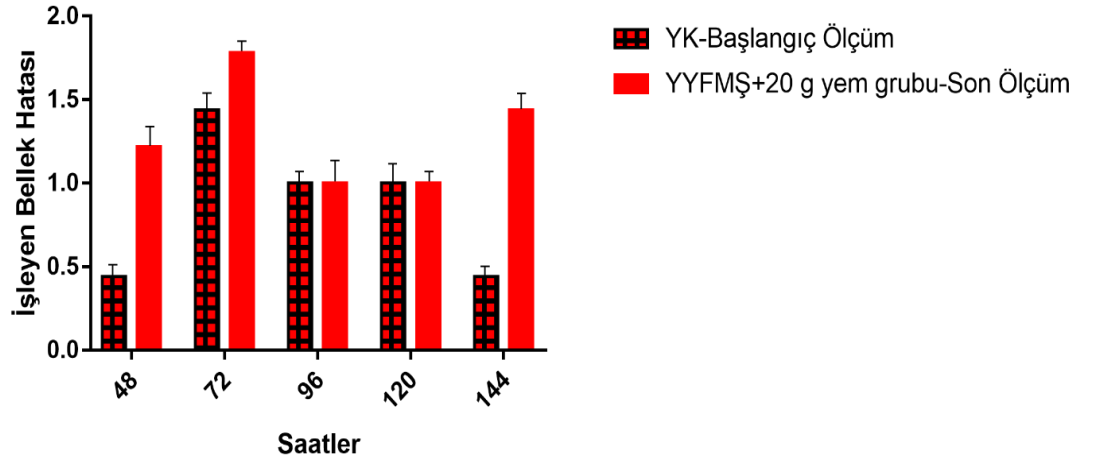
Şekil 4.12.7 Genç YFMŞ+10g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde genç YFMŞ+10 g yem grubunun işleyen bellek hataları şurup tüketiminden sonraki son ölçümü (4 ay sonra) ile aynı grubun başlangıç ölçümü arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



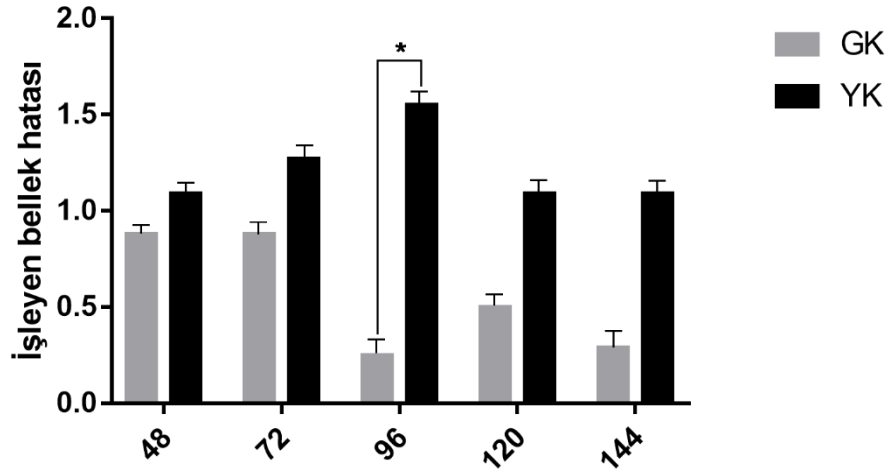
Şekil 4.12.8 Yaşlı YFMŞ+10g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde yaşlı YFMŞ+10 g yem grubunun işleyen bellek hataları şurup tüketiminden sonraki son ölçümü (4 ay sonra) ile aynı grubun başlangıç ölçümü arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



Şekil 4.12.9 Genç YFMŞ+20g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde genç YFMŞ+10 g yem grubunun işleyen bellek hataları şurup tüketiminden sonraki son ölçümü (4 ay sonra) ile aynı grubun başlangıç ölçümü arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.

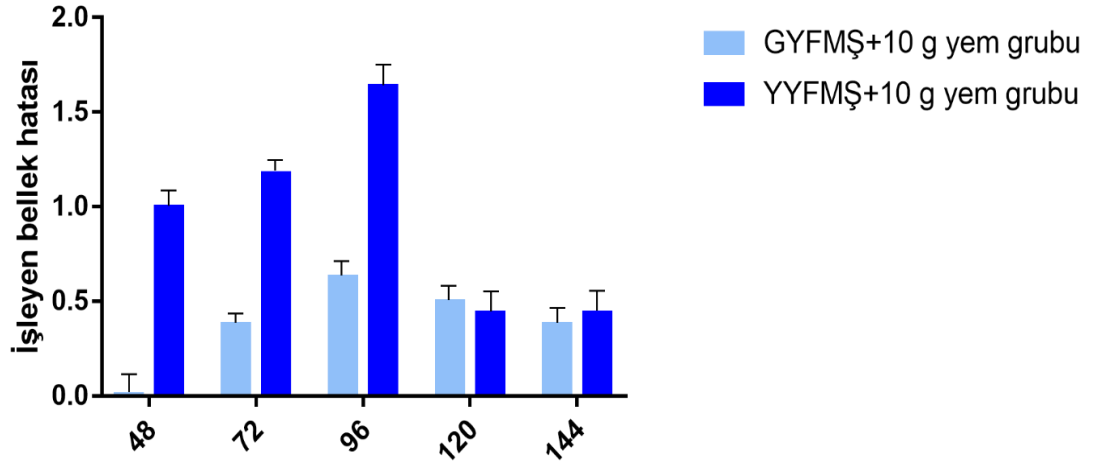


Şekil 4.12.10 Yaşlı YFMS+20g grubunun sekiz kollu radyal labirente ilk-sonda ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde yaşlı YFMS+10 g yem grubunun işleyen bellek hataları şurup tüketiminden sonraki son ölçümü (4 ay sonra) ile aynı grubun başlangıç ölçümü arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.

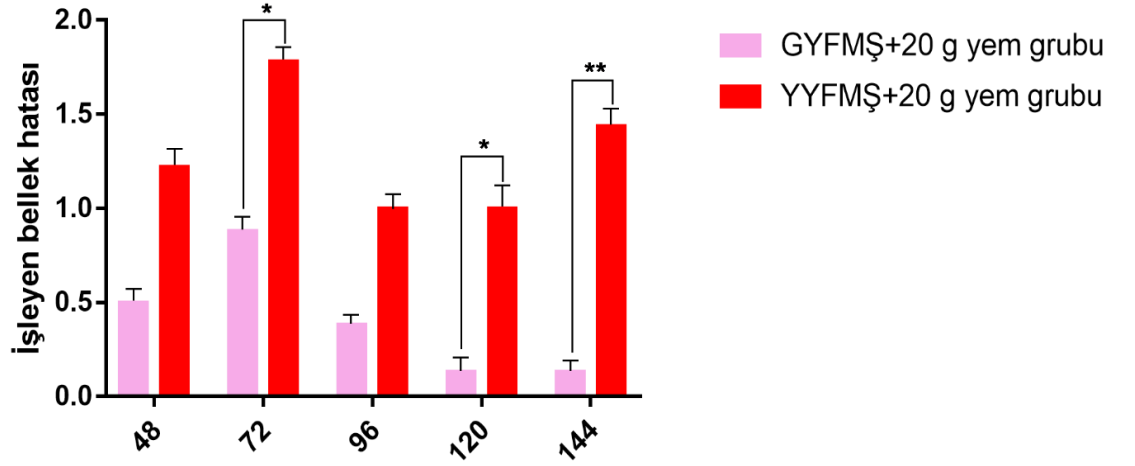


Şekil 4.12.11 Genç ve yaşlı kontrol grubunun sekiz kollu radyal labirente ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde genç gruplar ile yaşlı gruplar arasında işleyen bellek hataları arasında 96. Saatte Yaşlı kontrol grubu ile Genç kontrol grubuna göre ($p=0,0367$) artış görüldü.

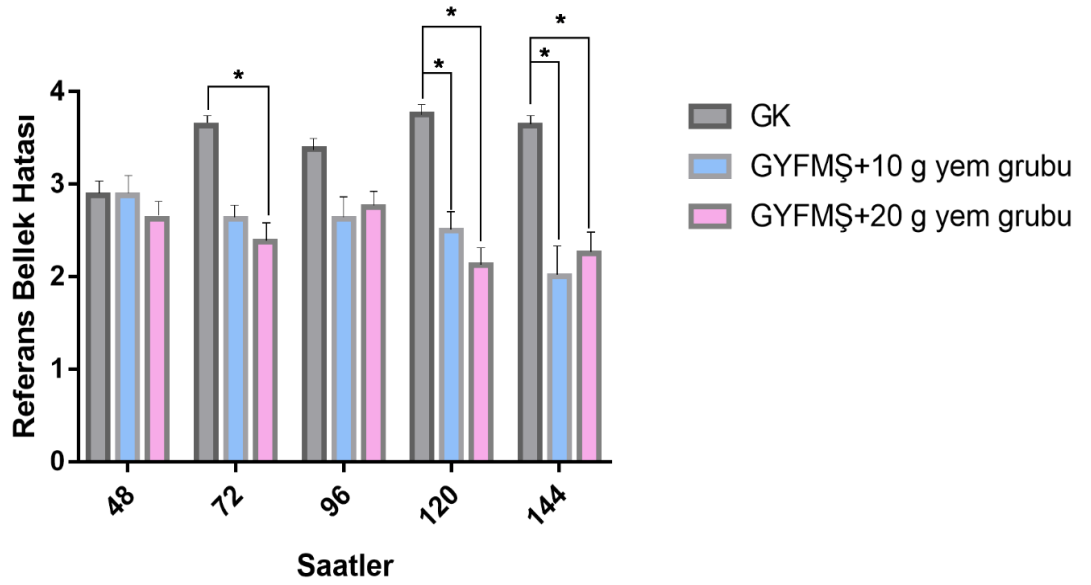
* ($p < 0,05$).



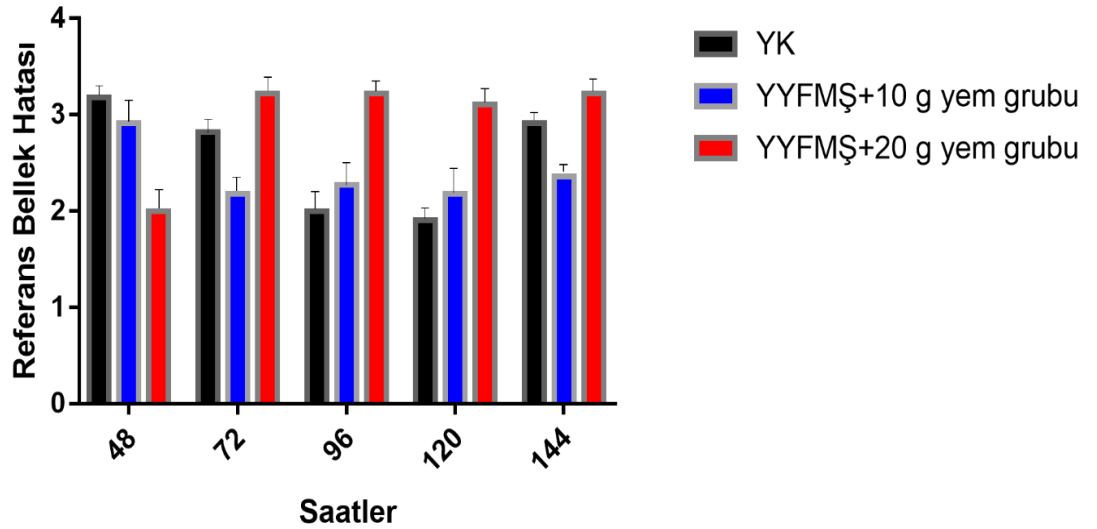
Şekil 4.12.12 Genç ve yaşlı YFMŞ+10g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde Yaşlı YFMŞ+10 g yem grubu ile Genç YFMŞ+10 g yem grubu arasında işleyen bellek hataları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.



