



**HİPOKSİK KOŞULLARDA EGZERSİZ YAPAN SIÇANLARDA  
DOKOSAHEKSAENOİK ASİDİN BAZI FİZYOLOJİK  
PARAMETRELERE ETKİSİ**

**Haydar Ali ERKEN**

**Haziran 2010  
DENİZLİ**



**HİPOKSİK KOŞULLARDA EGZERSİZ YAPAN SIÇANLARDA  
DOKOSAHEKSAENOİK ASİDİN BAZI FİZYOLOJİK  
PARAMETRELERE ETKİSİ**

**Pamukkale Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Doktora Tezi  
Fizyoloji Anabilim Dalı**

**Haydar Ali ERKEN**

**Danışman: Prof. Dr. Osman GENÇ**

**Haziran 2010  
DENİZLİ**

## DOKTORA TEZİ ONAY FORMU

Haydar Ali ERKEN tarafından, Prof. Dr. Osman GENÇ yönetiminde hazırlanan “**Hipoksik Koşullarda Egzersiz Yapan Sıçanlarda Dokosaheksaenoik Asidin Bazı Fizyolojik Parametrelere Etkisi**” başlıklı doktora tezi tarafımızdan okunmuş kapsamı ve niteliği açısından bir Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Osman GENÇ  
Jüri Üyesi(Danışman)

Prof. Dr. Günfer TURGUT  
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Sebahat TURGUT  
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Vural KÜÇÜKATAY  
Jüri Üyesi

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 15.07.2010 tarih ve 2010/12-2 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. A. Cevik TUFAN  
Müdür

## TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca hiçbir zaman benden desteğini esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Osman GENÇ olmak üzere, Anabilim Dalımızdaki hocalarım Prof. Dr. Günfer TURGUT, Doç. Dr. Sebahat TURGUT, Doç. Dr. Melek BOR-KÜÇÜKATAY, Doç. Dr. Vural KÜÇÜKATAY' a; tezin her aşamasında yardımcı olan Anabilim Dalımızda görevli sevgili eşim Uz. Dr. Gülten ERKEN' e; deney hayvanı temininde ve deneysel aşamada yardımlarından dolayı Veteriner Hekim Barbaros ŞAHİN ve Veteriner Teknisyeni Zuhal GÜÇLÜ' ye;

ayrıca desteklerini her zaman hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

İmza :  
Öğrenci Adı Soyadı : Haydar Ali ERKEN

## ÖZET

### HİPOKSİK KOŞULLARDA EGZERSİZ YAPAN SIÇANLARDA DOKOSAHEKSAENOİK ASİDİN BAZI FİZYOLOJİK PARAMETRELERE ETKİSİ

Erken, Haydar Ali  
Doktora Tezi, Fizyoloji AD  
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Osman GENÇ

Haziran 2010, 76 sayfa

Hipoksinin pek çok sinir sistemi fonksiyonunu olumsuz etkilediği bilinmektedir. Egzersiz veya dokosaheksaenoik asit'in (DHA) ise öğrenme, hafıza, sinir iletimi gibi bazı nörofizyolojik fonksiyonlara olumlu etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, hipoksik koşullarda yapılan egzersiz ve DHA verilmesinin; total EEG aktivitesine ve EEG frekans bandlarına ayrıca sinir ileti hızına etkilerini araştırmaktır.

Çalışma için, Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayı alındı ve 4 aylık, 210±18 gr, 35 adet, Sprague Dawley erkek sıçan, her biri eşit sayıda 5 gruba ayrıldı: Kontrol grubu (K), Hipoksi Grubu (H), Hipoksi+DHA Grubu (HD), Hipoksi+Egzersiz Grubu (HE), Hipoksi+Egzersiz + DHA Grubu (HED). Deney grupları, 28 gün boyunca hipoksiye maruz bırakıldı. Bu periyotta HE ve HED grubundaki sıçanlara, haftada 5 gün treadmill egzersizi yaptırılırken (1.8 km/s hızda, % 0 eğim, 20 dk/gün); HD ve HED gruplarına ise her gün DHA gavajı yapıldı (36 mg/kg/gün). Deneysel periyodun öncesinde ve sonunda, anestezide edilen sıçanlardan EEG kayıtları alındı. Bu kayıtlardan, spektral güç ve frekans analizleri yapıldı. EEG kaydı alınımından sonra ise sıçanların siyatik sinirleri çıkarılarak, sinir ileti hızı kayıtları alındı. Gruplar arası farklılıklar one Way ANOVA ve Post Hoc Tukey testi ile saptanarak, p<0.05 olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

HE, HD ve HED grubu sıçanların total EEG aktiviteleri, K ve H grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı. K ve H gruplarında delta ve teta aktivitesi; HE, HD ve HED gruplarında ise alfa ve beta aktivitesi diğer tüm gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. H grubu sıçanların sinir ileti hızı K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış, HE, HD ve HED gruplarındaki sıçanların sinir ileti hızları ise K ve H grubuna göre anlamlı düzeyde artmış bulundu.

Bizim bulgularımız, hipoksinin kognitif fonksiyonlardaki bilinen olumsuz etkilerinin, egzersiz ve diyetle DHA eklenmesi ile azaltılabileceğini işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipoksi, Egzersiz, DHA, EEG, Spektral Güç, Sinir İleti Hızı

**ABSTRACT**  
**THE EFFECTS OF DOCOSAHEXAENOIC ACID ON SOME**  
**PHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN RATS TRAINING UNDER HYPOXIC**  
**CONDITIONS**

Erken, Haydar Ali  
PhD. Thesis in Physiology  
Supervisor: Prof. Dr. Osman GENÇ

June 2010, 76 pages

Deleterious effects of hypoxia exposure on many nervous system functions is known. There are studies indicating the beneficial effects exercise and docosahexaenoic acid (DHA) on various neurophysiological functions. The aim of this study is to investigate the effect of exercise and DHA supplementation in hypoxic conditions on total EEG activity, EEG frequency bands and nerve conduction velocity .

This study was approved by the Pamukkale University Ethics Committee of Animal Care and Usage. A total of 35 Sprague Dawley male rats, were divided into 5 groups: Control (K), hypoxia (H), hypoxia + DHA (HD), hypoxia + exercise (HE), hypoxia + exercise + DHA (HED). Experimental groups were exposed to hypoxia for 28 days. A treadmill exercise was performed in exercise groups (1.8 km/h, 0% incline, 20 min/day). DHA were applied by gavage (36 mg/kg/day) to HD and HED groups for every day. Before and at the end of the experimental period, the EEG recordings were collected from rats. Spectral power and frequency analysis were performed. After the performed EEG recordings from rats, it was removed sciatic nerves of anesthetized rats. Nerve conduction velocity was measured in sciatic nerve. One Way ANOVA and Post Hoc Tukey tests were used for the differences between groups, p values <0.05 accepted as statistically significant.

Total EEG activity of HE, HD and HED groups were increased compared to groups K and H. The delta and theta activity of K and H groups were higher compared to the other groups. The alpha and beta activity of HE, HD and HED groups were found to be higher compared to the other groups. Nerve conduction velocity of H group was decreased compared to group K. Nerve conduction velocity of HE, HD and HED groups were increased compared to K and H groups.

Our results suggest that deleterious effects of hypoxia in cognitive function, may reduce by exercise and DHA dietary supplementation.

**Keywords:** Hypoxia, exercise, DHA, EEG, spectral power, nerve conduction velocity



## İÇİNDEKİLER

Sayfa	
İçindekiler .....	v
Şekiller Dizini .....	vii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL BİLGİLER ve LİTERATÜR TARAMASI.....	3
2.1. Hipoksi.....	3
2.1.1. Hipoksinin Sistemik Etkileri.....	3
2.1.2. Yüksek İrtifada Hipoksi ve Hipoksiye Aklimatizasyon.....	4
2.1.3. Hipoksinin Santral Sinir Sistemine Etkisi.....	5
2.1.3.1. Hipoksi ve Sinir Hücresi.....	5
2.1.3.2. Hipoksinin Sinaptik İletiyeye Etkisi.....	6
2.1.3.3. Hipoksi ve Elektroensefalografi (EEG).....	7
2.1.3.4. Hipoksi ve Sinir İleti Hızı .....	8
2.2. Egzersiz.....	8
2.2.1. Egzersizin Sistemik Etkileri.....	8
2.2.2. Egzersiz ve Santral Sinir Sistemi.....	9
2.2.3. Egzersiz ve Hipoksi.....	10
2.2.4. Egzersiz ve EEG.....	11
2.2.5. Egzersiz ve Sinir İleti Hızı.....	11
2.3. Dokosaheksaenoik asit (DHA) .....	12
2.3.1. Yağlar ve Dokosaheksaenoik asit.....	12
2.3.1.1. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri.....	12
2.3.2. Dokosaheksaenoik Asit ve Santral Sinir Sistemi .....	13
2.3.3. Dokosaheksaenoik Asit ve EEG .....	15
2.3.4. Dokosaheksaenoik Asit ve Sinir İleti Hızı.....	15
2.3.5. Egzersizin Kolesterol Ve Yağ Metabolizmasına Etkisi.....	15
2.4. EEG.....	16
2.4.1. Spektral Analiz.....	18
2.5. Sinir İleti Hızı .....	19
2.5.1. Duysal Sinir İleti Hızı Ölçümü.....	20
2.5.2. Motor Sinir İleti Hızı Ölçümü .....	20
3. MATERYAL ve METOD.....	22
3.1. Kullanılan Kimyasallar.....	23
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	24

3.3. Deney Protokolü.....	25
3.3.1. Hipoksi Protokolü.....	25
3.3.2. Anestezi ve Operasyon.....	26
3.3.3. EEG Kaydı ve Analizi.....	27
3.3.4. Sinir İleti Hızı Kaydı ve Analizi.....	28
3.3.5. Arteriyel Kan Gazı Ölçümü .....	28
3.4. İstatistiksel Analizler.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. EEG Bulguları.....	30
4.1.1. Spektral Güç Analizi Bulguları.....	30
4.1.2. EEG Frekans Band Analizi Bulguları.....	32
4.2. Sinir İleti Hızı Bulguları.....	39
4.3. Arteriyel Kan Gazı Analizi Bulguları.....	40
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKÇA .....	58
8. ÖZGEÇMİŞ.....	76

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa	
Şekil 2.1 Çoklu doymamış yağ asitlerinin biyosentezi ve metabolitleri.....	14
Şekil 3.1 Normobarik hipoksi çadırının dış görünümü.....	25
Şekil 3.2 Normobarik hipoksi çadırının iç görünümü.....	26
Şekil 3.3 Stereotaksi aletine yerleştirilen sıçandan EEG kaydı alınması.....	27
Şekil 3.4 Sıçan siyatik sinirinden in vitro sinir ileti hızı kaydı.....	28
Şekil 4.1 Deney öncesi tüm grupların EEG spektral güç değerleri.....	30
Şekil 4.2 Deney sonrası tüm grupların EEG spektral güç değerleri.....	31
Şekil 4.3 Deney öncesi ve sonrası EEG spektral güç değerleri.....	32
Şekil 4.4 Deney öncesi EEG frekans band değerleri.....	33
Şekil 4.5 Deney sonrası EEG frekans band değerleri .....	35
Şekil 4.6 Deney öncesi ve sonrası delta frekans band değerleri .....	36
Şekil 4.7 Deney öncesi ve sonrası teta frekans band değerleri.....	37
Şekil 4.8 Deney öncesi ve sonrası alfa frekans band değerleri.....	38
Şekil 4.9 Deney öncesi ve sonrası beta frekans band değerleri.....	38
Şekil 4.10 Bütün gruplardaki sıçanların sinir ileti hızı değerleri .....	39

**SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>ATP :</b>	Adenozin Tri Fosfat
<b>AA :</b>	Araşidonik Asit
<b>BDNF :</b>	Beyin Kökenli Nörotrofik Faktör
<b>Ca<sup>2+</sup> :</b>	Kalsiyum
<b>CO :</b>	Karbon Monoksit
<b>Cu<sup>+2</sup> :</b>	Bakır
<b>DHA :</b>	Dokosaheksaenoik Asit
<b>DPG :</b>	Difosfogliserat
<b>EEG :</b>	Elektroensefalografi
<b>EPA :</b>	Eikosapentaenoik Asit
<b>EPSP :</b>	Eksitatör Postsinaptik Potansiyel
<b>Fe<sup>2+</sup> :</b>	Demir
<b>K<sup>+</sup> :</b>	Potasyum
<b>LA :</b>	$\alpha$ -Linolenik Asit
<b>Na<sup>+</sup> :</b>	Sodyum
<b>NGF :</b>	Sinir Büyüme Faktörü
<b>PO<sub>2</sub> :</b>	Parsiyel Oksijen Basıncı
<b>TNF :</b>	Tümör Nekroz Faktör

## 1. GİRİŞ

Hipoksi, doku düzeyinde oksijen yetmezliği oluşmasıdır (Emmanuel 2001). Yüksek irtifada bulunmak, hipoksi türlerinden “hipoksik hipoksiye” yol açar. Akut evrede klinik olarak nefes darlığı, baş ağrısı, bulantı, kusma, uykusuzluk, yorgunluk ve mental süreçlerde bozulmayla karakterize olan bu durum, kronik süreçte bir hastalığa değil organizmanın bu duruma uyum sağlamasıyla fizyolojik bir adaptasyona yol açar (Vander vd 2001).

Egzersizin neredeyse vücuttaki bütün sistemleri etkilediği bilinmektedir. Düzenli egzersiz kemik mineral yoğunluğunu artırır, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalık riskini azaltır, duygu durumunda iyilik hali oluşturur (Cotman ve Berchtold 2002). Egzersizin, zihin, uyku, otonomik regülasyon ve kas fonksiyonunu içeren farklı işlevleri etkilediği bilinmektedir (Ide ve Secher 2000, Cotman ve Berchtold 2002, Kramer vd 2005). Fiziksel egzersizin beyin fonksiyonları üzerine olumlu etkileri de gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, egzersizin beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve diğer büyüme faktörlerini artırarak beyin hasarına direnci artırdığı, nöron yaşamını uzattığı, nörogenezisi uyardığı, öğrenmeyi güçlendirdiği ve yaşlanma sırasında bilişsel fonksiyonları koruduğunu ortaya koymaktadır (Cotman ve Berchtold 2002). Ayrıca fiziksel aktivitenin, inme riskine ve mortaliteye karşı koruyucu etkisini gösteren epidemiyolojik çalışmalar da literatürde mevcuttur (Sacco vd 1998). Yapılan bir çalışmada, fiziksel olarak aktif yetişkinlerin sedanterlere göre daha kısa reaksiyon zamanına sahip oldukları gösterilmiştir (Spirduso vd 1988).

