

**SOSYAL İZOLASYON STRESİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA  
EGZERSİZ UYGULAMASININ UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME  
YANITI ÜZERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**NERİMAN EZGİN**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FİZYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**MERSİN  
HAZİRAN-2018**

**SOSYAL İZOLASYON STRESİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA  
EGZERSİZ UYGULAMASININ UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME  
YANITI ÜZERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**NERİMAN EZGİN**

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FİZYOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

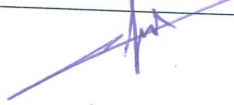


**Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Leyla ŞAHİN**

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
2017-1-TP2-2217 nolu proje olarak desteklenmiştir.

**MERSİN  
HAZİRAN-2018**

## ONAY

Neriman EZGİN tarafından Dr. Öğr. Üyesi Leyla ŞAHİN danışmanlığında hazırlanan "Sosyal İzolasyon Stresi Oluşturulmuş Sıçanlarda Egzersiz Uygulamasının Uzun Dönemli Güçlenme Yanıtı Üzerine Etkisi" başlıklı çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından Haziran 2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği/çokluğu ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Cem SÜER	
Üye	Prof. Dr. Tolgay ERGENOĞLU	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Leyla ŞAHİN	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 0407/2018 tarih ve 2018/265 /..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Banu COŞKUN YILMAZ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

## ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
  - Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
  - Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
  - Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
  - Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
  - Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
  - Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi
- beyan ederim.

## ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

22 Haziran 2018/ 22 June 2018

İmza / Signature



Neriman EZGİN

## ÖZET

### SOSYAL İZOLASYON STRESİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA EGZERSİZ UYGULAMASININ UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME YANITI ÜZERİNE ETKİSİ

Stres, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir. Modern yaşamın beraberinde getirdiği yoğun tempo, artan iş yükü ya da sosyal izolasyon, kişi ile çevre arasındaki uyumu bozarak strese neden olmaktadır. Stres, kişinin etkilendiği yaşa, akut ya da kronik olarak devam etmesine bağlı olarak psikobiyolojik ve psikososyal bütünlüğüne farklı düzeylerde zarar vermektedir. Kronik stres, glukokortikoid hormonlarının salgı mekanizmasını artırarak beyinde glukokortikoid reseptörlerinin yoğun olduğu öğrenme ve bellekten sorumlu olan hipokampus yapısı ile öğrenme ve belleğin hücresel mekanizması olan uzun dönemli güçlenme (UDG) yanıtını olumsuz yönde etkilemektedir. Zengin çevre, ılımlı egzersiz bilişsel fonksiyonlarda öğrenme ve bellek ile ilişkili olan yapısal ve biyokimyasal değişiklikleri başlatmaktadır. Zengin çevre faktörü olarak görülen egzersiz; bilişsel fonksiyonlar üzerinde; sinaptik plastisiteyi artırarak, yeni nöron oluşumunu indükleyerek ve çeşitli nörotransmitter maddelerin öğrenme edinimi boyunca salgısını artırarak olumlu etkiler yaratmaktadır. Bu çalışma da sosyal izolasyon stresi oluşturulmuş sıçanlarda egzersizin davranışsal öğrenme ve bellek performansı ile öğrenme ve belleğin hücresel mekanizması olan UDG'nin elektrofizyolojik yanıtı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Deney çalışmaları 28 günlük Wistar Albino türündeki erkek sıçanlar kullanılarak yapılmıştır. Sosyal izolasyon stresi oluşturmak için sıçanlar; 14 gün boyunca her gün 08:00-14:00 zaman aralığında her kafeste bir sıçan olacak şekilde barındırılmıştır. Sosyal izolasyon stresinin 14. günü tamamlandıktan sonra egzersiz uygulamasına başlanmıştır. Egzersiz protokolü 4 hafta boyunca günde 1 kez olacak şekilde özel koşu bandı kullanılarak sürdürülmüştür. Egzersiz aşaması bittikten sonra sıçanların önce Morris su tankı testi (MWM) ile öğrenme ve bellek performansı; ardından elektrofizyolojik olarak UDG yanıtları incelenmiştir. Elde ettiğimiz bulgulara göre kontrol ve deney grupları karşılaştırıldığında hem öğrenme ve bellek performansları arasında hem de UDG yanıtları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Egzersiz; hipokampus; sosyal izolasyon stresi; öğrenme ve bellek; UDG

**Danışman:** Dr. Öğr. Üyesi Leyla ŞAHİN, Mersin Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

## ABSTRACT

### THE EFFECTS OF EXERCISE APPLICATION ON LONG TERM POTENTIATION RESPONSE ON SOCIAL ISOLATED RATS

Stress is an important public health problem that affects millions of people around the world. The intense tempo, increased workload or social isolation caused by modern influenced the interaction between person and environment. Stress affects psychobiological and psychosocial integrity at different levels, depending on whether the person is affected by age acute or chronic. Chronic stress adversely affects the long-term potentiation (LTP) response of the learning and memory mechanisms by increasing the secretory mechanism of glucocorticoid hormones in the hippocampus structure, which include glucocorticoid receptors. Environmental enrichment initiates structural and biochemical changes associated with learning and memory in moderate exercise cognitive functions. Exercise, considered as a rich environmental factor; on cognitive functions; it has positive effects by increasing synaptic plasticity, inducing new neuron formation, and increasing secretion of various neurotransmitter materials through acquisition of learning. The study was conducted with a 28-day Wistar albino rats. For create social isolation stress; rats housed in each cage by one by every day at 08: 00-14: 00 in a separate room. They spent the rest of the time in standard cages and this process was repeated for 14 days. Following the end of the 2nd week of social isolation, physical exercise has been initiated. Exercise protocol was carried out for 4 weeks. After exercise protocol rats were performed Morris water maze test for learning and memory and the electrophysiological response of LTP, which is the cellular mechanism of learning and memory. According to our results, when we compare the control and experiment groups, both learning and memory behaviour and electrophysiological results did not change significantly.

**Keywords:** Exercise; hippocampus; learning and memory; LTP; social isolation stress

**Advisor:** Ass. Prof. Leyla ŞAHİN, Department and Physiology, University of Mersin, Mersin.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve katkılarıyla bana destek olan ve yol gösteren kıymetli tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Leyla ŞAHİN'e, bilimsel desteğini esirgemeyip laboratuvarında çalışma fırsatı tanıyan ve çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Cem SÜER'e, çalışmanın istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Doç. Dr. Gülhan ÖREKİCİ TEMEL'e, deneylerimin sürdürülmesinde yardımcı olan Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı çalışanı Veteriner Hekim Taner YENER'e, çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Özge Selin ÇEVİK, Yeliz BAYER ve Marwa WAEL'e ve lisans eğitimimden itibaren bilgisi ve manevi desteği ile hep yanımda olan çok değerli Uzman Ebru KARADAŞ İBİŐ ve eŐi Dr. Öğr. Üyesi Osman İBİŐ'e, hayatım boyunca sabır ve sevgileriyle yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR ve SİMGELER	xi
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI</b>	<b>2</b>
2.1. Stres Nedir?	2
2.1.1. Stresin Hipotalamo Püitüiter Adrenal Aksisi ve Glukokortikoid ile ilişkisi	2
2.1.2. Stres ve Kortizol	3
2.2. Öğrenme -Bellek ve Hipokampüs	4
2.2.1. Öğrenme ve Bellek Tanımı	4
2.2.2. Öğrenme Tipleri	5
2.2.2.1 Asosiyatif Öğrenme	5
2.2.2.2 Non- asosiyatif Öğrenme	5
2.2.3. Bellek ve Tipleri	5
2.2.3.1. Kısa Süreli Bellek	6
2.2.3.2. Orta Süreli Bellek	6
2.2.3.2. Uzun Süreli Bellek	6
2.2.4. Hipokampüs Yapısı ve Öğrenme ve Bellekteki Rolü	7
2.2.5. Sinaptik Plastisite	9
2.2.6. Nöronal Plastisite- Hebb Teorisi	9
2.2.7.Uzun Dönemli Güçlenme	10
2.2.7.1. Uzun Dönemli Güçlenme Fazları	11
2.2.7.2. Uzun Dönemli Güçlenme Mekanizması	11
2.2.7.3. UDG ve BDNF İlişkisi	13
2.2.8. Hipokampüsün Dentat Girusunda Uzun Dönemli Güçlenme Kayıtları	14
2.2.9. Öğrenme- Bellek ve Uzun Dönemli Güçlenme	14
2.2.10. Stresin Hipokampal Yapılar ve UDG ile İlişkisi	14
2.2.11. Deney Hayvanlarının Kullanıldığı Stres Modelleri	15
2.2.11.1. Sosyal İzolasyon Stres Modeli	15
2.2.12. Egzersiz	16
2.2.13. Egzersiz, Stres ve Öğrenme ve Bellek Mekanizmasıyla Olan İlişkisi	16
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM</b>	<b>18</b>
3.1. Deney Hayvanlarının Sağlanması	18
3.2. Çalışma Gruplarının ve Sosyal İzolasyon Stres Modeli	18
3.3. Egzersiz Modeli	18
3.4. MWMT Testi Aracılığıyla Öğrenme Ve Bellek Performansının Değerlendirilmesi	19
3.5. UDG Kayıtlarının Alınması	20
3.6. İstatistiksel Yöntemler	22
<b>4. BULGULAR</b>	<b>23</b>
4.1. Vücut ağırlığı, Tüketilen Yem ve Su Ortalamalarının Gruplararası Değişimi	23
4.2. MWMT Bulguları	24
4.3. Uzun Dönemli Güçlenme Kaydı Bulguları	29



	<b>Sayfa</b>
4.3.1. Farklı Uyarın Şiddetlerine Karşı Oluşan Populasyon Spike Genlik Değerleri ve EPSP Değişimi İçin Eğim Değerleri	29
4.3.2. İndüksiyon Dönemi ve İdame Dönemi Uzun Dönemli Güçlenme Bulguları	30
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>36</b>
<b>6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b>	<b>42</b>
KAYNAK	43
ÖZGEÇMİŞ	52



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 4.1. Vücut ağırlığı, tüketilen yem ve su ortalamalarının gruplar arası değişimi	23
Tablo 4.2. K, E, Sİ, Sİ+E grubu sıçanlarda 0,1 mA- 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin değerleri (mV)	29
Tablo 4.3. K, E, Sİ, Sİ+E grubu sıçanlarda 0,1 mA- 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP değişimlerinin eğim (mV/ms) değerleri	30
Tablo 4.4. İndüksiyon Dönemi ve İdame Dönemi Uzun Dönemli Güçlenme Bulguları	31



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.2.1. Bellekte Bilgi Akışı	4
Şekil 2.2.4. Hipokampüsün Anatomisi ve Bilgi Akışı	8
Şekil 2.2.7.2. Öğrenme ve Bellek Mekanizması	13
Şekil 3.3. Egzersiz Cihazı	19
Şekil 3.4. MWMT Tankı	20
Şekil 3.5. UDG Kaydının Alınması	22
Şekil 4.1. Platformu bulmak için kat edilen toplam mesafenin ortalama değerlerinin günler arasındaki değişimi.	24
Şekil 4.2. Öğrenme periyodu boyunca platformun olduğu kadrana olan uzaklığın ortalama değerlerinin günler arasındaki değişimi.	25
Şekil 4.3. Platformu bulmak için geçirilen sürelerin ortalama değerlerinin günler arasında değişimi.	26
Şekil 4.4. Platformu bulmak için yüzerken sahip oldukları yüzme hızlarının ortalama değerlerinin günler arası değişimi.	27
Şekil 4.5. Bellek performansının değerlendirildiği test etme periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin yüzde (%) cinsinden değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	28
Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarının UDG kaydı indüksiyon ve idame dönemlerindeki PS genliği % değerleri	32
Şekil 4.7. Populasyon spike genlik değerleri: Kontrol ve deney gruplarının Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinden elde edilen PS genliklerinin ortalamaları	33
Şekil 4.8. Kontrol ve deney gruplarının UDG kaydı indüksiyon ve idame dönemlerindeki EPSP eğimi değerleri	34
Şekil 4.9. Eksitator Postsinaptik Potansiyel eğimi değerleri: Kontrol ve deney gruplarının Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinden elde edilen EPSP eğimlerinin ortalamaları	35

## KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
<b>5-HTR2A</b>	Serotonin reseptörü
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>AMPA</b>	$\alpha$ -amino-3-hidroki-5-metil-4-isoxazolepropionik asit
<b>AP</b>	Aksiyon Potansiyeli
<b>APV</b>	2-amino-5-fosfonopentanoik asit
<b>AP</b>	Anterior-Posterior
<b>BDNF</b>	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<b>Ca<sup>++</sup></b>	Kalsiyum
<b>cAMP</b>	Siklik adenzin 3' 5' monofosfat
<b>CaMKII</b>	Ca <sup>++</sup> / CaM-bağımlı protein kinaz II
<b>CREB-1</b>	cAMP yanıt element bağlama proteini-1
<b>cm</b>	Santimetre
<b>CRH</b>	Kortikotropin-serbestleştirici hormon
<b>DG</b>	Dentat girus
<b>EC</b>	Entorinal korteks
<b>EPSP</b>	Eksitator postsinaptik potansiyel
<b>E</b>	Egzersiz
<b>HPA</b>	Hipotalamo pitüiter adrenal aksis
<b>I/O</b>	Input-Output
<b>K<sup>+</sup></b>	Potasyum
<b>K</b>	Kontrol
<b>LTP</b>	Long Term Poteantion
<b>Mg<sup>++</sup></b>	Magnezyum
<b>MAPK</b>	Mitojenle-aktive olan protein kinaz
<b>ML</b>	Medial-Lateral
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodyum
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartat
<b>NA</b>	Noradrenalin
<b>sn</b>	Saniye
<b>Sİ</b>	Sosyal İzolasyon
<b>Sİ+E</b>	Sosyal izolasyon+ Egzersiz
<b>UDG</b>	Uzun dönemli güçlenme
<b>UDB</b>	Uzun dönemli baskılanma
<b>TrkB</b>	Tirozin-ilışkili kinaz B
<b>MWMT</b>	Morris Water Maze Test
<b>MPY</b>	Medial perforant yolak
<b>LPY</b>	Lateral perforant yolak
<b>PKA</b>	Protein kinaz-A
<b>PKC</b>	Protein kinaz C
<b>POMC</b>	Proopiomelanokortin
<b>PS</b>	Populasyon spike
<b>YFU</b>	Yüksek frekanslı uyarı

## 1. GİRİŞ

Kişi ve çevre etkileşiminde, kişinin uyumunu ve mevcut kaynaklarını zorlayan çevre talepleri stres oluşturmaktadır. Stres; kişinin etkilendiği yaşa, akut ya da kronik olarak devam etmesine bağlı olarak nöropsikolojik rahatsızlıklara ya da bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaktadır [1]. Kronik stres glukokortikoid hormonlarının salgılanmasını artırarak, çeşitli genlerin transkripsiyon faktörlerini düzenleyerek fizyolojik etkilerini göstermektedir. Glukokortikoid hormonlarının etkisi, reseptörlerin aktivasyonu ile başlayarak bir saatten günlere varan bir zaman aralığında devam edebilmektedir [2]. Glukokortikoid hormonları beyinde özellikle glukokortikoid reseptörlerinin yoğun olduğu öğrenme ve bellekten sorumlu hipokampus yapısını da etkilemektedir. Yoğun miktardaki glukokortikoid salgısı, hipokampusun CA3 bölgesindeki hücrelerde önemli derecede yapısal değişime ve fonksiyonel bozulmaya yol açmaktadır [3].

Hipokampüste öğrenme ve belleğin hücresel temelini oluşturan UDG gerçekleşmektedir. UDG aktivasyonu; aralarında beyin kaynaklı nörotrofik faktörün de (Brain-Derived Neurotrophic Factor- BDNF) bulunduğu birçok stimülatör tarafından indüklenmektedir [4, 5]. Yapılan çalışmalar kronik strese maruz kalmanın birçok öğrenme basamağını olumsuz yönde etkilediği bildirmektedir [2]. Aksine zengin çevre, sosyal ortam ve ılımlı egzersiz gibi uyaranlar öğrenme ve bellek performansını olumlu yönde etkilemektedir. Özellikle egzersiz uygulamalarının öğrenme ve bellek performansını geliştirdiği, vücuttaki serotonin miktarını artmasına bağlı olarak depresyon ve anksiyete gibi glukokortikoidlerin varlığında ortaya çıkan duygu durum bozukluklarını azalttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir [6,7]. İlimli egzersiz uygulamaları nörotrofik faktörlerin sentezini ve BDNF miktarını artırarak bilişsel fonksiyonlarda iyileştirici etkiler ortaya çıkarmaktadır [8].

Daha önce gerçekleştirdiğimiz çalışmada, uzun dönemli egzersiz uygulamasının sosyal izolasyon stresi oluşturulmuş sıçanlarda öğrenme- bellek ve davranış üzerindeki etkisi incelenmiştir. Elde ettiğimiz veriler egzersizin sosyal izolasyon stresi oluşturulmuş sıçanlarda öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını, ancak; anksiyolitik etkisinin olduğunu göstermiştir [9]. Egzersiz ve sosyal izolasyon stresinin öğrenme ve bellek performansıyla olan dinamik ilişkisini açıklayabilmek için elektrofizyolojik ölçümlerin gerekli olduğu kanısına varılmıştır. Bu çalışmamızda sosyal izolasyon stresi ile bilişsel fonksiyonlarda iyileştirici etkisi olduğu düşünülen egzersiz uygulamasının, öğrenme ve bellek performansı ve UDG yanıtları üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

### 2.1. Stres Nedir?

Stres; kişi ve çevre etkileşiminde kişinin uyumu için tehlike oluşturan, psikobiyolojik ve psikososyal bütünlüğüne farklı düzeylerde zarar veren çevre talepleri olarak nitelendirilmektedir [10]. Geçmişten günümüze kadar birçok stres tanımı yapılmış ancak Hans Selye stresi "uyaranlara karşı organizmanın verdiği tepkisel yanıt" olarak belirtmiştir [11]. Selye, stres oluşturan herhangi bir faktörü stresör olarak nitelendirmektedir. Herhangi bir stresör ile karşı karşıya kalan organizma fizyolojik, psikolojik ya da davranışsal tepkiler vererek duygu, düşünce ve davranışlarında değişim göstermektedir [12].

Stres farklı mekanizmalarla pek çok fizyolojik sistemi etkilemektedir. Özellikle nöroendokrin sistemin strese karşı oluşturduğu fizyolojik yanıt; organizmanın adaptasyonuna, homeostazi bozan çevresel tehditlerle baş etmesine ve bunları iyileştirmesine yöneliktir [13, 14]. Stres durumunda artan stres hormonları kardiyovasküler [15], bağışıklık [16], dolaşım [17] ve diğer metabolik sistemleri harekete geçirmektedir. Bu sistemler strese karşı vücudun o anki enerji ihtiyacını karşılayabilecek fizyolojik değişiklikleri başlatmaktadır [18, 19].

Akut stresin neden olduğu durumlara karşı beyin adaptasyon yeteneği gösterip bu durumu tolere edebilmektedir [10]. Ancak; kronik stres beynin bu adaptasyon yeteneğini bozarak nörojenezi baskılamakta, nöronal plastisitede ve nöron kalitesinde olumsuz etkiler yaratmaktadır. Kronik stresin bu etkileri bilişsel, psikolojik ve motor gelişim fonksiyonlarında geri dönüşümü mümkün olmayan problemlere neden olabilmektedir [20-22].