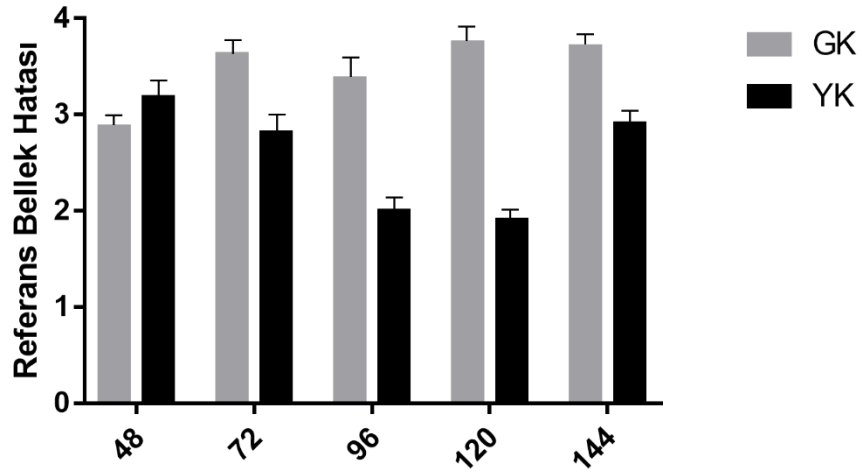
Şekil 4.12.13 Genç ve yaşlı YFMŞ+20g grubunun sekiz kollu radyal labirentte ölçülen işleyen bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde Yaşlı YFMŞ+20 g yem grubu, Genç YFMŞ+20 g grubunun işleyen bellek hataları arasında 72.saate ($p= 0,0270$), 120.saatte ($p= 0,0300$), 144. Saatte ($p= 0,0077$) azalma görüldü. * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$).



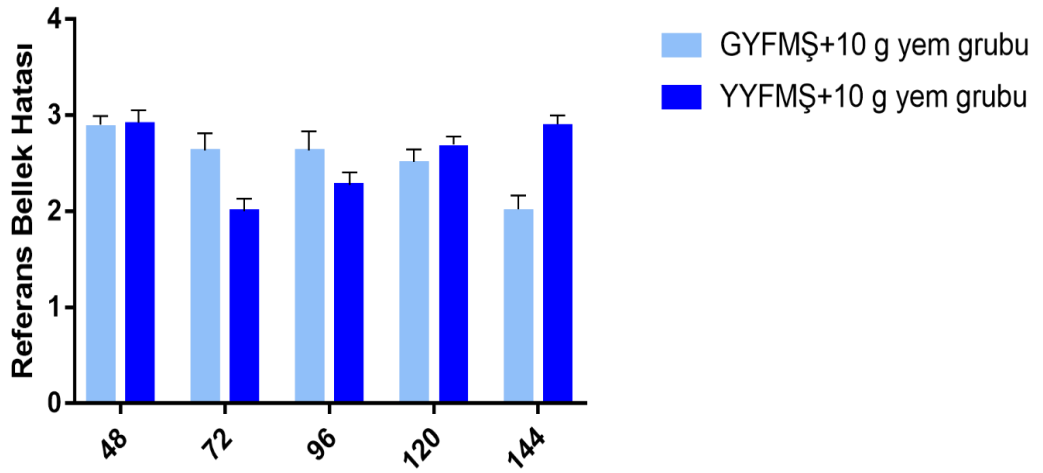
Şekil 4.12.14 Genç grupların sekiz kollu radyal labirente ölçülen referans bellek hataları. Genç Gruplar referans bellek hatası saatlere göre değerlendirildiğinde GYFMŞ+20 g yem grubu, GK grubuna göre 72.saatte ($p= 0,0386$), 120.saatte ($p=0,0126$), 144.saatte ($p=0,0259$), anlamlı derecede azalmıştır. GYFMŞ+10 g yem grubu, GK grubuna göre 120.saatte ($p=0,0386$), 144. Saatte ($p=0,0122$) anlamlı derecede azalmıştır. * ($p < 0,05$).



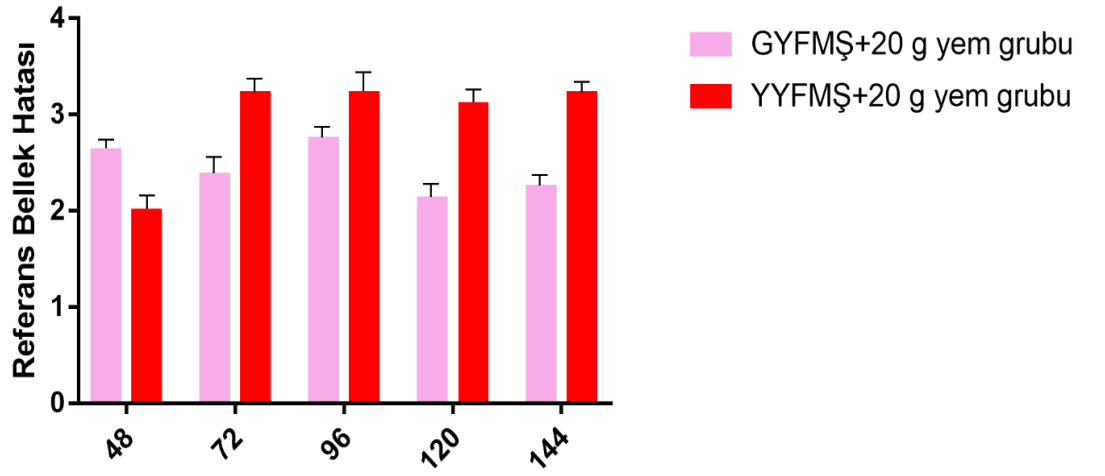
Şekil 4.12.15 Yaşlı grupların sekiz kollu radyal labirente ölçülen referans bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde Yaşlı Gruplar arasında referans bellek hatası saatlere göre değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



Şekil 4.12.16 Genç ve yaşlı kontrol gruplarının sekiz kollu radyal labirentte ölçülen referans bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde genç kontrol grupları ile yaşlı kontrol grupları arasında referans bellek hataları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



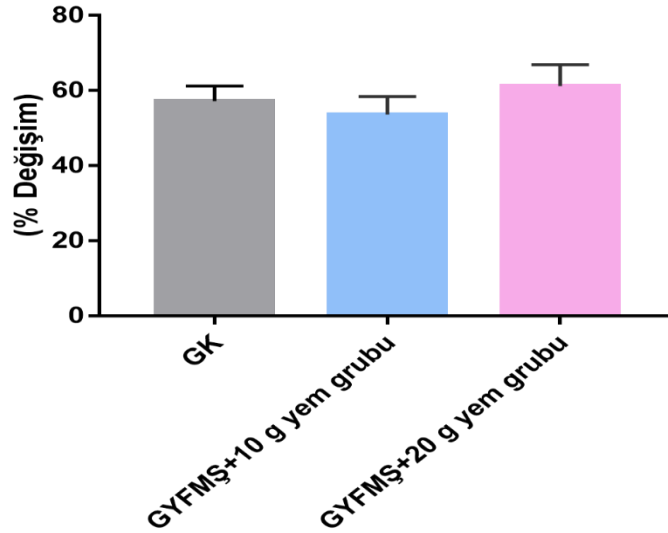
Şekil 4.12.17 Genç ve yaşlı YFMŞ+10g gruplarının sekiz kollu radyal labirentte ölçülen referans bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde genç YFMŞ+10 g yem grupları ile yaşlı YFMŞ+10 g grupları arasında referans bellek hataları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



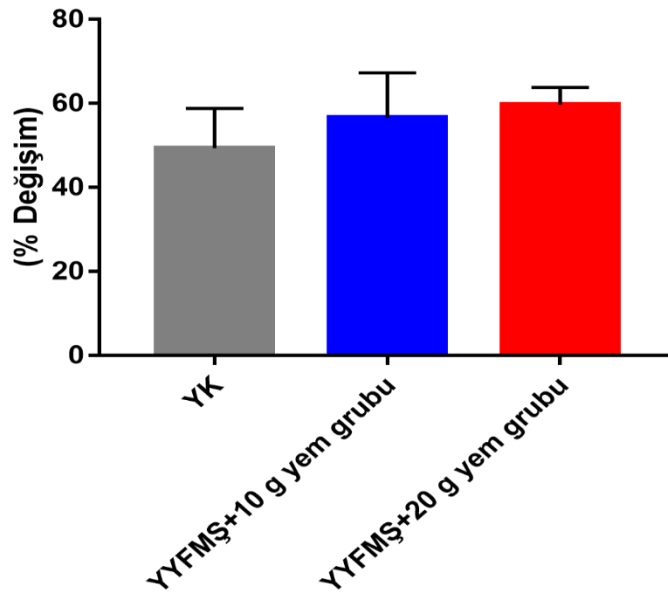
Şekil 4.12.18 Genç ve yaşlı YFMŞ+20g gruplarının sekiz kollu radyal labirentte ölçülen referans bellek hataları. Sekiz kollu radyal labirenti 48,72,96,120 ve 144. saatlerde genç YFMŞ+20 g yem grupları ile yaşlı YFMŞ+20 g grupları arasında referans bellek hataları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.

4.13 Y Labirenti ölçümü

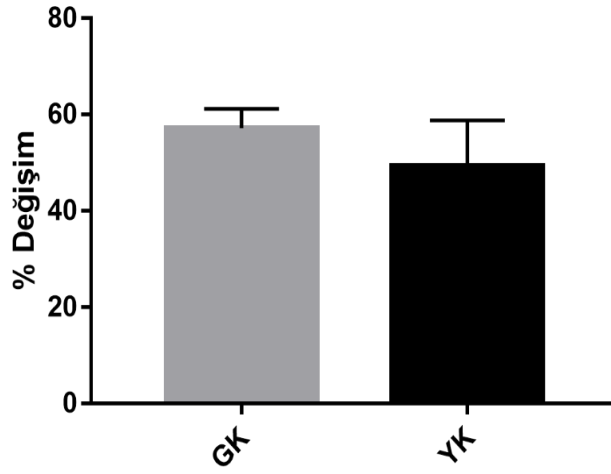
Y labirenti ölçümü ile % değişim hesaplanmasıyla kısa süreli bellek ile ilgili bilgiye ulaşılmaktadır. Elde edilen sonuçlara göre tüm gruplarda anlamlı sonuç bulunmamıştır. Genç ve yaşlı gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır.



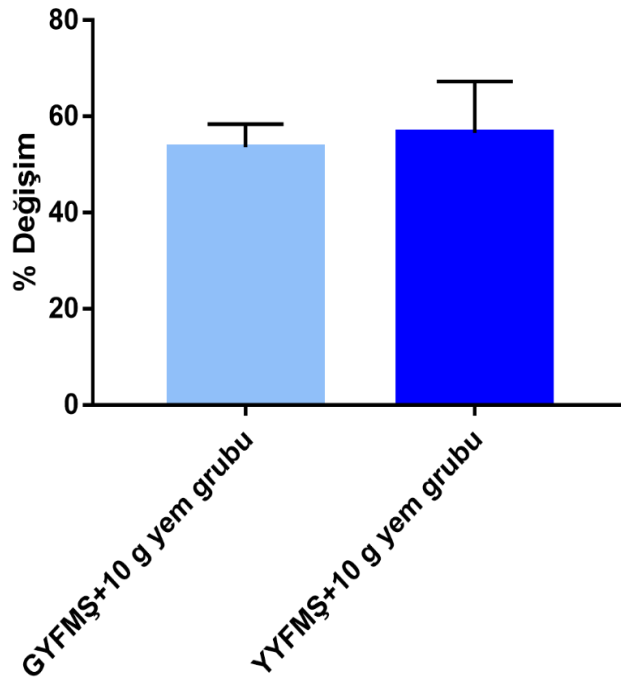
Şekil 4.13.1 Genç grupların Y labirentinde ölçülen % değişim oranları. Y labirenti genç gruplarda % değişim oranı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



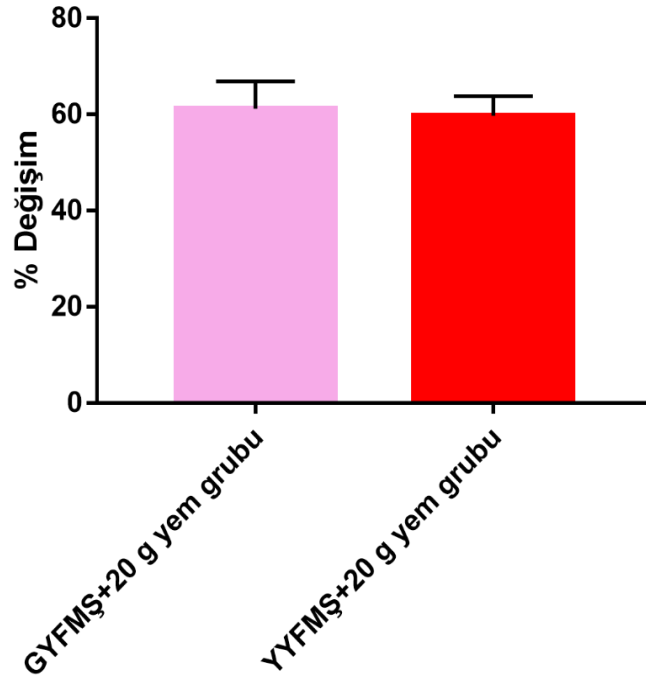
Şekil 4.13.2 Yaşlı grupların Y labirentinde ölçülen % değişim oranları. Y labirenti yaşlı gruplarda % değişim oranı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



Şekil 4.13.3 Genç ve yaşlı kontrol gruplarının Y labirentinde ölçülen % değişim oranları. Y labirenti yaşlı kontrol grubu ile genç grupların % değişim oranı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



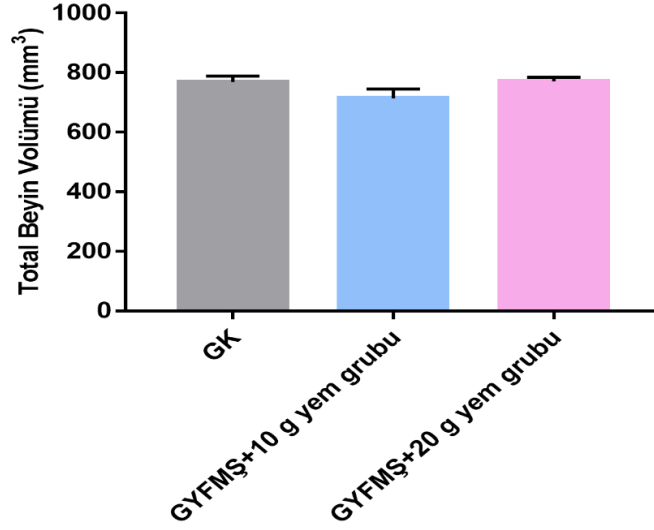
Şekil 4.13.4 Genç ve yaşlı YFMS+10g gruplarının Y labirentinde ölçülen % değişim oranları. Y labirenti yaşlı YFMS+10 g grubu ile genç YFMS+10 g grupların % değişim oranı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.