Dokosaheksaenoik asit (DHA), 22 karbonlu 6 çift bağ içeren, biyolojik sistemlerdeki en uzun zincirli çoklu doymamış omega-3 yağ asididir (Stillwell ve Vassall 2003). Oral yolla alınan omega-3 yağ asitleri ancak birkaç hafta süreli bir diyetten sonra, parenteral uygulanan omega-3 yağ asitleri ise birkaç gün içinde hücre membranlarına dahil olup metabolize olabirler (Grimminger vd 1993). Eikozapentaenoik asit (EPA) ve DHA'nın faydaları üzerine yapılan çalışmalar, bu yağ asitlerinin kalp krizi, kalp damar hastalıkları, depresyon, migren türü baş ağrıları, eklem romatizmaları, şeker hastalığı, yüksek kolesterol ve tansiyon, bazı alerji türleri ile kanser gibi bir çok hastalıktan korunmada önemli etkisi olduğu tespit edilmiştir (Gorga 1998). Sinir sistemi, adipoz dokudan sonra lipidlerin en büyük konsantrasyonda oldukları ikinci yapıdır (Holguin vd 2008). Nöronlarda de novo DHA sentezi için gerekli olan enzimler olmadığından bu

yağ asitleri ya direkt olarak diyetten alınır ya da karaciğerde diyetsel omega-3' ten sentezlenir ve beyine taşınır (Horrocks ve Farooqui 2004). Bu lipidlerin tümü yapısaldır ve enerji metabolizması ile ilişkili değillerdir (Holguin vd 2008). DHA nöronal membranlarda başlıca fosfolipitlerin yapısında bulunur (Salem ve Niebylski 1995). DHA'dan zengin diyetle beslenmenin biyolojik membranların akışkanlığını arttırdığı gösterilmiştir (Kamada vd 1986, Stillwell ve Vassall 2003). Ayrıca DHA membran içeriğindeki artışla birlikte, bazı iyon (Stillwell vd 1993, Brand vd 1994) ve ilaçların (Burns ve Spector 1990) geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir.

Aralıklı hipoksi antrenmanı; egzersiz zamanını, total eritrosit sayısını, hemoglobin miktarını ve hipoksik ventilatuvar yanıtı artırmakta, egzersize kalp yanıtını azaltmaktadır (Katayama vd 1998, Serebrovskaya vd 1999). Sporcuların performanslarını arttırmak için yapılan bu tür egzersiz protokolleri, enerji gereksinimi yüksek olduğundan hipoksiye duyarlı bir organ olan beyin ve dolayısıyla sinir sistemini olumsuz etkileyebilir. Beynin normal fonksiyonu için oksijen dağılımının yeterli olması gerekir (Guyton ve Hall 2001). Serebral fonksiyonların oksijen dağılımı ile ilişkisini araştıran deneyler, serebral dokulara oksijen sağlanmasındaki yetersizliğin mental (van der Post vd 2002), kognitif (Tsarouchas vd 2008) ve psikomotor performansta (Blogg ve Gennser 2006) azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

Literatürde hipoksi, egzersiz ve DHA'nın ayrı ayrı santral sinir sistemi fonksiyonlarına etkisini gösteren çalışmalar mevcut olmasına rağmen, hipoksik koşullarda yapılan egzersizle birlikte DHA alımının bu fonksiyonlara etkisiyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı hipoksik koşullarda yapılan egzersizin, santral sinir sisteminin elektriksel aktivitesinde oluşturduğu değişikliğe, diyetle eklenen DHA'nın olası etkisini araştırmaktır.

## 2. KURAMSAL BİLGİLER ve LİTERATÜR TARAMASI

### 2.1. Hipoksi

#### 2.1.1. Hipoksinin Sistemik Etkileri

Yaşamın sürmesi için gerekli temel fonksiyonların çoğu, dokulara sürekli ve yeterli oksijen sunumuyla sağlanır. Bu süreçteki temel basamaklar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Akciğerlerden, kanın plazmasına oksijen transferi
- Oksijenin hemoglobine transferi ve hemoglobinde depolanması
- Dolaşım sistemi aracılığıyla dokulara oksijenin ulaştırılması
- Kandan dokulara oksijen sunulması (Emmanuel 2001).

Hipoksi, doku düzeyinde oksijen yetmezliği oluşmasıdır (Emmanuel 2001). Hipoksinin pek çok sebebi olmasına rağmen bu sebepler genel olarak 4 kısımda sınıflandırılırlar:

(1) Hipoksik hipoksi (hipoksemi): Oksijenin akciğerden eritrositlere geçişinde yetersizlik olma durumudur ve arteriyel PO<sub>2</sub> deki azalmayla sonuçlanır (Emmanuel 2001, Vander vd 2001).

(2) Anemik hipoksi: Hemoglobinin 1 gramı, %100 oksijenle doyarsa, 1.36 ml oksijen taşımaktadır. Normalde arteriyel kanda hemoglobinin oksijen doygunluğu %97' dir (Guyton ve Hall 2001). Hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesi iki faktöre bağlıdır. Bunlardan biri vasküler sistemde mevcut olan hemoglobin miktarı iken diğeri oksijenin saturasyon derecesidir (Emmanuel 2001). Bu hipoksi türünde arteriyel PO<sub>2</sub> normaldir fakat kanın total oksijen içeriği azalmıştır. Bunun sebebi anormal hemoglobin, hemoglobin miktarındaki azalma, düşük eritrosit sayısı veya hemoglobine bağlanmada oksijenle yarışan bir molekül (CO zehirlenmesinde olduğu gibi) olabilir (Vander vd 2001).

(3) İskemik hipoksi (hipoperfüzyon hipoksisi veya stagnant hipoksi): Doku ve organlarda kan akımının temel belirleyicisi organın kendisidir (dokudaki metabolik ürünlerin tetiklediği vazodilatasyon gibi). Bundan başka kardiyak outputu etkileyen faktörler ve otonom sinir sistemi kan akımını etkileyen diğer faktörlerdir. Dokunun kan

akımının azalmasına bağlı olarak dokunun oksijenlenmesini bozan herhangi bir faktör iskemik hipoksiye yol açabilir (Emmanuel 2001, Vander vd 2001).

(4) Histotoksik hipoksi: Dokulara ulaşan oksijen miktarı normal olmasına rağmen dokuların oksijeni metabolize edememesi (Vander vd 2001) veya oksijen kullanımının aşırı artmasına bağlı olarak ortaya çıkar (Kayaalp 2005). Örneğin; dokularda solunum ile ilgili sitokrom enzimlerinin blokajı nedeniyle oksijenden yararlanamama, oksidasyon–fosforilasyon kenetinin bozulması (örneğin, dinitrofenol ve benzeri maddelerle zehirlenme) ya da hipertiroidizmde olduğu gibi kanın taşıdığı oksijenin dokularda kullanımının aşırı derecede artması histotoksik hipoksiye sebep olabilir (Kayaalp 2005).

### **2.1.2. Yüksek İrtifada Hipoksi ve Hipoksiye Aklimatizasyon**

Atmosferik basınç, yükseklere çıktıkça giderek azalır. Fakat deniz seviyesinde 760 mmHg olan atmosferik basınç azalırken bu gaz karışımının içindeki oksijen yüzdesi (%21) değişmez. Böylece yükseklere çıkıldıkça solunan havadaki oksijen miktarı azalmış olur. Yüksek irtifada atmosferik basınçtaki PO<sub>2</sub> azalmasıyla maruz kalınan hipoksi, hipoksik hipoksiye sebep olur. Yüksek irtifada oksijen yetmezliğine bağlı bulgular kişiden kişiye değişmesine rağmen çoğu insanda 10.000 ft'in üzerindeki yüksekliklerde, akut dönemde, çeşitli derecelerde “dağ hastalığı” denilen durum ortaya çıkar. Bu bozukluk klinik olarak; nefes darlığı, baş ağrısı, bulantı, kusma, uykusuzluk, yorgunluk ve mental süreçlerde bozulmayla karakterizedir. Fakat bu durum kronik süreçte bir hastalığa değil organizmanın bu duruma uyum sağlamasıyla fizyolojik bir adaptasyona (aklimatizasyon) yol açar.

Yüksek irtifaya aklimatizasyon için kullanılan kompensasyon mekanizmaları:

1. Periferik kemoreseptörlerin hipoksiye duyarlılığının artmasıyla ventilasyon artışının meydana gelmesi,
2. Böbreklerde sentezlenen artmış eritropoetinin, eritrosit sentezini uyararak eritrosit sayısı ve hemoglobin konsantrasyonunu yükseltmesi,
3. DPG artışıyla hemoglobin disosiyasyon eğrisinin sağa kayması ve böylece hemoglobinin dokulara oksijenini daha kolay bırakması,



4. Hipoksinin anjiogenik faktörleri kodlayan genlerin ekspresyonunu artırmasıyla kapiller yoğunlukta artış,
5. Kaslarda mitokondri ve miyogloblin miktarıyla birlikte oksijen transferinin artması,
6. Periferik kemoreseptörlerin idrarla sodyum ve su kaybını arttırarak plazma hacmini azaltmasıyla kandaki eritrosit ve hemoglobin konsantrasyonunun yükselmesi (Vander vd 2001).

### **2.1.3. Hipoksinin Santral Sinir Sistemine Etkisi**

Memeli beyni, yüksek enerji ihtiyacından dolayı hipoksiye özellikle duyarlı bir organdır. Beyin, vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturmasına rağmen, kardiyak outputun yaklaşık %14'ünü alır (Guyton ve Hall 2001). Yetişkin memelilerle karşılaştırıldığında, yenidoğan bireylerin beyin metabolizma hızları düşük olduğundan, yenidoğan memeli beyinlerinin hipoksiye duyarlılığı daha azdır (Singer 1999). Beynin normal fonksiyonu için oksijen dağılımının yeterli olması gerekir. Serebral fonksiyonların oksijen dağılımı ile ilişkisini araştıran deneyler, serebral dokulara oksijen sağlanmasındaki yetersizliğin mental (van der Post vd 2002), kognitif (Tsarouchas vd 2008) ve psikomotor performansta (Blogg ve Gennser 2006) azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bunun sebebi hipoksinin, sinir fonksiyonları için önemli olan sabit pH düzeyinin sürdürülmesini engellemesi olabileceği gibi (von Hanwehr vd 1986, Cowan ve Martin 1995, Mitsufuji vd 1995, Melzian vd 1996, Diarra vd 1999, Roberts vd 2000, Yao vd 2001, Sheldon ve Church 2002) sinir hücrelerinin fonksiyonlarında oluşturduğu değişiklikler de olabilir.

#### **2.1.3.1. Hipoksi ve Sinir Hücresi**

Mikro elektrotlarla yapılan pek çok intraselüler kayıtlama, hipoksinin nöronal membranın negatif potansiyelini arttırarak nöronda hiperpolarizasyona yol açtığını göstermiştir (Hansen vd 1982, Fujiwara vd 1987, Leblond ve Krnjevic 1989, Fujimura vd 1997, Yamamoto vd 1997, Zhu ve Krnjevic 1997, Erdemli vd 1998). Hipoksinin yol açtığı hiperpolarizasyonun temel sebebi, membranın potasyum ( $K^+$ ) iyonlarına geçirgenliğinin, birkaç dakika kadar sürebilen artışıdır. Böylece hücrenin uyarılabilirliği ve hücredeki Eksitatör Post Sinaptik Potansiyel (EPSP) oluşumunun azaldığı gözlenir (Fujiwara vd 1987, Fowler 1989, Leblond ve Krnjevic 1989, Zhu ve Krnjevic 1997).

Bu sonuç ATP ve iyon homeostazisini sağlamak için oluşan bir kompanzasyon mekanizması olabilir.  $K^+$  akımından başka voltaj bağımlı kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) ve sodyum ( $Na^+$ ) kanallarının içe akımının da hipoksiyle baskılandığı gösterilmiştir (Krnjevic ve Leblond 1989, Haddad ve Jiang 1993).

### 2.1.3.2. Hipoksinin Sinaptik İletiyeye Etkisi

Hipoksinin hipokampal sinaptik iletide EPSP'lerin azalmasına yol açtığı bildirilmiştir. EPSP'deki bu azalma, presinaptik membranın hiperpolarize oluşu sonucu, aksiyon potansiyeliyle salınan eksitator transmitter salınımındaki azalmaya bağlanmıştır. Hipoksida sinir hücresinde adenozin birikimi bildirilmiş bunun da sinaptik iletideki azalmayla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Sinaptik aktivitenin önemli düzenleyicisi olan adenozinin (Phillis vd 1979, Dunwiddie 1985), antagonistlerinin kullanıldığı çalışmalarda sinaptik iletide azalmaya neden olduğu desteklenmiştir (Lipton ve Whittingham 1984, Fowler 1989, Zhu ve Krnjevic 1997). Adenozin  $K^+$  içe akımını artırır ve sinir son ucuna  $Ca^{+2}$  akımını azaltır. Sonuçta eksitator sinapslarda, nörotransmitter salınımını azaltarak postsinaptik hücrenin uyarılabilirliğini düşürür (Ribeiro 1995). İnhibitör sinapsların erken dönemde hipoksiye duyarlı olduğu, fakat inhibitör sinir terminallerinde çok az adenozin reseptörü bulunduğundan, bu terminallerin uzamış hipoksiye dirençli oldukları gösterilmiştir (Krnjevic vd 1991, Brundage ve Dunwiddie 1996).

Tüm bunlarla, izole edilen hipokampal kesitlerde, inhibitör nöronların eksitator nöronlara göre, hipoksiden daha erken etkilenmesi ve inhibitör nöronlarda belirgin bir hipoksik hiperpolarizasyon görülmesi nedeniyle (Bregestovski ve Ben-Ari 1993, Doherty ve Dingledine 1997) hipoksinin akut döneminde genel olarak uyarılmanın artması beklenir. Fakat aynı anda oluşan postsinaptik hiperpolarizasyon ve EPSP'lerdeki genel azalma böyle bir cevabı engelleyebilir (Yamamoto vd 1997, Zhu ve Krnjevic 1997, Erdemli vd 1998).

Hipokampal kesitlerde hipoksiyle erken dönemde gözlenen postsinaptik hiperpolarizasyon, dentat girusta gözlenmezken (Krnjevic ve Ben-Ari 1989); neokortikal nöronlarda sıklıkla hipoksiyle birlikte depolarizasyon gözlenmiştir (Rosen ve Morris 1991, Luhmann ve Heinemann 1992). Hipoksi substansiya nigra gibi bazı beyin bölümlerinde ATP ve  $Ca^{2+}$ 'a duyarlı  $K^+$  kanallarının aktivasyonu aracılığıyla

hiperpolarizasyona yol açmış (Jiang vd 1994) veya dorsal vagal nukleus, hipoglossal ve lateral genikulat nukleusta pek çok hücrede depolarizasyona yol açmıştır (Haddad ve Donnelly 1990, Cowan ve Martin 1992, Erdemli ve Crunelli 1998). Bazı sinir hücrelerinde hipokside gözlenen bu ılımlı depolarizasyonun vücudun yaşamsal fonksiyonlarının devamı için gerekli olduğu, diğer taraftan bir kısım hücrede gözlenen hiperpolarizasyonun hipoksinin zararlı etkilerinden koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir (Krnjevic 1999).

Akut hipoksinin tüm beyinde monoamin ve katekolamin düzeylerinde düşüşe yol açtığı fakat hipoksi maruziyetinden 24 saat sonra düşen seviyelerin başlangıç seviyelerine döndüğü gösterilmiştir (Ohkuwa vd 2003)

### **2.1.3.3. Hipoksi ve EEG**

Serebral hipoksinin EEG'ye etkisi uzun zaman önce araştırılmıştır (Gastaut vd 1961). Hipoksi ATP miktarında azalmaya neden olduğu için, hücre zarının iki tarafı arasında elektrokimyasal bir dizi değişikliğe neden olmaktadır. Bu nedenle EEG aktivitesinin enerji substrat yoksunluğunun şiddeti ve süresi ile ilişkili olarak değiştiği gösterilmiştir (Martin vd 1994). Benzer bir çalışmada, Schellart ve Reits'in uyguladığı deneysel hipoksi protokolünde insanlar hipoksik gaz karışımını solurken EEG ve oksijen doyumluğu eşzamanlı kaydedilmiş, bu iki ölçüm arasında zamansal olarak benzer özellikler bulunmuştur (Schellart ve Reits 2001). Nöral elektriksel aktivitenin beyin oksijen desteğine duyarlı olmasından dolayı, beyin fonksiyonlarında akut hipoksinin etkilerini göstermek için EEG önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (Ozaki vd 1995, Geocadin vd 2000). Hatta bir çalışmada EEG, serebral metabolizma indikatörü olarak kullanılmıştır (Jordan 1993).