#### 2.1.1. Stresin Hipotalamo Pitüiter Adrenal Aksisi ve Glukokortikoid ile ilişkisi

Organizmanın maruz kaldığı herhangi bir stresör; hipotalamo pitüiter adrenal aksisini (HPA) ve otonom sinir sistemini aktifleştirmektedir [11, 23]. Stres durumunda bu iki sistem kalp atımını, kan basıncını ve kortizolün kana salınım mekanizmasını kontrol etmektedir [24].

Stres; HPA aktivitesini artırarak merkezi sinir sisteminde dağılım gösteren "kortikotropin-serbestleştirici hormon" (CRH) salınımı uyarmaktadır [25]. Artan CRH sekresyonu özellikle HPA aksisinin davranışsal reaksiyonlarını düzenleyen beyin bölgelerini modüle etmektedir [26, 27]. Literatür çalışmaları CRH'nin, otonomik, bağışıklık, viseral ve endokrin koordinasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir [28-30].

Hipotalamasun paraventricüler çekirdekleri bol miktarda CRH salgılayan nöron gövdelerine sahiptir [31]. Stres durumunda uyaranlar yukarı beyin sapına taşınıp median

eminense ulaştığında hipofizer portal sisteme CRH salgılanmaktadır. Sinir terminallerinden hipotalamo-hipofiz dolaşıma salınan CRH, ön hipofiz bezinde bulunan kortikotrop hücresindeki reseptörüne bağlanarak proopiomelanokortin (POMC) ve türevleri olan adrenokortikotropin (ACTH) ile  $\beta$ -endorfin salınımını uyarmaktadır. Stres koşullarında ACTH hem adrenal korteksten glukokortikoidlerin hem de sempatik sinir uçlarından noradrenalin (NA) salgılanmasına aracılık etmektedir [32]. Adrenal korteksten glukokortikoid, hipofiz bezinden CRH ve hipofizin ön lobundan ACTH sekresyonunun artması strese karşı oluşturulan kronik bir yanıt olarak kabul edilirken; adrenal medulladan epinefrin ve sempatik sinirlerden nörepinefrin salınımı ise akut yanıt olarak kabul edilmektedir [23].

CRH sekresyonu ön hipofizden ACTH'ı stimüle ettiğinde insanlarda kortizol seviyesini artırırken; adrenal glukokortikoid hormonlarını stimüle ettiğinde ise kemirgenlerdeki kortikosteron seviyesini artırmaktadır [33]. Dolaşıma katılan glukokortikoid hormonları metabolik ya da immün modüle edici etkiler göstermektedir. Glikokortikoid sekresyonu stresin yarattığı etkilere adapte olabilmek için önemliken; kronik olarak glukokortikoid hormonlarına maruz kalmak merkezi sinir sistemi ve diğer sistemler üzerinde zararlı etkilere neden olabilmektedir [12]. Kronik stres sürecinde, CRH nörotransmisyonunda meydana gelen kalıcı değişiklikler glukokortikoid seviyesini artırarak majör depresyon ve anksiyete gibi duygusal durum bozukluklarını ya da stresle ilişkili zihinsel ve fiziksel bozuklukların gelişimini tetiklemektedir [34].

### **2.1.2. Stres ve Kortizol**

HPA aktivasyonu ve CRH'nin ACTH'ı uyarması ile birlikte böbreküstü bezi uyarılmaktadır. ACTH'ın; adrenal korteksten glikokortikoid sekresyonunu stimüle etmesiyle insanlarda kortizol ya da kemirgenlerde kortikosteron kana verilmektedir. Vücudun strese karşı fizyolojik cevap oluşturması için kortizol önce sitozolik glukokortikoid reseptörüne sonra da DNA üzerindeki glukokortikoid yanıt elemanına bağlanmaktadır [35].

Organizma düzeyindeki en büyük glukokortikoid etki, plazmada bulunan glikoz miktarını korumaya yöneliktir. Yapılan çalışmalar HPA aksisinde ve adrenal medullada meydana gelen değişikliklerin hücredeki glikoz miktarını etkilediğini bildirmektedir. Glukokortikoid miktarı amino asit ve lipid seviyelerinde de değişikliklere neden olmaktadır. Kortizol aminoasit ve yağ depolarını stimüle ederek glikoz sentezini artırmaktadır. Aynı zamanda karaciğerde artan glikojenez iskelet kasları ve beyaz yağ dokusunda glikoz kullanımını azaltmaktadır [36]. Öte yandan yapılan bazı çalışmalar glikokortikoidlerin beyin glikoz kullanımını baskıladığını bildirmektedir. Glukokortikoidlerin bu etkisi nöronların ve astrositlerin in vitro kültürlerinde gözlenmiştir [37].

Beyin gelişimi açısından önemli olan çocukluk ve gençlik dönemlerinde kronik strese maruz kalmak; gelecek dönemlerde ortaya çıkabilecek bilişsel ya da davranışsal bozukluklara neden olabilmektedir. Kronik olarak strese maruz kalmak sonraki dönemlerde panik, anksiyete ve depresyon gibi nöropsikolojik rahatsızlıklar oluşturmaktadır. Literatürde kronik stres sürecinde vücutta miktarı artan glukokortokoid hormonlarının, kan beyin bariyerini kolay bir şekilde geçerek öğrenme ve bellekten sorumlu olan hipokampüsteki reseptörlerine bağlanıp atrofiye neden olduğu belirtilmektedir [13].

## 2.2. Öğrenme - Bellek ve Hipokampüs

### 2.2.1. Öğrenme ve Bellek Tanımı

Öğrenme ve bellek sinir sisteminin birbirinden ayrı ancak birbiriyle bağlantılı iki önemli bilişsel fonksiyonudur. Çevresel değişikliklere karşı direnç göstermek ya da uyum sağlamak öğrenme ile gerçekleşmektedir. En genel tanımıyla öğrenme, bireyin yeni bilgi ya da beceri edinme işlevi sonucunda kalıcı davranışsal değişimler göstermesi iken; bellek daha önce öğrenilen bilginin harekete geçirilmesidir [38].



Şekil 2.2.1. Bellekte Bilgi Akışı

Öğrenmenin sinapslardaki yapısal değişikliklerden kaynaklandığı fikri Santiago Ramon y Cajal'ın yaptığı anatomik çalışmalarla ileri sürülmüştür [39]. Öğrenme; dışarıdan gelen uyarılar aracılığıyla nöronlarda kimyasal, elektriksel ve yapısal farklılıkların yeni sinaptik bağ oluşturması şeklinde işlemektedir. Bununla birlikte sinaptik plastisite yolu ile gerçekleşen öğrenme için nöronlarda UDG oluşması gerekmektedir. Bellek ise; bu sinaptik bağların ve sinaptik aktivitenin giderek güçlenmesinden kaynaklanmaktadır [40].

Öğrenme ve bellek altında yatan nöronal değişiklikleri tanımlamaya yönelik ilk girişimler; habitüasyon, sensitizasyon ve klasik şartlandırma gibi basit prosedürel bellek



biçimleriyle kullanılmıştır. 1969'dan 1979'a kadar yapılan araştırmalar; kedi, tavşan, Aplysia, Tritonia, kerevit ve bal arılarındaki çeşitli davranışsal değişiklikleri de içine alan araştırma modellerini ortaya çıkarmıştır [41].

### **2.2.2. Öğrenme Tipleri**

Kandel ve arkadaşlarının basit bir sinir sistemine sahip olan Aplysia'da yaptığı çalışmalar öğrenmenin en temel biçimlerini çeşitlendirmektedir.

#### **2.2.2.1. Asosiyatif Öğrenme**

Bir uyarın ile bir başka uyarın arasında ilişki kurularak edinilen öğrenme tipidir. Kendi içinde; şartlı refleks ve operan koşullanma olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Şartlı refleks; yalnız uygulandığında herhangi bir cevap oluşturmıyan uyarının, başka bir uyarınla ilişkilendirildikten sonra tek başına uygulanıp cevap oluşturmıyası durumudur. Operan koşullanma ise; ödül ve ceza sistemi ile ilişkilendirilerek bir görevin öğrenilmesidir [42].

#### **2.2.2.2. Non- asosiyatif Öğrenme**

Bilgiden bağımsız olan bu öğrenme türü; habitüasyon ve sensitizasyon olarak ayrılmaktadır. Habitüasyon; bir uyarına karşı motor yanıtın zamanla azalması ya da yok olmasıdır. Sensitizasyon ise; nötr bir uyarına karşı yanıt oluşturmıyan organizmanın başka bir uyarının etkisiyle bu uyarına karşı yanıt oluşturmıyasıdır [43].

### **2.2.3. Bellek ve Tipleri**

Memelilerde medial temporal lobu zarar gören hastalarla yapılan çalışmalar beyinde deklaratif ve non-deklaratif olmak üzere iki önemli bellek sisteminin bulunduğunu ortaya koymuştur. Deklaratif bellek; kişi, yer ve nesnel gerçekler ya da olaylar için önemliken; non-deklaratif bellek algılama ve motor becerileri için önemlidir [44].

Anıların bir kısmı yalnızca birkaç saniye zihinde kalırken, bir kısmı saatler, günler ya da aylarca zihinde depo edilmektedir. Bellek sınıflandırması, hatırlama yeteneğinin süresi üzerine kurulan ve 3 başlığa ayrılan sınıflandırmadır.

### **2.2.3.1. Kısa Süreli Bellek**

Olayların ve bilgilerin saniyeler ya da dakikalar süren zaman aralığında hatırlanmasıdır. Bilginin orta süreli belleğe geçmesi için 3-4 saatlik bir zaman aralığının geçmesi gerekmektedir [41].

### **2.2.3.2. Orta Süreli Bellek**

Olayların ve bilgilerin anımsanma süresi dakikalar ya da haftalar süren zaman aralığı ile sınırlıdır. Bilgilerin daha uzun süre depolanması için aktif olarak etkinleştirilmesi gerekmektedir [45]. Aksi takdirde bilgiler kullanılmadıkça zamanla kaybolmaktadır. Orta süreli bellek; postsinaptik zarlar üzerinde meydana gelen fiziksel ya da kimyasal değişikliklerle oluşmaktadır. Dakikalar ya da saatler arasında değişen orta süreli bellek, günlerce veya haftalarca süren uzun süreli bellekten protein sentez inhibitörleri ile ayırt edilebilmektedir [46].

### **2.2.3.3. Uzun Süreli Bellek**

Orta süreli belleğin kalıcı hale getirilmek üzere olayların ya da bilgilerin aktif ve sürekli olarak etkinleştirilmesiyle uzun süreli bellek oluşmaktadır. İlkel hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar uzun süreli belleğin altında yatan hücrenel mekanizmayı açıklamaktadır. Spasyal bellek ve motor bellek paradigmalarına dayanan çalışmalar öğrenmenin; nöronal aktivitede ve sinaptik bağlantıların gücünde değişiklik oluşturduğunu ortaya koymuştur [41-44].

Orta süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesinde yeni protein sentezinin önemli bir adım olduğu fikri ilk kez Louis Flexner tarafından gelmiştir [47]. Sonraki dönemlerde yapılan çalışmalar uzun süreli bellek izlerinin oluşturulması için yeni protein sentezinin yanı sıra gen ekspresyonunun da gerektiğini ortaya çıkarmıştır. *Aplysia* [40] ve *Drosopila* [48] çalışmaları protein kinaz A'nın (PKA) hücre sinapsından çekirdeğe hareket ederek transkripsiyon faktörü olan cAMP yanıt element bağlama proteini-1 (CREB-1) 'i aktive ettiğini göstermiştir. CREB-1, yeni proteinlerin sentezini ve yeni sinaptik bağlantıların olgunlaşmasını stimüle etmektedir.

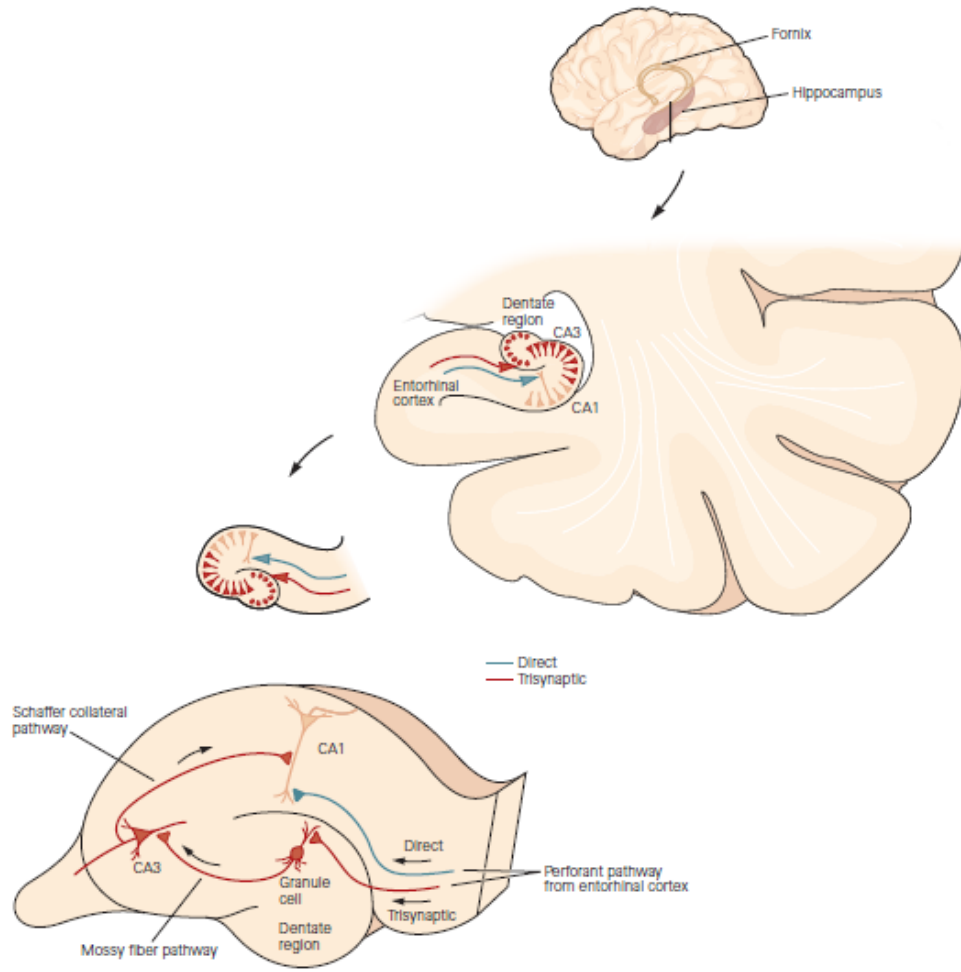
Hayvanlar davranışlarını öğrenme ile değiştirerek bilgileri uzun süreli bellekte saklamaktadır. Öğrenme ve bellek arasındaki ilişkinin daha iyi açıklanabilmesi için beyinde öğrenme ve bellekten sorumlu hipokampus yapısının yakından incelenmesi gerekmektedir.

#### 2.2.4. Hipokampus Yapısı ve Öğrenme ve Bellekteki Rolü

Brenda Milner ve meslektaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmalar yeni bilgilerin belleğe alınarak bu bilgilerin geri çağırılma mekanizmasında hipokampus, hipokampal formasyon ve medial temporal lob yapılarının önemini ortaya koymaktadır [49]. Bunun yanı sıra 1980'li yıllarda Richard Morris'in bulanık su- platform testi oluşturarak yaptığı öğrenme ve bellek deneyinde hipokampal lezyonlara sahip deney hayvanlarında öğrenme ve belleğin bozulduğu bildirilmektedir [50].

Hipokampus; serebral korteksin, lateral ventrikülün iç yüzeyinin ventral kısmını oluşturan ve içeriye doğru katlanarak uzayan gri cevher tabakasıdır. Hipokampusun bir kısmı amigdaloid çekirdeklerle iletişim halindeyken diğer bölümü de parahipokampal girus ve fornix ile temas halindedir. Temporal lob ve paryetal lob yapılarıyla hipokampus arasındaki ilişki hipokampal formasyon olarak tanımlanmaktadır [23].

Hipokampus piramidal hücreler içeren CA1- CA4 ve granül hücrelerini içeren dentat girus alanlarını kapsamaktadır. Hipokampusun CA1 bölgesi subikuluma yakındır ve buradaki nöronlar özellikle spaysal öğrenme ve bellek için gerekmektedir. Hipokampüste bilgi akışı tek yönlüdür ve direkt ve indirekt yol olmak üzere iki şekilde işlemektedir. Bilginin perforant yolaktan CA1 bölgesine aktarılması direktdir. Ancak bilginin perforant yolaktan granül hücreleri ile mossy fiberleri üzerinden CA3 bölgesine aktarılması buradan da shaffer kolleterallerine gelerek CA1 bölgesine iletilmesi indirektdir. Hipokampüste bilginin indirekt aktarılması aynı zamanda trisinaptik devre olarak bilinmektedir [51].



#### 2.2.4. Hipokampüsün Anatomisi ve Bilgi Akışı

CA1 bölgesindeki sinyaller subikulum, entorinal korteks ve prefrontal kortekse kadar uzanmaktadır. CA1 bölgesindeki nöronlar hem CA3 bölgesinden gelen bilgiyi hem de az miktarda enthorinal korteksten bilgiyi alarak işlemektedir. CA1 ve CA3 bölgesi arasındaki bağlantıyı Schaffer kollateral lifleri sağlamaktadır. Kortikal bilgilerin, CA3 ve entorinal korteksten gelen bilgilerin arasındaki uyumsuzlukları yine CA1 bölgesi kontrol etmektedir [52].

Glutamat, merkezi sinir sisteminde rol alan eksitator nörotransmitterdir. Özellikle öğrenme ve bellek süreçlerinde etkilidir. Hipokampüste glutaminerjik (N-metil-D-aspartat/NMDA) reseptörler yoğun olarak bulunmaktadır. NMDA reseptörleri hem Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> geçişine izin vermekte hem de hipokampüste öğrenme ve bellek mekanizmalarının oluşumunda rol oynamaktadır [53].

Öğrenme ve belleğin hüresel mekanizması UDG'dir. UDG sinaptik plastisitenin en yoğun olduğu beyin bölgelerinden biri olan hipokampüsün nöronlarında tanımlanmıştır.

### 2.2.5. Sinaptik Plastisite

Sinaptik plastisite, yeni bilgi edinimi ve bilginin depolanma kabiliyetinin altında yatan mekanizma olarak tanımlanmaktadır. Sinaptik plastisite, mevcut sinapsların sinaptik iletiminde ya da gücünde meydana gelen yapısal değişikliklerdir. Nöronlar arasındaki bağlantının güçlenmesi ve zayıflaması ile birlikte yeni sinapslar oluşmakta ya da mevcut sinapslar ortadan kaldırılmaktadır. Sinaptik plastisite hipokampus, striatum veya serebellumu içine alan birçok beyin bölgesinin önemli bir özelliğidir. Hipokampüsteki yapısal ve fonksiyonel plastisitenin bilişsel işlevlerle birlikte ruh halinin düzenlenmesine de katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca plastisite yaşam boyunca sabit şekilde devam etmemektedir. Doğumdan sonra kısa sürede hızla artarken, artan yaşla birlikte azalmaktadır [54].

Nöron tipi, değişimin süresi, değişimin yönü ya da ilgili beyin bölgelerindeki farklılıklar sinaptik plastisiteyi çeşitli kılmaktadır. Plastisite; süresine bağlı olarak kısa ve uzun dönemli plastisite olarak sınıflandırılmaktadır. Milisaniyeden dakikaya kadar süren kısa süreli sinaptik plastisite (Short Term Potentiation- STP); kısa süreli bellek, adaptasyon, davranışsal değişim ve duyuşsal bir uyarının alınması gibi geçici durumlarda oluşan değişikliklerde rol almaktadır. Aksine, uzun süreli sinaptik plastisite (Long Term Potentiation-LTP; UDG) dakikadan birkaç güne ya da yıllara kadar sürerek uzun süreli anıların oluşumuyla ilişkilendirilmektedir [55].