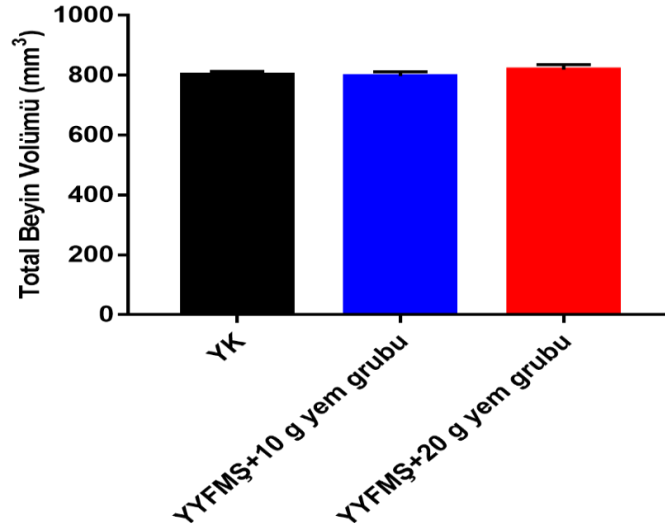
Şekil 4.13.5 Genç ve yaşlı YFMS+20g gruplarının Y labirentinde ölçülen % değişim oranları. Y labirenti yaşlı YFMS+20 g grubu ile genç YFMS+20 g grupların % değişim oranı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.

4.14 Beyin ve Hipokampus Volümü

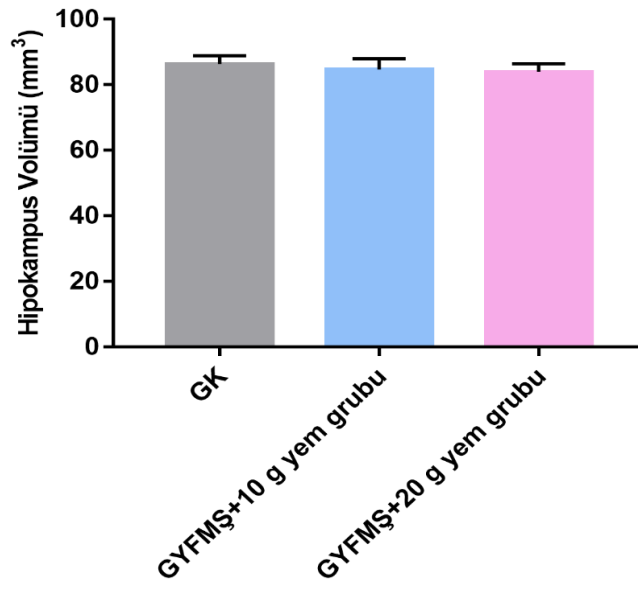
Beyin ve hipokampus volümü ölçümü total beyin bölgesinden kesitler alınarak ve alınan kesitler hesaplanarak, elde edilen sonuçlara göre gruplar arasında fark bulunamamıştır.



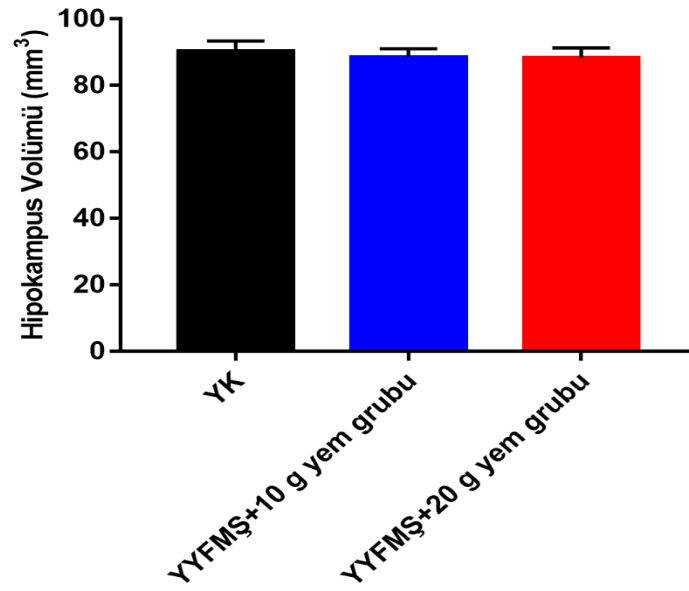
Şekil 4.14.1 Genç grupların total beyin volümü. Genç grupların total beyin volümü ölçümünde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.



Şekil 4.14.2 Yaşlı grupların total beyin volümü. Yaşlı grupların total beyin volümü ölçümünde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.



Şekil 4.14.3 Genç grupların hipokampus volümü. Genç grupların hipokampus volümü ölçümünde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.



Şekil 4.14.4 Yaşlı grupların hipokampus volümü. Yaşlı grupların hipokampus volümü ölçümünde istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.

5 TARTIŞMA

HFCS (yüksek fruktozlu mısır şurubu) %55 fruktoz içeren, sükroza benzer bir glukoz ve fruktoz oranı olan 1980'lerde üretilmiş ve içeceklerde yaygın olarak kullanılmıştır. HFCS daha ucuz ve daha tatlı bir ikame olarak sükrozun yerini almıştır ve çikolata, jöle, dondurma ve şekerli içecekler dahil olmak üzere neredeyse tüm popüler işlenmiş gıdalarda kullanılmaktadır (Alten ve ark., 2018).

Çalışmamızın amacı meşrubatlarda (şekerle tatlandırılmış içecekler) kullanılan yüksek fruktozlu mısır şurubunun (YFMS) farklı besleme şekillerine göre tüketim tercihlerinin belirlenerek bu etkinin farklı yaşlarda öğrenme üzerindeki etkileri değerlendirilmesidir. Piyasadaki çoğu meşrubatta %11 oranında YFMS kullanıldığından (Alten ve ark., 2018) çalışmamızda aynı oranda YFMS'nin içme suyuna katılması uygun görüldü. Literatürde farklı oranlarda ve sürelerde YFMS kullanıldığı, bazı çalışmalarda içme suyu yerine YFMS verildiği, ad libitum besleme ve su vermenin yanında şuruba sürekli erişim sağlandığı (Kizilaslan ve ark., 2022), YFMS yerine fruktoz diyetinin uygulandığı görülmektedir (Rendeiro ve ark., 2015), Aynı zamanda çoğunlukla genç ve yetişkin sıçanların kullanıldığı, yaşlı sıçanlara ilişkin verilerin eksik olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda literatürdeki yaşlı sıçanlar ile genç sıçanlar üzerinde günlük yem oranları değiştirilerek, günlük 10 g ve 20 g pelet yem verip, günlük kalori ihtiyacını şurup üzerinden karşılamasını hedefledik. Sıçanların gece aktif hayvanlar grubu olduğu düşünülerek, karanlık periyotta şurup ile, aydınlık periyotta ise yem ve suya erişimleri 4 ay süre ile devam ettirildi. YFMS ile besleme öncesi radyal labirent, y labirenti ve lokomotor hareketlerini ölçerek kayıt altına alındı. Çalışma başlangıcında testlerde başarısız olan sıçanlar deneyden çıkartıldı. 4 aylık YFMS maruziyetinden sonra tekrar tüm davranış testlerini her bir sıçana uygulayarak önceki sonuçları ile karşılaştırıldı. Bu çalışmada aynı zamanda kan serumundan biyokimyasal parametrelere bakarak, sistemik olarak şurubun etkileri ile beyin ve hipokampusta volüm ölçümleri değerlendirildi.

Literatürdeki bilgiye göre yüksek fruktozlu mısır şurubu şeklindeki şeker neredeyse eşit miktarda glukoz ve fruktozdan oluşan sükroz veya çok sayıda üretilmiş gıda ürününe eklenmektedir. Şekerle tatlandırılmış içecekler (SSB'ler), dünya çapında diyetlerde önemli bir ilave şeker kaynağıdır ve gazlı içecekler, meyve aromalı içecekler ve spor içecekleri bu kapsamda değerlendirilmektedir. Ortalama olarak, SSB'ler günlük kaloringin yaklaşık %7'sine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Son yıllarda SSB tüketimindeki eğilimler düşmüş olsa da

ABD'li gençlerin neredeyse %66'sı hala günde en az bir SSB tükettiği rapor edilmiştir (Hannou ve ark., 2018). İlave şeker alımına diğer önemli katkı sağlayan yiyecekler, yaşa bağlı olarak günlük enerji alımının yaklaşık %4 ila %9'unu oluşturan şeker ve tatlılardır (Hannou ve ark., 2018). Amerikan Kalp Derneği, kadınların ve erkeklerin diyetlerine eklenmiş şekerlerden günde ≤ 100 ve 150 kcal almalarını önermektedir. (diyetin yaklaşık %5'i) (Hannou ve ark., 2018). Karbonhidrat ve şeker alımı için Türkiye'de günlük alınan toplam enerjinin %5-10'unu aşmaması önerilirken (T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel, 2015) , Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) alınan günlük enerjinin ilave şekerlerden gelen oranının $<10\%$ olmasını önermektedir (World Health Organization, 2015). Sağlık sorunlarının ortaya çıkmaması için günlük enerji alımının %5'e düşürülmesi tavsiye edilmektedir (Yan ve ark., 2022). SSB'lerin ve meyve suyu içeren ürünlerinin fruktoz içeriğini ve şeker profillerini kapsamlı bir şekilde belirleyen bir çalışmada; popüler SSB'lerde fruktozun toplam şekerin %65'ini oluşturduğunu ve HFCS ile yapılan içeceklerde ortalama %59'unu oluşturduğu gösterilmiştir. Yıllık içecek pazarının %90'ını oluşturan şirketler (Coca-Cola, Pepsi, Dr. Pepper, Mountain Dew ve Sprite) tarafından üretilen HFCS ile tatlandırılmış sodalar F: G oranları 60:40, yani glukozdan %50 daha fazla fruktoz içerirler. Bu fruktoz içeriği, sükrozda bulunan 50:50 oranından ve HFCS'te olduğu varsayılan 55:42 oranından önemli ölçüde farklıdır. Bu veriler göz önüne alındığında, F: G oranlarının aşıldığı belirlenmiştir (Walker ve ark., 2014).

HFCS içeren bazı ürünlerde beklenen 55: 42 oranı HFCS'in eşit miktarda fruktoz ve glukozu sahip olan sükrozla besinsel olarak aynı olduğu düşüncesi doğru bir yaklaşım değildir.