Yüksekliği taklit eden çadırda (Thiebault vd 1983, Kraaier vd 1988, Ozaki vd 1995) düşük oksijenli gaz karışımı ile oluşturulan hipoksik hipokside (Schellart ve Reits 2001, Burykh 2005) ve yüksek dağa tırmanma esnasında (Shi vd 1987) EEG'nin yavaş bir aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Genellikle akut hipoksinin EEG aktivitesinde bir yavaşlamaya (delta ve teta aktivitesinde artış) neden olduğu kabul edilirken, sonradan alfa aktivitesinde bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Schellart ve Reits 2001,

Papadelis vd 2007). Aksine, bazı çalışmalar hipoksik koşullarda alfa aktivitesinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir (Kraaier vd 1988, Saletu vd 1990).

#### **2.1.3.4. Hipoksi ve Sinir İleti Hızı**

Hipoksiye maruz kalan periferel sinirlerde ATP düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (Brismar 1981). Dolayısıyla hipoksi, membran potansiyelleri ve iyonik homeostazisin sürdürülmesi için gerekli olan metabolik enerjiyi tüketmektedir (Ritchie 1985). Yapılan bir çalışmada, hipoksi (%8 O<sub>2</sub>) esnasında aksiyon potansiyeli amplitüdünde belirgin bir düşüş gözlenmiştir (Englund vd 2004). Benzer şekilde başka bir çalışmada hipoksinin bileşik aksiyon potansiyeli amplitüdünü anlamlı şekilde düşürdüğü ve reoksijenizasyonla bu etkinin kısmen ortadan kalktığı gösterilmiş (Lee vd 1993). Ayrıca, yapılan çalışmalarda hipoksinin sinir ileti hızını olumsuz etkilediği de bildirilmiştir (Carrington vd 1994). Başka bir çalışmada hipoksinin 25 °C' deki preparatlarda sinir ileti hızını değiştirmedeği gösterilmiştir. Aynı çalışmada normotermik preparatlarda ise hipoksinin ilk saatinde sinir ileti hızında yavaşlama olduğu, hipoksinin ikinci saati boyunca amplitüd cevabı azalırken ileti hızının arttığı bildirilmiştir (Lee vd 1993).

## **2.2. Egzersiz**

### **2.2.1. Egzersizin Sistemik Etkileri**

Hareketsiz bir yaşam tarzı; kardiyovasküler sistem hastalıkları, stres, eklemlerde deformasyon, hazımsızlık, yüksek tansiyon, obezite, omurga hastalıkları, psikolojik depresyonlar ve daha birçok hastalığın doğrudan ya da dolaylı sebebi olarak görülmektedir (Zorba vd 2000). Egzersizin neredeyse vücuttaki bütün sistemleri etkilediği bilinmektedir. Düzenli egzersiz kemik mineral yoğunluğunu artırır, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalık riskini azaltır, duygu durumunda iyilik hali oluşturur (Cotman ve Berchtold 2002). Egzersizin, zihin, uyku, otonomik regülasyon ve kas fonksiyonunu içeren farklı işlevleri etkilediği bilinmektedir (Ide ve Secher 2000, Cotman ve Engesser-Cesar 2002, Kramer vd 2005). Aerobik egzersizler ve direnç egzersizleri, kas kuvvetini, esnekliği ve aerobik kapasiteyi artırır, fiziksel fonksiyonları düzelterek sakatlığı azaltır (Eskiyurt ve Karan 2004).

Akut egzersizin egzersiz sonrası hematokrit, kan akım hızı, plazma viskozitesi, eritrosit rijiditesindeki artış ve sedimantasyondaki düşme ile gösterilen kan dolaşımı üzerindeki olumsuz etkileri bulunmuştur (Ajmani vd 2003). Oysa düzenli, uzun süreli ve orta şiddette yapılan aerobik egzersizlerin, koroner arter risk faktörlerinden olan total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, trigliserit gibi lipitleri azalttığı, yüksek dansiteli lipoprotein seviyesini ise arttırdığı belirtilmektedir. Aynı zamanda yüksek tansiyon ve obezite gibi hastalıkların egzersizle birlikte azaldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Akgün 1995, Fox vd 1999, Lemura ve Amdreacci 2000). Düzenli olarak yapılan egzersizin özellikle esansiyel hipertansiyonlu kişilerde kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (Dunbar 1992). Egzersizin kan basıncını düşürücü etkisinde, egzersiz türü ve şiddeti önemlidir. Genellikle geniş kas gruplarıyla yapılan, aerobik, düşük ve orta şiddetteki egzersizler istenen etkiyi göstermektedir. Bu egzersizlerin uygulama süresi ve sıklığı, haftada en az 3 kez ve 30-60 dakika süre ile olmalıdır (Arakawa 1993).

Egzersiz ile immün sistem arasında da sıkı bir etkileşim mevcuttur. Ağır egzersiz immün sistem üzerinde baskılayıcı etkiye sahip iken düzenli orta şiddette egzersizin immuniteye olumlu etkileri vardır. Düzenli egzersiz yapmak T hücre düzeylerini olumlu yönde etkilemektedir (Atlı vd 2006).

İzotonik egzersizlerin, plazma renin, anjiotesin II ve aldosteron konsantrasyonlarını artırdığı bilinmektedir (Convertino vd 1980). Egzersizin eser element düzeylerine etkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada, sıçanlarda 30 dakikalık akut yüzme egzersizinin  $Fe^{2+}$  düzeylerini karaciğerde arttırıp, dalakta azalttığı gösterilmiştir (Kaptanoğlu vd 2003). Bir başka çalışmada genç futbolcularda 6 aylık antreman periyodu sonrası 4. günde yapılan ölçümlerde, serum  $Cu^{2+}$  değerlerinin kontrole göre anlamlı biçimde düştüğü gösterilmiştir (Metin vd 2003).

### **2.2.2. Egzersiz ve Santral Sinir Sistemi**

Fiziksel egzersizin beyin fonksiyonları üzerine olumlu etkileri pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar egzersizin beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve diğer büyüme faktörlerini artırarak beyin hasarına direnci arttırdığı, nöron yaşamını uzattığı, beynin damarlanmasını kolaylaştırdığı, nörogenезisi uyardığı, öğrenmeyi

güçlendirdiği ve yaşlanma sırasında bilişsel fonksiyonları koruduğunu ortaya koymaktadır (Cotman ve Engesser-Cesar 2002). İnsanlarda bilinçle ilgili bozukluklarla kendini gösteren Alzheimer hastalığında; egzersiz yapan ve fiziksel aktif hayat süren bireylerin ileriki yaşlarında hastalığa yakalanma riskinin sedanterlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Friedland vd 2001, Laurin vd 2001). Ayrıca fiziksel aktivitenin inme riskine ve mortaliteye karşı koruyucu etkisini gösteren epidemiyolojik çalışmalar da literatürde mevcuttur (Sacco vd 1998). Yapılan başka bir çalışmada, fiziksel olarak aktif yetişkinlerin sedanterlere göre daha kısa reaksiyon zamanına sahip oldukları gösterilmiştir (Spirduso vd 1988).

Beyinde, egzersizle ortaya çıkan yapısal ve biyolojik değişiklikler; striatumda D2 dopamin reseptör seviyelerindeki artışı, yaşa bağlı dopamin metabolizmasında oluşan değişiklikleri önleme yeteneğindeki artışı, hipokampustaki nöropeptitlerin immunoreaktivitesindeki ve muskarinik reseptör dansitesindeki artışı içermektedir (Tong vd 2001). Bunlara ek olarak, egzersizin beyinde dopamin düzeylerini artırdığı (Sutoo ve Akiyama 2003) ve striatumda dopamin yıkımını artırdığı da (Hattori vd 1994) bilinmektedir. Egzersiz, farelerde dentat girusta nörogenezise sebep olmuştur. Hipokampal spasyal öğrenmenin, egzersiz yapan farelerde yapmayanlara göre daha iyi olmasına yol açmıştır (van Praag vd 1999). Fiziksel aktivite santral sinir sisteminde nörotrofinleri de içeren pek çok genin ekspresyonunu tetiklemektedir (Molteni vd 2002).

Egzersizin oluşturduğu nöronal fonksiyonlardaki değişiklikler,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz aktivitesindeki değişimlere de bağlanmıştır. Sıçan kas hücrelerinde antrenman ile  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz yoğunluğunda bir artış olduğu rapor edilmiştir (Kjeldsen vd 1986).

### **2.2.3. Egzersiz ve Hipoksi**

Aralıklı hipoksi antrenmanı; egzersiz zamanını, total eritrosit sayısını, hemoglobin miktarını ve hipoksik ventilatuvar yanıtı artırmakta, egzersize kalp yanıtını azaltmaktadır (Katayama vd 1998, Serebrovskaya vd 1999).

Yükseklerde egzersiz, akut dönemde ventilasyonu ve dolayısıyla kanın alkali özelliğini arttırmak yoluyla egzersiz performansını (Favier vd 1995), kas kitlesini ve

plazma hacmini azaltır (Jackson ve Sharkey 1988). Yüksek irtifada egzersizin bu türlü yan etkilerinden kaçınmak için sporcular arasında, yüksekte yaşayıp deniz seviyesinde egzersiz yapma protokolü hayli yaygındır (Levine ve Stray-Gundersen 1992). Bu protokolle dayanıklılık egzersizleri yaklaşık % 1-2'lik artış oluşturabilirken, eritrosit kitlesini % 5, hemoglobini % 9 ve maksimal oksijen kullanımını % 2-4 arttırır (Levine ve Stray-Gundersen 1997, Stray-Gundersen ve Levine 2008). Buna karşılık bu tür egzersizlerin yararlı bir etkisi olmadığını ya da yararlı etkisinin çok az olduğunu ileri süren yayınlar da mevcuttur (Bailey vd 1998a).

#### **2.2.4. Egzersiz ve EEG**

İnsanlarda yapılan bir çalışmada, egzersizden sonra, oksipital alanda alfa ve beta aktivitelerinde bir artış bildirilmiştir (Youngstedt vd 1993). İnsanlarda yapılan bir başka çalışmada egzersizle ilişkili olarak alınan EEG kaydında, alfa aktivitesinin en güçlü olduğu periyodun, egzersizden sonraki ilk 5-10 dakika olduğu ve bu değişikliğin egzersizden yaklaşık 30 dakika sonra bazal düzeye döndüğü gösterilmiştir (Weise vd 1983). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada egzersiz sırasında kaydedilen EEG' de, ortalama güç frekansı ve teta aktivitesinde artış saptanmıştır (Fell vd 2003). Yine sıçanlarda yapılan bir çalışmada, koşu bandı egzersizi sırasında delta aktivitesinde anlamlı düzeyde azalma gösterilmiştir (Li vd 2008).

#### **2.2.5. Egzersiz ve Sinir İleti Hızı**

Yapılan bir çalışmada egzersizin motor sinir ileti hızını anlamlı derecede arttırdığı fakat duysal sinir ileti hızındaki artışın anlamlı düzeyde olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde ılımlı egzersizin, diyabetik hastalarda duysal ve motor sinir ileti hızını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Balducci vd 2006). Sıçan kas hücrelerinde egzersiz ile  $Na^+/K^+$ -ATPaz konsantrasyonunda bir artış olduğu bildirilmiş ve egzersizin tetiklediği sinir fonksiyon değişikliklerinin de  $Na^+/K^+$ -ATPaz aktivitesinde bir artışla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Kjeldsen vd 1986).

### 2.3. Dokosaheksaenoik asit (DHA)

#### 2.3.1. Yağlar ve DHA

##### 2.3.1.1. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Vücut fonksiyonlarının sürdürülmesi için pek çok önemli fonksiyonu olan yağlar, oral yolla organizmaya alındıklarında gastrointestinal sistemde sindirim ve emilim süreçlerinden geçtikten sonra esas olarak mitokondride beta oksidasyon ile metabolize edilirler. Vücut için enerji kaynağı olarak kullanıldıklarında gramı başına 9 kalori elde edilen yağlar, hücre membranlarının yapısında yer alarak ekstrasellüler ortama karşı bir bariyer fonksiyonu görürler. Yağda çözünen vitaminlerin emiliminde de rol alan yağlar aynı zamanda steroid hormonların ve kolesterolün yapısında yer alır ve homeostazisin devamına katkı sağlar (Ganong 1999). Yağ asitleri katı ve sıvı yağlarda başlıca esterler halinde, plazmada ise bir transport şekli olan serbest yağ asidi olarak esterleşmemiş halde bulunurlar. Doğal yağlarda bulunan yağ asitleri 2 karbonlu birimlerden sentezlendikleri için genelde çift sayıda karbon atomu içerirler. Bu zincirler çift bağ içerip içermemelerine göre sırasıyla doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak adlandırılırlar. Doymamış yağ asitleri; çoklu doymamış yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri ve eikozanoidler olarak gruplara ayrılmıştır (Murray vd 1993). Yağ asitleri karbon atomlarının sayısı, çift bağların sayısı ve molekülün metil ucundan hesaplanan ilk çift bağın pozisyonu ile tanımlanmaktadır. Dolayısıyla, C18:2 omega-6 tanımı, 18C atomu ve 2 çift bağ içeren zincir uzunluğunu gösteren, ilk çift bağın, metil ucundan itibaren altıncı C atomunda olduğu linoleik aside karşılık gelmektedir. Linoleik asitten türeyen omega-6 yağ asitlerinin en önemlileri  $\gamma$ -linolenik asit ve araşidonik asittir (AA).  $\alpha$ -linolenik asit (LA) omega-3 yağ asitleri olan eikosapentaenoik asidin (EPA) ve dokosaheksaenoik asidin (DHA) ana maddesidir. Bu çoklu doymamış yağ asitleri membranı oluşturan yapılar ve biyokimyasal süreçlerin modülatörü olarak önemli fonksiyonları yerine getirmektedirler (Burr vd 1989, Burton 1989, Knapp ve Fitzgerald 1989, Yen vd 1994, Endres vd 1995, Jensi vd 1995).

22 karbonlu 6 çift bağ içeren Dokosaheksaenoik asit, biyolojik sistemlerdeki en uzun zincirli çoklu doymamış omega-3 yağ asididir. Memeli türlerinde DHA yalnızca sinaptozomlar, sperm ve retinal fotoreseptörlerin dış segmenti gibi bazı özel dokularda bulunur (Stillwell ve Vassall 2003).