Sinaptik plastisitenin iki önemli temel formu hipokampal fonksiyonlarda görülen UDG ve uzun dönemli baskılanma (UDB)'dir. UDG, 1973'te tavşanlarda çalışan Bills ve Lomo tarafından sinapsın giderek güçlendirilmesi olarak tanımlanmıştır. Tavşan hipokampüsü kullanılarak tekrarlayan uyarıların sinaptik yanıtlarda önemli bir artış oluşturduğu ve bu yanıtların 10 saat kadar sürdürülebilir olduğu belirtilmiştir [56]. UDG; hipokampus, korteks ve serebellum gibi öğrenme ve bellek fonksiyonlarında görev alan yapılarla yakından ilişkilidir. Bununla birlikte hipokampüsün dentat girusu; yetişkin beynindeki nöronal gelişim kapasitesini koruma ve yeni işlevsel nöron oluşturma kabiliyeti denilen nörojeneze sahiptir. Nörojenizde meydana gelebilecek değişimler UDG'nin indüksiyonunu etkilediği için bu bölgede yapılan çalışmalar önem taşımaktadır [55].

### 2.2.6. Nöronal Plastisite- Hebb Teorisi

Beyin; yeni nöronların oluşması, akson, dentrit ve sinapsların sayısındaki artışla gelişim göstermektedir. Nöronlar oluşturdukları aksiyon potansiyelleri sayesinde birbiriyle iletişim kurarken aksiyon potansiyelleri akson ve dentritler arasındaki sinapslar aracılığıyla

indüklenmektedir. Aynı zamanda nörotransmitterler gelen sinyallerin bir nörondan başka bir nörona iletilmesinde aktif rol almaktadır [57].

Nöronlar algısal, duysal, somatik aktivite ya da bellekle ilgili süreçlerde Hebb kuramı olarak da kabul edilen aktivite-bağımlı bir mekanizma şeklinde işlemektedir. Hebb kuramı; nöron demetlerinin ateşlenmesi şeklinde açıklanabilmektedir. Bazı presinaptik hücrelerin aktivasyonu hücrelerde tekrar eden ateşleme etkisi oluşturur. Nöronal bir devrede nöronal aktivasyon izleri ile bellek için depolama alanı yaratılabilir [58]. Lomo tarafından yapılan UDG'de aktive edilmiş sinapsların potansiyasyona uğraması ve aktive edilmemiş sinapslarda potansiyasyonun görülmemesi Hebb kuramını deneysel anlamda desteklemektedir [56].

### **2.2.7. Uzun Dönemli Güçlenme**

UDG, sinaptik plastisitenin öncesindeki ve sonrasındaki faktörlerin aktivitesinden kaynaklanmaktadır. UDG; ilk kez 1966'da tavşan hipokampüsünün in-vitro çalışmalarıyla tanımlanmıştır ve in-vivo olarak haftalarca veya aylarca sürdürülebilmektedir [59]. 1966'dan sonra 1973'te Bills ve Lomo tarafından yapılan çalışmada UDG detaylandırılmıştır. Anestezi altındaki tavşan hipokampüsünün dentat girusundaki granül hücreleri ve entorinal korteksten çıkan medial perforant yol lifleri arasındaki glutamaterjik sinapslarda UDG ortaya çıkmıştır [56].

En genel tanımıyla UDG; bir dizi yüksek frekanslı elektriksel tetanik uyaran tarafından tekrarlanan eksitator afferent monosinaptik yolağın aktivasyonu ile sinaptik yanıtların belirgin ve kalıcı olarak artırılmasıdır [59]. Sinaptik yanıtlarda oluşan bu artışın, hücresel düzeyde duysal bilginin depolanma mekanizmasını temsil ettiği düşünülmektedir [56]. Yapılan çalışmalar UDG'nin bellekle ilgili süreçlerde ve belleğin hücresel mekanizmasını aydınlatmada önemli bir sinaptik model olduğunu göstermektedir. Bellek gibi hipokampüsteki UDG mekanizması da kısa süreli aktivitelerle hızla uyarılarak uzun süreli olabilmekte ve tekrarlamalar sayesinde güçlenebilmektedir [60].

Uzun dönemli güçlenme ile ilgili gerçekleştirilmiş çalışmaların geneli hipokampüsün CA1 bölgesi üzerinden yapılmıştır. İn-vitro ortamda hipokampal kesit hazırlama ya da UDG kayıtlarının kolay ve iyi sonuçlarla alınması bu durumun temel sebeplerinden birini oluşturmaktadır [61]. UDG'nin görüldüğü beyin yapıları; prefrontal, motor, visual ve somatosensorial kortekslerin yanı sıra medial genikulat nukleus ve amigdaladır [62].

### 2.2.7.1. Uzun Dönemli Güçlenme Fazları

Hem omurgasızlarda hem de omurgalılarda öğrenme ve bellek süreçlerine ilişkin davranışsal ve hücresele çalışmalar bellek oluşumunun belirli fazları olduğunu göstermektedir. Benzer bir şekilde UDG; zaman aralığına ya da hücresele mekanizma basamaklarındaki değişikliklere bağlı olan fazlara sahiptir. UDG; başlangıç evresi, erken-UDG ve geç-UDG fazlarını içermektedir. Erken-UDG ve geç-UDG; UDG1, UDG2 ve UDG3 şeklinde sınıflandırılmaktadır [63].

Başlangıç fazı; 15-30 dakika arasındaki süre olarak ifade edilmiştir. Erken-UDG; posttetanik potansiyasyonun başlamasından hemen sonra yüksek frekanslı bir uyarı dizisiyle başlatılmaktadır (100 Hz'de 100 pals). Yaklaşık olarak 1- 3 saat arasındaki zaman dilimi kapsamaktadır [60]. Ayrıca  $Ca^{2+}$  akımı oluşturan NMDA reseptörünün aktivasyonu ile indüklenerek serin-treonin ve tirozin protein kinazlarının aktivasyonunu gerektirmektedir [64]. Geç-UDG ise; ilk 1 ile 3 saat arasındaki süreden sonra yavaşça başlamaktadır. Ayrı ayrı üç veya daha fazla tetanik uyarı (100 Hz'de 100 pals) dizisi gerektirerek 8 saat ile günler arasında sürdürülebilmektedir. Bununla birlikte yalnızca UDG'nin geç fazı protein sentezi gerektirmektedir [65].

### 2.2.7.2. Uzun Dönemli Güçlenme Mekanizması

UDG indüksiyonu spin oluşumu ve artan spin hacmi ile ilişkilidir. UDG indüklenmesi postsinaptik NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile başlamaktadır. Glutamat reseptörünün bir alt formu olan NMDA reseptör aktivasyonu için glutamatın yanı sıra  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionik asit (AMPA) reseptörleri ve  $Ca^{2+}$  iyonu rol almaktadır. NMDA kanallarının voltaj-bağımlı magnezyum blokajının azalmasıyla ve NMDA kanalları boyunca hücre içine  $Ca^{2+}$  akışının artması ile sonuçlanan postsinaptik hücrelerin depolarizasyonunu gerektirmektedir. Glutamat presinaptik nörondan salınarak postsinaptik hücre membranına bulunan AMPA reseptörlerine bağlandığında aktifleşmektedir. AMPA reseptörlerinin mobilizasyonu, hücrede sinyalleme aktivasyonunu başlatmaktadır [66]. AMPA reseptörleri aktive edildiğinde hücre dışından hücre içine  $Na^{+}$  iyon akışı gerçekleşmektedir. Bu durum postsinaptik hücre membranını depolarize etmektedir. Depolarizasyon ile birlikte  $Mg^{2+}$  iyonu reseptöründen ayrılmakta, postsinaptik hücre membranındaki NMDA reseptör kanallarında  $Mg^{2+}$  blokajı ortadan kalkmaktadır. Böylece hücre membranı hücre içine  $Ca^{2+}$  ve  $Na^{+}$  iyonlarının girmesine imkan sağlamaktadır. Yenilenen aktivasyonlar intrasellüler seviyedeki  $Ca^{2+}$ 'yı artırırken UDG mekanizmasını da tetiklemektedir [67].

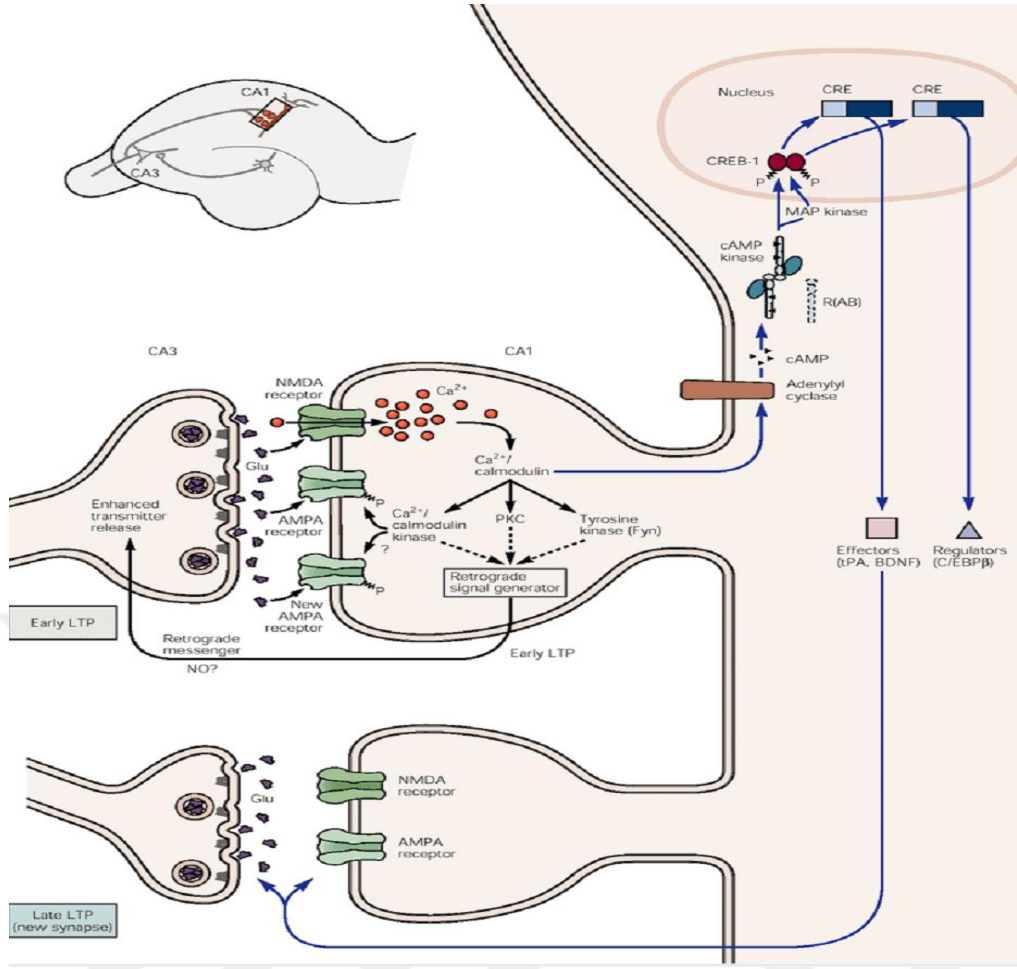
Dendritik sinapslarda NMDA reseptör aracılı  $Ca^{2+}$  iyonu konsantrasyonundaki artış ile birlikte UDG'nin geç fazında aşağıdaki basamaklar gerçekleşmektedir.

-Ca<sup>2+</sup> iyonu kalmoduline bağlanır.

-Ca<sup>2+</sup> + -kalmodulin kompleksi kalmodulin-bağımlı protein kinaz II'ye (CaMKII) bağlanır. Ca<sup>++</sup>/CaMKII kompleksi; protein kinaz C (PKC) ve adenilat siklaz enzimi sayesinde siklik adenozin 3'5'-monofosfat (cAMP) başta olmak üzere postsinaptik hücredeki Ca<sup>++</sup>/CaM-bağımlı enzimlerinin aktivasyonunu sağlamaktadır.

- Bununla birlikte CaMKII'nin otofosforilasyonu ve kinaz (Protein Kinaz A ve C ) aktivitesinde artış meydana gelmektedir. PKC'nin aktivasyonu NMDA kanallarını fosforile ederken, CaMKII glutamat reseptörlerinin bir alt formu olan AMPA reseptörlerini fosforile etmektedir. UDG'nin erken fazı; PKC ve CAMKII' nin yanı sıra sinapsa yeni AMPA reseptörünün taşınmasıyla yakından ilişkilidir. Fosforilasyonlanmış AMPA reseptörlerinin postsinaptik yanıtın amplitüdünü artırması ve postsinaptik AMPA kanallarının artması yeni gen ekspresyonu için önemli basamaklardır. Ayrıca cAMP aktivasyonu mitojenle-aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağı, protein kinaz A ve cAMP-yanıt element bağlayan (CREB) proteinin fosforilasyonu aracılığıyla sinyal zincirlerinin oluşmasını sağlamaktadır [68].





Şekil 2.2.7.2. Öğrenme ve Bellek Mekanizması

### 2.2.7.3. UDG ve BDNF İlişkisi

UDG ile ilişkili başka bir önemli molekül BDNF'dir. BDNF; glutamaterjik nöronlarda hem presinaptik hem de postsinaptik nöronlarda depolanmaktadır. BDNF'in presinaptik bağlanması terminal bölgede mobilizasyonu artırmakta ve buna bağlı olarak nörotransmitter salınımında da bir artış meydana gelmektedir [69].

BDNF, UDG ile ilişkili olan önemli dimerik proteinlerden biridir. BDNF, yüksek affiniteli olan tirozin-ilişkili kinaz B (TrkB) reseptörüyle çalışmaktadır. Özellikle hipokampüsün alt bölgeleri ile yetişkin ön beyninde hem BDNF hem de TrkB yaygın olarak bulunmaktadır. Bununla birlikte BDNF, glutamat reseptörünün alt tipi olan NMDA ya da voltaj kapılı Ca<sup>2+</sup> kanalları aracılığıyla Ca<sup>2+</sup> akışına bağımlı olarak salgılanmaktadır [70].

### **2.2.8. Hipokampüsün Dentat Girusunda Uzun Dönemli Güçlenme Kayıtları**

UDG ile ilgili yapılan çalışmalarda elektrofizyolojik kayıtlar hipokampüsün dentat girusunda hem medial perforant yolağın (MPY) hem de lateral perforant yolağın (LPY) uyarılmasıyla alınmaktadır. EC pirimidil hücre aksonları, DG dentritleri üzerinde sinaps yaparak DG hücrelerini glutamat salınımı ile uyarmaktadır. Dentat girusta UDG indüklenmesinden sonra, glutamatın hücre dışı konsantrasyonu artmaktadır [71]. NMDA-bağımlı olan bu sinaptik plastisite formu UDG mekanizmasının altında yatan CaMKII, PKA gibi farklı sinyal yollarını da manipüle edebilmektedir.

### **2.2.9. Öğrenme- Bellek ve Uzun Dönemli Güçlenme**

Sinapslarda meydana gelen sayısal ve yapısal değişikliklerin öğrenmeyi takip eden bellek mekanizmasının bir alt tabakasını temsil ettiğine inanılmaktadır. Bu durumun temeli yeni sinaptik bağlantıların kurulması ve güçlenmesiyle sinapsların daha etkili olmasına dayanmaktadır. Öğrenme ve belleğin hücrel mekanizması olan UDG ve öğrenme ve bellek arasındaki ilişki Morris ve arkadaşlarının NMDA reseptör antagonisti olan 2-amino-5-fosfonopentatonik asit (APV) ile yaptıkları çalışma ile gösterilmiştir. Buna göre; APV uygulanan farelerde UDG indüksiyonunun ve öğrenme performansının bozulduğu belirtilmektedir [72]. Grant ve arkadaşları farelerin tirozin genleri üzerinde oluşturduğu modifikasyonla UDG yanıtlarının azalmasına bağlı olarak spasyal öğrenme ve bellek performanslarının bozulduğunu belirtmektedir. Farklı çalışmalar davranışsal öğrenmeye UDG'nin sinaptik bağlantılardaki yapısal değişiklikleriyle eşlik ettiğini ve bu iki olgu arasında benzerlikler bulunduğunu ortaya koymaktadır [73].

### **2.2.10. Stresin Hipokampal Yapılar ve UDG ile İlişkisi**

Hipokampüs, stres durumunda önemli morfolojik değişikliklere uğramaktadır. Beyinle ilgili süreçlerde stresin etkisini anlamak ve davranışsal patojenlerin nörobiyolojik alt tabakalarını araştırmak için uygun bir hedeftir. Özellikle hipokampüsün CA1 bölgesi ve dentat girusu UDG ile ilişkilidir [74]. Stresin öğrenme ve bellek süreçlerindeki etkisini incelemek için bu yapılar ideal alanları temsil etmektedir.

Kronik strese maruz kalmak ya da HPA aksisinin stres hormonları tarafından sürekli uyarılması anksiyete ve depresyon benzeri semptomları ortaya çıkarmanın yanı sıra hipokampal alanlarda CA1 ve CA3'teki dendrit atrofisine ya da dentat girusta nörogenezin

bastırılmasıyla morfolojik deformasyonlara neden olmaktadır [75]. Erken dönemde strese maruz kalmak perinatal sıçanlarda hipokampal alanlarda dentat girusdaki nörogenezin azalması ve özellikle CA1 ve CA3 bölgelerinde artan hücre ölümü ile bağlantılıdır. Ayrıca stresin ergenlik ve yetişkinlik dönemlerinde hipokampal sinaptik yoğunluğu düşürdüğü ve toplam hipokampal hacimde belirgin bir şekilde azalmaya neden olduğu belirtilmektedir. Buna ek olarak stresin öğrenme ve belleği bozduğu, hipokampal sinaptik plastisite aktivasyonunu etkileyerek UDG yanıtlarını da azalttığı belirtilmektedir [76].

Stresin meydana getirdiği davranışsal etkilerin aynı zamanda hipokampüsün dahil olduğu öğrenme ve hafıza süreçlerini bozduğu farklı çalışmalarla bildirilmiştir. Özellikle insanlarda depresyon ve travma sonrası davranış bozukluğu hipokampal hacimdeki azalmalarla ilişkilendirilmektedir. Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; yenidoğan fareler; adölesan dönemlerine kadar maternal izolasyon stresine maruz bırakılmış ve öğrenme ve bellek performansları değerlendirilmiştir. Elde edilen verilere göre maternal izolasyon sürecindeki farelerde anksiyetik davranışların geliştiği ve UDG yanıtlarında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir. Buna göre maternal izolasyon ile adölesan dönemde ortaya çıkan anksiyete ve depresyon gibi davranışsal bozuklukların sinaptik plastisite ve hipokampüsün CA3 bölgesindeki yosunu liflerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir [77].

### **2.2.11. Deney Hayvanlarının Kullanıldığı Stres Modelleri**

Nörobilimsel araştırmaların da içinde bulunduğu literatür çalışmalarında deney hayvanlarının en çok kullanıldığı stres modelleri; sosyal izolasyon, uyku yoksunluğu, maternal izolasyon, zorunlu yüzme testi- kuyruktan asma, sıcak ya da soğuk hava stresidir [78,79]. Söz konusu olan bu stres modellerinin insanlar üzerinde çalışılması zor ya da neredeyse imkansızdır. Bu nedenle çalışmalarda sıklıkla fare, sıçan, kedi ya da maymunları içine alan deney hayvanları kullanılmaktadır. Erken dönemde meydana gelen stresin ve oluşturduğu etkileri belirlemek ve organizmanın adaptasyonunu yeniden düzenlemek ya da iyileştirmek için antidepressan, zengin çevre ya da egzersiz gibi farklı uygulamaların etkisini ortaya çıkarmada bu stres modelleri kullanılmaktadır.