Yaygın olarak tüketilen diğer yüksek fruktoz içeren gıdalar ile 100 g/gün fruktoz alımına yol açmaktadır. Bu nedenle, popüler içeceklerde belirli şeker türleri (özellikle fruktoz) arasındaki ayırım ve bunların mevcudiyetinin doğru ölçümü bu ürünlerin etiketlerinde belirtilmesi gerekmektedir (Walker ve ark., 2014). Aşırı serbest fruktoz, fruktoz-glukoz oranı 1:1'i aştığında oluşur. Çoğu doğal gıda (bal dahil) $\sim 1:1$ oran içerir. Elma, armut, karpuz ve mango istisnalar arasındadır. Daha da önemlisi, yapılan bir araştırmada, popüler gazlı içeceklerdeki fruktoz-glukoz oranının (1,9'a 1 ve 1,5'e 1) aştığı bulunduğundan, HFCS' ta daha önce düşünüldenden daha fazla fruktoz içerdiği ortaya konulmuştur. Genel olarak güvenli olarak kabul edilen seviyeler (1.2 ila 1)'dir (DeChristopher et al., 2020). Çalışmamız için temin ettiğimiz yüksek fruktozlu mısır şurubunu analiz ettirildi ve 100 g'da HFCS şurubunda,

56 g fruktoz, 36 g glukoz ve 3 g maltoz içerdği sonucuna ulaşıldı. Fruktoz-glukoz oranının 1.5: 1 olduğunu tespit edildi.

Çiğneme ve bilişsel bozukluk arasındaki etkileşim son yıllarda yoğun bir araştırma konusu olmuştur ve çiğneme aktivitesinin beyin bilişsel işlevlerinin korunmasında bir faktör olduğuna dikkat çekilmiştir. Ağız boşluğu yapılarını Merkezi sinir sistemine (MSS) bağlayan nöral devreler, çiğneme sırasında propriyoseptif duyularla bilgileri iletir ve talamus ve serebral korteks yoluyla hipokampusu ulaşır. Deneysel olarak, öğrenme ve hafıza performanslarına müdahale eden çiğneme bozukluğu, morfolojik ve hücresel değişikliklerin izlenmesine yol açmıştır. Çiğneme eksikliği CA1 ve CA3'teki (Corno Ammonis) hipokampal piramidal hücrelerin miktarını azaltabilmiş, ayrıca beyinin kanlanmasını ve oksijen kaynağını azaltmış, plazma kortikosteron düzeylerini artırmıştır. Aynı zamanda çiğneme eksikliği; beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerini, sinaptik aktiviteyi, dentat girustaki (DG) nörojenezi ve temporal lobdaki gri madde hacmini azalttığı görülmüştür (Feio et al., 2023). Ayrıca, oluşturulan deneysel hayvan modellerinde hipokampusündeki astrosit sayısının çiğneme bozukluklarına duyarlı olduğu gösterilmiştir (Feio ve ark., 2023). Çalışmamızda öğrenme ve bellek fonksiyonu değerlendirdiğimizden, tüm gruplara pelet yem verilmiştir. Bu şekilde çiğneme aktivitesi devam ettirilmiştir. Son kanıtlar, fruktoz tüketiminin kilo alımı, yağ birikimi ve bozulmuş bilişsel işlev ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, zararlı etkilerin fruktozun kendisinden mi yoksa genel enerji alımındaki eş zamanlı artıştan mı kaynaklandığı açık değildir (Rendeiro ve ark., 2015). Yapılan çalışmada, ABD popülasyonunun en üst yüzdelik diliminde fruktoz alımını taklit eden bir fare modeli kullanılarak, aşırı beslenmenin olmadığı bir izokalorik glukoz diyetin etkisi değerlendirilmiştir. 77 günlük takviyenin ardından vücut ağırlığı (BW), vücut yağı, fiziksel aktivite, bilişsel performans ve yetişkin hipokampal nörojenездеki değişiklikler değerlendirilmiştir (Rendeiro ve ark., 2015). Gruplar arasında kalori alımında herhangi bir fark gözlenmemesine rağmen, fruktoz tüketen gruplar, glukoz grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış vücut ağırlığı, karaciğer ve yağ kütlesine sahip olduğu bulunmuştur (Rendeiro ve ark., 2015). Yapılan çalışmada yaşlı sıçanlarda ağırlığın 85.haftaya kadar sabit kalması fizyolojik bir süreç olarak bildirilmiştir (Nistiar ve ark., 2012). Literatürdeki çalışma incelendiğinde kullanılan sükroz ve HFCS konsantrasyonları (%11), ergen ve yetişkin yaştaki sıçanlara ad libitum yem ve serbest olarak suya erişim sağlanarak çalışmada modern Batı kültürlerinde tipik olarak insanlar tarafından tüketilen SSB'lerinkiyile karşılaştırılmıştır. İnsanlarda SSB tüketimi düşük sade su alımı ile ilişkili olduğundan, HFCS grubuna HFCS

solüsyonuna ek olarak musluk suyu verilmemiştir. Araştırmacıların yapmış oldukları bu çalışmanın sonucunda HFCS ile beslenen sıçanların yiyecek alımında azalma olduğu ve kilo takip süresinin ikinci haftasından sonra daha az kilo almalarının altında yatan nedenin bu olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmanın sonucu insan tüketimine uyumlu bulunmamıştır. Çünkü insanlar katı gıda alımlarını azaltmadan SSB'leri tüketme eğilimindedir ve bu da SSB'lerden gelen kalorilerin fazladan kilo alımını artıracaklarını düşündürmüştür (Alten ve ark., 2018). Diğer monosakkaritlere kıyasla fruktoz tüketiminin artmış de novo lipogenez, dislipidemi, insülin direnci, vücut ağırlığı artışı ve en son olarak da bilişsel işlevde bozulmaya yol açtığını gösteren pek çok çalışma bulunmuştur. Tipik olarak bu tür sonuçlar, aşırı derecede yüksek enerji yüzdesinin basit karbonhidratlardan elde edildiği hiperkalorik diyet müdahalelerinden kaynaklanır (Rendeiro ve ark., 2015). Buna göre fareler tarafından fruktoz tüketiminin, diyetler ile makro ve mikro besin tüketimi açısından, önceki araştırmalara kıyasla tipik insan tüketimine daha benzer olduğu bilgisine ulaşılmıştır (Rendeiro ve ark., 2015). Bu sonuçları destekleyen başka bir çalışmaya göre, gönüllü insanlarda, fruktoz alımının (%25 enerji alımı, 10 hafta) aynı glukoz dozu içeren bir diyetle kıyasla enerji harcanmasında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Cox ve ark., 2012). Enerji harcanmasındaki bu tür değişikliklerin vücut ağırlığının düzenlenmesi ve uzun vadeli fruktoz tüketiminde enerji dengesi açısından önemli sonuçları olduğu düşünülmektedir. Literatürdeki yayınlarda sükroza sınırlı (12 saat) erişimin sıçanlarda aşırı yeme davranışını arttırdığı bildirilmiştir (Bocarsly ve ark., 2010). Aralıklı ve sürekli erişimin karşılaştırıldığı dişi ve erkek sıçanların kullanıldığı çalışma sonuçlarına göre 12 saatlik HFCS (%8) ile beslenen erkek sıçanlarda kontrole göre ağırlık artışı bulunurken dişilerde ise artış saptanmamıştır. 24 saat HFCS verilen dişi ve erkek sıçanlarda ağırlık artışı görülmüştür (Bocarsly ve ark., 2010).

Bu çalışmada ise 12 saatlik periyotlarda gece aktif dönemde şuruba erişim serbest bırakılırken, gündüz ise serbest yem ve su erişimine izin verilmiştir. Şurup tüketiminin etkisini değerlendirmesinin nedeni sıçanlarda aşırı yeme davranışını ortaya çıkarabilmektir. Çalışmada bu etkilerin gruplar arasındaki ağırlık üzerine etkisini değerlendirildiğinde; yaşlı gruplar arasındaki ağırlıklarda bir fark görülmemiştir. Genç YFMŞ+20 g yem grubunda Genç kontrol grubuna göre ilk iki haftada ağırlık artışı bulunurken, Genç YFMŞ+10 g yem grubunda tüm haftalarda (16 hafta) kontrole göre artış bulunmuştur. 10 g yem grubunda olan sıçanlar daha çok şurup tüketmiştir ve bunun sonucu olarak ta genç gruplarda ağırlık artışı daha fazla olduğu düşünülmektedir. Vücut kitle indeksi ölçümünde Genç gruplarda fark görülmezken, yaşlı YFMŞ+10 g yem grubunda yaşlı kontrol grubuna göre artış görülmüştür.

Bu sonuca göre yaşlı YFMŞ+10 g yem grubunda şurup tüketiminin diğer yaşlı gruplara göre fazla olmasının vücut kitle indeksi artışında etkili olduğunu neden düşündürmektedir. Şurup tüketimlerine bakıldığında; Genç YFMŞ+10 g yem grubunun şurup tüketimi, Genç YFMŞ+20 g yem grubunun şurup tüketimine göre 3,4,7,14. haftalarda artış göstermiştir. Yaşlı YFMŞ+10 g yem grubu şurup tüketimi, Yaşlı YFMŞ+20 g yem grubu şurup tüketimine göre 2,5,7,8,9,11,12,14.haftalarda artış göstermiştir. Deneysel çalışmamızı planlarken, 10 g yem verilen grupların daha çok şurup tüketeceğini ön görülmüştü. Elde edilen sonuçlar da bunu desteklemektedir.

Fruktoz, sükroz ya da HFCS içeren besinler ile vücuda alınmaktadır. Sükroz, glukoz ve fruktoz bir disakkaritidir ve bağırsakta sükraz tarafından parçalanır. Yüksek fruktozlu mısır şurubu monosakkaritlerden oluşur, tipik olarak %55 fruktoz ve geri kalanı başlıca glukozdan oluşmaktadır (Villegas ve ark., 2018). HFCS ile alınan fruktoz bağırsaklardan hızla emildiği için sükroz ile karşılaştırıldığında vücuttaki etkilerinin farklı olabileceği ortaya koyulmuştur (Bray ve ark., 2004). Diğer çalışmalarda ise, glukozun fruktoz emilimini artırabileceğini ve bunun da metabolize edilecek olan mevcut fruktoz miktarını artıracağını öne sürmektedir (Le ve ark., 2012). Bu nedenle, sükroz veya HFCS' de olduğu gibi fruktozun glukoz ile alındığında, daha fazla absorpsiyona ve karaciğerde daha yüksek miktarlarda fruktozun metabolize edilmesine yol açtığı varsayılmaktadır. Bunun sonucu olarak, fruktozun daha büyük yan etkilere yol açabileceği düşünülmektedir (Le ve ark., 2012).

Literatüre göre kısa süreli fruktoz ve sükroz verilmesinin biyoyararlanımı birbirine benzediği sonucuna ulaşılmıştır ancak kronik etkilerinin değerlendirileceği daha fazla araştırma yapılması sonucuna ulaşılmıştır (Villegas ve ark., 2018). Ek olarak, daha düşük karbonhidrat alımının fruktozun biyoyararlanımını değerlendirmek için daha çok çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (Villegas ve ark., 2018).