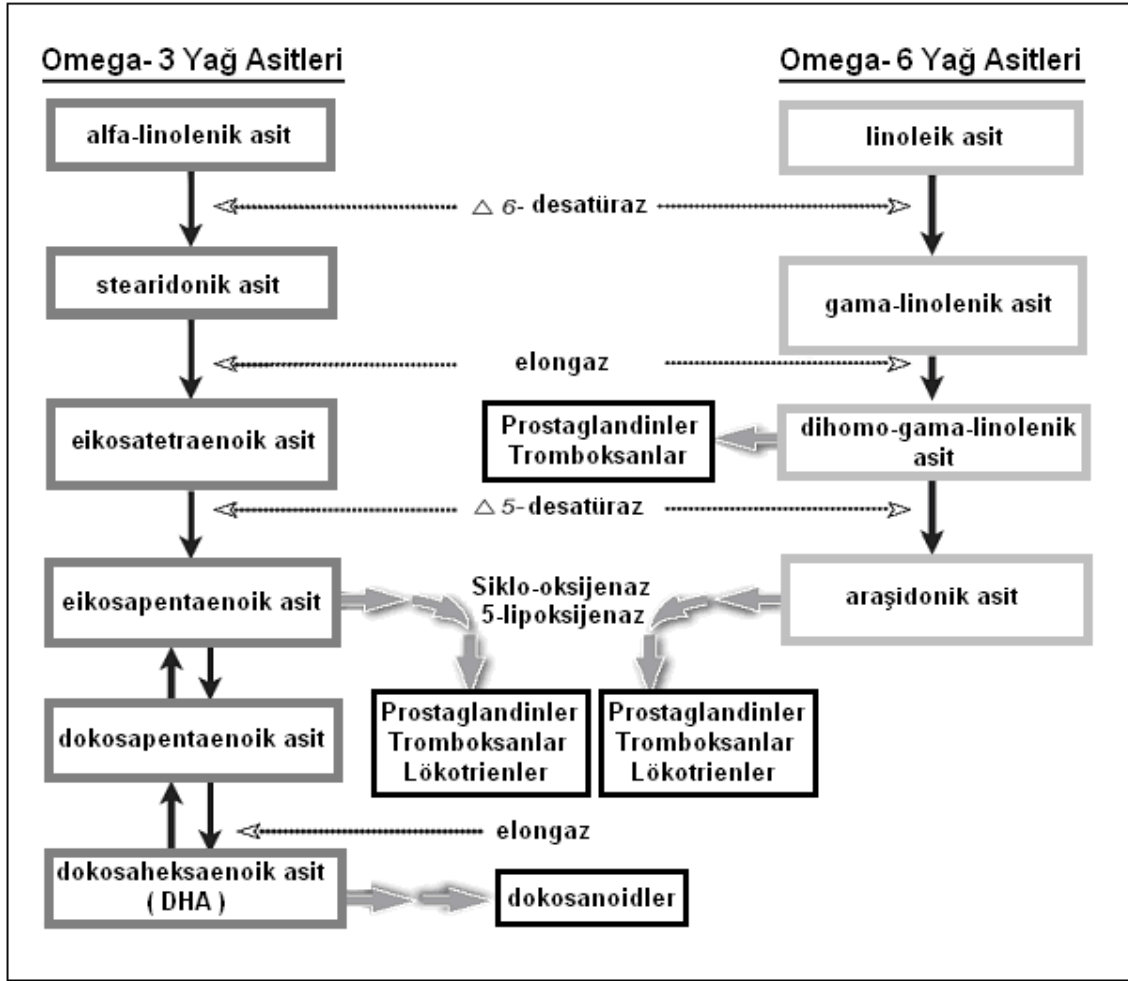


DHA diyetle alınması zorunlu (esansiyel) bir omega-3 yağ asidi olan linolenik asitten üretilebileceği gibi diyetle de alınabilir. Linolenik asit özellikle keten tohumunda bolca bulunan bir yağ asididir (Horrocks ve Yeo 1999). Fakat insanlar için başlıca omega-3 yağ asidi kaynağı, derin deniz balıkları (ringa, somon gibi) ve bunlardan üretilen balık yağlarıdır. Çünkü insan organizması  $\alpha$ -linolenik asitten desatürasyon ve zincir elongasyonu yoluyla ancak az miktarda EPA sentez edebilecek yetenektedir (Diboune vd 1993). Oral yolla alınan omega-3 yağ asitleri ancak birkaç hafta süreli bir diyetten sonra, parenteral uygulanan omega-3 yağ asitleri ise birkaç gün içinde hücre membranlarına dahil olup metabolize olduğu gösterilmiştir (Grimminger vd 1993) DHA'dan zengin diyetle beslenmenin biyolojik membranların akışkanlığını arttırdığı gösterilmiştir (Kamada vd 1986, Stillwell ve Vassall 2003). Ayrıca DHA membran içeriğindeki artışla birlikte bazı iyon (Stillwell vd 1993, Brand vd 1994) ve ilaçların (Burns ve Spector 1990) geçirgenliğini arttırdığı gösterilmiştir.

EPA ve DHA'nın faydaları üzerine yapılan çalışmalar, bu yağ asitlerinin kalp krizi, kalp damar hastalıkları, depresyon, migren türü baş ağrıları, eklem romatizmaları, şeker hastalığı, yüksek kolesterol ve tansiyon, bazı alerji türleri ile kanser gibi bir çok hastalıktan korunmada önemli etkisi olduğu tespit edilmiştir (Gorga 1998). İçerisinde yağ ve EPA, DHA ve LA gibi yağ asitleri içeren balığın, malign tümörlerin gelişimini engelleyen etkileri ve kanserli hastaların ağrıların azaltılmasında önemli yerinin olduğu yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur (Norrish vd 2000).

### **2.3.2. Dokosaheksaenoik Asit ve Santral Sinir Sistemi**

Sinir sistemi, adipoz dokudan sonra lipidlerin en büyük konsantrasyonda oldukları ikinci yapıdır (Holguin vd 2008). Nöronlarda de novo DHA sentezi için gerekli olan enzimler olmadığından bu yağ asitleri ya direkt olarak diyetten alınır ya da karaciğerde diyetel omega-3'den sentezlenir ve beyine taşınır (Horrocks ve Farooqui 2004). Gerçekte bu lipidlerin tümü yapısaldır ve enerji metabolizması ile ilişkili değildir; onlar doğrudan serebral membranların yapısına katılırlar (Holguin vd 2008). DHA nöronal membranlarda başlıca fosfolipitlerin yapısında bulunur (Salem ve Niebylski 1995).



**Şekil 2.1** Çoklu doymamış yağ asitlerinin biyosentezi ve metabolitleri (Kidd 2007).

Diyetteki çoklu doymamış yağ asitlerinin sinir membranının yağ asit kompozisyonunu etkilediği bilinmektedir (Holman 1986). Fetal yaşamda sinir dokusu da dahil yeni doku oluşumu ve yenidoğan beynin normal gelişmesi için gereklidir (Menon ve Dhopeswarkar 1982, Jones 2002). DHA uygulanması Sinir Büyüme Faktörü (NGF) ekspresyonunu artırır (Pham vd 1999). SSS de DHA' nın olasılıkla sifingozinle uyarılan apoptozisin inhibisyonu yoluyla, nöronları koruma fonksiyonunun olabileceği gösterilmiştir. Araşidonik asit içeren gliserofosfolipitlere spesifik sitoplazmik fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin DHA ile inhibe edilebildiği gösterilmiştir (Su vd 2010). Araşidonik asit metabolitlerinin Tümör Nekroz Faktör'e (TNF) yanıt olarak oluşan apoptoz sürecine katkıda bulunabildikleri de bilinmektedir (Palacios-Pelaez vd 2010).

DHA yoksunluğu kolinerjik disfonksiyon oluşturarak, öğrenme performansında azalmaya neden olur. Diyete DHA eklenmesi ile bu azalma belirgin bir şekilde

düzelmektedir (Hiratsuka vd 2009). Depresyonun, diyetteki omega-3 yağ asitlerinin eksikliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nakashima vd 1993, Belzung vd 1998). Düşük DHA seviyesinin şizofreni ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Przedborski vd 2000).

### **2.3.3. Dokosaheksaenoik Asit ve EEG**

DHA alımının, EEG'nin alfa ve beta aktivitesi ile pozitif ilişkisi gösterilmiştir (Crawford 2006). Benzer şekilde bir başka çalışmada, DHA yoksunluğunu takiben, alfa ve beta aktivitesinde azalma ve eşzamanlı olarak delta ve teta aktivitesinde artış bildirilmiştir (Takeuchi vd 2002). Ayrıca, DHA'nın bu etkilerinin katekolamin ve/veya kolinerjik sistemlerle ilişkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Takeuchi vd 2002).

### **2.3.4. Dokosaheksaenoik Asit ve Sinir İleti Hızı**

Membran yağ asit kompozisyonundaki modifikasyonlar sinir impulslarının yayılmasında gerekli olan  $Na^+/K^+$ -ATPaz gibi transmembran proteinlerinin aktivitesini değiştirerek membran özelliklerinde değişikliklere neden olmaktadır. Çünkü sıçanlarda sinir ileti hızı ve siyatik sinir membranlarındaki DHA düzeyi arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir (Coste vd 2003). Benzer şekilde, hayvan modellerinde omega-3 yağ asitlerinin, sinir ileti hızının iyileştirilmesinde etkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (Gerbi vd 1998, Jarrahi vd 1999). Bu bulguların ışığında DHA ile tedavinin klinik deneyler için uygun olduğu ileri sürülmüştür (Coste vd 2003).

### **2.3.5. Egzersizin Kolesterol ve Yağ Metabolizmasına Etkisi**

Düzenli egzersiz insanlarda kardiyovasküler hastalık riskini kolesterol seviyesini azaltarak düşürür (Bailey vd 1998b). Bunun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte fekal safra asidi atılımını arttırmak ve intestinal kolesterol emilimini azaltmak yoluyla olduğu gösterilmiştir (Meissner vd 2010). Wu ve arkadaşları DHA'nın öğrenme ve bellek fonksiyonlarında iyileşmeye neden olduğunu ve egzersizin bu etkiyi artırdığı göstermişlerdir. Bu etki aynı çalışmada gösterilen BDNF artışına bağlanmıştır (Wu vd 2008).

## 2.4. Elektroensefalografi (EEG)

EEG serebral elektriksel potansiyellerin kafatasından veya kafa derisinden yüzeyel elektrotlar ve amplifikatör sistemle kaydedilmesi işlemidir. İlk EEG kaydı 1912 yılında hayvanlardan kaydedilmiş, daha sonra 1920 yılında Psikiyatrist Dr. Hans Berger tarafından, ilk insan EEG kaydı alınmıştır. EEG sinyallerinin kaynaklarından biri serebral kortikal nöronların inhibitör ve eksitator postsinaptik potansiyellerinin sumasyonu iken bir diğeri beyin derin bölgelerindeki ritmik aktiviteye sahip pacemaker merkezlerin oluşturduğu ritmlerdir. Horizontal tabakalar halinde yerleşik olan nöronların eş zamanlı aktiviteleri sumasyona uğrayarak yüzeyel elektrotlarla kayıt edilebilecek bir elektriksel aktivite oluşur ve bu elektriksel aktivite, kafatası kemiklerine ve saçlı deriye yansır. EEG ile kaydedilebilen bu potansiyellerin nöral aksiyon potansiyellerinden farkı, uzun süreli (15-200 ms) olması ve geniş alanlardan kaydedilebilmeleridir. Ritmik bir aktivite gösteren EEG kaydının bu özelliğinin, başlıca kortikal nöronlar ile subkortikal ritm merkezlerinin (büyük oranda talamik ritm oluşturan hücrelerin) düzenleyici sinyalleri arasındaki etkileşimden kaynaklandığı kabul edilmektedir (Kenneth vd 1998). İyi tanımlanmış ve klinik değerlendirmelerde kullanılan 4 çeşit EEG dalgası vardır. Bunlar, delta, teta, alfa ve beta dalgalarıdır. Ayrıca Gama, Kappa, Mu ve V dalgaları tanımlanmış olmasına rağmen bu dalgalar halen araştırma konusudur.

*Delta Dalgaları:* Uyanık sağlıklı bebeklerde; yetişkinlerde ise derin uyku (yavaş dalga uykusunun 4. evresi), derin anestezi ve beyin hasarı gibi patolojilerde görülebilen, 0.5 – 4 Hz frekanslı, 20-200  $\mu$ V amplitüdümlü dalgalarıdır.

*Teta Dalgaları:* Çocuklarda ve yavaş dalga uykusu (1, 2 ve 3. evre) esnasında yetişkinlerde gözlenebilen, 4-7 Hz frekanslı, 20-100  $\mu$ V amplitüdümlü dalgalarıdır.

*Alfa Dalgaları:* Dinlenme halinde ve gözleri kapalı yetişkinde gözlenen, 8-13 Hz frekanslı, 10-60  $\mu$ V amplitüdümlü, ritmik, düzenli dalgalarıdır.

*Beta Dalgaları:* Gözler açık, mental veya fiziksel aktivite halindeki yetişkinde ve REM uykusunda gözlenen, 14-30 Hz frekanslı, 2-20  $\mu$ V amplitüdümlü dalgalarıdır.

Sıçanlarda EEG dalgalarının frekans aralıkları ve özellikleri ise aşağıda belirtilmiştir.

*Delta Dalgaları:* 1 – 4 Hz frekanslı dalgalardır. Sıçanlarda delta aktivitesi, insanlardaki gibi derin uykuda görülür ve uykunun derinliği hakkında bilgi verir (Yang vd 2003).

*Teta Dalgaları:* 4 – 8 Hz frekanslı dalgalardır. Sıçanlarda teta aktivitesi ise insanlardan farklı olarak uyanıklıkta görülür. Uyanık sıçanlarda EEG’de teta, alfa ve beta aktiviteleri görülmesine rağmen, teta aktivitesinin baskın olduğu bildirilmiştir (Blanco-Centurion ve Shiromani 2006, Nerad ve Bilkey 2005). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, teta aktivitesinin dikkat, tetikte olma hali (Kuo vd 2010), bellek (Orr vd 2001, Olvera-Cortes vd 2004), öğrenme ve yüksek kognitif işlevler ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Olvera-Cortes vd 2004).

*Alfa Dalgaları:* 8 – 13 Hz frekanslı dalgalardır. Uyanık, sıçanda gözlenir, dikkat ve kognitif işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nerad ve Bilkey 2005).

*Beta Dalgaları:* 13 – 30 Hz frekanslı dalgalardır. Uyanık, sıçanda gözlenir, kognitif işlevler ve emosyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nerad ve Bilkey 2005, van Rijn ve Jongsma 1995).

EEG aktivitelerinde, insan ve sıçan arasındaki farklılıklar, verilerin toplanmasında, analizinde ve değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmuştur.

EEG kaydına bazen “artefakt” denilen başka potansiyel kaynakları da yansıyabilir. Bu kaynaklar kas aktivitesi, kayıt cihazındaki gürültü gibi serebral aktivite dışındaki potansiyel değişiklikler olabilir (Kenneth vd 1998).

EEG dalgalarının senkronizasyonu kognitif aktivitenin veya dikkatin arttığı durumlarda azalırken, normal uyku veya patolojik süreçlerle birlikte görülen uyanıklığın azaldığı durumlarda artmaktadır. Senkronizasyondaki artış EEG’ye amplitüd ve yavaş dalgalarda artış, total aktivitede azalma olarak yansır. Desenkronizasyonda ise durum tam tersidir. Total aktivite artarken, amplitüd ve yavaş dalgalar azalır hızlı dalgalar artar (Binnie ve Prior 1994).