#### **2.2.11.1. Sosyal İzolasyon Stres Modeli**

Bir arada yaşayan topluluklar arasındaki iletişim, sosyal ilişkilerin temelini oluşturmaktadır. Sosyal ilişkilerin gelişmiş olması bireyin duyu durumunun yanı sıra bedensel sağlığı ve bilişsel fonksiyonlarını da olumlu yönde etkilemektedir. Aksine sosyal izolasyon, morbidite ve mortalite için bir tehdit olarak görülmektedir. Sosyal izolasyonun meydana

getirdiği sonuçlar, bireysel özelliklerin yanı sıra sosyal izolasyonun süresine göre de farklılık gösterebilmektedir [80].

Sosyal izolasyon stres protokolü sıçan, fare ya da diğer deney hayvanlarının sahip oldukları sosyal gruplarından uzaklaştırılarak yalnızca tek kafeste bir deney hayvanının bulunacağı şekilde oluşturulmaktadır [81]. Herhangi bir farmakolojik stimülatör gerekmediği için stresin mental rahatsızlıkların oluşumunda olası hücre, biyokimyasal ya da davranışsal etkisini belirlemede bir model olarak görülmektedir.

### **2.2.12. Egzersiz**

Egzersiz sağlıklı bir yaşam sürmenin destekleyicisi olarak görülmekte ve vücuttaki tüm sistemleri korumaya ve iyileştirmeye yardımcı olabilmektedir. Diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların riskini azaltmakta; hem aktif kanser tedavisi sırasında hem de tedavi tamamlandıktan sonra önemli bir destekleyici olduğu belirtilmektedir [82, 83]. Egzersiz, stres, depresyon ve anksiyete gibi psikopatolojik rahatsızlıkların oluşturduğu bozuklukları giderebilme potansiyeline sahiptir. Bunun yanı sıra bilişsel işlevlerde sinaptik plastisiteyi güçlendirip nöral hücre metabolizmasını ve nöral sürecin kabiliyetini olumlu yönde etkileyerek öğrenme ve belleğin nöral temelini oluşturan UDG yanıtını artırmaktadır [84].

Egzersiz bilişsel fonksiyonlardaki etkisiyle ilgili 3 hipotez öne sürülmektedir. Birinci hipotez beyin bölgelerinde oksijen doygunluğunu ve anjiyogenezini artırabildiği ile ilgilidir. Kramer ve arkadaşları, sağlıklı yaşlı erişkinlerde yaptığı çalışmada yürüme egzersizinin yürütücü işlev testlerinde artan performans ile ilişkili olarak oksijen tüketim oranının artırdığını bulmuşlardır [85]. İkinci hipotez; egzersizin bilgi işlemeyi kolaylaştıran, serotonin ve norepinefrin gibi beyin nörotransmitterlerini artırdığını ileri sürmektedir [86]. Üçüncü hipotez ise; egzersizin BDNF, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) ve nöronların hayatta kalmasını destekleyen temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi nörotrofinleri up-regüle etmesidir [87].

### **2.2.13. Egzersiz, Stres ve Öğrenme ve Bellek Mekanizmasıyla Olan İlişkisi**

Egzersiz; sinaptik plastisite ve nöral hücrelerinin faaliyetini artırarak bilişsel fonksiyonları geliştirmektedir [88]. Egzersizin UDG üzerindeki etkisine Van Praag ve arkadaşları farelerde uzun süreli egzersiz uygulayarak bakmış; hipokampusun CA1 ve dentat girus alanlarında hipokampal nörogenez, sinaptik plastisite ve öğrenme düzeylerinin egzersiz uygulamasına bağlı olarak arttığı bildirilmiştir [89]. Zagaar ve arkadaşları ise egzersiz- UDG arasındaki ilişkiyi erkek sıçanlarda akut uyku yoksunluğu oluşturarak değerlendirmiştir.

Düzenli egzersiz uygulaması ile uyku yoksunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan sinaptik plastisite bozukluğunun engellenebileceği çalışma sonunda bildirilmiştir [90]. Dao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; Alzheimer modeli oluşturulan sıçanlar arasında egzersiz ve sedanter gruplar oluşturularak hipokampüsün dentat girus ve CA1 bölgelerindeki UDG yanıtı ve sinaptik plastisiteleri değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerde sedanter sıçanların dentat girusunda ve CA1 bölgesinde fosforile (p)-CREB, CaMKIV ve BDNF seviyelerinde herhangi bir artış olmadığı belirtilirken, egzersiz gruplarında anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir [91].

Egzersiz, stresörlerin yarattığı panik, anksiyete ve depresyon gibi nöropsikolojik rahatsızlıkları serotonin miktarını artırmasına bağlı olarak azaltmaktadır [92].

Egzersizin; stres ve UDG üzerindeki etkileri incelendiğinde; sosyal izolasyon stresinin neden olduğu öğrenme- bellek bozukluklarının egzersiz uygulaması ile UDG, sinaptik plastisite ve nörojenezi olumlu etkilemesinden dolayı bilişsel bozuklukları giderebilme potansiyeline sahip olabileceği düşünülebilir.

### **3. MATERYAL ve YÖNTEM**

#### **3.1. Deney Hayvanlarının Sağlanması**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik Kurul onayı (2017-1-TP2-2217 HADYEK) alındıktan sonra Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvar Merkezi'nden elde edilen 24 adet ( $100\pm 15$  gr) 28 günlük erkek Wistar Albino sıçan ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma boyunca sıçanlar uygun (22-25C) koşullarda, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsündeki bir ortamda barındırılmıştır.

Sıçanlar her kafeste 6 adet olacak biçimde plastik kafeslerde (20x35x45 cm) barındırılmıştır. İçme suları ve pelet yemleri kısıtlanmayarak hayvanların erişebileceği şekilde yerleştirilmiştir. Kafesler her gün temizlenmiştir. Çalışma süresince her haftanın Pazartesi günü sıçanların ağırlıkları kaydedilmiştir.

#### **3.2. Çalışma Gruplarının ve Sosyal İzolasyon Stres Modelinin Oluşturulması**

Çalışma gruplarındaki hayvan sayıları Mersin Üniversitesi Biyoistatistik ve Bilişim Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan yardım alınarak Mead istatistiksel yöntemi ile belirlenmiştir.

**K:** Kontrol Grubu; n=6

**E:** Egzersiz Grubu; n=6

**Sİ:** Sosyal İzolasyon Grubu; n=6

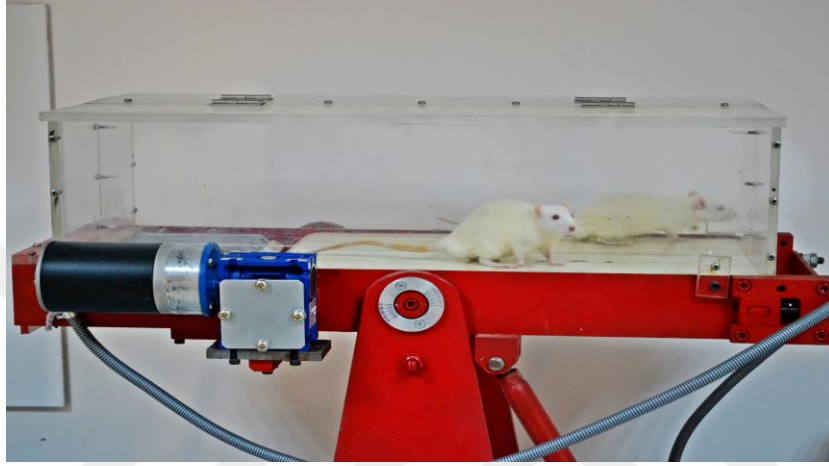
**Sİ+E:** Sosyal İzolasyon Egzersiz Grubu; n=6

Sosyal izolasyon stresi oluşturmak için; boyutları 25x42x15 cm olan kafesler kullanılmıştır. Stres modeli oluşturmak için (Sİ, Sİ+E) sıçanlar 6 hafta boyunca saat 08:00 -14:00 aralığında ayrı kafeste barındırılmıştır. Sosyal izolasyon süresini tamamlamış sıçanlar standart sıçan kafeslerine alınmıştır. Bu işlem 14 gün boyunca her gün tekrarlanmıştır. Kontrol grupları (K, E) deney süresince standart sıçan kafeslerinde; her kafeste 6 sıçan olacak şekilde barındırılmıştır.

#### **3.3. Egzersiz Modeli**

Sosyal izolasyonun 2. haftasından itibaren egzersizli grupların egzersiz uygulamasına geçilmiştir. Sİ+E grubundaki sıçanlar her gün 08:00-14:00 saatleri arasında sosyal izolasyon protokolüne uygun muamele edilmiş, egzersiz uygulamasına saat 14:00'den sonra başlamıştır. E grubunun egzersizi bu gruba eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Egzersiz başlamadan önce sıçanlar koşu bandına alınarak ortama alışmaları için 5-10 dk kadar bekletilmiştir [93]. Egzersiz programı 4 hafta içinde günde 1 kez olmak üzere gerçekleştirilmiştir. Egzersiz şiddeti 0.8 km/s' e ayarlanmış ve eğim artışı yapılmamıştır. Egzersiz programı birinci hafta 20 dk, ikinci hafta 50 dk, üçüncü ve dördüncü haftalarda ise 60 dk olarak devam etmiştir. Sıçanların egzersize ara vermemeleri için koşu bandının bittiği yerde 43 mili amper (mA) akım veren tel ızgaralar kullanılmıştır. Egzersiz bittikten sonra sıçanların öğrenme ve bellek performansını değerlendirmek için MWMT kullanılmıştır.



Şekil 3.3. Egzersiz Cihazı

#### 3.4. MWMT Aracılığıyla Öğrenme ve Bellek Performansının Değerlendirilmesi

Egzersiz süresi tamamlanan sıçanların öğrenme ve bellek performansının MWMT ile değerlendirilmesi için Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış Laboratuvarı'ndaki 150 cm çapında, 60 cm derinliğinde, sıcaklık kontrollü ve paslanmaz çelikten yapılmış su tankı kullanılmıştır. Morris su tankı 50 cm ve  $22 \pm 1C^{\circ}$  sıcaklığında suyla doldurulmuştur. Tankın çevresine 3 farklı yönde görülebilir görsel ipuçları yerleştirilmiştir. Tüm deneyler sabah saat 09.00'da başlatılarak 13.00'te bitmiştir.

Noldus Ethovision yazılımı kullanılarak tank; kuzey, güney, doğu ve batı şeklinde eşit dört kadrana bölünmüştür. Deney protokolümüzde ilk gün görünür platform uygulanmış; 2., 3., 4. ve 5. gün gizli platform ve 6. gün platformun olmadığı tek deneme yapılmıştır [84].

Deneyimizin ilk gününde 15 cm çapa sahip platform ayrı ayrı 4 kadrana ve merkeze yerleştirilmiş ve su seviyesi platformun yüksekliğine eş olacak şekilde 50 cm'e ayarlanmıştır. Testimizin ilk gününde bütün sıçanlar platformun olduğu kadrana olan uzaklıklarına göre toplamda 5 kez, yüzleri tankın duvarına bakacak şekilde suya bırakılmıştır. Sıçanların toplamda 120 sn yüzmelerine izin verilmiştir. 120 sn içerisinde platformu bulamayan sıçanlar bir çubuk

yardımıyla platforma yönlendirilerek platformu tanımaları için 5 sn kadar kalmaları sağlanmıştır. Deneyin 2. ve 5. günlerinde günde 5 deneme olmak üzere, güneybatı kadranına su seviyesinin 1 cm altına gelecek şekilde platform yerleştirilmiştir. Sıçanların platformu bulmaları için her atışta suda 60 sn süre ile yüzdürülmüştür. 60 sn içinde platform üzerinde 5 sn kalan sıçanların deneyin bu aşamasını tamamlamış olduğu kabul edilmiştir. Sıçanların 5 gün boyunca her atıştaki platformu bulma süreleri (sn), hızları (cm/sn) ve kat ettikleri toplam mesafe (cm) Noldus Ethovision XT kayıt sistemi kullanılarak kaydedilmiştir. Deneyin 6. gününde ise platform çıkarılmıştır. Kuzey yönünden tek atış yapılarak 60 sn boyunca kayıt alınmıştır. 60 sn bittikten sonra sıçanların önceden platformun bulunduğu hedef kadran olan güneybatı kadranında ortalama geçirdikleri süre kaydedilmiştir [94].



**Şekil 3.4. MWMT Tankı**

### **3.5. UDG Kayıtlarının Alınması**

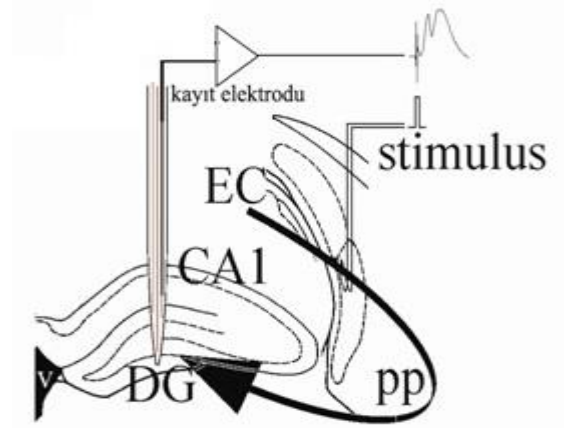
Deney hayvanlarının UDG kayıtları, sıçanlar 1,2 g/kg dozda ip. üretan uygulaması ile anestezi edildikten sonra kulak ve ağız çubukları aracılığıyla sabitlenerek stereotaksik sisteme yerleştirilerek yapılmıştır (Kopf Instruments, Tujunga, CA, USA ). Cerrahi prosedürler yardımıyla deney hayvanlarının kafatasına ulaşılmış ve bregmaları belirlenmiştir. Sağ hemisferin kraniyumundan hipokampüse ulaşılacak şekilde oval bir pencere açılmış ve kafatası parçaları çıkarılmıştır. Bregma referans alınarak Anterior-Posterior: (AP) 6,5; Medial- Lateral: (ML) 3,8 olacak şekilde koordinatlar belirlenerek bipolar uyarıcı elektrotlar (Teflon kaplı, paslanmaz çelik, 127 çaplı, uç yüzeyi izole edilmiş) yerleştirilmiştir. Uyarıcı elektrodun iki kutbu düşük dirençli kablolarla bir uyarım izolatörüne (A385, World Precision Instruments, USA)



bağlanmıştır. Dış çapı 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm olan borosilikat kapiller tüplerden (WorldPrecision Instruments) dikey bir mikropipet çekici (P30, Sutter Instrument Co, USA) ile hazırlanan ve içi 3M NACl ile doldurulmuş cam mikropipet (uç direnci 2-10 M  $\Omega$ ) kayıt için ipsilateral dentat girusun granül hücre tabakasına (bregmaya göre mm AP: -3,5, ML: 2.15) yerleştirilmiştir. Bir Ag-AgCl disk elektrot boyun derisi altına yerleştirilerek referans elektrot olarak kullanılmıştır. NaCl ile doldurulan mikropipet içine kayıt elektrodu olarak yerleştirilen klorlanmış gümüş tel ve referans elektrodu head-stage kullanılarak tek kanal epitelyal voltaj/akım kısaç yükselteci (VCC600, Phsiological Instruments) bağlanmıştır. Sistem Faraday kafesi yardımıyla topraklanmıştır [68].

Hem uyarıcı hem de kayıt elektrodu, eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) olarak tanımlanan pozitif yüklü bir sapmayı takip eden ve populasyon spike (PS) olarak tanımlanan maksimum negatif yönlü sapma elde edilene kadar derin yapılara indirilmiştir [68]. Granül hücre tabakasından yanıt elde edilmeye başlandığı anda elektrotların derinlikleri 0,1 mm arttırılmış ve bu şekilde daha büyük yanıtların alınması sağlanmıştır. Deneylerin tümünde ortalama elektrot derinlikleri uyarıcı elektrot için 2,5 mm; kayıt elektrodu için 3 mm olarak ayarlanmıştır. Elektrotlar yerleştirildikten sonra 15 dakika boyunca akım şiddeti 0,1 mA'den 1,5 mA'e kadar 0,2 mA'lik adımlarla artırılan 175  $\mu$ s tek fazlı sabit akım palsları her 20 saniyede bir verilmiştir. Ardından Input- Output (I / O) eğrileri elde edilerek her akım şiddeti için 3 ardışık cevabın ortalamaları akım şiddetine karşı grafiklenmiştir. Maksimum PS genliğinin yarısını oluşturan akım şiddeti test uyaran şiddeti olarak belirlenmiş ve deneyin sonraki aşamalarında bu akım şiddeti kullanılmıştır [95, 96].

Test uyaran şiddetinde bir uyarı her 30 sn'de bir verilerek 15 dakika süreyle bazal kayıt alınmıştır. Bazal kayıtlar alındıktan sonra indüksiyon dönemi için 5'er dakika aralıklarla 100 Hz frekansında 1 sn sürecek dört yüksek frekanslı uyaran (YFU) ile UDG indüklenmiştir. Son YFU'yu takip eden idame dönemi olarak tanımlanan 60 dakikalık sürede 30sn'de bir test uyaran şiddetinde uyarılarla uyarılma devam etmiştir. YFU verilmesine takiben deneyin sonuna kadar elde edilecek UDG yanıtlarının ortalaması da idame yanıtı olarak belirlenmiştir [97].



**Şekil 3.5.** UDG Kaydının Alınması

### 3.6. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığına Shapiro Wilk testi ile bakılmıştır. Ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılıma uyan veriler için tanımlayıcı istatistiği olarak verilmiştir. Deney grupları arasındaki farklılık normal dağılıma uyan parametreler için Tek Yollu ANOVA kullanılmıştır. Posthoc testi için Tukey ve kontrol grubuna ilişkin ikişerli karşılaştırmalarda Duncan testi tercih edilmiştir. Ayrıca 5 günlük ölçümler arasında ortalamalar arasında farklılık testi için Tekrarlanan Ölçümlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapılmıştır. İstatistik anlamlılık değeri  $p < 0.05$  alınmıştır.

Eksitator Post Sinaptik Potansiyel dalgasının eğimi (EPSP); dalganın başlangıcı ve populasyon spike genliği (PS) dalgasının başlangıcı arasındaki voltaj farkının %20- 80'si olacak şekilde hesaplanmıştır. İlk pozitif yükselti ve sonraki negatif yükselti arasındaki fark olarak PS genliği olarak hesaplanmıştır. Başlangıçtaki 15 dakikalık bazal kayıt süresinde tetiklenen 30 alan potansiyelinin EPSP ve PS'lerinin ortalama eğim ve genlik değerleri 100 kabul edilmiş; YFU sonrasında her EPSP ve PS eğim ve genlik değerleri 100 kabul edilen değerlerin yüzdesi cinsinden hesaplanmıştır. UDG'nin indüksiyonu için YFU sırasında oluşan eğim ve genliklerinin, indüksiyon döneminden sonra 60 dakika süreyle kaydedilmiş idame dönemi için son YFU' dan deney sonuna kadar oluşacak eğim ve genlik değerlerinin ortalamaları alınmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalar için, uygunluk durumu dikkate alınmış Mann-Whitney U testi, unpaired Student t-testi ve Tek Yollu ANOVA testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak seçilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Vücut Ağırlığı, Tüketilen Yem ve Su Miktarı Değişimi

Kontrol ve deney gruplarının vücut ağırlıkları, tüketilen yem ve su miktarları raporlanarak gruplar arası ortalama değişimleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Grupların ağırlık ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Tüketilen yem miktarı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0.05$ ). Sİ+E grubu K ( $p=0.001$ ), E ( $p= 0.001$ ) ve Sİ ( $p=0.02$ ) grubuna; Sİ grubu K ( $p=0.001$ ) ve E ( $P=0.002$ ) grubuna; E grubu ise K ( $P=0.034$ ) grubuna göre daha fazla yem tüketmiştir. Tüketilen su miktarı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir ( $p<0.05$ ). Sİ+E grubu K ( $p=0.001$ ), E ( $p= 0.002$ ) ve Sİ ( $p=0.045$ ) grubuna; Sİ grubu ise K ( $p=0.019$ ) grubuna göre daha fazla su tüketmiştir.