Bu çalışmada HFCS tüketiminin fruktoz biyoyararlanımı üzerine etkisi değerlendirilmemiştir fakat buna rağmen, gelecekte yapılacak araştırmalara yol gösterici olması bakımından katkı sağlaması beklenmektedir. Literatürde içme suyuna (%30) HFCS eklendiği ve erkek sıçanlara 7 hafta boyunca standart yem ve içme suyu verilip, ağırlık artışları ve gruplara ait serum örneklerinde serum glukoz, total kolesterol (TC), Trigliserit (TG), alenin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) (karaciğer enzimleri) düzeylerinin ölçüldüğü çalışmanın sonuçlarına göre, HFCS grubunun ortalama glukoz düzeyi, AST, ALT, TG, total kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (Kizilaslan ve ark., 2022). Başka bir çalışmada %17 fruktoz içeren diyetle 6

hafta boyunca beslenen insanlarda serum TG'lerinin yükseldiği bulunmuştur (Bantle ve ark., 2000). Başka bir çalışmada, HFCS tüketiminin hepatik de novo lipogenez (DNL) indüksiyonuna denen olduğu ve bunun sonucunda da alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) oluşmasında etkili olarak giderek bu hastalığın yaygın hale geldiği bildirilmektedir (Collison ve ark., 2009). Bu sonuca göre fruktozdan zengin (>%60) beslenme, kemirgenlerde hızla NAFLD' nin indüklenmesine neden olurken, domuz gibi daha büyük hayvanlarda bu beslenme çeşidinin etkilerini değerlendirmek adına yapılan çalışmada Landrace-York-Duroc domuzlarında NAFLD modeli geliştirmek amacıyla, dört hafta boyunca yüksek fruktozlu (%60 w/w) bir diyet uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre hepatik DNL proteinlerinin ekspresyonunu arttırmış, ancak bu ekspresyon seviyeleri, yağ dokusu ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Aspartat aminotransferaz (AST), alenin aminotransferaz (ALT), gama-glutamilttransferaz (GGT), glukoz ve kolesterol standart yem ile yüksek fruktozlu yem ile beslenen grup arasında farklı sonuç bulunmazken, TG seviyesinde HF ile beslenen grupta kontrole göre artış görüldüğü rapor edilmiştir (Schmidt ve ark., 2021). Literatürde gösterilen başka bir çalışmada ise, %20 HFCS ile zenginleştirilmiş diyetin kontrol grubuna göre 32 haftalık beslenme sürecinden sonra sistemik dislipidemi ortaya çıkmamış ve serum TG seviyelerinde artış bulunmadığı bildirilmiştir (Collison ve ark., 2009). Çalışmada trigliserit, kolesterol düzeylerinde genç ve yaşlı gruplarda fark bulunamamıştır. Sistemik dislipidemi tablosu ortaya çıkmadığını düşündürmektedir. ALT ve AST ölçümünde genç gruplarda anlamlı fark bulunmazken, Yaşlı kontrol grubuna göre yaşlı YFMS+10 g yem grubunda artış gözlemlenmiştir. Bu sonuçları literatür ile karşılaştırdığımızda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Rodrigues ve ark. zenginleştirilmiş fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda glukoz seviyelerinde herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Ayrıca, diyabetli kişilerde normal açlık kan şekeri seviyeleri gözlenmiştir (de Sousa Rodrigues ve ark., 2017). Çalışmamızda açlık kan şekeri her bir grupta çalışma başlangıcı ve sonunda ölçülmüş olup, Genç kontrol grubunda ve Genç YFMS+10 g yem grupları son ölçümleri başlangıca göre artmış, GYFMS+20 g yem grubu, GYFMS+10 g yem grubuna göre son ölçümde azalmıştır. Yaşlı gruplarda YFMS+20 g grupları son ölçümü başlangıca göre azalmıştır. HbA1c düzeyleri açısından genç ve yaşlı gruplarda fark bulunmamıştır. Elde edilen sonuçlara göre deney sonundaki son ölçümde kontrol gruplarına göre açlık kan glukoz seviyeleri değişmemiştir. Açlık kan glukoz seviyesi yönünden değerlendirildiğinde fruktozdan zengin beslenen sıçanlarda değişiklik görülmemiştir. Yukarıda açıklanan literatür ile bulgularımız koreledir.

HFCS tüketimi farklı konsantrasyonlarda uygulayarak, değerlendirilmeli ve bunun sonucunda açlık kan glukoz seviyelerindeki etkilerinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Literatürde yapılan çalışmada oral olarak 1 g/kg fruktoz solüsyonu, 45/55 G/F, sükroz, glukoz ve su içirilmiştir. Sıçanlardan alınan serum ile fruktoz seviyeleri ölçülmüştür. Fruktozun bağırsaktan emiliminin hızlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. 1 g/kg şeker çözeltilerinin oral uygulanmasından sonra portal dolaşıma katılarak, bağırsaktan emilmektedir. Fruktoz verilen hayvanlar, 45/55 G/F (HFCS55) veya sükroz verilenlere göre %40'ın üzerinde daha yüksek portal dolaşıma katıldığı tespit edilmiştir. Buna göre, fruktoz emiliminin benzer oranda olması doza ya da karbonhidrat içeriğine bağlı değildir (Villegas ve ark., 2018). Çalışmada fruktoz miktarına bakılmamıştır. Daha ileri çalışmalarda fruktoz miktarının ölçülmesi metabolize edilen fruktozun miktarı hakkında bilgi vererek, HFCS 'nin farklı konsantrasyon çalışmaları ile sistemik oral biyoyararlanım ile ilgili bilgi vereceği düşünülmektedir.

Fruktozun glukoz ile alındığında bağırsaklardan emiliminin değerlendirildiği tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Bu sonuçlara göre glukoz ve fruktoz birlikte tüketildiğinde glukoz fruktozun emilimini arttırırken bazı çalışmalarda arttırmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Rumessen, 1986). Fruktozun glukozla kıyasla bağırsakta daha yavaş taşınma hızı nedeniyle, fruktoz malabsorbsiyon prevalansı yüksektir (Scriver C, Beaudet A, 2001). Tasarlanan bu çalışmada fruktozun malabsorbsiyonu açısından değerlendirilme yapılmamıştır. Sükraz polimorfizmi yönünden ayrıntılı değerlendirme yapılması diyet ile alınan HFCS 'nin etkisini değerlendirmesi açısından literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Diyetle alınan fruktoz, bağırsak lümeninden portal vene emildikten sonra, üç enzimden (KHK, aldolaz B ve triokinaz) oluşan spesifik bir yolla karaciğer tarafından metabolize edilir (Lê ve Tappy, 2006). Negatif geri bildirim mekanizmasının olmaması nedeniyle fruktoz hızla metabolize olur. Bu da hepatik ATP düzeylerinde akut bir azalmaya neden olur ve ürik asit üretiminin yanı sıra diğer olumsuz etkilere yol açar (Lê ve Tappy, 2006). Bulgulara göre; bu bağlamda gruplar arasında ürik asit düzeyleri yönünden anlamlı bir sonuç göstermemiştir. Çalışmada elde edilen verilerin HFCS'nun farklı konsantrasyonlardaki etkilerinin değerlendirilmesi açısından daha çok çalışmaya gerek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda, ergenlik döneminde 21 gün %11 HFCS tüketiminin hipokampal CA3-CA1 sinapslarında hipereksitabilite ile bipolar benzeri davranışsal fenotipe neden olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu davranışsal spontan hareketi değerlendirmek için açık 1

saatlik alan testi yapılmıştır. HFCS tüketen sıçanların, kontrol grubundaki sıçanlara kıyasla daha fazla hareket ettiği bilgisine ulaşılmıştır (Vázquez-Hernández ve ark., 2021). Çalışmada 30 dakikalık lokomotor aktivite sonuçları değerlendirildiğinde yaşlı YFMŞ+20 g yem grubu yaşlı kontrol grubuna göre artış görüldü. Yaşlı YFMŞ+20 g yem grubu YFMŞ ile beslenme öncesi ilk verilerine göre artış görülürken, tüm yaşlı gruplar, tüm genç gruplara göre lokomotor aktivitede azalma gözlemlenmiştir. Sekiz kollu radyal labirenti bitirme sürelerine bakıldığında yaşlı kontrol grubuna göre yaşlı YFMŞ+20 g yem grubunun daha hızlı olduğu, 144. Saatte ise yaşlı kontrol grubuna göre yaşlı YFMŞ+10 g yem grubu labirenti daha kısa sürede bitirmiştir. Yaşlı YFMŞ+20 g yem grubu her iki ölçümde de daha hızlıdır. Sonuçlara göre şurup tüketimi yaşa bağlı olarak lokomotor aktivitede artış bulunmuştur.

Literatürde deneysel çalışmalar, insan ve sıçan beyin gelişimi arasındaki yaşılanmanın birbirine paralel olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar çoğunlukla bilişsel performansa ve beyin sistemleri ile devrelerin organizasyon ve işlevindeki benzerliklere dayanmaktadır (Vázquez-Hernández ve ark., 2021). Ayrıca beyindeki nöronal toplulukların dinamiklerindeki yaşa bağlı değişiklikler, bilişsel bozulmaya neden olmaktadır. Özellikle, genç ve yaşlı sıçanların hipokampusünde aynı anda birçok nörondan alınan elektrofizyolojik kayıtlar, uzamsal hafıza eksiklikleri ile ilişkili olan “yer hücrelerinin” dinamiklerindeki yaş farklılıklarını ortaya çıkarmıştır. Hipokampus ve PFC, yaşılanmanın etkisine karşı özellikle savunmasızdır ve yaşılanma ile hipokampusun rol aldığı çağrışımsal öğrenme ve uzamsal hafızada bir düşüş olması beklenmektedir (Burke ve Barnes, 2006).

İlave olarak, yaşlı hayvanlar, PFC'ye bağlı olarak işleyen bellek ve yürütücü işlev eksiklikleri gösterdiği bildirilmiştir. Yaşılanma süreci sonucunda beynin belirli bölgelerindeki sinaptik yoğunlukların azalmasıyla birlikte, özellikle serebral korteks ve hipokampusta farklı hücreler, moleküler ve fonksiyonel plastisite mekanizmalarında değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir. Bu değişiklikler yaşlı hayvanlarda bilişsel ve motor işlev bozukluklarına neden olarak, uzun süreli bellek kaybına yol açtığı bildirilmiştir (Burke ve Barnes, 2006).

Literatürde kullanılan sükroz ve HFCS konsantrasyonları (%11), modern batı kültürlerinde tipik olarak insanlar tarafından tüketilen SSB' lerinkiyle karşılaştırılmıştır. Buna göre çalışmada ergen ve yetişkin yaşta sıçanlar kullanılmış olup, laboratuvar yemi ve suyun serbestçe mevcut olduğu 30 günlük şekere maruz kalma süresinin ardından davranışsal eğitim ve testler uygulanmıştır. Sıçanlarda uzamsal öğrenme ve bellek (Barnes Labirenti) sonuçlarına göre ergenlik döneminde %11 sükroz veya HFCS tüketen grupların, kontrole göre hipokampal

bağımlı uzamsal öğrenme ve hafızada bozulma olduğunu göstermektedir (Hsu ve ark., 2014). Sükroz ve HFCS konsantrasyonları (%11) 30 günlük tüketimde çalışmada ergen ve yetişkin yaşta sıçanlar kullanılmış olup, hipokampusu bağı uzamsal öğrenme ve bellek Moris su tankı (MWM) ile değerlendirilmiştir. Grupların yüzme hızları ile uzun süreli uzamsal hafızayı değerlendiren yoklama denemesinde hedef kadranda geçirilen süre, gruplar arasında önemli ölçüde farklı bulunmamıştır (Alten ve ark., 2018). Başka bir çalışmada, kafeterya diyeti ile beslenen hayvanlar, yapboz kutusu paradigması tarafından değerlendirilen uzun süreli bellekte kontrol grubuna göre az bozulma gösterirken, yürütme işlevi ve kısa süreli belleğin etkilenmediği sonucuna varılmıştır (Sack ve ark., 2017).

Çalışmamızda sekiz kollu labirentte ölçüm yaparken hem işleyen bellek hataları hem de referans bellek hatası değerlendirilmiştir. Değerlendirmemize göre işleyen bellek hatasını az yapan grubun kısa süreli belleğinin, referans bellek hatasını az yapan grubun uzun süreli belleğinin daha iyi olduğu skorlanmıştır. Ölçümlerimizde tüm genç ve yaşlı grupların 4 aylık çalışmaya başlama ve bitirme sonucu datalarını karşılaştırdığımızda 48,72,96. saatlerde yaşlı kontrol grubu son ölçümü başlangıç ölçümüne göre kısa süreli bellekte daha çok bozulma olmuştur. Genç ve yaşlı gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında 96. Saatte yaşlı kontrol grubunun genç kontrol grubuna göre kısa süreli belleğinde bozulma olurken uzun süreli bellekte bozulma olmamıştır. Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında 48. Saatte GYFMS+10 g yem grubu GK grubuna göre kısa süreli bellek değerlendirilmesinde başarılı olurken, yaşlı gruplarda kısa süreli bellekte değişim olmamıştır. Genç grupların referans bellek hataları değerlendirildiğinde 72. Saatte GYFMS+20 g yem grubu, GK grubuna göre, 120 ve 144. saatlerde Genç YFMS+20g ve 10 g yem grupları GK gruplarına göre daha az hata yaparak, uzun süreli bellek değerlendirilmesinde başarılı olmuşlardır. Yaşlı gruplarda uzun süreli bellekte değişim olmamıştır. Çalışma sonuçlarımız literatür bilgilerini desteklemekle beraber, yaşlı sıçanların öğrenme ve bellek sonuçlarının literatüre katkı sağlayacağını düşünülmektedir. Daha farklı konsantrasyonların değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Literatürde Kola bazlı alkolsüz içecek alımı, 2 ve 8 aylık sıçanlarda radyal kol labirentinde, Y labirent görevinde ve açık alanda hafıza bozukluğuna neden olurken, 14 aylık sıçan grubunda etki görülmemiştir (Garcez ve ark., 2022). Y labirenti kısa süreli bellek değişimini belirlemektedir. Çalışmamızda tüm grupların sekiz kollu labirent ölçümleri 144.saat işleyen bellek hatalarında bir değişim olmamış ve kısa süreli bellekte değişim görülmemiştir. Y labirenti 144. Saatten sonra ölçülmüş olup, tüm gruplarda anlamlı sonuç

çıkamamıştır. Bu da kısa süreli bellekte değişim görülmediğini göstermektedir. Her iki labirent sonucu da birbirini desteklemektedir.