Yaş, uyku ve uyanıklık gibi faktörler normal EEG aktivitelerini değiştirmektedir. EEG trasesi, normal aktivitelerin varlığından çok anormal aktivitelerin yokluğu ile tanımlanır. EEG kaydında değerlendirilen parametreler ise; dalga formu, dalgaların yinelenmesi, frekansı, amplitüdü, dağılımı, faz ilişkisi, dalganın zamanlaması ve ısrarlılığıdır (Kenneth vd 1998).

EEG'deki anormallikler genellikle patolojik süreçlerin yansıması olarak kabul edilir. Fakat bu anormallikler, nadiren spesifik bir patoloji için bir tanı aracı olarak kullanılırlar. Örneğin artmış yavaş dalga aktivitesine serebral ödem veya hipoksi neden olabileceği gibi, sistemik bir patolojiye yol açan hepatik yetmezlik de sebep olmuş olabilir (Binnie ve Prior 1994).

Tıp alanında EEG ve uyarılmış potansiyellerin analizi gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Bugün çok gelişmiş dijital EEG kayıt cihazları bulunmaktadır. Bir paket bilgisayar programı ile çalışan bu cihazlar sayesinde EEG'nin kaydedilmesi, kayıtların saklanması ve değerlendirilmesi oldukça kolaylaşmıştır (Kenneth vd 1998). Spektral analiz (Fourier dönüşümü, Fast Fourier Transform), bu programlar kullanılarak EEG'nin değerlendirildiği sinyal analiz yöntemlerinden biridir.

#### **2.4.1. Spektral Analiz**

Sinyal çözümlenme yaklaşımlarının temel amacı uygun bir dönüşüm uygulanan sinyalden istenilen bilginin elde edilebilmesidir. Uygulanan dönüşümün tersinebilir olması koşulu ile dönüştürülmüş biçimin, orijinal sinyali birebir temsil etmesi gerekmekte ve parametre öngörüsü, kodlama, veri sıkıştırma, örüntü tanıma gibi karmaşık sinyal çözümlenme işlemleri de bu dönüştürülmüş ve özellikleri belirginleştirilmiş sinyal üzerinden yapılabilmelidir.

Spektral analiz, EEG'deki belirli dalga boylarındaki frekans komponentlerinin güç olarak (voltajın karesi) nicelleştirilmesi ve kıyaslanabilir şekilde gözle değerlendirilmesine izin verir ve bugün beyin haritalamasını da içeren pek çok alanda kullanılmaktadır. Frekansın amplitüdünün değil de gücünün çizilmesindeki amaç, spektral analiz ile elde edilen sinyalin hem gerçek hem de sanal bileşeninin frekans analizine olan katkısını sağlamaktır. Frekansın birimi Hertz'dir ve Hz olarak gösterilir.

Güç ise genliğin karesi ile doğru orantılıdır ve mikrovoltkare ( $\mu V^2$ ) olarak gösterilir. Çeşitli frekans bandlarında zemin aktivitesinin uzamsal dağılımı spektral band haritalarında gösterilebilir. Spektral analiz sonucu elde edilen güç spektrumu mutlak değerleri verir. Mutlak band değeri, band genişliği olarak tanımlanan iki frekans arasındaki spektrum eğrisinin altında kalan alana karşılık gelir. Relatif band değeri bir mutlak band değerinin bir diğerine (genellikle 0-20 Hz bandına) bölünmesi ile elde edilir. Relatif band değerleri kanallar arasındaki amplifikasyon farklarından doğan hatalar ve beyin dışından kaynaklanabilen amplitüd farklarının etkilerini en aza indirdikleri için sıkça kullanılırlar. Relatif EEG değerleri daha standart değerlerdir. Pek çok dijital sistemde her ikisi birden vardır (Kenneth vd 1998).

## 2.5. Sinir İleti Hızı

Sinir hücreleri, elektrik üretebilen, dışarıdan elektrik ile uyarılabilen ve elektriği iletebilen dokulardır. Sinir membranı, istirahatte hücre içerisine bakan tarafı elektronegatif olacak şekilde bir transmembran potansiyel farkına sahiptir. Bu potansiyel farkı, yüklü iyonların hücre içi ve hücre dışı kısımlarda, aralarında bir yalıtkan olacak şekilde (hücre membranı) farklı konsantrasyonlarda olmasından kaynaklanır. Bu fark, istirahat membran potansiyelini oluşturur. Membrandaki voltaja duyarlı sodyum kanallarının açılıp hücre içerisine sodyum ile pozitif yük girişi ise membranı depolarize eder; artık hücre içi, hücre dışına göre daha pozitifdir ve bu durum aksiyon potansiyelini tetikler. Aksiyon potansiyeli oluşuktan sonra sinir membranı üzerinde iletilir. Sinir lifleri üzerinde oluşmuş aksiyon potansiyeli kaydedilebilir. Sinir ileti hızı kayıtları klinik elektrofizyoloji alanında ve deneysel araştırmalarda kullanılmaktadır. Klinikte duysal ve motor sinir ileti hızı ölçümü yapılmaktadır. Deneysel araştırmalarda in vivo veya in vitro olmak üzere farklı yöntemler kullanılarak sinir ileti hızı ölçülür (Nodera ve Kaji 2006, Misra ve Kalita 2006a, Misra ve Kalita 2006b)

### 2.5.1. Duysal Sinir İleti Hızı Ölçümü

Duysal ileti incelemelerinde ölçümü yapılacak sinir doğru akım ile uyarılır ve oluşturulan aksiyon potansiyelleri yine sinir üzerinden kaydedilir. Uyarı ve kayıt için yüzeyel elektrodlar kullanılır. Uyarının şiddeti “supramaksimal” olmalıdır. Yani, ölçümü yapılacak sinirin bütün aksonlarını uyaracak şiddetin de biraz üzerinde olacak şekilde (supramaksimal) ayarlanmalıdır. Duysal sinirler bilgiyi çevreden merkeze taşımaktadırlar, bu nedenle; periferden uyarı verilerek proksimalden kayıt alınmaktadır. Siniri uyarmakla tetiklenen aksiyon potansiyellerinden kayıt elektroduna ulaşanların toplamı “duysal sinir aksiyon potansiyeli” olarak bilinir ve ölçülebilir bir takım parametreleri şunlardır: Başlangıç latensi (distal latens), tepe latensi (pik latensi) ve potansiyelin amplitüdü (Bertorini 2006, Misra ve Kalita 2006a, Misra ve Kalita 2006b)

### 2.5.2. Motor Sinir İleti Hızı Ölçümü

İletisi ölçülecek sinir yüzeyel elektrodlar ile supramaksimal şiddette uyarılır ve cevap kas üzerinden kaydedilir. Bu özelliği ile motor ileti incelemeleri duysallardan farklıdır. Motor sinir aksonları üzerinde oluşturulan aksiyon potansiyelleri değil, sinir-kas kavşağını aşır, kas lifleri üzerinde tetiklenen aksiyon potansiyellerinin toplamı kaydedilmektedir. Bu şekilde kaydedilen cevap, “bileşik kas aksiyon potansiyeli” olarak bilinir (motor cevap, kas yanıtı, M yanıtı).

Motor ileti ölçümünde ölçülen sinir en az iki farklı noktadan uyarılır. Bu noktalardan birisi distal, diğeri daha proksimal yerleşimlidir. Başlangıç latensi (distal latens) ve amplitüd, bu şekilde kaydedilen bileşik kas aksiyon potansiyellerinin ölçülebilir bazı parametreleridir.

Ölçümü yapılan sinir aksonal dejenerasyona uğramakta ise bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü düşecek, motor ileti hızı çok yavaşlamayacaktır. Bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü, kas lifi harabiyeti ile seyreden süreçlerde ve sinir-kas kavşağında iletimin bloğa uğradığı durumlarda da (botulizm gibi) düşük bulunabilir. Ancak sürece hakim patoloji miyelin kılıf kusuru ise motor ileti hızları belirgin derecede yavaşlayacak, distal gecikmeler artacak ve bileşik kas aksiyon potansiyelinin



süresi uzayacak ve genliđi azalacaktır. (Levin 2006, Misra ve Kalita 2006a, Misra ve Kalita 2006b).

### 3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji Laboratuvarı ve Deneysel Araştırma Biriminde (PAÜDEAB) 01/08/2009-20/09/2009 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmada, PAÜDEAB' den elde edilen yaklaşık 4-6 aylık  $210 \pm 18$  gr ağırlığında Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney öncesi standart koşullarda yetiştirildi ve barındırıldı (07.00:19.00 aydınlık karanlık döngüsü,  $23 \pm 2$  °C sıcaklık, %50 nem, ad libitum yem ve su). Kontrol grubu sıçanlar deney süresince aynı koşullarda barındırıldı. Sıçanlar ( $42 \times 26 \times 15$  cm) ebatlarında plastik kafeslerde, her kafeste 5 sıçan olacak şekilde barındırıldı. Sıçanların kafesi deney süresince her gün temiz kafesler ile değiştirildi. Çalışmada kullanılan 50 adet sıçan her grupta 10 adet olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Çalışmadaki gruplar:

- 1-Kontrol Grubu (K Grubu)
- 2-Hipoksi Grubu (H Grubu)
- 3-Hipoksi + Egzersiz Grubu (HE Grubu)
- 4-Hipoksi + DHA Grubu (HD Grubu)
- 5-Hipoksi + Egzersiz + DHA Grubu (HED Grubu)

Deneysel protokole başlamadan önce, hipoksi çadırında gerekli ölçümler yapıldıktan sonra, deney grupları dışında, aynı cins ve yaşta 6 adet sıçan çadıra yerleştirildi. 2 gün sonra bu sıçanlardan hipoksi düzeyini kontrol etmek için alınan arteriyel kan örneğinde arteriyel kan gazları tespit edildi.

Deneysel gruplarına alınan sıçanlara 1 hafta boyunca handling yapıldı. Handling uygulamasının sonunda her gün bir grup olmak üzere, sıçanlardan EEG kaydı alındı. EEG kaydı alındıktan sonra sıçanların kafa derilerinin iyileşmesi için 1 hafta beklendi. Bu bir hafta içinde egzersiz grubu sıçanlara treadmill alıştırmaya egzersizi uygulandı. 1 hafta iyileşme süresini dolduran sıçanlar her gün bir grup olmak üzere sıra ile iç hava kalitesi standardize edilmiş hipoksi çadırına yerleştirildi (kontrol grubu hariç). 28 günlük deneysel periyot boyunca, HE ve HED grubu sıçanlara haftada 5 gün, 20 dk. süre, %0 eğim ve 30m/dk hızda egzersiz yaptırıldı. Egzersizler, 9.00-11.00 saatleri arasında ve her gün aynı saat ve sıra ile yaptırıldı. Ayrıca, 28 günlük deneysel periyot boyunca her gün, HD ve HED grubu sıçanlara 36 mg/kg dozda DHA gavajı yapıldı. K,

H ve HE grubu sıçanlara ise her gün çözücü (1 ml mısır yağı) gavajı yapıldı. 28 günlük deneysel periyodu tamamlanan gruplar sıra ile hipoksi çadırından çıkarıldı ve hemen EEG kayıtları ve sinir ileti hızı kayıtları alındı. Kayıtları alınan sıçanlar yüksek doz anestezi madde uygulanarak telef edildi.

### 3.1.Kullanılan Kimyasallar

*Dokosaheksaenoik asit (DHA):* DHA (*cis*-4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid) her biri 1 gr içeren flakonlar halinde alınmış (Sigma-Aldrich Co., ABD) ve mısır yağında çözülmüştür. Tekrar tekrar dondurup çözmeyi engellemek amacıyla, günlük total dozlar hesaplanarak, her günün dozu ayrı tüplere konulmuş ve -20°C de dondurulmuştur. Her gün, gavaj işleminden hemen önce o gün verilecek DHA, dondurucudan çıkarılarak çözülmüş ve her sıçanın dozu 1 ml mısır yağı içinde olacak şekilde ayarlanarak, oral gavaj ile verilmiştir.

*Mısır yağı:* Mısır yağı (Yonca A.Ş., Türkiye) normal oda ısısında saklanmış, hem DHA çözücüsü olarak kullanılmış, hem de DHA verilmeyen K, H ve HE grubu sıçanlara her gün 1 ml oral gavaj ile verilmiştir.

*Ketamin HCL:* Ketamin HCL (Alfamine %10, Ege Vet. Ltd. Şti., Türkiye) 75mg/kg dozda anestezi işleminde kullanılmıştır.

*Ksilazin HCL:* Ksilazin HCL (Basilazin %2, aniMedica GmbH, Almanya) 10mg/kg dozda anestezi işleminde kullanılmıştır.

*Batikon:* Batikon (İsosol, Merkez Lab.A.Ş., Türkiye), dezenfekte etmek amacıyla kullanıldı.

*EEG pastası:* EEG pastası (Ten20, D.O. Weaver and Co., ABD), EEG elektrotlarını kafatası yüzeyine yapıştırmak ve iletkenliği arttırmak amacıyla kullanıldı.

### 3.2. Kullanılan Cihazlar

*Hipoksi çadırı:* Hipoksi çadırı (Altitude Tech. Co., Kanada), normobarik hipoksi protokolünü oluşturmak için kullanıldı (Şekil 1).

*Oksijen jeneratörü:* Oksijen jeneratörü (8850 SUMMIT 3in 1, Altitude Tech. Co., Kanada), hipoksi çadırındaki O<sub>2</sub> düzeyini %14 seviyesinde tutmak için kullanıldı.

*O<sub>2</sub> dedektörü:* O<sub>2</sub> dedektörü (IBRID MX6, Industrial Scientific Co. ,ABD) kullanılarak çadır iç ortam havasındaki O<sub>2</sub> düzeyi sürekli izlendi. Çadırın kapakları kapalı iken iç ortam O<sub>2</sub> düzeyi sürekli %14 düzeyinde idi, çeşitli müdahaleler (egzersiz, yem-su ekleme vs.) için çadırın kapısı açıldığında O<sub>2</sub> düzeyi % 16-17 seviyesine yükseldi ve yaklaşık 30 dakika içinde normal ayarlanmış seviyesi olan %14 konsantrasyona düştüğü gözlemlendi.

*CO<sub>2</sub> dedektörü:* CO<sub>2</sub> dedektörü (Testo 435, Testo AG, Almanya) kullanılarak hipoksi çadırının iç ortam CO<sub>2</sub> düzeyi sürekli izlendi. CO<sub>2</sub> düzeyinin 300-2500 ppm arasında değiştiği gözlemlendi.

*CO<sub>2</sub> filtresi:* CO<sub>2</sub> filtresi (Altitude Tech. Co., Kanada), hipoksi çadırı iç ortam CO<sub>2</sub> konsantrasyonunu azaltmak amacıyla çadır içine yerleştirildi.

*Koşu bandı:* Koşu bandı (MAY-TME 9805, Commat Ltd. Şti., Türkiye), kullanılarak sıçanlara deney protokolünde belirlenen egzersiz yaptırıldı.