**Tablo 4.1. Vücut ağırlığı, tüketilen yem ve su ortalamalarının gruplar arası değişimi.**

	K (n=6)	E (n=6)	Sİ (n=6)	Sİ+E (n=6)	p
Vücut Ağırlığı (gr)	167,28±18.06	168,95±4.66	175,35±10.21	173,92±9.92	0.590
Yem (gr)	113,76±3.30	120,3571±3.16 <sup>a</sup>	130,0714±2.34 <sup>b</sup>	140,3810±3.40 <sup>c</sup>	0.001
Su (ml)	146,90±7.29	152,8571±6.83	160,47±8.28 <sup>b</sup>	173,69±9.21 <sup>c</sup>	0.001

a: K, Sİ ve Sİ+E grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ .

b: K, E ve Sİ+E ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ .

c: K, E ve Sİ ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ .

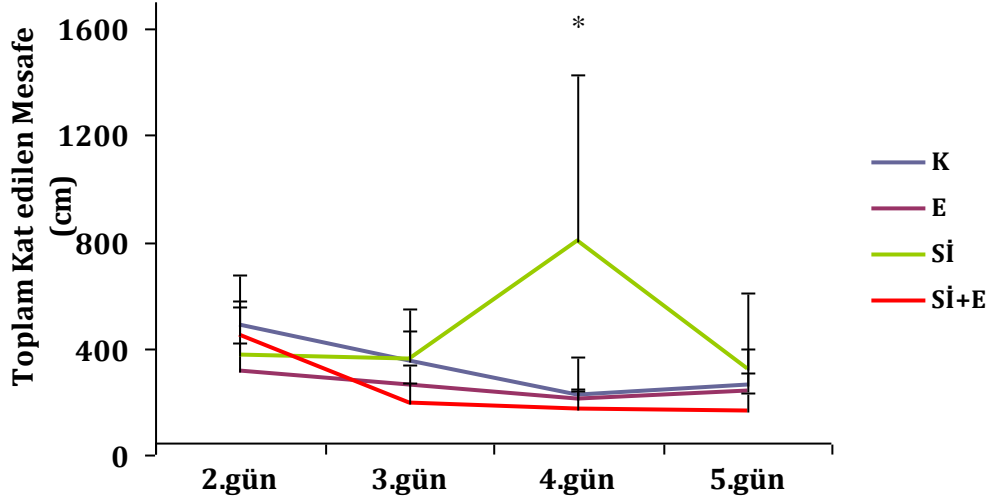
Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  kabul edilmiştir.

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

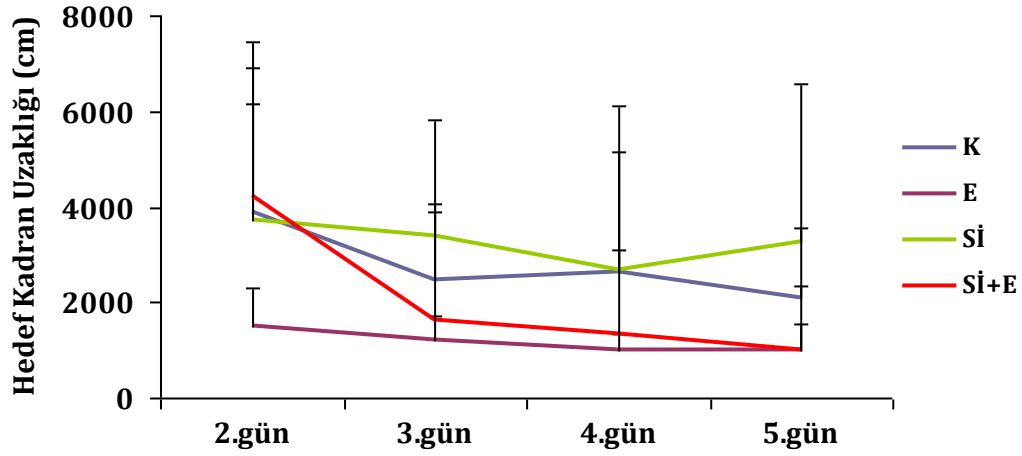
## 4.2. MWMT Bulguları

Kontrol ve deney gruplarının 2. ve 5. günler arasında platformu bulmak için kat ettiği toplam mesafenin ortalama değerlerinin günler arasındaki değişimi aşağıda gösterilmiştir.



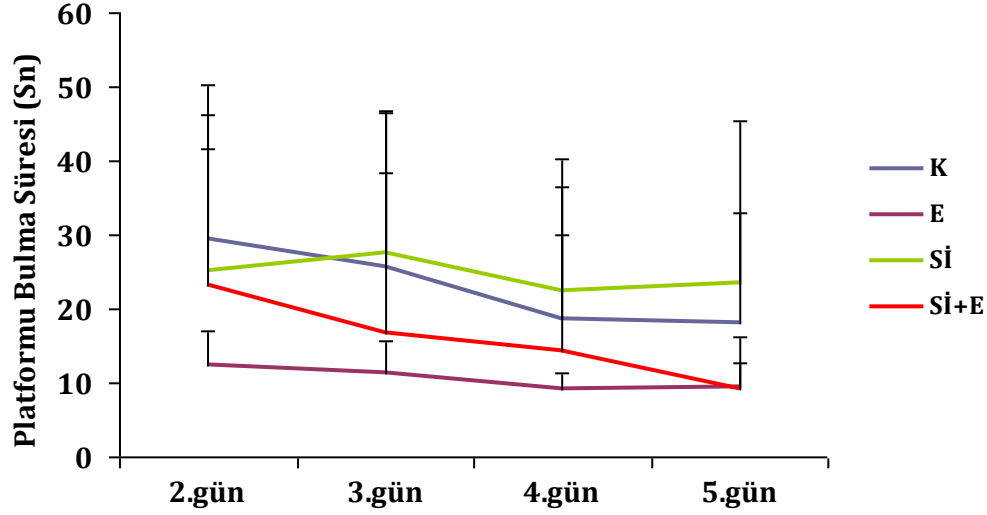
**Şekil 4.1. Platformu bulmak için kat edilen toplam mesafenin ortalama değerlerinin günler arasındaki değişimi.** Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  kabul edilmiştir. Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. \*, K, E, Sİ+E grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ . K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

Kontrol ve deney gruplarının öğrenme periyodunda platformu bulmak için kat ettikleri total mesafe günler arasında kıyaslandığında; K grubunun 3. günde kat ettiği toplam mesafe 4. günden ve 5. günden anlamlı şekilde farklılık göstermiştir ( $p<0.05$ ). Sİ+E grubunun 2. gün kat ettiği toplam mesafe 3., 4. ve 5. günden anlamlı şekilde farklılık göstermiştir ( $p<0.05$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda gün×grup etkileşimi anlamlı değildir. Kat edilen toplam mesafe gruplar arası kıyaslandığında 2., 3. ve 5. günlerde toplam kat edilen mesafe değişmemişken; 4. günde Sİ grubundaki sıçanlar; K, E ve Sİ+E grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla yol katetmiştir ( $p<0.05$ ).



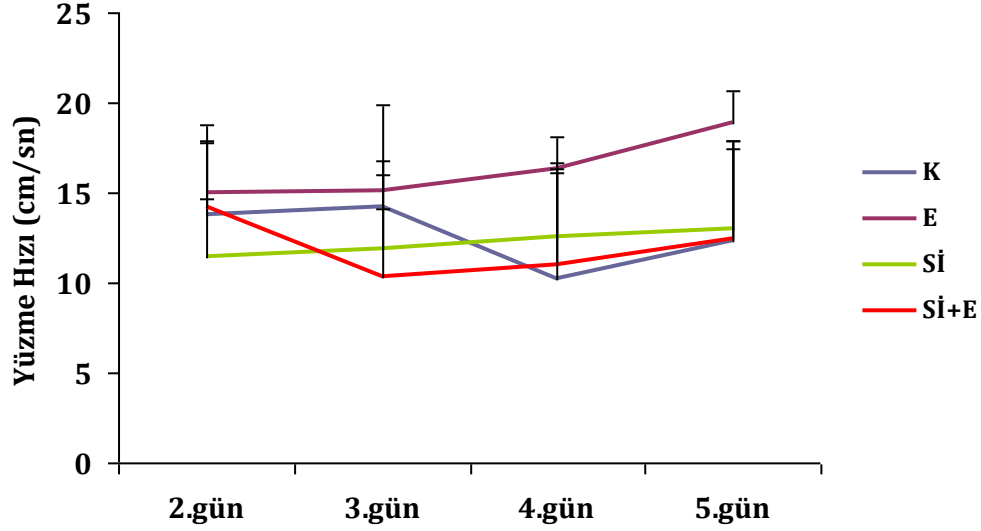
**Şekil 4.2. Öğrenme periyodu boyunca platformun olduğu kadrana olan uzaklığın ortalama değerlerinin günler arasındaki değişimi.** Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. K: Kontrol, E: Egzersiziz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiziz

Kontrol ve deney gruplarının öğrenme periyodunda platformun olduğu kadrana olan uzaklıkları günler arası kıyaslandığında; K grubunun hedef kadrana olan uzaklığı 2. ve 5. günler arasında anlamlı şekilde farklılık göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Sİ+E grubunun hedef kadrana olan uzaklığı 2. gün, 3. ve 4. günlerden anlamlı şekilde farklılık göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda gün  $\times$  grup etkileşimi anlamlı değildir. Grupların platformun olduğu kadrana olan uzaklık ortalama değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).



**Şekil 4.3. Platformu bulmak için geçirilen sürelerin ortalama değerlerinin günler arasında değişimi.** Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

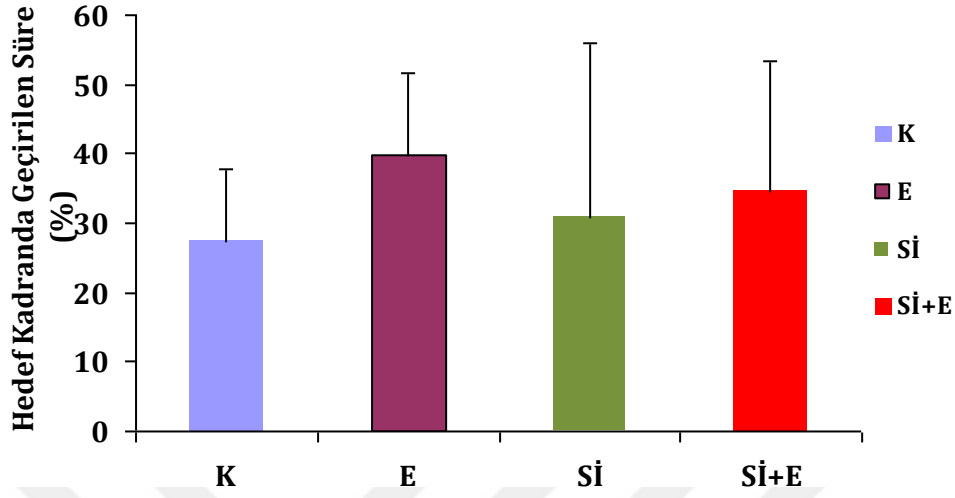
Kontrol ve deney gruplarının öğrenme periyodu boyunca platformu bulma sürelerinin ortalaması günler arası kıyaslandığında; Sİ+ E grubunun platformu bulmak için 4. gün geçirdiği süre, 2. gün geçirdiği süreden anlamlı şekilde farklılık göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda gün $\times$ grup etkileşimi anlamlı değildir. Grupların platformu bulma süresinin ortalama değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).



**Şekil 4.4. Platformu bulmak için yüzerken sahip oldukları yüzme hızlarının ortalama değerlerinin günler arası değişimi.** Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

Kontrol ve deney gruplarının öğrenme periyodu boyunca sahip oldukları yüzme hızı ortalama değerleri günler arası kıyaslandığında; E grubunun 5. gün sahip olduğu yüzme hızı, 3. gün sahip olduğu yüzme hızından anlamlı şekilde farklılık göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Gruplar arası karşılaştırmalarda gün×grup etkileşimi anlamlı değildir. Tüm grupların yüzme hızları gruplar arası karşılaştırıldığında öğrenme periyodu boyunca sahip oldukları yüzme hızı ortalama değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Kontrol ve deney gruplarının test fazında (probe test) platformun olduğu kadranda geçirdiği sürenin yüzdesi cinsinden karşılaştırılması aşağıda verilmiştir.



**Şekil 4.5. Bellek performansının değerlendirildiği test etme periyodunda hedef kadranda geçirilen sürenin yüzde (%) cinsinden değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.** Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

Test fazında platformun bulunduğu kadranda geçirilen toplam sürenin yüzde değerleri gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ).



### 4.3. UZUN DÖNEMLİ GÜÇLENME KAYDI BULGULARI

#### 4.3.1. Farklı Uyarın Şiddetlerine Karşı Oluşan Populasyon Spike Genlik Değerleri ve EPSP Değişimi İçin Eğim Değerleri

Deney gruplarının dentat girus nöronlarının bazal kayıt döneminde 0,1 mA-1,5 mA arasında değişen 8 ayrı uyarı şiddetine karşı alınan UDG kayıtlarında PS genliklerinin ve EPSP eğimi değerlerinin değişimi Tablo 4.5. 'te ve 4.6.'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. K, E, Sİ, Sİ+E grubu sıçanlarda 0,1 mA- 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan PS genliklerinin değerleri (mV).**

Uyarın Şiddeti (mA)	Populasyon Spike Genliği (mV)			
	K (n=6)	E (n=6)	Sİ (n=6)	Sİ+E (n=6)
0,1mA	1,8±0,3	2,3±0,4	3,1±0,9	2,2±0,3
0,3 mA	3,8±0,4	4,0±0,9	4,4±0,9	3,7±0,9
0,5 mA	5,8±0,7	5,4±1,2	5,7±0,9	4,2±1,1
0,7 mA	7,0±0,7	5,9±1,3	7,2±1,3	4,9±1,3
0,9 mA	8,0±0,8	7,1±1,8	7,3±1,4	5,8±1,6
1,1 mA	8,2±0,7	7,2±2,2	7,5±1,5	6,8±1,9
1,3 mA	8,5±0,8	8,4±2,3	8,1±1,7	7,2±2,0
1,5 mA	9,1±1,1	9,4±2,6	8,4±2,0	7,4±2,1

Farklı uyarın şiddeti değerleri için karşılaştırıldığında deney gruplarının PS genlikleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

**Tablo 4.3. K, E, Sİ, Sİ+E grubu sıçanlarda 0,1 mA- 1,5 mA arasında değişen uyarı şiddetleri ile oluşan EPSP değişimlerinin eğim (mV/ms) değerleri.**

Uyaran Şiddeti (mA)	EPSP Değişimi Eğim Değerleri (mV/ms)			
	K (n=6)	E (n=6)	Sİ (n=6)	Sİ+E (n=6)
0,1mA	4,9±0,8	2,8±0,8	5,0±0,9	5,5±0,7
0,3 mA	5,4±0,9	3,2±0,9	5,7±0,8	6,0±0,8
0,5 mA	5,9±0,9	3,7±0,9	6,2±0,6	6,2±0,8
0,7 mA	6,1±0,9	4,1±1,0	6,3±0,5	6,4±0,9
0,9 mA	6,2±1,0	4,2±1,1	6,6±0,6	6,5±0,8
1,1 mA	6,4±0,9	4,3±1,1	6,4±0,6	6,6±0,8
1,3 mA	6,3±0,1	4,6±1,2	6,7±0,6	6,5±0,7
1,5 mA	6,4±1,0	4,8±1,3	6,5±0,6	6,4±0,7

Farklı uyaran şiddeti değerleri için karşılaştırıldığında deney gruplarının EPSP değişiminin eğim değerleri için gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

#### 4.3.2. İndüksiyon Dönemi ve İdame Dönemi Uzun Dönemli Güçlenme Bulguları

Kontrol ve deney gruplarının indüksiyon ve idame dönemlerine ait ortalama PS genliği ve ortalama EPSP eğimi güçlenme değerleri Tablo 4.6. 'da sunulmuştur.

**Tablo 4.4. İndüksiyon Dönemi ve İdame Dönemi Uzun Dönemli Güçlenme Bulguları.**

		K (n=6)	E (n=6)	Sİ (n=6)	Sİ+E (n=6)
Ortalama PS genliği(mV)	İndüksiyon Dönemi	224± 28	205 ±15	208 ±20	229 ±37
	İdame Dönemi	216 ±25	190± 12	151 ±12	209± 47
Ortalama EPSP eğimi (mV/ms)	İndüksiyon Dönemi	134 ±9	153 ±12	137± 5	153±12
	İdame Dönemi	121±15	137±24	114±8	101±8

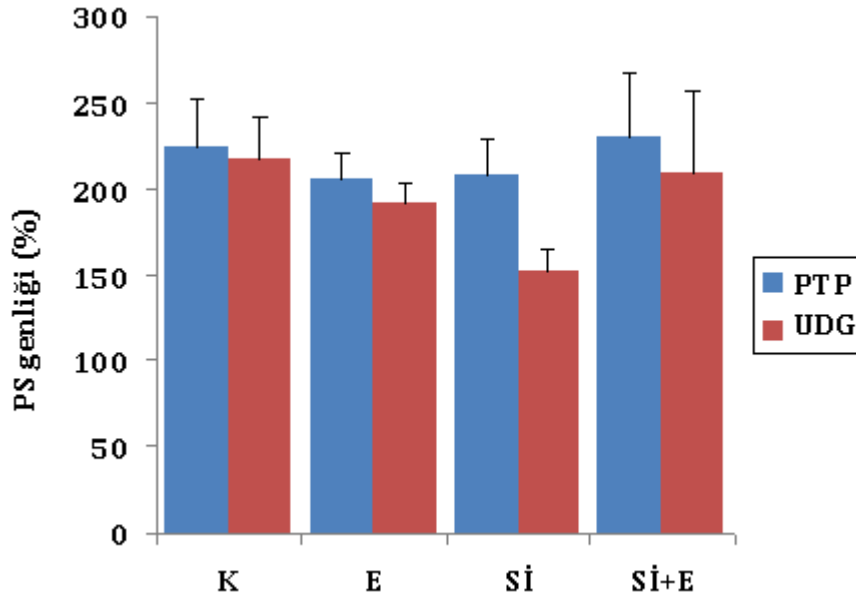
İndüksiyon ve idame dönemlerinde elde edilen UDG değerleri için gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edilmiştir.