Literatür verilerine göre, yüksek kalorili diyetin beyin ve davranış üzerindeki etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Kafeterya diyeti ile kısa süreli beslenen sıçanlarda çalışma sonucuna göre beyin hacmi ölçümünde küçülme gözlemlenmemiştir. Bu sonucu diyetle nispeten kısa maruz kalma süresi olduğu ileri sürülmüştür (Sack ve ark., 2017). Ayrıca büyük bir toplulukta yapılan çalışmada örneklemin kesitsel analizi yapılmış ve yüksek şekerli içecek tüketiminin küçük toplam beyin hacmine, daha zayıf epizodik belleğe ve daha küçük hipokampal hacme (daha yüksek meyve suyu alımı için) neden olabileceği sonucuna varılmıştır (Pase ve ark., 2017). Yine bu sonuçlara ilave olarak, diyet ile alınan alkolsüz şekerli içecekler ile beyin hacmi arasındaki ilişkinin, daha fazla şekerli içecek alımına aracılık edip etmediği açık değildir (Pase ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireyler ile kan glukoz düzeyi normalin üstünde olanlar karşılaştırıldığında hipokampusta küçülme olduğu gösterilmiştir (Sack ve ark., 2017). Çalışmamızda tüm grupların beyin ve hipokampus volümleri arasında farklılık bulunmamıştır. Literatür volüm ile ilgili küçülme ya da değişim göstermediği ile ilgili veriler içermektedir. Yaptığımız analizlerin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekle birlikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu öngörülmektedir.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Yüksek fruktozlu mısır şurubu kullanımının genç gruplar arasında hareket süresini değiştirmediği, şurup tüketen yaşlı gruplar kontrol gruplarına göre hareket sürelerini arttırdığı görölmüştür. Tüm yaşlı grupların gençlere göre hareket süresinde azalma olmuştur. Uzun süreli bellekte yaşa bağlı genç ve yaşlı gruplar arasında bir etki görölmezken, kısa süreli bellekte yaşlı YFMS+20 g yem grubu genç GYFMS+20 g yem grubuna göre bozulma görölmüştür. YFMS tüketimi kısa süreli bellek açısından değerlendirildiğinde genç kontrol grubunda diğer genç gruplara göre bozulma görölmüştür. YFMS tüketimi kısa süreli bellek açısından değerlendirildiğinde genç kontrol grubunda diğer genç gruplara göre bozulma saptanmıştır. Sonuçlara göre, şurup tüketimi öğrenme ve bellek açısından genç ve yaşlı sıçanlarda farklı etkiler ortaya çıkarılmıştır. Total beyin volümü ve hipokampus volümünde ise değişiklik görölmemiştir. Sonuçlarımıza göre genç ve yaşlı sıçanlarda YFMS+10 g yem sonuçları kontrol gruplarına göre karşılaştırıldığında genç gruplarda kısa ve uzun süreli bellek hatalarında azalma saptanırken, yaşlı gruplarda hatalarda azalma olmamıştır. Y labirenti sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında bir değişim saptanmamıştır. İşleyen bellek hataları çalışma başlangıcı ve sonunda karşılaştırıldığında, başlangıç sonucuna göre en çok etkilenen yaşlı kontrol grubu olmuştur. Bu alışma ile günlük kalori ihtiyaının şuruptan karşılandığı ve yüksek konsantrasyondaki YFMS tüketiminin yaşlı sıçanlardaki öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ortaya koyulmuştur. Fruktoz metabolizmasının öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri daha ayrıntılı şekilde araştırılması, yüksek fruktoz içeren mısır şurubunun farklı konsantrasyonları hazırlanarak çalışmalarda bu etkilerin ortaya çıkarılması ve şurup tüketim alışkanlıklarının metabolik etkilerinin değerlendirilmesi açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

- Abargouei, A. S., Kalantari, N., Omidvar, N., Rashidkhani, B., Rad, A. H., Ebrahimi, A. A., Khosravi-boroujeni, H., & Esmailzadeh, A. (2011). Refined carbohydrate intake in relation to non-verbal intelligence among Tehrani schoolchildren. 15(10), 1925–1931. <https://doi.org/10.1017/S1368980011003302>
- Albright, T. D., Kandel, E. R., & Posner, M. I. (2000). Cognitive neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(5), 612–624. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00132-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00132-X)
- Alten, B., Yesiltepe, M., Bayraktar, E., Tas, S. T., Gocmen, A. Y., Kursungoz, C., Martinez, A., & Sara, Y. (2018). High-fructose corn syrup consumption in adolescent rats causes bipolar-like behavioural phenotype with hyperexcitability in hippocampal CA3-CA1 synapses. *British Journal of Pharmacology*, 175(24), 4450–4463. <https://doi.org/10.1111/bph.14500>
- Attuquayefio, T., Stevenson, R. J., Oaten, M. J., & Francis, H. M. (2017). A four-day Western-style dietary intervention causes reductions in hippocampal-dependent learning and memory and interoceptive sensitivity. 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172645>
- Bantle, J. P., Raatz, S. K., Thomas, W., & Georgopoulos, A. (2000). Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), 1128–1134. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.5.1128>
- Barrett K, Barman S, Boitano S, B. H. (2012). *Ganong's Review of Medical Physiology*.
- Bickel, M., & Schöning, A. (2009). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. In *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes* (Vol. 377, Issue 1, pp. 37–50). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Bocarsly, M. E., Powell, E. S., Avena, N. M., & Hoebel, B. G. (2010). High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: Increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 101–106. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.02.012>

- Bray, G. A., Nielsen, S. J., & Popkin, B. M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity 1 , 2. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4), 537–543. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.537>
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. 7(January), 30–40. <https://doi.org/10.1038/nrn1809>
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and Task-specific Age Effects on Brain Activity during Working Memory , Visual Attention and Episodic Retrieval. April, 364–375. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg133>
- Cha, S. H., Wolfgang, M., Tokutake, Y., Chohnan, S., & Lane, M. D. (2008). Differential effects of central fructose and glucose on hypothalamic malonyl-CoA and food intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 16871–16875. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809255105>
- Cohen, J. F. W., Rifas-Shiman, S. L., Young, J., & Oken, E. (2018). Associations of Prenatal and Child Sugar Intake With Child Cognition. *American Journal of Preventive Medicine*, 54(6), 727–735. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.02.020>
- Collier, T. J., & Coleman, P. D. (1991). Divergence of biological and chronological aging: Evidence from rodent studies. *Neurobiology of Aging*, 12(6), 685–693. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(91\)90122-Z](https://doi.org/10.1016/0197-4580(91)90122-Z)
- Collison, K. S., Saleh, S. M., Bakheet, R. H., Al-rabiah, R. K., Inglis, A. L., Makhoul, N. J., Maqbool, Z. M., Zaidi, M. Z., Al-johi, M. A., & Al-mohanna, F. A. (2009). Diabetes of the Liver : The Link Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and HFCS-55. *Obesity*, 17(11), 2003–2013. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.58>
- Conrad, C. D., Lupien, S. J., Thanasoulis, L. C., & McEwen, B. S. (1997). The effects of Type I and Type II corticosteroid receptor agonists on exploratory behavior and spatial memory in the Y-maze. 76–83.
- Cox, C. L., Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Graham, J. L., Hatcher, B., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Berglund, L., McGahan, J. P., Havel, P. J., & Keim, N. L. (2012). Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(2), 201–208. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.159>

- Cruz, E., Bessi eres, B., Magistretti, P., & Alberini, C. M. (2022). Differential role of neuronal glucose and PFKFB3 in memory formation during development. *Glia*, 70(11), 2207–2231. <https://doi.org/10.1002/glia.24248>
- Dai, S., & McNeill, J. H. (1995a). Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 33(2), 101–107. [https://doi.org/10.1016/1056-8719\(94\)00063-A](https://doi.org/10.1016/1056-8719(94)00063-A)
- Dai, S., & McNeill, J. H. (1995b). Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 33(2), 101–107. [https://doi.org/10.1016/1056-8719\(94\)00063-A](https://doi.org/10.1016/1056-8719(94)00063-A)
- Dakic, T., Lakic, I., Zec, M., & Takic, M. (2021). Fructose-rich diet and walnut supplementation differently regulate rat hypothalamic and hippocampal glucose transporters expression. *April*. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11252>
- de Sousa Rodrigues, M. E., Bekhbat, M., Houser, M. C., Chang, J., Walker, D. I., Jones, D. P., Oller do Nascimento, C. M. P., Barnum, C. J., & Tansey, M. G. (2017). Chronic psychological stress and high-fat high-fructose diet disrupt metabolic and inflammatory gene networks in the brain, liver, and gut and promote behavioral deficits in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 59, 158–172. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.021>
- DeChristopher, L. R., Auerbach, B. J., & Tucker, K. L. (2020). High fructose corn syrup, excess-free-fructose, and risk of coronary heart disease among African Americans– the Jackson Heart Study. *BMC Nutrition*, 6(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s40795-020-00396-x>
- Feio, C., Leite, F., Freire, B., Ayumi, J., Kurosawa, A., Vieira, A. A., Virg, V., Scalfoni, B., Morais, A., Oliveira, M., Beatriz, F., Albuquerque, D., Helena, M., Marta, M., Paula, M., Normando, N., Gabriele, A., Cabe a, O., Catharina, F., ... Sosthenes, K. (2023). The Masticatory Activity Interference in Quantitative Estimation of CA1 , CA3 and Dentate Gyrus Hippocampal Astrocytes of Aged Murine Models and under Environmental Stimulation.
- Ferraris, R. P., Choe, J., & Patel, C. R. (2018). Intestinal Absorption of Fructose. *Annual Review of Nutrition*, 38(1), 41–67. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082117-051707>
- Figueiredo, A., & Cheer, J. F. (2023). Endocannabinoid regulation of hippocampus-dependent memory. *Experimental Neurology*, 364(March), 114384.

<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114384>

- Flatman, J. A., Schwindt, P. C., & Crill, W. E. (1986). The induction and modification of voltage-sensitive responses in cat neocortical neurons by N-methyl-D-aspartate. *Brain Research*, 363(1), 62–77. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90659-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90659-1)
- Fung, C. M. (2023). Effects of intrauterine growth restriction on embryonic hippocampal dentate gyrus neurogenesis and postnatal critical period of synaptic plasticity that govern learning and memory function. *March*, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1092357>
- Garcez, M. L., Bellettini-Santos, T., Schiavo, G. L., Calixto, K. V., Mina, F., Medeiros, E. B., Zabet, G. C., Pereira, N. de S., Nascimento, N. B. do, Tomaz, D. B., Alexandre, M. C. M., Kucharska, E., Rico, E. P., & Budni, J. (2022). Long-term administration of soft drink causes memory impairment and oxidative damage in adult and middle-aged rats. *Experimental Gerontology*, 166, 111873. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111873>
- García-arroyo, F. E., Tapia, E., Blas-marron, M. G., Gonzaga, G., Cristóbal, M., Osorio, H., Arellano-buendía, A. S., Zazueta, C., Aparicio-trejo, O. E., Reyes-garcía, J. G., Pedraza-chaverri, J., Soto, V., Johnson, R. J., & Sánchez-lozada, L. G. (2017). Vasopressin Mediates the Renal Damage Induced by Limited Fructose Rehydration in Recurrently Dehydrated Rats. 13. <https://doi.org/10.7150/ijbs.20074>
- Goodarzi, Z., Mele, B., Guo, S., Hanson, H., Jette, N., Patten, S., Pringsheim, T., & Holroyd-educ, J. (2016). Guidelines for dementia or Parkinson ' s disease with depression or anxiety : a systematic review. *BMC Neurology*, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0754-5>
- Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. (2015). In World Health Organization; 2015. WHO Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285538/>
- Guyton AC, H. J. (2017). . *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*.
- Hannou, S. A., Haslam, D. E., McKeown, N. M., & Herman, M. A. (2018). Fructose metabolism and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*, 128(2), 545–555. <https://doi.org/10.1172/JCI96702>
- Havel, P. J. (2005). Dietary fructose: Implications for dysregulation of energy homeostasis and lipid/carbohydrate metabolism. *Nutrition Reviews*, 63(5), 133–157. <https://doi.org/10.1301/nr.2005.may.133-157>