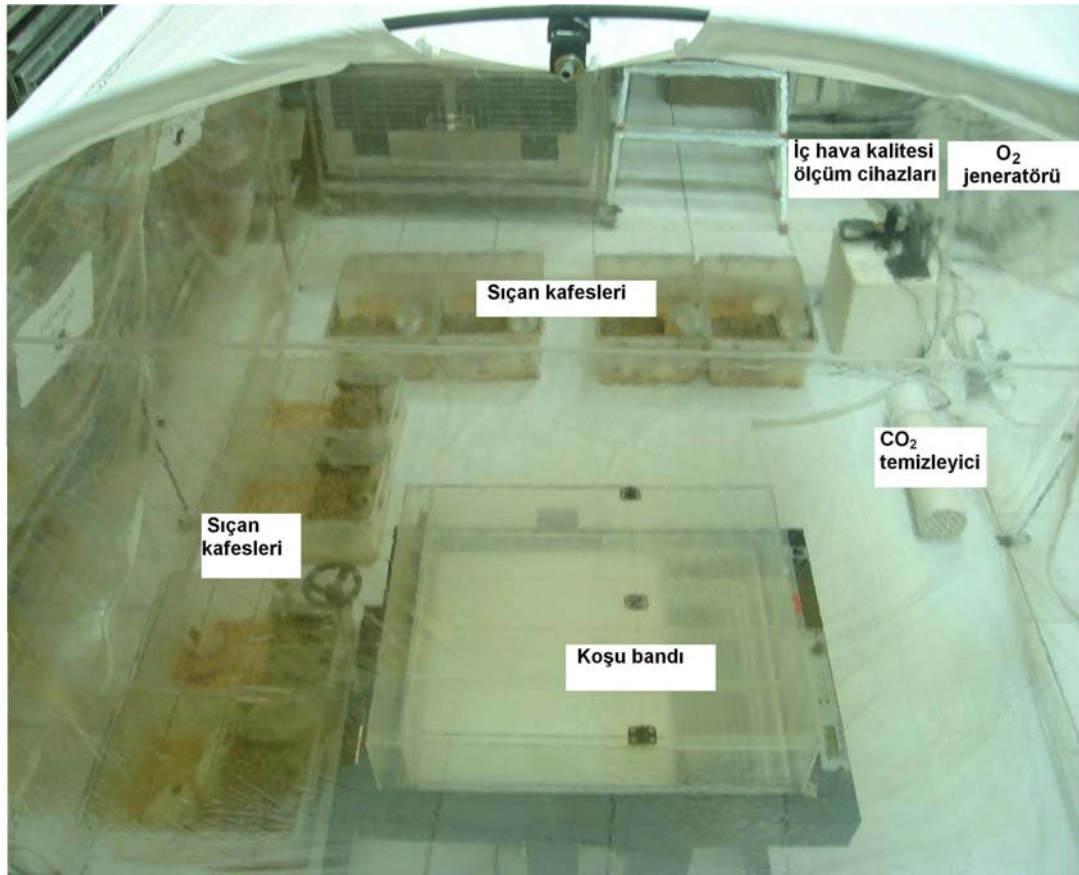


**Şekil 3.1.** Normobarik hipoksi çadırının dış görünümü.

### **3.3. Deney Protokolü**

#### **3.3.1. Hipoksi Protokolü**

Sıçanların maruz kaldığı hipoksik ortam, hipoksi çadırı (Altitude Tech. Co., Canada) ve oksijen jeneratörü (Altitude Tech. Co., Canada) kullanılarak oluşturuldu (Şekil 2). Jeneratör çadırdaki O<sub>2</sub> düzeyi % 14 olacak şekilde ayarlandı. Çadırın iç ortam havası O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> analizörü ile sürekli izlendi.



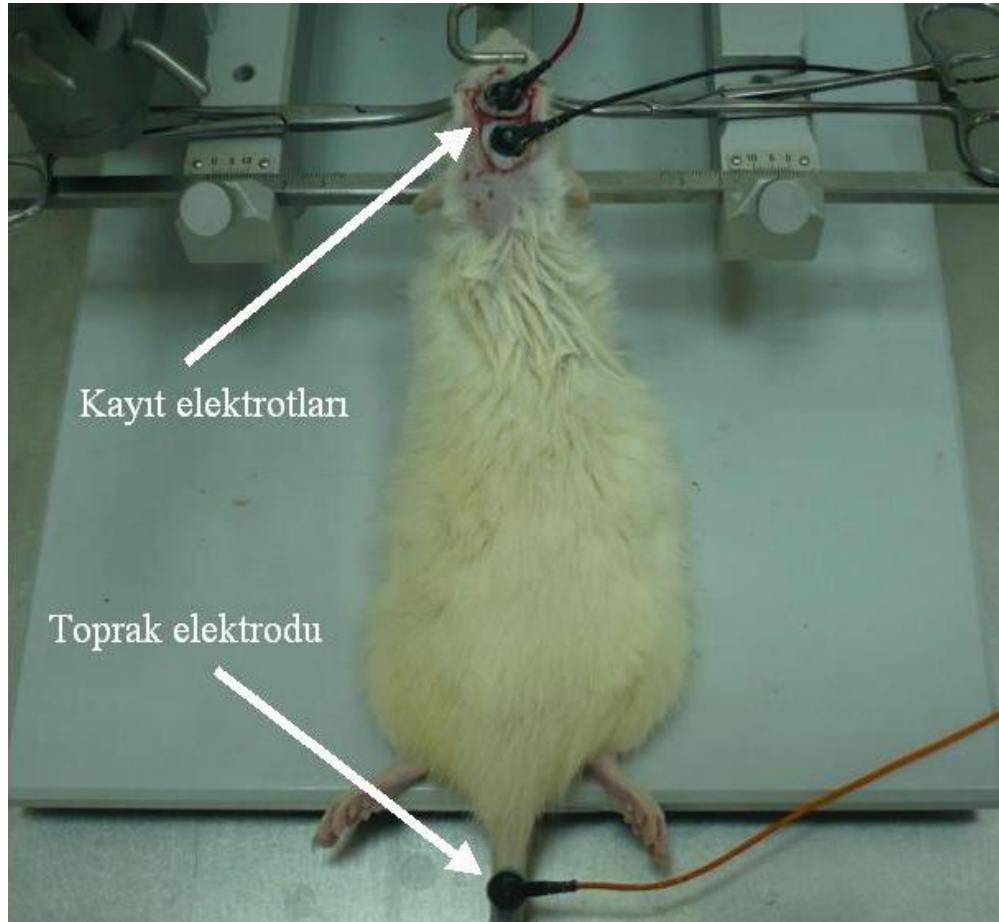
**Şekil 3.2.** Normobarik hipoksi çadırının iç görünümü.

### 3.3.2. Anestezi ve Operasyon

Sıçanlara ketamin/ksilazin (sırasıyla 75mg/kg ve 10mg/kg) karışımı i.p. yolla uygulanarak anestezi sağlandı. Sıçanlarda anestezi oluşturulduktan sonra kafa derisi traşlanıp batikon kullanılarak dezenfekte edildi. Bistüri kullanılarak, kafa derisinde midfrontalden midoksipitale doğru, yaklaşık 2 cm uzunluğunda kesi oluşturuldu, kafa derisi ekarte edilerek kafatası yüzeyi açıldı. Kanama durdurularak, alan temizlendi ve EEG kaydına hazır hale getirildi. EEG kaydı sonrası kafatası yüzeyindeki artıklar (EEG pastası, doku sıvısı, kan) temizlenerek batikonla dezenfekte edildi. Kafa derisi dikilerek iyileşmeye bırakıldı. Deney protokolü sonunda tekrar EEG kaydı alınması için yukarıdaki işlemler tekrarlandı. EEG kaydı sonrası bütün sıçanların sağ siyatik sinirleri çıkarılarak ringer solüsyonu içine konuldu. Siyatik sinirleri çıkarılan sıçanlar, yüksek doz anestezi madde verilerek telef edildi.

### 3.3.3.EEG Kaydı ve Analizi

Kafa derisi açılan sıçanlar, kanaması durdurulup kafatası yüzeyi temizlendikten sonra kayıt masasına alındı ve stereotaksi aletine yerleştirildi. Kayıt için 9 mm çapında AgCl yüzeyel kap elektrotlar kullanıldı. Bipolar EEG kaydı için bir elektrot kafatası yüzeyinde sağ parietal alana, EEG pastası kullanılarak yerleştirildi. İkinci elektrot ise oksipital alana yerleştirildi. Toprak elektrodu ise sıçanların kuyruğuna yerleştirildi. EEG kayıtları poligraf (PowerLab 8SP, ADInstruments Co., Avusturalya) ve Chart 5.2.2 programı kullanılarak alındı (0.3-100 Hz filtrasyon ve 100/s süpürme hızı ile kayıt yapıldı. Şekil 3). Her sıçanın EEG kaydından 30 sn süreli artefaktsız örneklem alındı ve Chart 5.2.2 programı kullanılarak spektral güç analizleri yapıldı. Elde edilen veriler MS Excel programına aktarıldı. MS Excel programı kullanılarak frekans yoğunluk analizleri yapıldı. Frekans yoğunluk analizlerinde kullanılan frekans aralıkları; delta(1-3.99Hz), teta(4-7.99Hz), alfa(8-12.99Hz), beta (13-30Hz)'dir. Daha sonra elde edilen veriler SPSS programına aktarılarak istatistiksel analizleri yapıldı.

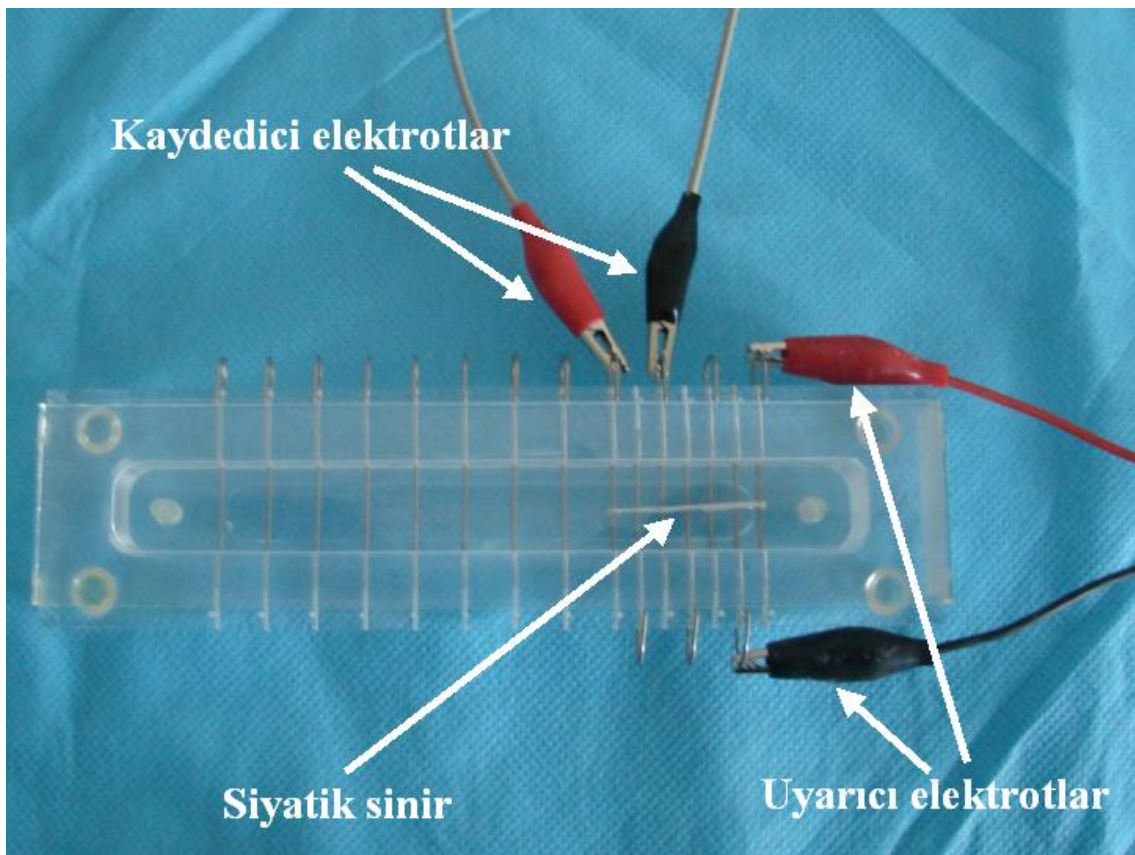


**Şekil 3.3.** Stereotaksi aletine yerleştirilen sıçandan EEG kaydı alınması.



### 3.3.4.Sinir İleti Hızı Kaydı ve Analizi

Sıçanlardan izole edilen siyatik sinir lifi, ringer solüsyonuna konuldu. Ringer solüsyonunda 30 dk. bekletildikten sonra sinir lifi kayıt düzeneğine yerleştirildi. Sinir ileti hızı kayıtları poligraf (PowerLab 8SP, ADInstruments Co., Avusturalya) ve Scope 3.7.5 programı kullanılarak alındı (Poligraf stimülatörü ile, 0.15 ms süreli 10 V'luk uyarı verildi, oluşan cevaplar 1Hz-5kHz filtrasyonla alındı). 5 sn ara ile 30 uyarı verilerek cevap kaydedildi (Şekil 4). Scope 3.7.5 programı kullanılarak kayıtlar analiz edildi. Elde edilen veriler SPSS programına aktarılarak istatistiksel analizleri yapıldı.



Şekil 3.4. Sıçan siyatik sinirinden in vitro sinir ileti hızı kaydı.

### 3.3.5.Arteriyel Kan Gazı Ölçümü

Arteriyel kan gazı ölçümü yapılacak sıçanlara ketamin/ksilazin karışımı intraperitoneal (i.p.) enjekte edilerek anestezi oluşturuldu. Deney protokolü koşullarında kan alınabilmesini sağlamak için; sıçanların baş ve göğüs bölgesi hipoksi çadırı içinde, batin ve kuyruk bölgesi ise çadırın dışında kalacak şekilde bir düzenek hazırlandı.



Anestezi oluşturulan sıçanlar hazırlanan düzeneğe yerleştirilerek batın bölgesi açıldı ve insülin enjektörü kullanılarak abdominal arterden, 1 cc kan alındı. Alınan kanlar buz kutusu içine yerleştirilerek analiz için hızla laboratuvara götürüldü.