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

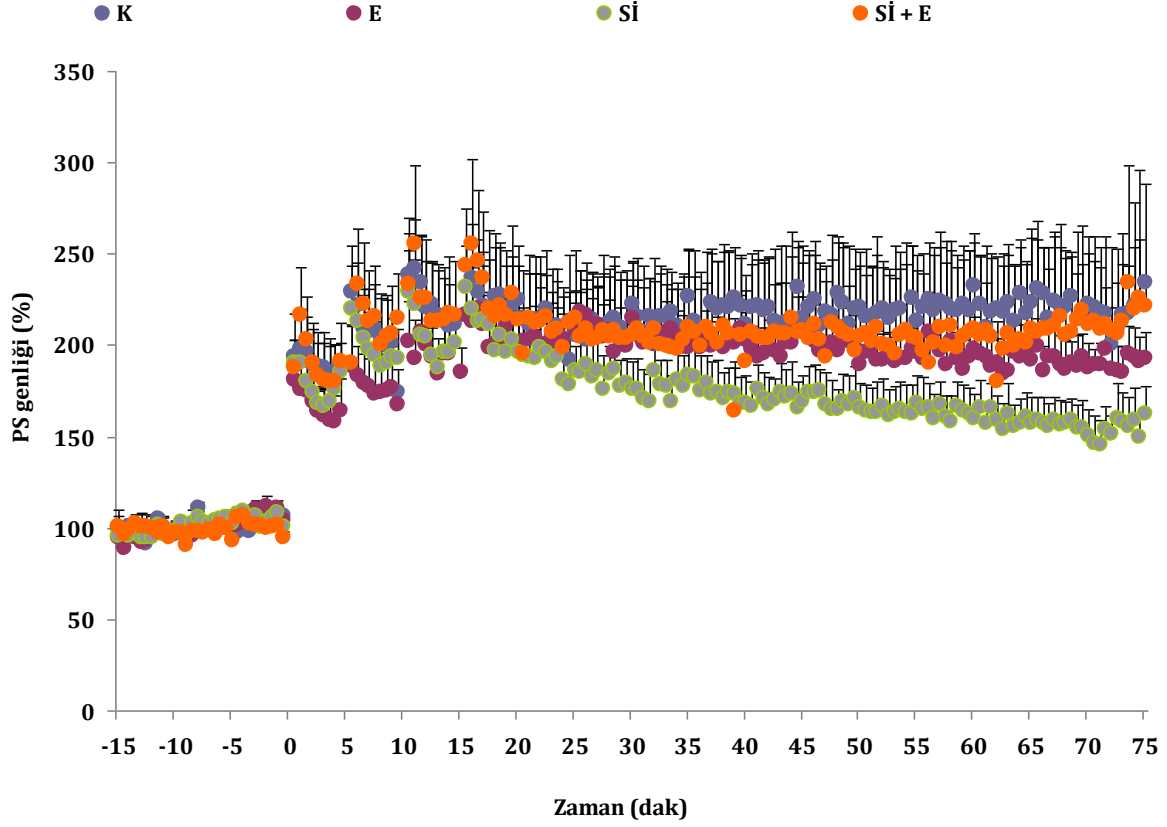
UDG kaydı indüksiyon ve idame dönemlerinde PS genliği % değerleri aşağıda sunulmuştur.



**Şekil 4.6. Kontrol ve deney gruplarının UDG kaydı indüksiyon ve idame dönemlerindeki PS genliği değerleri.** Tüm grupların UDG kaydı indüksiyon ve idame dönemlerine ait PS yanıtlarının genlik değerleri %'lerinin ortalamaları. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

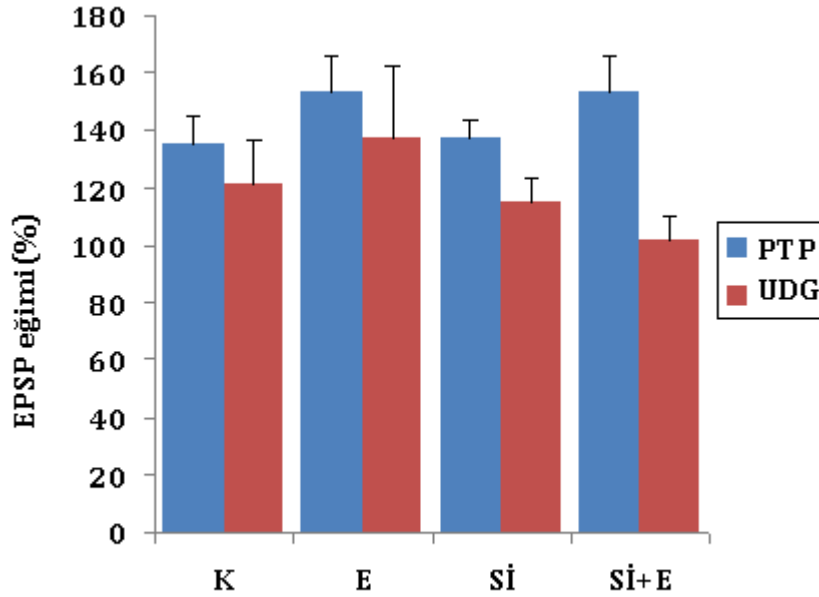
Şekil 4.5.'te; PS genliği dört YFU verilen 15 dakikalık indüksiyon dönemi boyunca, kontrol grubunda  $224,1472363 \pm 28,096358$ , E grubunda  $205,7612673 \pm 15,18515$ , Sİ grubunda  $208,7459301 \pm 20,435626$  ve Sİ+E grubunda  $229,7027606 \pm 37,29486$  değerinde potansiyelize olduğu gösterilmektedir. Son YFU verildiği andan deney sonuna kadar süren idame döneminde K grubunda  $216,4266 \pm 25,05258$ , E grubunda  $190,7951 \pm 12,88609$ , Sİ grubunda  $151,9312 \pm 12,88135$ , Sİ+E grubunda  $209,2795 \pm 47,3903$  oranında potansiyelize olduğu gösterilmektedir. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ).

Uzun Dönemli Güçlenme kayıtlarında kontrol ve deney grubu sıçanlara ait PS genliklerinin deney süresince olan değişimi aşağıda sunulmuştur.



**Şekil 4.7. Populasyon spike genlik değerleri: Kontrol ve deney gruplarının Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinden elde edilen PS genliklerinin ortalamaları.** 0 anı ilk YFU (100 Hz, 1sn) verildiği an. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

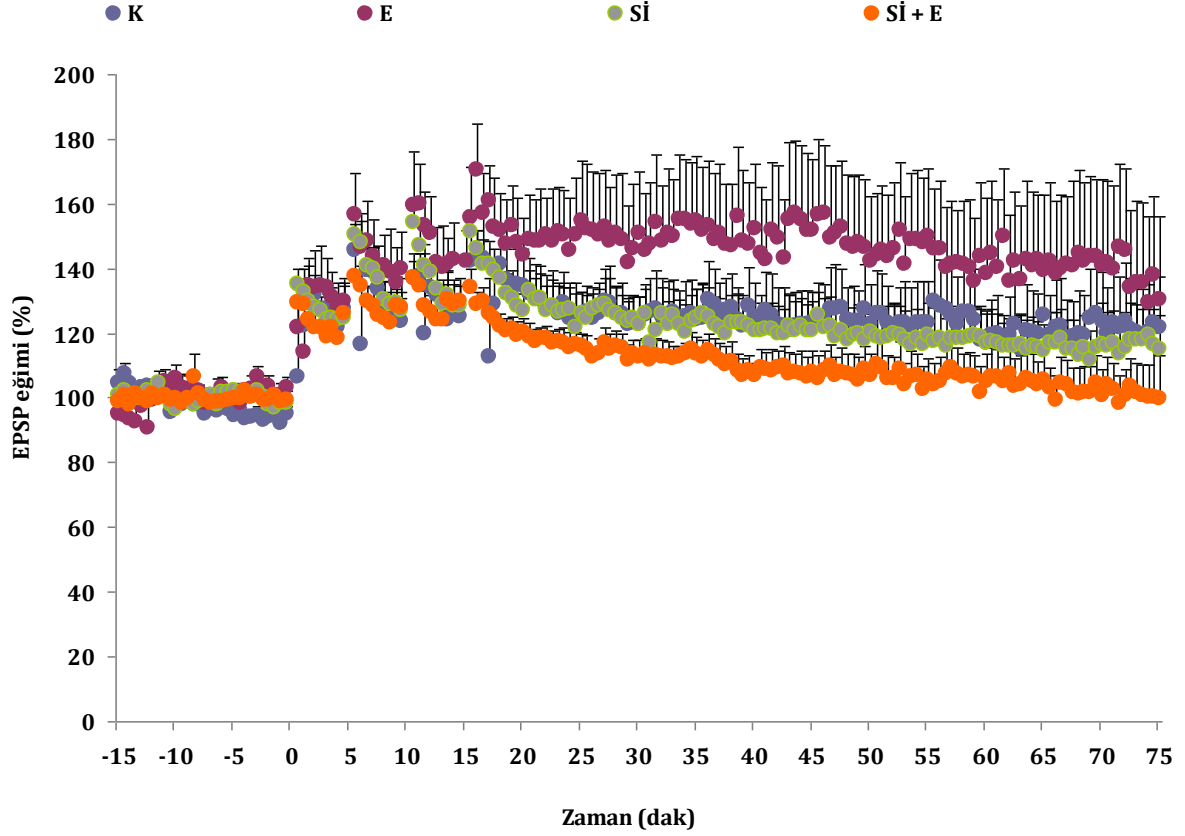
EPSP eğimi indüksiyon ve idame dönemi değerleri aşağıda sunulmuştur.



**Şekil 4.8. Kontrol ve deney gruplarının UDG kaydı indüksiyon ve idame dönemlerindeki EPSP eğimi değerleri.** Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. K: Kontrol, E: Egzersiz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiz

Şekil 4.7.'de EPSP eğimi dört YFU verilen 15 dakikalık indüksiyon dönemi boyunca, kontrol grubunda  $\%134,8373 \pm 9,64846$ , E grubunda  $\%153,8549 \pm 12,49731$ , Sİ grubunda  $\%137,4016 \pm 5,95684$  ve Sİ+E grubunda  $\%153,8549 \pm 12,49731$  oranında potansiyelize olduğu gösterilmektedir. EPSP eğimi son YFU verildiği andan deney sonuna kadar süren idame döneminde kontrol grubunda  $\%121,4394 \pm 15,41556$ , E grubunda  $\%137,668 \pm 24,83359$ , Sİ grubunda  $\%114,5042 \pm 8,91383$  ve Sİ+E grubunda  $\%101,4873 \pm 8,41107$  potansiyelize olduğu gösterilmektedir. Tek yönlü ANOVA testi, gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymaktadır ( $p > 0.05$ ).

Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinde elde edilen kontrol ve deney grubu sıçanlara ait EPSP eğimlerinin deney boyunca olan değişimleri aşağıda sunulmuştur.



**Şekil 4.9. Eksitör Postsinaptik Potansiyel eğimi değerleri: Kontrol ve deney gruplarının Uzun Dönemli Güçlenme deneylerinden elde edilen EPSP eğimlerinin ortalamaları.** Kontrol ve deney gruplarına ait Uzun Dönemli Güçlenme kayıtlarında EPSP eğimlerinin ortalamaları. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. K: Kontrol, E: Egzersiziz, Sİ: Sosyal İzolasyon, Sİ+E: Sosyal İzolasyon+Egzersiziz

## 5. TARTIŞMA

Bilişsel fonksiyonlar, yaşamın erken döneminden itibaren şekillenmeye başlamaktadır. Özellikle bu dönemlerde uzun dönemli strese maruz kalmak ilerleyen yaşlarda bilişsel fonksiyon bozuklukları ve nöropsikolojik rahatsızlıkları beraberinde getirebilmektedir [98]. Literatür çalışmaları son dönemlerde sosyal izolasyon stresinin, merkezi sinir sistemi ve nöropatolojik rahatsızlıklar için merkezi bir endişe kaynağı olduğunu bildirmektedir [99]. Bununla birlikte sosyal izolasyon stresinin akut ya da kronik olarak sürdürülmesi önemli bir faktördür. Çalışmamızda uyguladığımız sosyal izolasyon stres modeli, 6 hafta boyunca günde 6 saat olacak şekilde sürdürülmüştür. Literatürde bu model, kronik stres modeli olarak değerlendirilmektedir [100].

Stres, yeme davranışını etkileyebilmekte ve mental depresyon gibi semptomlarda büyük ölçüde besin tüketimini arttırabilmektedir [101]. Bununla birlikte egzersiz, psikopatolojik duygudurum bozukluklarında yeme davranışını düzenleyen bir faktör olarak görülmektedir [102]. Kronik olarak devam eden sosyal izolasyon stresinin ve egzersizin hayvan ağırlıklarında ve beslenme düzenindeki değişikliğini değerlendirmek için tüm grupların hayvan ağırlıkları, yem ve su tüketimleri raporlanmıştır. Hayvan ağırlıkları, gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo 4.1.). Riberio ve arkadaşları, 6 haftalık Wistar albino erkek sıçanlarda 6 hafta süren sosyal izolasyon ve 4 hafta süren ılımlı egzersiz uygulamasının vücut ağırlıklarında anlamlı bir farklılık oluşturmadığını bildirmiştir [103]. Bu durum çalışmamızdaki kontrol ve stresli grupların vücut ağırlıklarında farklılık olmaması ile paralellik göstermektedir. Ancak; Alario kronik stresin besin alımı ve adrenal gelişim üzerindeki etkisini 30 gün boyunca strese maruz bıraktığı sıçanlarda araştırmıştır. Elde ettiği bulgular, kronik stresin vücut ağırlığını azalttığını bildirmektedir [104]. Literatürde stres, egzersiz ve vücut ağırlığı ile ilişkili çalışmaların sonuçları uygulanan protokollere göre farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda tüketilen yem miktarları göz önünde bulundurulduğunda; Si+E grubunun diğer gruplardan anlamlı şekilde daha fazla yem tükettiği Tablo 4.1. 'de gösterilmiştir ( $p<0.05$ ). Buna göre uygulanan sosyal izolasyon ve egzersiz protokolünün deney hayvanlarında metabolizmanın ihtiyaç duyduğu beslenme miktarını arttırdığını düşündürmüştür. Aynı zamanda Si+E grubunda bulunan hayvanların daha çok yem tüketmesine rağmen vücut ağırlıklarının diğer üç gruba benzer olması, egzersiz uygulamasının stresten kaynaklanabilecek kilo alımını önlemeye yönelik bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Kontrol ve deney gruplarımızın su tüketim miktarlarına bakıldığında egzersizin sosyal izolasyonlu grupta su tüketimini arttırdığı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir ( $p<0.05$ ). Droste ve arkadaşları, 4 hafta boyunca C57BL/6N fareler üzerinde gönüllü egzersiz protokolü



uygulamıştır. Egzersiz yapan gruplarda tüketilen su miktarının arttığı bildirilmiştir. Egzersizli gruplarda su tüketiminin daha fazla olması, vücut sıcaklığının yükselmesi ile birlikte buharlaşma oranının da artmasından kaynaklandığı bildirilmiştir [105]. Çalışmamızda Sİ+E grubunun hem yem tüketiminin hem de su tüketiminin diğer gruplardan daha fazla olması sosyal izolasyon ve egzersiz uygulamasının birlikte uygulandığında beslenme alışkanlığını değiştirdiğini göstermektedir.

Sosyal izolasyon stresinin literatürde farklı çalışmalarda farklı etkileri olduğu ve nöropsikiyatrik bozuklukların nörobiyolojik mekanizmalarını anlamak için faydalı bir deney model olduğu düşünülmektedir [106]. Özellikle bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi sosyal izolasyonun süresine ve şiddetine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Jana Murínová ve arkadaşlarının sistematik araştırmasında; sosyal izolasyon stresinin sıçanların beyin yapıları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Tüm yaş gruplarını içine alan 21 çalışmadan 16'sı, hipokampüsteki nöronal yapı ve fonksiyonların sosyal izolasyon dönemindeki stres faktörlerinden etkilendiğini bildirmektedir [107]. Magarinos ve arkadaşları tekrarlayan stresin erkek sıçanlarda CA3 piramidal nöronların yapısı üzerine olan etkisini incelemiştir. 28 gün süren deneyin bulguları, CA3 piramidal hücrelerinin apikal dendritlerinin kontrol grubundan daha düşük spin yoğunluğuna ve daha kısa dendrit uzunluğuna sahip olduğunu bildirilmiştir [108].

MWMT'yi hipokampüsün öğrenme ve bellek performansını değerlendirmektedir. MWMT bulgularımız dikkate alındığında probe testin olduğu güne kadar gerçekleştirilen öğrenme periyodunda platformu bulma süresi gruplar arasında anlamlılık göstermemiştir. MWMT'nin 6. gününde yapılan probe test, öğrenmenin gerçekleşip gerçekleşmediğini gösteren bir fazdır. Test fazında E ve Sİ+E gruplarının platformun bulunduğu kadranda geçirdikleri süre, diğer gruplara göre daha fazla olmasına rağmen hiçbir farklılık bulunamamıştır (Şekil 4.5.). Frisone çalışmasında, sosyal izolasyon stresini 15 ve 21. gün aralığında uygulamış ve ilk öğrenme ve bellek performansını 22. - 24. günler arasında değerlendirmiştir. Sıçanların MWMT performanslarında bozulmalar olduğu ancak; 88 - 98. günlerinde ikincisini gerçekleştirdiği MWMT performanslarında hiçbir değişiklik gözlemediği bildirilmiştir. Bu durum erken dönemde meydana gelen öğrenme ve bellek bozukluklarının sonraki dönemlere yansımadığını düşündürmektedir. Çalışmamızın MWMT sonuçları, Frisone'nun bulguları ile benzerlik göstermektedir [109]. Schrijver ve arkadaşlarının erkek sıçanlar üzerinde yaptıkları sosyal yoksunluk çalışmasında; sosyal yoksunluğun spasyal bellek oluşumunu etkilemediği ancak; spasyal bellek edinimini seçici olarak geciktirdiği bildirilmiştir [110]. Mevcut çalışmamızın sonuçlarının detaylandırılması ve sosyal izolasyon stresinin neden olduğu etkileri ortaya çıkarmak için genetik ve nörohistolojik düzeydeki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Öğrenme ve bellek ile ilişkili olan yapısal ve biyokimyasal değişiklikler, çevresel zenginleşme ile başlatılabilmektedir. [111]. Mevcut çalışmamızda kullandığımız egzersiz uygulaması zengin çevre faktörlerinden biri olarak görülmekte ve literatür çalışmalarında uygulanışı açısından çeşitlilik göstermektedir [112]. Çalışmamızda sosyal izolasyonun 14. gününden itibaren egzersiz gruplarının egzersiz protokolü başlamış ve toplamda 4 hafta sürdürülmüştür. Öğrenme ve bellek performansının değerlendirildiği MWMT parametrelerinden elde ettiğimiz bulgular uyguladığımız egzersiz protokolünün öğrenme ve bellek performansı üzerinde etkili olmadığını göstermektedir (Şekil 4.5.). Stranahan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sosyal izolasyon stresine maruz kalan sıçanlarda egzersiz uygulamasının öğrenme ve bellek üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızla benzerlik gösteren bu bulgu, sosyal izolasyonun egzersizin olumlu etkilerini geciktirdiğini bildirmektedir. Bu durumun temel nedeni hem egzersiz uygulamasının neden olabileceği bir miktarda stresten [113] hem de sosyal izolasyon stresinin hipokampüsteki serotonin 5HT1A reseptörlerinin ekspresyonlarını baskılamasından kaynaklandığı belirtilmiştir [114]. Rosa ve arkadaşları, erkek C57Bl / 6 fareleri üzerinde 10 gün yoğunlaştırılmış egzersizin bilişsel fonksiyonlardaki etkisini incelemiştir. Yoğunlaştırılmış egzersizin beyinde oksidatif stresi indüklediği ve belleği bozduğu bildirilmiştir [115]. Aksine Soya ve arkadaşları, akut düşük yoğunluklu ve minimal stresli egzersizin daha zorlu formlara kıyasla hipokampal fonksiyonları arttırdığını bildirmiştir [116]. Lee ve arkadaşları, 8 haftalık fareleri kronik strese maruz bırakarak (7 hafta/ 6 gün/10 saat) haftanın 3 günü aralıklı ılımlı egzersiz uygulamasının bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini incelemiştir. Kronik stresin bilişsel fonksiyonları ve hipokampüsteki canlı hücre yoğunluğunu azalttığı; aksine düzenli ve ılımlı egzersizin bilişsel fonksiyonlarda ve canlı hücre yoğunluğundaki azalmayı önlediği bildirilmiştir [117]. Bu çalışmalar egzersiz süresinin ve şiddetinin öğrenme ve bellek süreçlerinde ya da stres ile ilişkili süreçlerde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Öğrenme ve bellek performansının ve mekanizmasının belirlenmesini amaçlayan çalışmaların genelinde hipokampüsün DG'unda UDG yanıtlarının göz önünde bulundurulduğu açıktır. UDG, öğrenme ve belleğin hücrel mekanizmasını açıklamak için önemli bir deney basamağıdır. Literatürde öğrenme ve bellek süreçlerinin aydınlatılması için birçok çalışmada UDG yanıtı incelenmiştir.