- He, J., Zhao, M., Xia, J., Guan, J., Liu, Y., Wang, L., Song, D., Qu, M., Zuo, M., Wen, X., Yu, X., Huo, R., & Pan, Z. (2016). FGF21 ameliorates the neurocontrol of blood pressure in the high fructose-drinking rats. June, 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep29582>
- Herman, M. A., & Birnbaum, M. J. (2021). Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. *Cell Metabolism*, 33(12), 2329–2354. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.010>
- Herman, M. A., & Samuel, V. T. (2016). The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(10), 719–730. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.06.005>
- Holowach, J., Levy, C. A., Warren, K., Jones, M., & Levy, C. A. (1972). PERMEABILITY OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER TO FRUCTOSE AND THE ANAEROBIC USE OF FRUCTOSE IN THE BRAINS OF YOUNG MICE '. 19, 1685–1696.
- Hsu, T. M., Konanur, V. R., Taing, L., Usui, R., Kayser, B. D., Goran, M. I., & Kanoski, S. E. (2014). Effects of Sucrose and High Fructose Corn Syrup Consumption on Spatial Memory Function and Hippocampal Neuroinflammation in Adolescent Rats. 13(September), 1–13. <https://doi.org/10.1002/hipo.22368>
- Hwang, J. J., Johnson, A., Cline, G., Belfort-deaguiar, R., Snegovskikh, D., Khokhar, B., Han, C. S., & Sherwin, R. S. (2015). Fructose Levels Are Markedly Elevated in Cerebrospinal Fluid Compared to Plasma in Pregnant Women. 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128582>
- Jang, C., Hui, S., Lu, W., Cowan, A. J., Morscher, R. J., Liu, W., Tesz, G. J., Birnbaum, M. J., & Rabinowitz, J. D. (2019). HHS Public Access. 27(2), 351–361. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.016>
- Jarrard, L. E. (1983). *Selective Hippocampal Lesions and Behavior : Effects of Kainic Acid Lesions on Performance of Place and Cue Tasks*. 97(6), 873–889.
- Jastreboff, A. M., Sinha, R., Arora, J., Giannini, C., Kubat, J., Malik, S., Name, M. A. Van, Santoro, N., Savoye, M., Duran, E. J., Pierpont, B., Cline, G., & Constable, R. T. (2016). Altered Brain Response to Drinking Glucose and Fructose in Obese Adolescents. 65(July), 1929–1939. <https://doi.org/10.2337/db15-1216>
- Johnson, R. J., Stenvinkel, P., Andrews, P., Sánchez-Lozada, L. G., Nakagawa, T., Gaucher, E., Andres-Hernando, A., Rodriguez-Iturbe, B., Jimenez, C. R., Garcia, G., Kang, D. H.,

- Tolan, D. R., & Lanaspá, M. A. (2020). Fructose metabolism as a common evolutionary pathway of survival associated with climate change, food shortage and droughts. *Journal of Internal Medicine*, 287(3), 252–262. <https://doi.org/10.1111/joim.12993>
- Johnson, Richard J., Gomez-Pinilla, F., Nagel, M., Nakagawa, T., Rodriguez-Iturbe, B., Sanchez-Lozada, L. G., Tolan, D. R., & Lanaspá, M. A. (2020). Cerebral Fructose Metabolism as a Potential Mechanism Driving Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12(September), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.560865>
- Jones, H. F., Butler, R. N., & Brooks, D. A. (2023). Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. 202–206. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00457.2010>.
- Jung, S., Bae, H., Song, W., & Jang, C. (2023). Dietary Fructose and Fructose-Induced Pathologies. 56, 45–66. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-062220-025831>.Dietary
- Jurdak, N., & Kanarek, R. B. (2009). Physiology & Behavior Sucrose-induced obesity impairs novel object recognition learning in young rats. *Physiology & Behavior*, 96(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.023>
- Jürgens, H., Haass, W., Castañeda, T. R., Schürmann, A., Koebnick, C., Dombrowski, F., Otto, B., Nawrocki, A. R., Scherer, P. E., Spranger, J., Ristow, M., Joost, H.-G., Havel, P. J., & Tschöp, M. H. (2005). Consuming Fructose-sweetened Beverages Increases Body Adiposity in Mice. *Obesity Research*, 13(7), 1146–1156. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.136>
- Kandel E. (2013). *Principles of Neural Science, Fifth. Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Kanoski, S. E., Meisel, R. L., Mullins, A. J., & Davidson, T. L. (2008). *of the Rat*. 182(1), 57–66.
- Kayir, H., & Uzbay, I. T. (2004). Evidence for the role of nitric oxide in caffeine-induced locomotor activity in mice. *Psychopharmacology*, 172(1), 11–15. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1625-5>
- Khan, T. A., & Sievenpiper, J. L. (2016). *Controversies about sugars : results from systematic reviews and meta - analyses on obesity , cardiometabolic disease and diabetes. European Journal of Nutrition*, 55(s2), 25–43. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1345-3>
- Kizilaslan, N., Erdem, N. Z., Katar, M., & Gevrek, F. (2022). The Effects of Probiotics and

- Omega-3 Fatty Acids in Liver Steatosis Induced in Rats by High-Fructose Corn Syrup.* 2022.
- Kose, F., & Duzler, A. (2023). *An anatomical and volumetric study on brain ventricles in sheep using different techniques.* *Anatomia, Histologia, Embryologia.* <https://doi.org/10.1111/ahe.12930>
- Kraeuter, A.-K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). *The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice* (pp. 105–111). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_10
- Lanaspa, M. A., Ishimoto, T., Cicerchi, C., Tamura, Y., Roncal-jimenez, C. A., Chen, W., Tanabe, K., Andres-hernando, A., Orlicky, D. J., Finol, E., Inaba, S., Li, N., Rivard, C. J., Kosugi, T., Sanchez-lozada, L. G., Petrash, J. M., Sautin, Y. Y., Ejaz, A. A., Kitagawa, W., ... Johnson, R. J. (2014). *Endogenous Fructose Production and Fructokinase Activation Mediate Renal Injury in Diabetic Nephropathy.* 2526–2538. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080901>
- Lê, K.-A., & Tappy, L. (2006). *Metabolic effects of fructose.* *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 9(4), 469–475. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000232910.61612.4d>
- Le, M. T., Frye, R. F., Rivard, C. J., Cheng, J., McFann, K. K., Segal, M. S., Johnson, R. J., & Johnson, J. A. (2012). *Effects of high-fructose corn syrup and sucrose on the pharmacokinetics of fructose and acute metabolic and hemodynamic responses in healthy subjects.* *Metabolism*, 61(5), 641–651. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.013>
- Li, F., Cousineau, C., Xing, G., Raha, N., Clemens, S., Kim, M., & Zhang, J. Y. (2019). *Development and validation of a quantitative ultra performance LC R hydrophilic interaction liquid chromatography MS / MS method to measure fructose and sorbitol in human plasma.*
- Macedo, I. C., Medeiros, L. F., Oliveira, C., Oliveira, C. M., Rozisky, J. R., Scarabelot, V. L., Souza, A., Silva, F. R., Santos, V. S., Cioato, S. G., Caumo, W., & Torres, I. L. S. (2012). *Cafeteria diet-induced obesity plus chronic stress alter serum leptin levels.* *Peptides*, 38(1), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.08.007>
- Mamo, J. C. L., Lam, V., Brook, E., Mooranian, A., Al-salami, H., Fimognari, N., Nesbit, M.,

- & Takechi, R. (2019). *Probucol prevents blood – brain barrier dysfunction and cognitive decline in mice maintained on pro-diabetic diet*. <https://doi.org/10.1177/1479164118795274>
- Mattson, M. P., Longo, V. D., Harvie, M., States, U., States, U., Angeles, L., States, U., Cancer, B., Centre, P., & Kingdom, U. (2018). *HHS Public Access*. 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005.Impact>
- Merino, B., Fernández-Díaz, C. M., Cózar-Castellano, I., & Perdomo, G. (2019). *Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease*. *Nutrients*, 12(1), 94. <https://doi.org/10.3390/nu12010094>
- Nakagawa, T., Johnson, R. J., Andres-hernando, A., Roncal-jimenez, C., Sanchez-lozada, L. G., Tolan, D. R., & Lanasa, M. A. (2020). *Fructose Production and Metabolism in the Kidney*. 898–906. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019101015>
- Nakagawa, T., Tuttle, K. R., Short, R. A., & Johnson, R. J. (2005). *Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome*. 1(2), 80–86. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0019>
- Nistiar, F., Racz, O., Lukacinova, A., Hubkova, B., Lovasova, E. V. A., & Sedlakova, E. V. A. (2012). *Age dependency on some physiological and biochemical parameters of male Wistar rats in controlled environment*. 4529, 1224–1233. <https://doi.org/10.1080/10934529.2012.672071>
- Noble, E. E., Hsu, T. M., Jones, R. B., Fodor, A. A., Goran, M. I., & Kanoski, S. E. (2017). *Early-Life Sugar Consumption Affects the Rat Microbiome Independently of Obesity 1 – 3*. <https://doi.org/10.3945/jn.116.238816.obesogenic>
- Noble, E. E., Hsu, T. M., Liang, J., Kanoski, S. E., Section, E. B., California, S., Angeles, L., & Angeles, L. (2020). *HHS Public Access*. 22(4), 273–283. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1378851.Early>
- Oh, A.-R., Sohn, S., Lee, J., Park, J.-M., Nam, K. T., Hahm, K.-B., Kim, Y.-B., Lee, H.-J., & Cha, J.-Y. (2018). *ChREBP deficiency leads to diarrhea-predominant irritable bowel syndrome*. *Metabolism*, 85, 286–297. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.04.006>
- Oldendorf, W. (1971). *Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection*. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 221(6), 1629–1639. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1971.221.6.1629>

- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). *Journal of Experimental Psychology : Animal Behavior Processes Remembrance of Places Passed : Spatial Memory in Rats*. 2(2).
- Oppelt, S. A., Zhang, W., & Tolan, D. R. (2017). Specific regions of the brain are capable of fructose metabolism. *Brain Research*, 1657, 312–322. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.12.022>
- Ozawa, S., Kamiya, H., & Tsuzuki, K. (1998). GLUTAMATE RECEPTORS IN THE MAMMALIAN CENTRAL NERVOUS SYSTEM. 54(97).
- Papa, L., & Rockwell, Æ. P. (2008). Persistent mitochondrial dysfunction and oxidative stress hinder neuronal cell recovery from reversible proteasome inhibition. 588–599. <https://doi.org/10.1007/s10495-008-0182-0>
- Park, T. J., Reznick, J., Peterson, B. L., Blass, G., Omerbašić, D., Bennett, N. C., Kuich, P. H. J. L., Zasada, C., Browe, B. M., Hamann, W., Applegate, D. T., Radke, M. H., Kosten, T., Lutermann, H., Gavaghan, V., Eigenbrod, O., Bégay, V., Amoroso, V. G., Govind, V., ... Lewin, G. R. (2017). Fructose-driven glycolysis supports anoxia resistance in the naked mole-rat. *Science*, 356(6335), 307–311. <https://doi.org/10.1126/science.aab3896>
- Pase, M. P., Himali, J. J., Jacques, P. F., DeCarli, C., Satizabal, C. L., Aparicio, H., Vasan, R. S., Beiser, A. S., & Seshadri, S. (2017). Sugary beverage intake and preclinical Alzheimer's disease in the community. *Alzheimer's & Dementia*, 13(9), 955–964. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.024>
- Piniella, D., & Zafra, F. (2023). Functional crosstalk of the glycine transporter GlyT1 and NMDA receptors. *Neuropharmacology*, 232, 109514. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109514>
- Powell, E. S., Smith-Taillie, L. P., & Popkin, B. M. (2016). Added Sugars Intake Across the Distribution of US Children and Adult Consumers: 1977-2012. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(10), 1543-1550.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.06.003>
- Quillfeldt, J. A. (2016). Behavioral Methods to Study Learning. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-11578-8>
- Reichelt, A. C., Killcross, S., Hambly, L. D., Morris, M. J., & Westbrook, R. F. (2015). Impact of adolescent sucrose access on cognitive control , recognition memory , and parvalbumin immunoreactivity.