### **3.4.İstatistiksel Analizler**

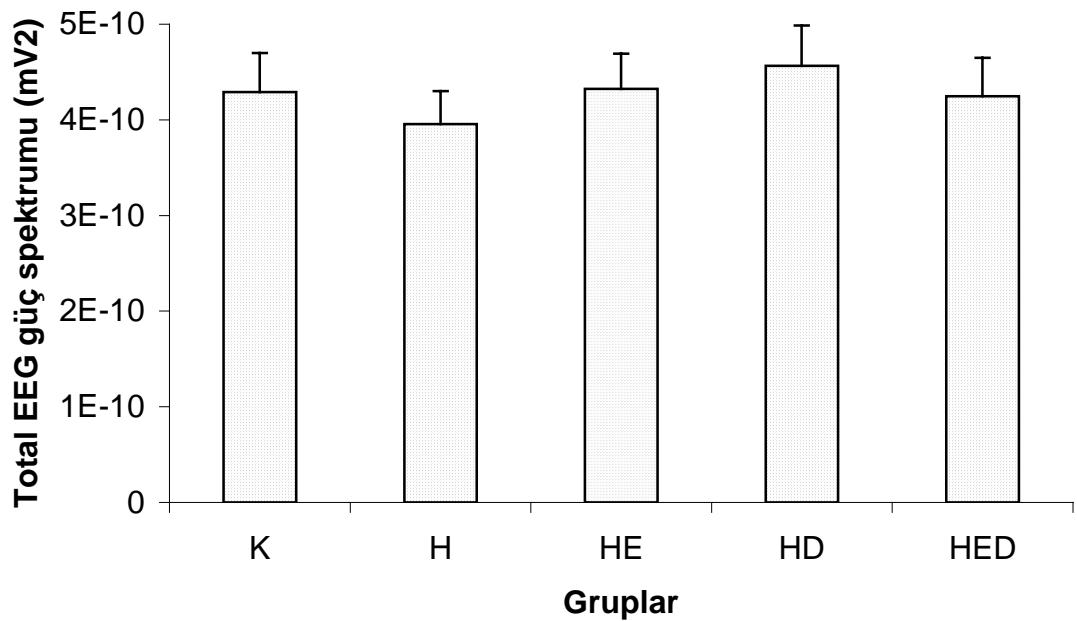
Gruplar arası total EEG güç spektrumu ve EEG frekans bandlarının karşılaştırılması One way ANOVA ve Post Hoc Tukey testi kullanılarak yapıldı. Grupların hipoksi protokolünden önce ve sonraki total EEG güç spektrumu değerlerini karşılaştırmak için ise bağımlı gruplarda t testi kullanıldı. Grupların hipoksi protokolünden önce ve sonraki frekans band yoğunluk değerlerini karşılaştırmak için ise Wilcoxon testi kullanıldı. Gruplar arası NCV değerleri ise One way ANOVA ve Post Hoc Tukey testi kullanılarak analiz edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programında yapıldı.  $P < 0.05$ , değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1.EEG Bulguları

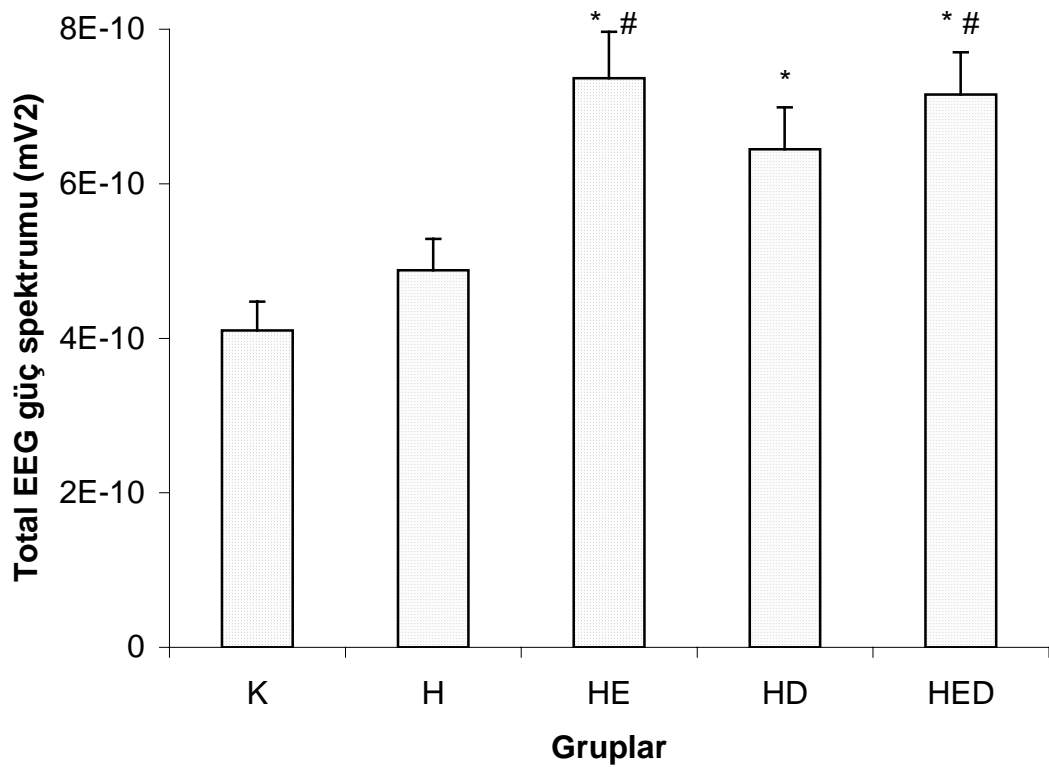
#### 4.1.1.Spektral Güç Analizi Sonuçları

Deney protokolünden önce, bütün gruplardaki sıçanlardan alınan EEG kayıtlarının spektral güç değerleri analiz edildi. Analiz sonucunda gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (Şekil 4.1.).



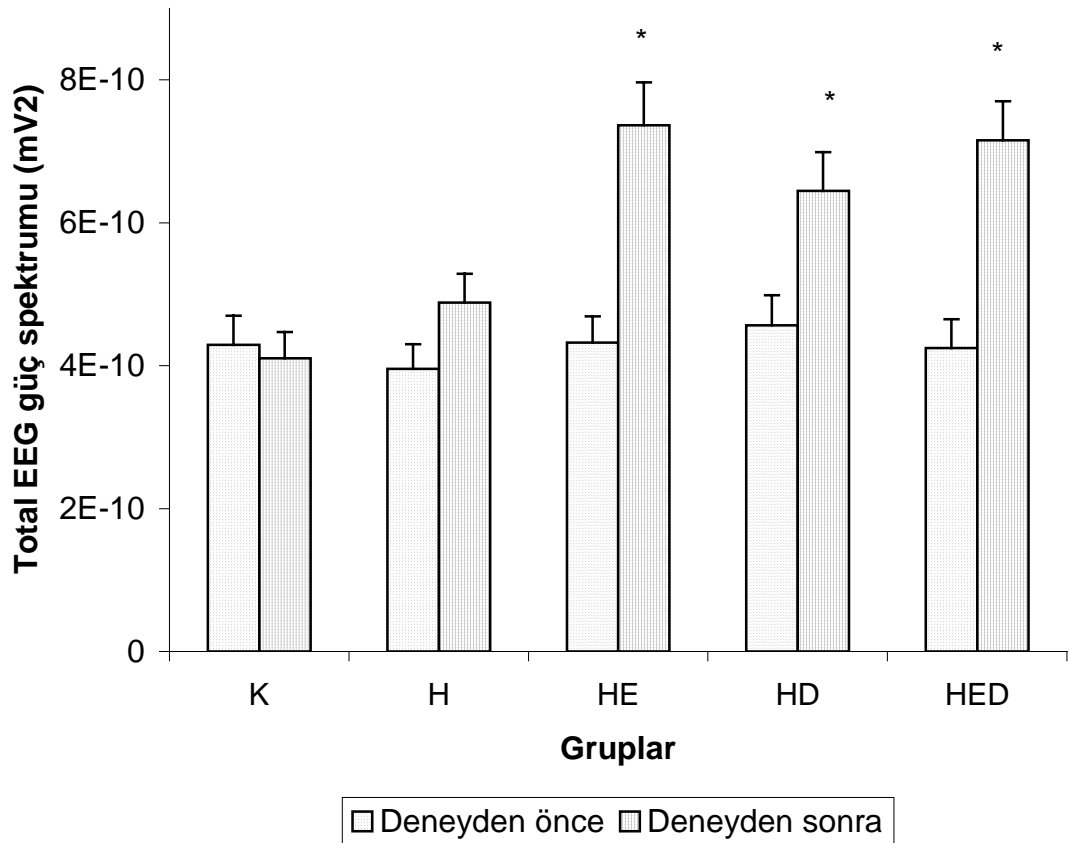
Şekil 4.1. Deney öncesi tüm grupların EEG spektral güç değerleri (Ort.±SS).

Deney protokolünün sonunda, bütün gruplardaki sıçanlardan alınan EEG kayıtlarının spektral güç değerleri karşılaştırıldığında ise, gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur ( $p=0.0001$ ). One way ANOVA testi ile gruplar arası anlamlı fark bulunduğundan, hangi gruplar arasında farklılık olduğu Post Hoc Tukey testi kullanılarak belirlendi. Buna göre HE, HD ve HED grubu sıçanların spektral güç değerleri K grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Sırasıyla:  $p=0.0001$ ,  $p=0.008$ ,  $p=0.0001$ ). Ayrıca HE ve HED grubu sıçanların spektral güç değerleri H grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Sırasıyla:  $p=0.004$ ,  $p=0.012$ ) (Şekil 4.2.).



**Şekil 4.2.** Deney sonrası tüm grupların EEG spektral güç değerleri (Ort.±SS) (\* : Kontrol grubuna göre fark, # : Hipoksi grubuna göre fark).

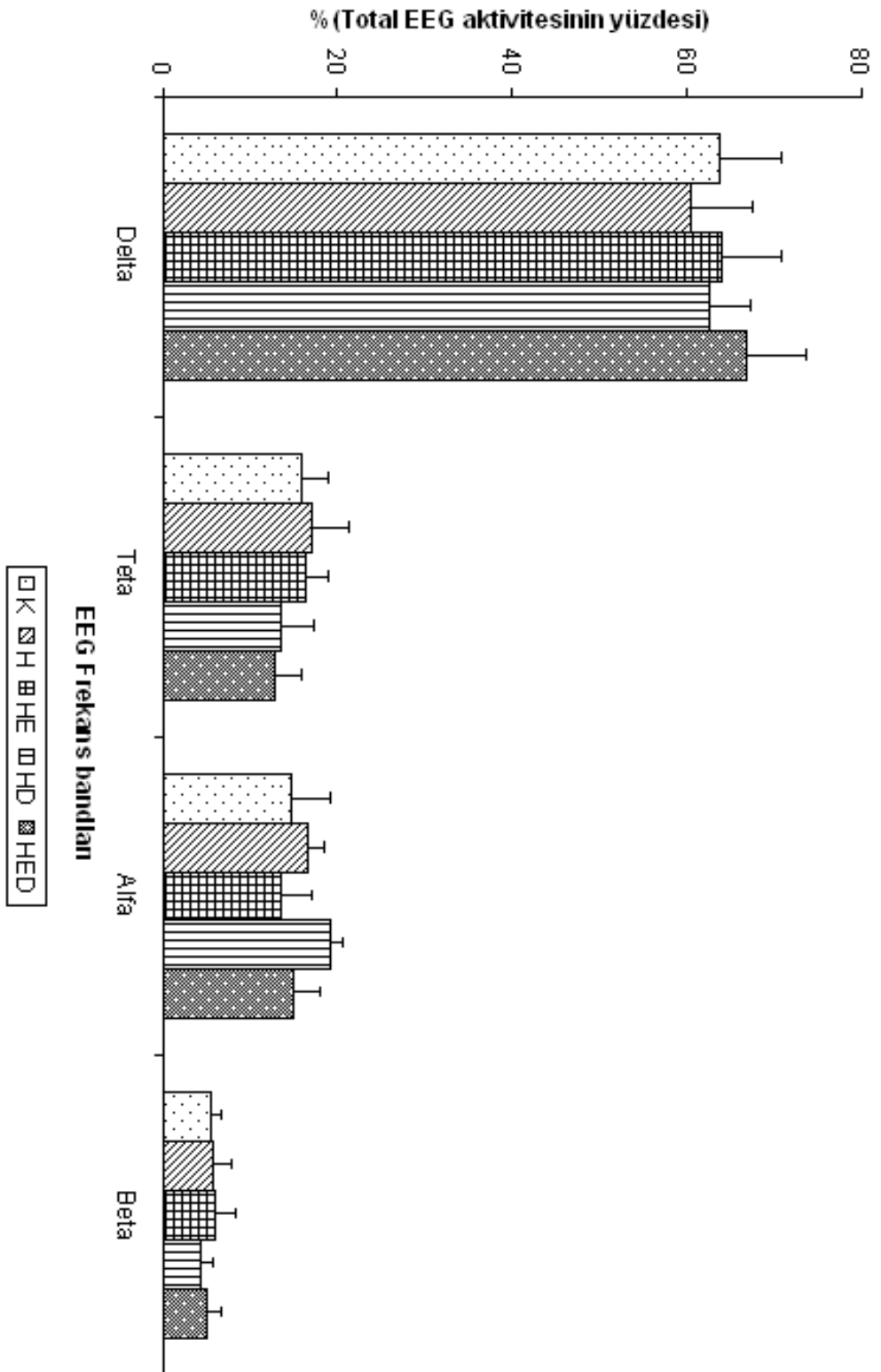
Bütün gruplardaki sıçanların, deney protokolünden önceki ve sonraki EEG kayıtlarının spektral güç değerleri, bağımlı gruplarda t testi kullanılarak analiz edildi. Analiz sonucunda; HE, HD ve HED gruplarındaki sıçanların deney sonundaki spektral güç değerlerinin, aynı grupların deney öncesi değerlerine göre anlamlı olarak arttığı görüldü (Sırasıyla:  $p=0.0001$ ,  $p=0.006$ ,  $p=0.0001$ ) (Şekil 4.3.).



**Şekil 4.3.** Deneden önce ve sonrası EEG spektral güç değerleri (Ort.±SS) (\* : Aynı grupta deney protokolü öncesine göre fark).

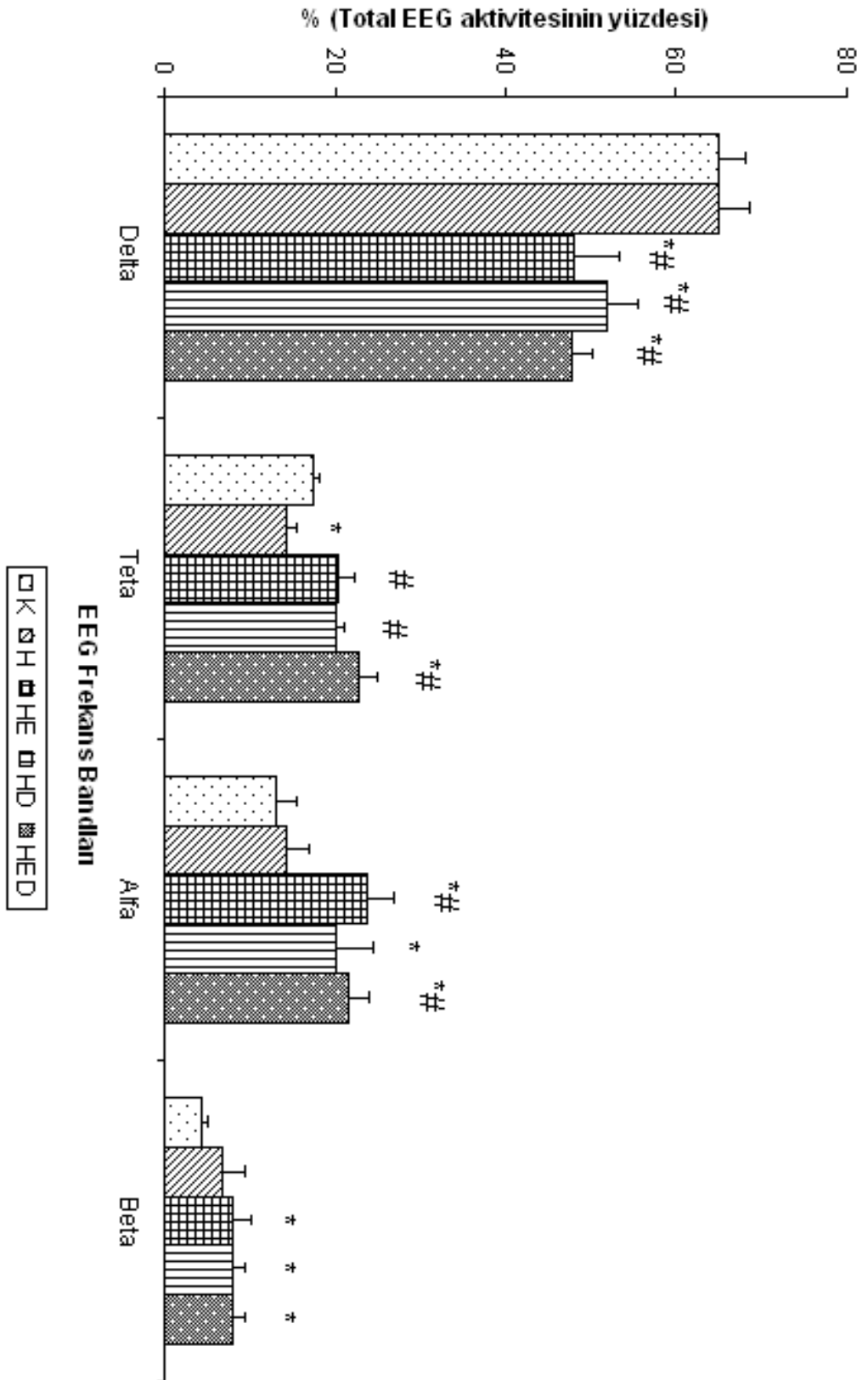
#### 4.1.2. EEG Frekans Band Analizi Sonuçları

Bütün gruptaki sıçanların, deney protokolünden önceki EEG kayıtlarının frekans band değerleri karşılaştırılmış ve hiçbir dalga aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 4.4.).