Sinaptik plastisite ve nöroenez, çevresel uyarılardan etkilenmektedir. Stres, egzersiz ve UDG ilişkisini açıklayan ve üç parametrenin birlikte ele alındığı literatür çalışmaları oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda kontrol ve deney gruplarımızın UDG yanıtları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Gómez-Galán ve arkadaşları, Sprague Dawley ve Flinders Sensitive Line farelerini kullandığı çalışmalarında; sosyal izolasyon, depresyon ve gönüllü egzersizin UDG yanıtları üzerindeki etkilerini incelemiştir. 5 hafta sürdürülen gönüllü egzersiz, Sprague Dawley

farelerin K, Sİ ve Sİ+E gruplarının UDG yanıtları arasında bir farklılık oluşturmamıştır. Bu bulgu çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak depresyon modeli olarak kullanılan Flinders Sensitive Line farelerinde egzersiz, UDG yanıtını ve UDG ile ilişkili mevcut mekanizmaları düzenleyememiştir [118]. Alkadhi ve arkadaşları, kronik stres altındaki sıçanlarda erken UDG yanıtlarının bozulduğunu ancak; geç UDG yanıtlarının bozulmadığını bildirmektedir [119]. Bu sonuçlar çalışmamızda kullandığımız 6 haftalık sosyal izolasyon stresinin, deney gruplarımız üzerinde egzersizin iyileştirici etkisini baskılayabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda sosyal izolasyonun 2. haftasından itibaren 4 hafta boyunca artan egzersiz şiddeti UDG yanıtlarını etkilemiş olabilir. Reisi ve arkadaşları, egzersizli ve diyabetli gruplarda 12 hafta boyunca haftanın 7 günü ve günde 40 dakika olacak şekilde ılımlı bir egzersiz modeli oluşturmuştur. Egzersizin diyabetli hastaların UDG yanıtını düzeltebildiği; ancak sağlıklı olan K ve E gruplarının UDG yanıtlarında anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir [120]. Bizim çalışmamızda K ve E gruplarının UDG yanıtları kıyaslandığında anlamlılık göstermemesi egzersizin sağlıklı bireylerde UDG yanıtını etkilemediğini desteklemektedir. Aksine Rahmadi ve arkadaşları; düzenli egzersiz uygulamasının hipokampüsün DG'unda hücre uyarılabilirliği ve UDG yanıtı üzerindeki etkisini araştırmıştır. 50 Wistar albino sıçan üzerinde yapılan bu çalışmada kontrol, sham, egzersiz, egzersiz geri-çekilme ve düzenli egzersiz grupları oluşturulmuştur. Deney hayvanlarına 21 ve 42 günlük iki deney periyodu boyunca günde bir saat 20–21 m/dk hızda zorunlu egzersiz protokolü uygulanmıştır. UDG yanıtı için medial perforant yolağı uyarılmış, sinaptik potansiyeli ve plastisiteyi değerlendirmek için DG'den I / O parametreleri oluşturularak kaydedilmiştir. Hem 42 gün hem de 21 gün boyunca düzenli egzersiz yapan gruplarda hücre duyarlılığında ve UDG yanıtlarında önemli gelişmeler gözlemlenmiştir. Düzenli egzersiz yapan grup, egzersizi bırakan grup ile kıyaslandığında fEPSP eğiminin ve PS genliklerinin anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir [121]. Bu çalışmalar çeşitli beyin bölgelerindeki uzun dönemli sinaptik plastisitenin egzersiz ve sosyal izolasyon stresine ilişkili faktörlerle modifiye edilebileceğini göstermektedir.

Literatürde sosyal izolasyonun UDG yanıtını anlamlı şekilde azalttığı çalışmalar mevcuttur. Lin Lu ve arkadaşları, 4 ve 8 haftalık sosyal izolasyon stresinin hipokampüsün UDG yanıtını azalttığını ve MWMT' indeki performansını bozduğunu bildirmiştir [122]. Kamal ve arkadaşları 72 saat sosyal izolasyon stresine maruz bıraktıkları C57BL/6 erkek farelerin sosyal ortamdaki farelere kıyasla UDG yanıtlarının belirgin şekilde azaldığını bildirmiştir [123]. Benzer sonuçlar sosyal çevrenin spasyal öğrenme ve bellek ile ilişkili olan yetişkin hipokampal bölgelerdeki nörojenezi ve sinaptik plastisiteyi değiştirebileceğini ifade etmektedir. Leasure JL ve arkadaşları, dişi sıçanlarda egzersiz ve sosyal izolasyonun hipokampal DG üzerindeki etkisini inceleyerek sosyal izolasyonun hücre proliferasyonunu baskıladığını bildirmiştir [124]. Bu sonuçlar sıçan beyninin, sosyal izolasyon stresinin baskılayıcı etkisine oldukça duyarlı olduğunu

göstermektedir. Giuseppe Talani ve arkadaşları, 6 hafta boyunca sosyal izolasyon stresine maruz bıraktıkları C57BL/6J farelerde, CA3-CA1 hipokampal eksitator postsinaptik sinapsların piramidal nöronlarının aksiyon potansiyeli (AP) frekansında bir düşüş gözlemiştir. fEPSP kaydında, sosyal izolasyon stresine maruz bırakılan farelerinin CA1 bölgesinde indüklenen UDG yanıtının azaldığı bildirilmiştir [125]. Bu sonuçlar sosyal izolasyon stresinin UDG yanıtları üzerindeki etkisinin hem CA1 bölgesindeki nöronların uyarılabilirliğinde hem de DG'deki granül hücrelerin uyarılabilirliğinde azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir.

Kontrol ve deney gruplarımızın UDG yanıtları arasında farklılık olmaması sıçanların hem MWMT 'ine hem de UDG kayıtlarının alınmasına maruz bırakılmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. MWMT'de sıçanlara 6 gün boyunca öğrenme testi yapıldığı için hipokampuslarında sinaptik plastisite meydana gelmiş olabilir. MWMT'inin hipokampal sinaptik plastisite ve NMDA reseptör fonksiyonu ile arasında güçlü bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [126]. Normal koşullarda UDG parametresinin hem PS genliklerinin hem de EPSP eğiminin indüksiyon ve idame dönemlerinde YFU' dan sonra belirgin bir miktarda artış olması ve sürdürülmesi beklenmektedir [60]. Ancak 6 gün sürdürülen MWMT' nin, PS genliklerinde ve EPSP eğimlerinde daha düşük bir miktarda artışa neden olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte sosyal izolasyon stresinin nörotransmitter salınımını baskılayıp biyokimyasal değişikliklerle yeni nöron oluşumunu engellenmesi de UDG yanıtını azaltan bir faktör olabilir. Kontrol ve deney gruplarının UDG yanıtlarının doğru bir şekilde ifade edilebilmesi için ilerleyen çalışmaların MWMT kullanılmadan gerçekleştirilmesi önerilebilmektedir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz MWMT ve UDG yanıtları birbiriyle örtüşmektedir. Hipokampusun DG'undan elde ettiğimiz UDG kayıtları, aslında bize davranış entegre bir fonksiyonu belirtmektedir. Bununla birlikte öğrenme ve bellek performansını değerlendiren MWMT'i davranışsal öğrenmeyi yansıtmaktadır. Ishihara ve arkadaşları, davranışsal öğrenme testlerinin UDG ile ciddi bir korelasyona sahip olduğunu ve UDG'nin öğrenme ilerleyişi ve öğrenme ve bellek depolaması ile doğrudan ilişkili olduğunu bildirmektedir [127]. MWMT' inde öğrenme davranışı göstermeyen sıçanların, UDG yanıtlarının da iyi olmaması bu çalışmanın sonuçları ile ilişkilendirilebilmektedir.

Literatür çalışmaları egzersizin nörotransmitterlerin salınımını ve metabolizmasını etkileyebileceğini bildirmektedir [128, 129]. Farklı çalışmaların farklı sonuçlar oluşturması muhtemelen egzersiz protokolünün zorunlu ya da gönüllü olması, egzersizin süresi, hızı, şiddeti ve sıklığı ile egzersizin uygulandığı deney hayvanlarının yaş ve cinsiyet farklılıkları gibi değişkenlerle ilgilidir [130-132]. Bu çalışmada, egzersiz protokolü belirli bir stres düzeyiyle ilişkili olan koşu bandı koşularına göre yapılmıştır. Koşu bandı egzersizinin sıçanları zorlaması,

strese neden olarak egzersizin yararlı etkilerini etkileyebilmekte ve bu yüzden elde edilen sonuçlar diğer egzersiz çalışmalarından farklı olabilmektedir.



## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda kontrol, egzersiz, sosyal izolasyon ve sosyal izolasyon+ egzersiz gruplarının vücut ağırlıkları ve beslenmelerinin yanı sıra öğrenme ve bellek performansları için MWMT ve UDG yanıtlarından elde edilen bulgular değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz bulgularla ortaya çıkan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

1. Deney gruplarımızın yem ve su tüketiminde anlamlı bir farklılık bulunurken; hayvan ağırlığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sosyal izolasyon stresi ve egzersiz günlük alınan kalori miktarını arttırmıştır. Bununla birlikte egzersiz uygulamasının yeme davranışının gelişmesi ile artabilecek vücut ağırlığını kompanse ettiği düşünülmektedir.
2. Kontrol ve deney gruplarının MWMT'indeki probe testi göz önünde bulundurulduğunda öğrenme ve bellek düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Daha önce gerçekleştirdiğimiz çalışmamızla benzer sonuçların ortaya çıkması uyguladığımız egzersiz protokolünün öğrenme ve bellek performansını artırmadığını ve sosyal izolasyon stresinin egzersizin etkisini azaltabileceğini düşündürmektedir.
3. Kontrol ve deney gruplarının UDG kayıtları göz önünde bulundurulduğunda; grupların induksiyon ve idame dönemlerinde farklılık gözlenmemiştir. Egzersiz ve sosyal izolasyon stresinin UDG üzerindeki etkisini belirlemek için ilerleyen çalışmalarda MWMT'i kullanılmadan UDG kayıtlarının alınması önerilmektedir.
4. Sosyal izolasyon stresi ve egzersiz uygulamasının öğrenme ve bellek performansı üzerindeki etkisinin aydınlatılabilmesi için her bir grupta kullanılan deney hayvanı sayısının artırılması gerektiği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1]. Stein, M. B.; Kennedy, C. M.; Twamley, E. W. Neuropsychological function in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 2002; 52(11), 1079-1088.
- [2]. Oitzl, M. S.; Champagne, D. L.; van der Veen, R.; de Kloet, E. R. Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2010; 34(6), 853-866.
- [3]. Magarin, A. M. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*, 1995; 69, (1), 89-98.
- [4]. Kovalchuk, Y.; Hanse, E.; Kafitz; K. W. Konnerth, A., Postsynaptic induction of BDNF-mediated long-term potentiation. *Science*, 2002; 295, (5560), 1729-1734.
- [5]. Zakharenko, S. S.; Patterson, S. L.; Dragatsis, I.; Zeitlin, S. O.; Siegelbaum, S. A., Kandel, E. R.; Morozov, A. Presynaptic BDNF required for a presynaptic but not postsynaptic component of LTP at hippocampal CA1-CA3 synapses. *Neuron*, 2003; 39(6), 975-990.
- [6]. K. I.; Voss, M. W.; Prakash, R. S.; Basak, C.; Szabo, A.; Chaddock, L.; Wojcicki, T. R. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011; 08, (7), 3017-3022.
- [7]. Klempin, F.; Beis, D.; Mosienko, V.; Kempermann, G.; Bader, M.; Alenina, N. Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroscience*, 2013; 33, (19), 8270-8275.
- [8]. Lamia P. (2014). *Sinir ve Kas Fizyolojisi Temel Bilgiler*. 2 baskı, Ankara: Akademisyen Kitapevi.
- [9]. Cevik, O. S.; Sahin, L.; Tamer, L. Long term treadmill exercise performed to chronic social isolated rats regulate anxiety behavior without improving learning. *Life Sciences*, 2018; 200, (126-133)
- [10]. LaDage, L. D. Environmental change, the stress response, and neurogenesis. *Integrative and Comparative Biology*, 2015; 55, (3), 372-383.
- [11]. Selye, H. Stress and disease. *The Laryngoscope*, 1955; 65, (7), 500-514.
- [12]. Epel, E.; Daubenmier, J.; Moskowitz, J.; Folkman S.; Blackburn, E. Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009; 1172(1), 34-53.
- [13]. McEwen, B. S., Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 2007; 87, (3), 873-904.
- [14]. Joëls, M.; & Baram, T. Z. The neuro-symphony of stress. *Nature reviews neuroscience*, 2009; 10, (6), 459.

- [15]. Wu, L.; Ashraf, M. H. N.; Facci, M.; Wang, R.; Paterson, P. G.; Ferrie, A.; Juurlink B. H. Dietary approach to attenuate oxidative stress, hypertension, and inflammation in the cardiovascular system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004; 101, (18), 7094-7099.
- [16]. Reiche, E. M. V.; Nunes, S. O. V.; & Morimoto, H. K., Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, 2004; 5, (10), 617-625.
- [17]. Green, J. F.; Miller, N. C. A model describing the response of the circulatory system to acceleration stress. *Annals of Biomedical Engineering*, 1973; 1, (4), 455-467.
- [18]. Selye, H. (2013). *Stress in health and disease*. Butterworth- Heinemann.
- [19]. Chrousos, G. P. Stress and disorders of the stress system. *Nature reviews Endocrinology*, 2009; 5, (7), 374.
- [20]. Ghosh, S.; Chattarji, S., Neuronal encoding of the switch from specific to generalized fear. *Nature Neuroscience*, 2015; 18, (1), 112.
- [21]. Liston, C.; Miller, M. M.; Goldwater, D. S.; Radley, J. J.; Rocher, A. B.; Hof, P. R.; McEwen, B. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *Journal of Neuroscience*, 2006; 26, (30), 7870-7874.
- [22]. McEwen, B. S.; Woolley, C. S. Estradiol and progesterone regulate neuronal structure and synaptic connectivity in adult as well as developing brain. *Experimental Gerontology*, 1994; 29, (3-4), 431-436.
- [23]. Hall, J.E. (2015). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Health Sciences.
- [24]. Antoun, M.; Edwards, K. M.; Sweeting, J.; Ding, D. The acute physiological stress response to driving: A systematic Review. *PLoS One*, 2017; 12, (10), e0185517.
- [25]. Chrousos, G. P.; Kino, T. Glucocorticoid signaling in the cell. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009; 1179, (1), 153-166.
- [26]. Owens, M. J.; Nemeroff, C. B. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacological Reviews*, 1991; 43, (4), 425-473.
- [27]. Spiess, J., Rivier, J., Rivier, C., & Vale, W. Primary structure of corticotropin-releasing factor from ovine hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1981; 78, (10), 6517-6521.
- [28]. Gravanis, A.; & Margioris, A. N., The corticotropin-releasing factor (CRF) family of neuropeptides in inflammation: potential therapeutic applications. *Current Medicinal Chemistry* 2005, 12,13), 1503-1512.
- [29]. Taché, Y.; Million, M. Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2015; 21(1), 8.



- [30]. Henckens, M. J.; van der Marel, K.; van der Toorn, A.; Pillai, A. G.; Fernández, G.; Dijkhuizen, R. M.; Joëls, M. Stress-induced alterations in large-scale functional networks of the rodent brain. *Neuroimage*, 2015; 105, 312-322.
- [31]. Liposits, Z.; Phelix, C.; Paull, W. K. Adrenergic innervation of corticotropin releasing factor (CRF)—synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *Histochemistry*, 1986; 84(3), 201-205.
- [32]. Schwabe, L.; Schächinger, H.; de Kloet, E. R.; Oitzl, M. S. Corticosteroids operate as a switch between memory systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2010; 22, (7), 1362-1372.
- [33]. Turnbull, A. V.; & Rivier, C. Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrine responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1997; 215, (1), 1-10.
- [34]. Arborelius, L.; Owens, M. J.; Plotsky, P. M.; Nemeroff, C. B. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, 1999; 160, (1), 1-12.
- [35]. Simmons, P. S.; Miles, J. M.; Gerich, J. E.; Haymond, M. W. Increased proteolysis. An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range. *The Journal of Clinical Investigation*, 1984; 73, (2), 412-420.
- [36]. Kuo, T.; McQueen, A.; Chen, T. C.; Wang, J. C. Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. In *Glucocorticoid Signaling*, 2015; (99-126).
- [37]. Virgin, C. E.; Ha, T. P. T.; Packan, D. R.; Tombaugh, G. C.; Yang, S. H.; Homer, H. C., Sapolsky, R. M., Glucocorticoids inhibit glucose transport and glutamate uptake in hippocampal astrocytes: implications for glucocorticoid neurotoxicity. *Journal of Neurochemistry*, 1991; 57, (4), 1422-1428.
- [38]. Wright, A. A.; Watkins, M. J. Animal learning and memory and their relation to human learning and memory. *Learning and motivation*, 1987; 18, (1), 131-146.
- [39]. Jones, E. G. Santiago Ramon y Cajal and the croonian lecture, March 1894. *Trends in neurosciences*, 1994; 17(5), 190-192.
- [40]. Kandel, E. R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 2001; 294, (5544), 1030-1038.
- [41]. Kandel, E. R.; Tauc, L. Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*. *The Journal of Physiology*, 1965; 181, (1), 28-47.
- [42]. Walters, E. T.; Carew, T. J.; Kandel, E. R. Associative learning in *Aplysia*: Evidence for conditioned fear in an invertebrate. *Science*, 1981; 211(4481), 504-506.
- [43]. Castellucci, V. F.; Carew, T. J.; Kandel, E. R. Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia californica*. *Science*, 1978; 202, (4374), 1306-1308.
- [44]. Schacter, D.L.; Tulving, E. (1994). *Memory Systems* 1994 Mit Press.
- [45]. McGaugh, J. L. Memory--a century of consolidation. *Science*, 2000; 287, (5451), 248-251.