- Rendeiro, C., Masnik, A. M., Mun, J. G., Du, K., Clark, D., Dilger, R. N., Dilger, A. C., & Rhodes, J. S. (2015). *Fructose decreases physical activity and increases body fat without affecting hippocampal neurogenesis and learning relative to an isocaloric glucose diet*. *Scientific Reports*, 5, 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep09589>
- Rorabaugh, J. M., Stratford, J. M., & Zahniser, N. R. (2015). *Differences in bingeing behavior and cocaine reward following intermittent access to sucrose, glucose or fructose solutions*. *Neuroscience*, 301, 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.015>
- Rosset, R., Cr, C., Rey, V., Stefanoni, N., Schneiter, P., Tappy, L., & Seyssel, K. (2019). *Clinical Nutrition ESPEN The extra-splanchnic fructose escape after ingestion of a fructose e glucose drink : An exploratory study in healthy humans using a dual fructose isotope method r e z e*. 29, 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.11.008>
- Rumessen, J. J. (1986). *Absorption capacity of fructose in healthy adults . Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides*. February, 1161–1168.
- Sack, M., Lenz, J. N., Jakovcevski, M., Biedermann, S. V, Falfán-melgoza, C., Deussing, J., Bielohuby, M., Bidlingmaier, M., Pfister, F., Stalla, G. K., Sartorius, A., Gass, P., Weber-fahr, W., Fuss, J., & Auer, M. K. (2017). *Early effects of a high-caloric diet and physical exercise on brain volumetry and behavior : a combined MRI and histology study in mice*. 1385–1396. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9638-y>
- Sagar J. Dholariya; Josephine A.Orrick. (2022). *Biochemistry, Fructose Metabolism*.
- Sahota, A. K., Shapiro, W. L., Newton, K. P., Kim, S. T., Chung, J., & Schwimmer, J. B. (2020). *Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: 2009–2018*. *Pediatrics*, 146(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0771>
- Sangüesa, G., Cascales, M., Griñán, C., Sánchez, R. M., Roglans, N., Pallàs, M., Laguna, J. C., & Alegret, M. (2018a). *Impairment of Novel Object Recognition Memory and Brain Insulin Signaling in Fructose- but Not Glucose-Drinking Female Rats*. *Molecular Neurobiology*, 55(8), 6984–6999. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0863-1>
- Sangüesa, G., Cascales, M., Griñán, C., Sánchez, R. M., Roglans, N., Pallàs, M., Laguna, J. C., & Alegret, M. (2018b). *Impairment of Novel Object Recognition Memory and Brain Insulin Signaling in Fructose- but Not Glucose-Drinking Female Rats*. *Molecular Neurobiology*, 55(8), 6984–6999. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0863-1>

- Satoh, Y., Endo, S., Ikeda, T., Yamada, K., Ito, M., Kuroki, M., Hiramoto, T., Imamura, O., Kobayashi, Y., Watanabe, Y., Itohara, S., & Takishima, K. (2007). Mice Show Deficits in Long-Term Memory ; *ERK2 Has a Specific Function in Learning and Memory*. 27(40), 10765–10776. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0117-07.2007>
- Schilling, K. G., Archer, D., Rheault, F., Lyu, I., Huo, Y., Cai, L. Y., Bunge, S. A., Weiner, K. S., Gore, J. C., Anderson, A. W., & Landman, B. A. (2023). Superficial white matter across development , young adulthood , and aging : volume , thickness , and relationship with cortical features. *Brain Structure and Function*, 228(3), 1019–1031. <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02642-x>
- Schmidt, N. H., Svendsen, P., Juárez, J. A., & Moestrup, S. K. (2021). High - fructose feeding does not induce steatosis or non - alcoholic fatty liver disease in pigs. *Scientific Reports*, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82208-1>
- Scriber C, Beaudet A, S. W. (2001). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th Edition.
- Softic, S., Gupta, M. K., Wang, G. X., Fujisaka, S., O'Neill, B. T., Rao, T. N., Willoughby, J., Harbison, C., Fitzgerald, K., Ilkayeva, O., Newgard, C. B., Cohen, D. E., & Kahn, C. R. (2017). Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. *Journal of Clinical Investigation*, 127(11), 4059–4074. <https://doi.org/10.1172/JCI94585>
- Solon-biet, S. M., Mitchell, S. J., Cabo, R. De, Raubenheimer, D., Couteur, D. G. Le, & Simpson, S. J. (2016). *HHS Public Access*. 226(1), 1–20. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0173>.Macronutrients
- Song, Z., Roncal-Jimenez, C. A., Lanaspa-Garcia, M. A., Oppelt, S. A., Kuwabara, M., Jensen, T., Milagres, T., Andres-Hernando, A., Ishimoto, T., Garcia, G. E., Johnson, G., MacLean, P. S., Sanchez-Lozada, L.-G., Tolan, D. R., & Johnson, R. J. (2017). Role of fructose and fructokinase in acute dehydration-induced vasopressin gene expression and secretion in mice. *Journal of Neurophysiology*, 117(2), 646–654. <https://doi.org/10.1152/jn.00781.2016>
- Stanhope, K. L., Medici, V., Bremer, A. A., Lee, V., Lam, H. D., Nunez, M. V, Chen, G. X., Keim, N. L., & Havel, P. J. (2015). A dose-response study of consuming high-fructose corn syrup–sweetened beverages on lipid/lipoprotein risk factors for cardiovascular

- disease in young adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(6), 1144–1154. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.100461>
- Stewart, J., Mitchell, J., & Kalant, N. (1989). *The Effects of Life-Long Food Restriction on Spatial Memory in Young and Aged Fischer 344 Rats Measured in the Eight-Arm Radial and the Morris Water Mazes*. 10(16), 669–675.
- Stranahan, A. M., Norman, E. D., Lee, K., Cutler, R. G., Telljohann, R., Egan, J. M., & Mattson, M. P. (2009). NIH Public Access. 18(11), 1085–1088. <https://doi.org/10.1002/hipo.20470>.Diet-induced
- Sun, S. Z., Anderson, G. H., Flickinger, B. D., Williamson-Hughes, P. S., & Empie, M. W. (2011a). *Fructose and non-fructose sugar intakes in the US population and their associations with indicators of metabolic syndrome*. *Food and Chemical Toxicology*, 49(11), 2875–2882. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.068>
- Sun, S. Z., Anderson, G. H., Flickinger, B. D., Williamson-Hughes, P. S., & Empie, M. W. (2011b). *Fructose and non-fructose sugar intakes in the US population and their associations with indicators of metabolic syndrome*. *Food and Chemical Toxicology*, 49(11), 2875–2882. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.068>
- Sundborn, G., Thornley, S., Merriman, T. R., Lang, B., King, C., Lanaspa, M. A., & Johnson, R. J. (2019). *Are Liquid Sugars Different from Solid Sugar in Their Ability to Cause Metabolic Syndrome?* *Obesity*, 27(6), 879–887. <https://doi.org/10.1002/oby.22472>
- T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel. (2015). *Türkiye’ye Özgü Beslenme Rehberi*.
- Taskinen, M. R., Packard, C. J., & Borén, J. (2019). *Dietary fructose and the metabolic syndrome*. *Nutrients*, 11(9), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu11091987>
- Teff, K. L., Elliott, S. S., Tschöp, M., Kieffer, T. J., Rader, D., Heiman, M., Townsend, R. R., Keim, N. L., D’Alessio, D., & Havel, P. J. (2004). *Dietary Fructose Reduces Circulating Insulin and Leptin, Attenuates Postprandial Suppression of Ghrelin, and Increases Triglycerides in Women*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2963–2972. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031855>
- Thompson, R. F. (1986). *The Neurobiology of Learning and Memory*. *Science*, 233(4767), 941–947. <https://doi.org/10.1126/science.3738519>
- Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. (2020). *İnsan Fizyolojisi*. In Prof.Dr. Erdal AĞAR (Ed.),

İnsan Fizyolojisi (p. 1144).

- Vázquez-Hernández, N., Martínez-Torres, N. I., & González-Burgos, I. (2021). Plastic changes to dendritic spines in the cerebellar and prefrontal cortices underlie the decline in motor coordination and working memory during successful aging. *Behavioural Brain Research*, 400, 113014. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113014>
- Villegas, L. R., Rivard, C. J., Hunter, B., You, Z., Roncal, C., Joy, M. S., & Id, M. T. Le. (2018). Effects of fructose-containing sweeteners on fructose intestinal , hepatic , and oral bioavailability in dual-catheterized rats. 1–18.
- Walker, R. W., Dumke, K. A., & Goran, M. I. (2014). Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. *Nutrition*, 30(7–8), 928–935. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.04.003>
- World Health Organization. (2015). *Sugars intake for adults and children.*
- Yan, R. R., Chan, C. B., Chun, J., & Louie, Y. (2022). Current WHO recommendation to reduce free sugar intake from all sources to below 10 % of daily energy intake for supporting overall health is not well supported by available evidence. 15–39.
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta- analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

- ☒ **Etik Kurul izni gerekmektedir.**
- ☐ **Etik Kurul izni gerekmemektedir.**

Burcu ÇEVRELİ

T.C.

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

Sayı: 2020-11

Konu: ÜÜ-HADYEK

40. kurul toplantısı

28.12.2020

Sayın Burcu Çevreli

“Yüksek Fruktoz Mısır Şurubu Tüketiminin Sıçanlarda Yaşa Bağlı Öğrenme ve Bellek Üzerine Etkileri” adlı projeniz üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Burcu Çevreli
Doğum Tarihi	
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer:
E-Posta Adresi	
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Fakülte	Veteriner Hekimliği Fakültesi
Bölümü	Veterinerlik
Mezuniyet Yılı	1998-2003
Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	
Anabilim Dalı	Veteriner Hekimliği Fakültesi
Programı	

Makale ve Bildiriler	
▪	Reyhan E, Duman M, Demirci Y, Atici AE, Ozer M, Cevreli B , Ekiz F,Dalgic T,Akoglu M, Genc E. Superiority of ceftriaxon to cefazolin in a rat model of obstructive jaundice : an experimental study. Pubmed J Invest Surg. 2013 Feb;26(1):11-5. doi: 10.3109/08941939.2012.687433. Epub 2012 Dec 28
▪	Ozçetin A, Cevreli B , Uzbay T.Investigation of the role of alpha-2 adrenergic receptors on prepulse inhibition of acoustic startle reflex in rats.Synapse. 2016 Jul 11.
▪	Tezcan AH, Özçetin A, Özlü O, Cevreli B , Uzbay T.Locomotor stimulation by acute propofol administration in rats: Role of the nitrenergic system.Pharmacol Rep. 2015 Oct;67(5):980-5
▪	Aktop S, Cevreli B , Genç D, Serdaroğlu Kaşıkçı E, Çomunoğlu Üstündağ N, ZibandehN, Özcan EM, Göçmen G, Göker MK, Uzbay İT, Akkoç T. Effects of Ankaferd BloodStopper on dermal healing in diabetic rats. Turk J Med Sci. 2017 Apr 18;47(2):675-680. doi: 10.3906/sag-1604-145.
▪	Shahzadi A, Uskur T, Akkan AG, Cevreli B , Uzbay T. Effects of propofol

	on conditioned place preference in male rats: Involvement of nitrenergic system. Am J Drug Alcohol Abuse. 2018;44(2):167-174. doi: 10.1080/00952990.2017.1344681. Epub 2017 Jul 27
▪	Tayfun Uzbay, Fatma Duygu Kaya Yertutanol, Ahmet Midi, Burcu Cevreli . Subcutaneous Toxicity of Agmatine in Rats. 2017; 14(2): 0-0Turk J Pharm Sci 2017;14(2):127-133 DOI: 10.4274/tjps.85057
▪	Kaya-Yertutanol FD, Uzbay İT, Cevreli B , Bolay-Belen H. Effect of gabapentin on sleep-deprivation-induced disruption of prepulse inhibition. Psychopharmacology (Berl). 2020 Oct;237(10):2993-3006. doi: 10.1007/s00213-020-05587-9. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32594186.
▪	Uskur T, Şenöz AÖ, Çevreli B , Barlas A, Uzbay T. Propofol but not dexmedetomidine produce locomotor sensitization via nitric oxide in rats. Psychopharmacology (Berl). 2021 Feb;238(2):569-577. doi: 10.1007/s00213-020-05707-5. Epub 2020 Nov 9. Erratum in: Psychopharmacology (Berl). 2020 Nov 20 ;; PMID: 33169201.
▪	Elibol, B., Sahbaz, C., Eyuboglu, S., Cevreli, B. , Kilic, U., & Kilic, E. (2020). Effects of melatonin and memantine administration on the learning and memory performances of hypoxic juvenile rat pups. <i>Psychiatry and Behavioral Sciences</i> , 10(3), 125-133.
▪	Saatci, Özlem, Burcu Çevreli , and Tayfun Uzbay. "Effects Of Agmatine On Acoustic Startle Reflex And Auditory System In Rats." <i>Malang Neurology Journal</i> 7.2 (2021): 85-92.
▪	Sahbaz, I., Kasikci, E. S., Cevreli, B. , Oztas, A., Sahin, K. F., Gozler, T., & Konuk, M. (2021). Antioxidant Effect Of Hesperidin On Cataract Rat Pups. <i>Fresenius Environmental Bulletin</i> , 30(7 A), 9222-9227.