- [46]. Goelet, P.; Castellucci, V. F.; Schacher, S.; Kandel, E. R. The long and the short of long-term memory—a molecular framework. *Nature*, 1986; 322, (6078), 419.
- [47]. Flexner, J. B.; Stellar, E. Memory in mice as affected by intracerebral puromycin. *Science*, 1963; 141, (3575), 57-59.
- [48]. Waddell, S.; Quinn, W. G. What can we teach *Drosophila*? What can they teach us?. *Trends in Genetics*, 2001; 17, (12), 719-726.
- [49]. Scoville, W. B.; Milner, B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1957; 20, (1), 11.
- [50]. Morris, R. G.M.; Garrud, P.; Rawlins, J. A.; O'Keefe, J., Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 1982; 297, (5868), 681.
- [51]. Andersen, P.; Bliss, T. V. P.; Skrede, K. K. Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Experimental Brain Research* 1971, 13, (2), 222-238.
- [52]. Songur, A.; Özen, O. A.; SARSILMAZ, M. Hipokampus. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2001; 21, (5), 427-431.
- [53]. Wyllie, D. J.; Cull-Candy, S. G. A comparison of non-NMDA receptor channels in type-2 astrocytes and granule cells from rat cerebellum. *The Journal of Physiology*, 1994; 475, (1), 95-114.
- [54]. Villeda, S. A.; Plambeck, K. E.; Middeldorp, J., Castellano, J. M.; Mosher, K. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nature Medicine*, 2014; 20, (6), 659.
- [55]. Staubli, U.; & Scafidi, J. Studies on long-term depression in area CA1 of the anesthetized and freely moving rat. *Journal of Neuroscience*, 1997; 17, (12), 4820-4828.
- [56]. Bliss, T. V.; Lømo, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 1973; 232, (2), 331-356.
- [57]. Cohen, L. B. Changes in neuron structure during action potential propagation and synaptic transmission. *Physiological Reviews*, 1973; 53, (2), 373-418.
- [58]. Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*.
- [59]. Bliss, T. V.; Gardner-Medwin, A. R. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 1973; 232, (2), 357-374.
- [60]. Teyler, T. J.; DiScenna, P. Long-term potentiation. *Annual Review of Neuroscience*, 1987; 10, (1), 131-161.
- [61]. Hirsch, J. A.; Gilbert, C. D. Long-term changes in synaptic strength along specific intrinsic pathways in the cat visual cortex. *The Journal of Physiology*, 1993; 461, (1), 247-262.
- [62]. Castro-Alamancos, M. A., Donoghue, J. P., & Connors, B. W. Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *Journal of Neuroscience*, 1995; 15, (7), 5324-5333.

- [63]. Raymond, C. R. LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the 'long' in long-term potentiation. *Trends in Neurosciences*, 2007; 30(4), 167-175.
- [64]. Grover, L. M.; Teyler, T. J. N-methyl-D-aspartate receptor-independent long-term potentiation in area CA1 of rat hippocampus: input-specific induction and preclusion in a non-tetanized pathway. *Neuroscience*, 1992; 49, (1), 7-11.
- [65]. Matthies, H., Frey, U., Reymann, K., Krug, M., Jork, R., & Schroeder, H. Different mechanisms and multiple stages of LTP. In *Excitatory Amino Acids and Neuronal Plasticity*, 1990; (359-368).
- [66]. Dunwiddie, T. V.; Lynch, G., The relationship between extracellular calcium concentrations and the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Research*, 1979; 169, (1), 103-110.
- [67]. Malenka, R. C.; Kauer, J. A.; Zucker, R. S.; Nicoll, R. A. Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. *Science*, 1988; 242, (4875), 81-84.
- [68]. Soderling, T. R.; Derkach, V. A. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends in neurosciences*, 2000; 23, (2), 75-80.
- [69]. Fawcett, J. P.; Aloyz, R.; McLean, J. H.; Pareek, S.; Miller, F. D.; McPherson, P. S.; Murphy, R. A. Detection of brain-derived neurotrophic factor in a vesicular fraction of brain synaptosomes. *Journal of Biological Chemistry*, 1997; 272, (14), 8837-8840.
- [70]. Bramham, C. R.; Messaoudi, E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, 2005; 76, (2), 99-125.
- [71]. Jay, T. M.; Burette, F.; Laroche, S. NMDA Receptor-dependent Long-term Potentiation in the Hippocampal Afferent Fibre System to the Prefrontal Cortex in the Rat. *European Journal of Neuroscience*, 1995; 7, (2), 247-250.
- [72]. Martin, S. J.; Morris, R. G. M. New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus*, 2002; 12, (5), 609-636.
- [73]. Grant, S. G.; O'dell, T. J.; Karl, K. A.; Stein, P. L.; Soriano, P.; Kandel, E. R. Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in *fyn* mutant mice. *Science*, 1992; 258, (5090), 1903-1910.
- [74]. Patterson, S. L.; Grover, L. M.; Schwartzkroin, P. A.; Bothwell, M. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron*, 1992; 9(6), 1081-1088.
- [75]. Cameron, H. A.; Gould, E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 1994; 61, (2), 203-209.
- [76]. Howland, J. G.; Wang, Y. T. Synaptic plasticity in learning and memory: stress effects in the hippocampus. *Progress in Brain Research*, 2008; 169, (145-158).
- [77]. Chang, H. Y.; Suh, D. I.; Yang, S. I.; Kang, M. J.; Lee, S. Y.; Lee, E.; Kim, Y. H. Prenatal maternal distress affects atopic dermatitis in offspring mediated by oxidative stress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016; 138, (2), 468-475.

- [78]. Başar, K.; Ertuğrul, A. Depresyon araştırmalarında kullanılan hayvan modelleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 2005; 8(3), 123-134.
- [79]. Chatterjee, D.; Chatterjee-Chakraborty, M.; Rees, S., Cauchi, J.; de Medeiros, C. B.; Fleming, A. S. Maternal isolation alters the expression of neural proteins during development: 'Stroking' stimulation reverses these effects. *Brain Research* 2007, 1158, 11-27.
- [80]. Cacioppo, J. T.; Hughes, M. E.; Waite, L. J.; Hawkley, L. C.; Thisted, R. A. Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychology and Aging*, 2006; 21, (1), 140.
- [81]. Matsumoto, K.; Pinna, G.; Puia, G.; Guidotti, A.; Costa, E., Social isolation stress-induced aggression in mice: a model to study the pharmacology of neurosteroidogenesis. *Stress*, 2005; 8(2), 85-93.
- [82]. Cuff, D. J.; Meneilly, G. S.; Martin, A., Ignaszewski, A.; Tildesley, H. D.; Frohlich, J. J. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2003; 26, (11), 2977- 2982.
- [83]. Pollock, M. L.; Franklin, B. A.; Balady, G. J.; Chaitman, B. L.; Fleg, J. L.; Fletcher, B.; Bazzarre, T. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 2000; 101, (7), 828-833.
- [84]. Nichol, K., Deeny, S. P., Seif, J., Camaclang, K., & Cotman, C. W. Exercise improves cognition and hippocampal plasticity in APOE ε4 mice. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 2009; 5(4), 287-294.
- [85]. Kramer, A. F.; Hahn, S.; Cohen, N. J.; Banich, M. T.; McAuley, E.; Harrison, C. R.; Colcombe, A. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 1999; 400, (6743), 418.
- [86]. Kubesch, S., Bretschneider, V., Freudenmann, R., Weidenhammer, N., Lehmann, M., Spitzer, M., & Gron, G., Aerobic endurance exercise improves executive functions in depressed patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003; 64(9), 1005-1012.
- [87]. McMorris, T., Collard, K., Corbett, J., Dicks, M., & Swain, J. P. A test of the catecholamines hypothesis for an acute exercise- cognition interaction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2008; 89, (1), 106-115.
- [88]. Gradari, S.; Pallé, A.; McGreevy, K. R.; Fontán-Lozano, Á.; Trejo, J. L. Can exercise make you smarter, happier, and have more neurons? A hormetic perspective. *Frontiers in Neuroscience*, 2016; 10, 93.
- [89]. Van Praag, H.; Christie, B. R.; Sejnowski, T. J., Gage, F. H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999; 96(23), 13427-13431.
- [90]. Zagaar, M.; Dao, A.; Levine, A.; Alhaider, I.; Alkadhi, K. Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus. *Sleep*, 2013; 36, (5), 751-761.

- [91]. Dao, A. T.; Zagaar, M. A.; Alkadhi, K. A. Moderate treadmill exercise protects synaptic plasticity of the dentate gyrus and related signaling cascade in a rat model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 2015; 52, (3), 1067-1076.
- [92]. Blumenthal, J. A.; Babyak, M. A.; Moore, K. A.; Craighead, W. E.; Herman, S. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Archives of internal medicine* 1999; 159, (19), 2349-2356.
- [93]. Benite-Ribeiro, S. A.; Santos, J. M. D.; Duarte, J. A. R. Moderate physical exercise attenuates the alterations of feeding behaviour induced by social stress in female rats. *Cell biochemistry and Function*, 2014; 32, (2), 142-149.
- [94]. Bromley-Brits, K.; Deng, Y.; Song, W. Morris water maze test for learning and memory deficits in Alzheimer's disease model mice. *Journal of visualized experiments*, 2011; (53).
- [95]. Herron, C. E.; Lester, R. A., Coan, E. J.; Collingridge, G. L. Frequency-dependent involvement of NMDA receptors in the hippocampus: a novel synaptic mechanism. *Nature*, 1986, 322, (6076), 265.
- [96]. Burgard, E. C.; Decker, G.; Sarvey, J. M. NMDA receptor antagonists block norepinephrine-induced long-lasting potentiation and long-term potentiation in rat dentate gyrus. *Brain research*, 1989; 482, (2), 351-355.
- [97]. Castro-Alamancos, M. A.; Calcagnotto, M. E. Presynaptic long-term potentiation in corticothalamic synapses. *Journal of Neuroscience*, 1999; 19, (20), 9090-9097.
- [98]. McEwen, B. S., Mood disorders and allostatic load. *Biological Psychiatry*, 2003; 54(3), 200-207.
- [99]. Hughes, M.; Gove, W. R. Living alone social integration and mental health. *American Journal of Sociology*, 1981; 87, (1), 48-74.
- [100]. Butler, T. R., Karkhanis, A. N.; Jones, S. R.; Weiner, J. L. Adolescent social isolation as a model of heightened vulnerability to comorbid alcoholism and anxiety disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2016; 40(6), 1202-1214.
- [101]. Torres, S. J.; Nowson, C. A. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*, 2007; 23(11), 887-894.
- [102]. Landers, D.; S. Arent. Physical activity and mental health. In: *The Handbook of Sport Psychology*, R.N. Singer, H.A. Hausenblas, and C.M. Janelle, New York: John Wiley, 2003; pp. 740-765.
- [103]. Benite-Ribeiro, S. A.; Santos, J. M. D.; Duarte, J. A. R. Moderate physical exercise attenuates the alterations of feeding behaviour induced by social stress in female rats. *Cell Biochemistry and Function*, 2014; 32(2), 142-149.
- [104]. Alario, P.; Gamallo, A.; Beato, M. J.; Trancho, G. Body weight gain, food intake and adrenal development in chronic noise stressed rats. *Physiology & Behavior*, 1987; 40(1), 29-32.
- [105]. Droste, S. K., Gesing, A., Ulbricht, S., Müller, M. B., Linthorst, A. C., & Reul, J. M. Effects of long-term voluntary exercise on the mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology*, 2003; 144, (7), 3012-3023.

- [106]. Cohen, S., Social relationships and health. *American Psychologist*, 2004; 59(8), 676.
- [107]. Murínová, J.; Hlaváčová, N.; Chmelová, M.; Riečanský, I., The Evidence for Altered BDNF Expression in the Brain of Rats Reared or Housed in Social Isolation: A Systematic Review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2017; 11, 101.
- [108]. Magariños, A. M.; McEwen, B. S.; Flügge, G.; Fuchs, E. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *Journal of Neuroscience*, 1996; 16(10), 3534-3540.
- [109]. Frisone, D. F.; Frye, C. A.; Zimmerberg, B., Social isolation stress during the third week of life has age-dependent effects on spatial learning in rats. *Behavioural Brain Research*, 2002; 128(2), 153-160.
- [110]. Schrijver, N. C.; Pallier, P. N.; Brown, V. J.; Würbel, H. Double dissociation of social and environmental stimulation on spatial learning and reversal learning in rats. *Behavioural Brain Research*, 2004; 152, (2), 307-314.
- [111]. Rampon, C.; Jiang, C. H.; Dong, H., Tang, Y. P.; Lockhart, D. J.; Schultz, P. G.; Hu, Y. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000; 97(23), 12880-12884.
- [112]. Will, B., Galani, R., Kelche, C., & Rosenzweig, M. R. Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990-2002). *Progress in Neurobiology*, 2004; 72(3), 167-182.
- [113]. Arida, R. M.; de Jesus Vieira, A.; Cavalheiro, E. A. Effect of physical exercise on kindling development. *Epilepsy Research*, 1998; 30(2), 127-132.
- [114]. Stranahan, A. M.; Khalil, D.; Gould, E. Social isolation delays the positive effects of running on adult neurogenesis. *Nature Neuroscience*, 2006; 9, (4), 526.
- [115]. Rosa, E. F.; Takahashi, S.; Aboulafia, J., Nouailhetas, V. L.; Oliveira, M. G. Oxidative stress induced by intense and exhaustive exercise impairs murine cognitive function. *Journal of Neurophysiology*, 2007; 98(3), 1820-1826.
- [116]. Soya, H., Nakamura, T.; Deocaris, C. C; Kimpara, A., Iimura, M.; Fujikawa, T; Nishijima, T. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007; 358(4), 961-967.
- [117]. Lee, H.; Nagata, K.; Nakajima, S.; Ohno, M.; Ohta, S.; Mikami, T. Intermittent intense exercise protects against cognitive decline in a similar manner to moderate exercise in chronically stressed mice. *Behavioural Brain Research*, 2018; 345, 59-64.
- [118]. Gómez-Galán, M.; Femenía, T.; Åberg, E.; Graae, L.; Van Eeckhaut, A.; Smolders, I.; Lindskog, M. Running opposes the effects of social isolation on synaptic plasticity and transmission in a rat model of depression. *PloS one*, 2016; 11(10), e0165071.
- [119]. Alkadhi, K. A.; Tran, T. T. Chronic psychosocial stress impairs early LTP but not late LTP in the dentate gyrus of at-risk rat model of Alzheimer' s disease. *Brain Research*, 2014; 1588, 150-158.

- [120]. Reisi, P.; Babri, S.; Alaei, H.; Sharifi, M. R.; Mohaddes, G.; Lashgari, R. Effects of treadmill running on short-term pre-synaptic plasticity at dentate gyrus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Brain Research*, 2008; 1211, 30-36.
- [121]. Radahmadi, M.; Hosseini, N.; Alaei, H. Effect of exercise, exercise withdrawal, and continued regular exercise on excitability and long-term potentiation in the dentate gyrus of hippocampus. *Brain Research*, 2016; 1653, 8-13.
- [122]. Liu, J. H.; You, Q. L.; Wei, M. D.; Wang, Q.; Luo, Z. Y.; Lin, S.; Gao, T. M. Social isolation during adolescence strengthens retention of fear memories and facilitates induction of late-phase long-term potentiation. *Molecular Neurobiology*, 2015; 52(3), 1421-1429.
- [123]. Kamal, A.; Ramakers, G. M. J.; Altinbilek, B.; Kas, M. J. H., Social isolation stress reduces hippocampal long-term potentiation: effect of animal strain and involvement of glucocorticoid receptors. *Neuroscience*, 2014; 256, 262-270.
- [124]. Leasure, J. L.; Decker, L. Social isolation prevents exercise-induced proliferation of hippocampal progenitor cells in female rats. *Hippocampus*, 2009; 19, (10), 907-912.
- [125]. Talani, G.; Biggio, G.; Sanna, E. Enhanced sensitivity to ethanol-induced inhibition of LTP in CA1 pyramidal neurons of socially isolated C57BL/6J mice: role of neurosteroids. *Frontiers in Endocrinology*, 2011; 2, 56.
- [126]. Vorhees, C. V.; Williams, M. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*, 2006; 1(2), 848.
- [127]. Ishihara, K.; Mitsuno, K.; Ishikawa, M.; Sasa, M. Behavioral UP during learning in rat hippocampal CA3. *Behavioural Brain Research*, 1997; 83(1-2), 235-238.
- [128]. Leung, A. S.; Chan, K. K.; Sykes, K.; Chan, K. S. Reliability, validity, and responsiveness of a 2-min walk test to assess exercise capacity of COPD patients. *Chest*, 2006; 130(1), 119-125.
- [129]. Meeusen, R.; Smolders, I.; Sarre, S.; De Meirleir, K.; Ebinger, G.; Michotte, Y. The Effects Of Exercise On Extracellular Glutamate (glu) And  $\gamma$ -aminobutyric Acid (gaba) In Rat Striatum, A Microdialysis Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1995; 27(5), S215.
- [130]. Molteni, R.; Wu, A.; Vaynman, S.; Ying, Z.; Barnard, R. J.; Gomez-Pinilla, F. Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 2004; 123(2), 429-440.
- [131]. Ang, E. T.; Gomez-Pinilla, F. Potential therapeutic effects of exercise to the brain. *Current medicinal chemistry*, 2007; 14, (24), 2564-2571.
- [132]. Erickson, K. I.; Voss, M. W.; Prakash, R. S.; Basak, C.; Szabo, A.; Chaddock, L.; Wojcicki, T. R. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011; 108 (7), 3017-3022.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı ve Soyadı** : Neriman EZGİN  
**Doğum Tarihi** : 09.09.1990  
**E-mail** : ylfzy201501@mersin.edu.tr  
**Öğrenim Durumu** :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Erciyes Üniversitesi	2010-2015
Yüksek Lisans	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji ABD	Mersin Üniversitesi	2015-2018
Staj	Erasmus Staj Hareketliliği	Universidad Autónoma de Madrid	2017

## ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

1. Sahin, L.; **Ezgin, N.**; Cevik, S. Edebiyat ve Tarih Dünyasından Fizyoloji ve Tıp Alanındaki Nobel Ödülüne: Eric Richard Kandel\*. Lokman Hekim Dergisi, 2018, 8, 13-22.
2. Sahin, L.; Cevik, O.; Koyuncu, D.; **Ezgin, N.** Effects of chronic caffeine consumption on cognitive performance and hippocampal gene expression on REM sleep deprived rats. FEPS 2017, 2017-09-13, 2017-09-15, Viyana, Avusturya, 2017.
3. Sahin, L.; **Ezgin, N.** Cevik, S.. Prolonged exposure to the sleep deprivation and caffeine diminished antioxidant capacity throughout the superoxide dismutase enzyme decrement II. Uluslararası Multidisipliner Çalışmaları Kongresi, 2017/05/4-5. Adana, Türkiye.
4. Sahin, L.; Cevik, O.; Koyuncu, D.; **Ezgin, N.** Chronic Caffeine Consumption Cause To Reduce Neurogenesis In Rem Sleep Deprived Rats. Uluslararası Sağlık ve Çevre Kongresi (USCEK), 2017-10-23, 2017-10-25, adana, Türkiye, 2017.
5. **Ezgin, N.**; Sahin, L. Long- Term Treadmill Exercise Decrease Effect of Anxiety In Social Isolated Rats. II. Uluslararası Multidisipliner Çalışmaları Kongresi, 2017/05/ 4-5. Adana, Türkiye.



6. Sahin, I.; Cevik, O.; **Ezgin, N.** Long - Term Mild Treadmill Exercise Reduced the Anxiety level Induced by Acute Sleep Deprivation in Adolescence Rats. 1st International Congress on Sports, Anthropology, Nutrition, Anatomy and Radiology/SANAR2018. May 3-5 2018.
7. Sahin, L.; **Ezgin, N.**; Cevik, O. Edebiyat ve Tarih Dünyasından Fizyoloji ve Tıp Alanındaki Nobel Ödülüne: Eric R Kandel. X. Lokman Hekim Tıp Tarihi Ve Folklorik Tıp Günleri, 2017-05-15, 2017-05-17, Adana, Türkiye, 2017.
8. Sahin, L.; Cevik, O.; **Ezgin, N.** Modern Yüzyılın Kanseri Stres: Öğrenme Üzerine Etkileri Ve Hayvan Modelleri. I. Ulusal Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırmaları Öğrenci Kongresi 20-22 Nisan 2018.
9. Sahin, L.; Cevik, O.; **Ezgin, N.** Acute REM Sleep Deprivation Induced Learning and Memory Impairments Amoliated by Long Term Mild Treadmill Exercise. 3rd International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society 29th June 1st July 2018, Malatya Turkey.