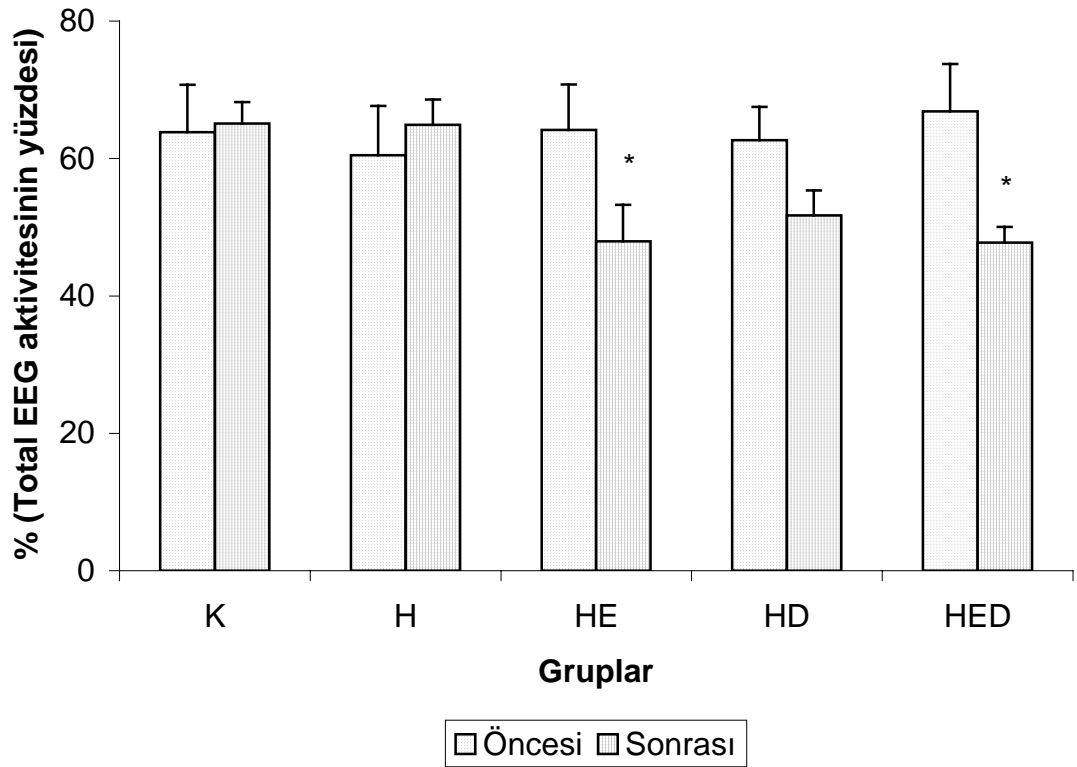
**Şekil 4.4.** Deney öncesi EEG frekans bant değerleri (Ort ±SS).

Deney protokolünden sonra alınan EEG kayıtlarının frekans band değerleri incelendiğinde; her frekans bandında (sırasıyla delta, teta, alfa ve beta) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (sırasıyla  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.013$ ) Daha sonra Post Hoc Tukey testi kullanılarak, hangi gruplar arasında farklılık olduğu belirlenmiştir. HE, HD ve HED gruplarındaki sıçanların delta aktivitesi K ve H grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (K grubuna göre azalma sırasıyla:  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ . H grubuna göre azalma sırasıyla:  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ). HE ve HD gruplarındaki sıçanların teta aktivitesi H grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (sırasıyla:  $p=0.0001$ ,  $p=0.0001$ ). HED gruplarındaki sıçanların teta aktivitesi ise hem K grubu hem de H grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (sırasıyla:  $p=0.001$ ,  $p=0.0001$ ). H gruplarındaki sıçanların teta aktivitesi de K grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p=0.045$ ). HE ve HED gruplarındaki sıçanların alfa aktivitesi K ve H grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (K grubuna göre artma sırasıyla:  $p=0.0001$ ,  $p=0.002$ . H grubuna göre artma sırasıyla:  $p=0.001$ ,  $p=0.006$ ). HD grubundaki sıçanların alfa aktivitesi ise yalnız K grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır ( $p=0.020$ ). HE, HD ve HED gruplarındaki sıçanların beta aktivitesi K grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (sırasıyla;  $p=0.026$ ,  $p=0.026$ ,  $p=0.015$ . Şekil 4.5.).



**Şekil 4.5.** Deney sonrası EEG frekans band değerleri (\* : Kontrol grubuna göre fark, # : Hipooksi grubuna göre fark) (Ort.±SS).

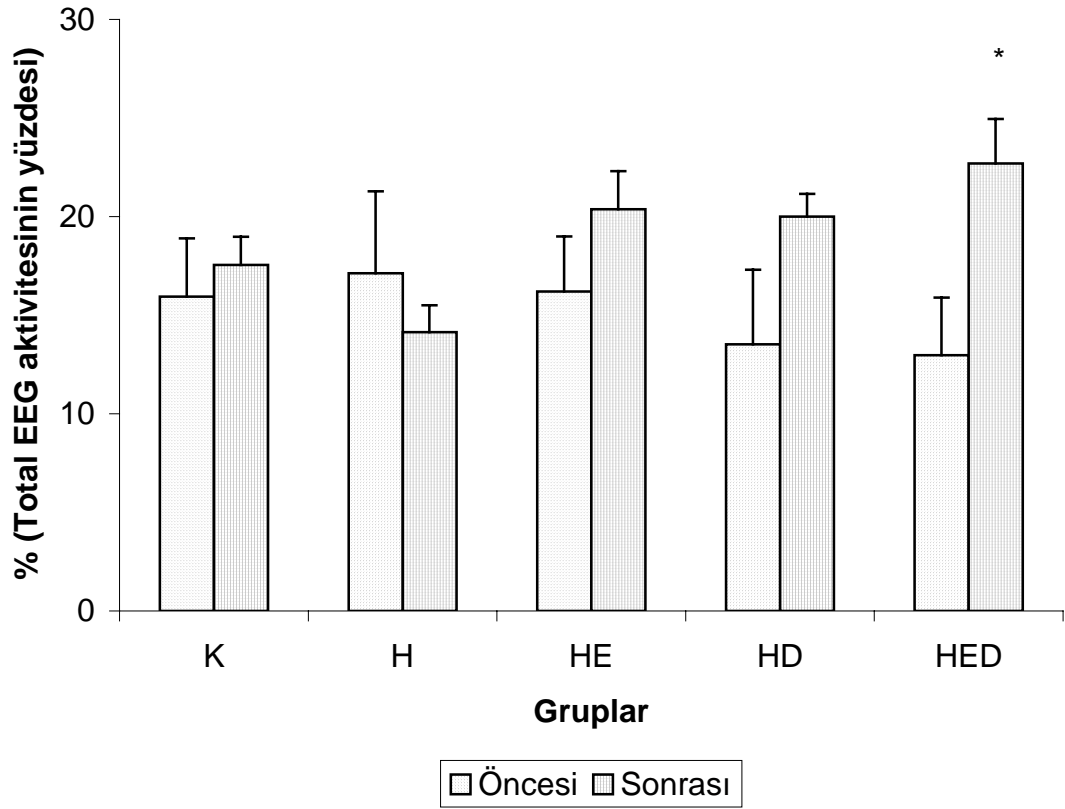
Delta frekans band değerleri analiz edildiğinde, HE ve HED gruplarının deney sonrası delta değerleri, aynı grupların deney öncesi delta değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (sırasıyla:  $p=0.017$ ;  $p=0.0001$ , Şekil 4.6.). Diğer grupların delta değerlerinde farklılık bulunmamıştır.



**Şekil 4.6.** Deney öncesi ve sonrası delta frekans band değerleri (Ort. $\pm$ SS) (\* : Aynı grupta deney protokolü öncesine göre fark).

HED grubundaki sıçanların deney sonrası teta değerleri, deney öncesi teta değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ( $p=0.0001$ ). Diğer grupların teta değerlerinde ise anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 4.7.).

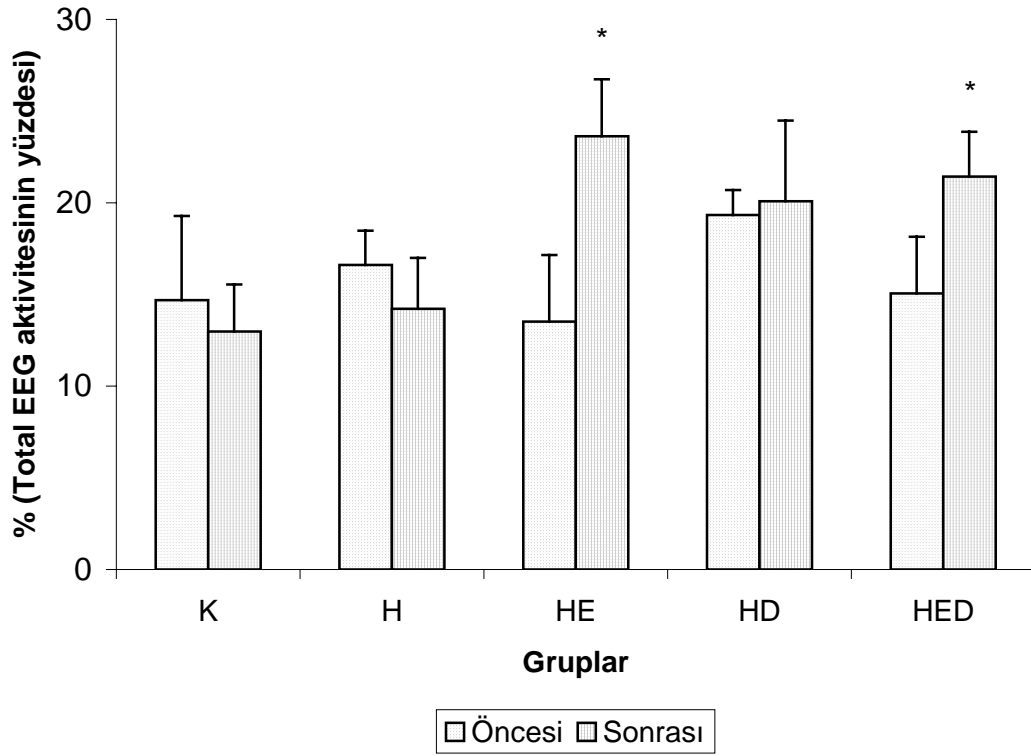




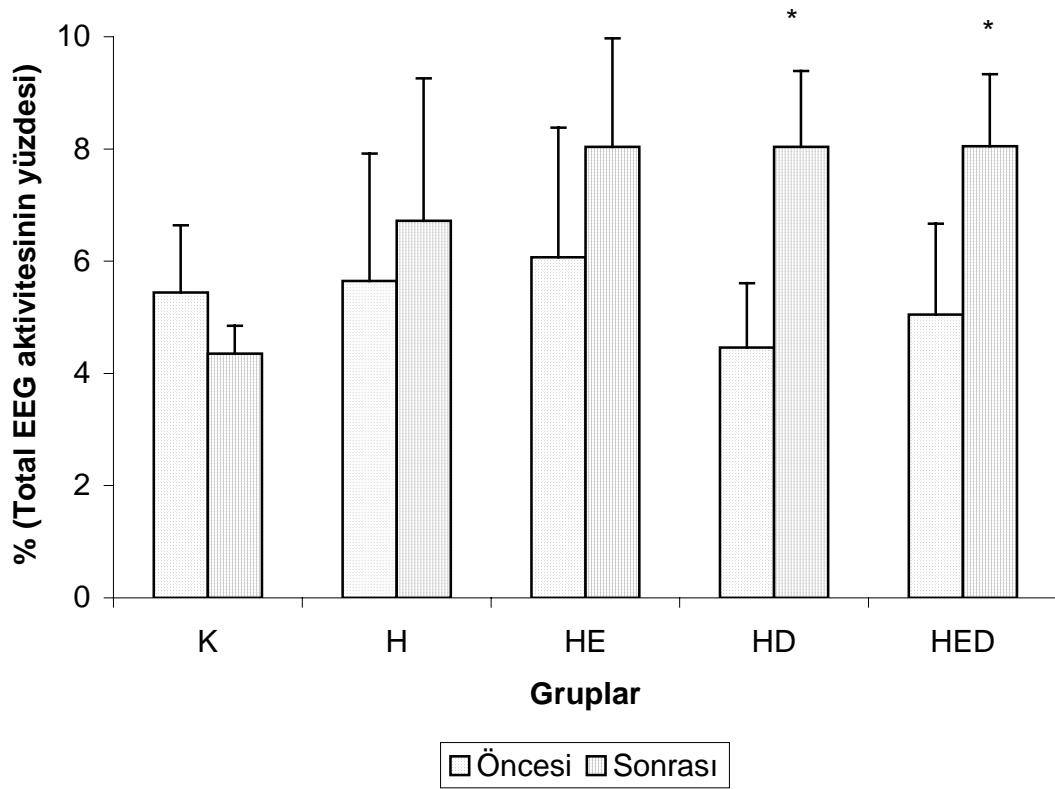
**Şekil 4.7.** Deney öncesi ve sonrası teta frekans band değerleri (Ort.±SS) (\* : Aynı grupta deney protokolü öncesine göre fark).

HE ve HED gruplarındaki sıçanların deney sonrası alfa değerleri, deney öncesi alfa değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (sırasıyla:  $p=0.002$ ,  $p=0.005$ ) ve diğer grupların alfa değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 4.8.).

HD ve HED gruplarındaki sıçanların deney sonrası beta değerleri, deney öncesi beta değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (sırasıyla:  $p=0.002$ ;  $p=0.009$ ) ve diğer grupların beta değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 4.9.).



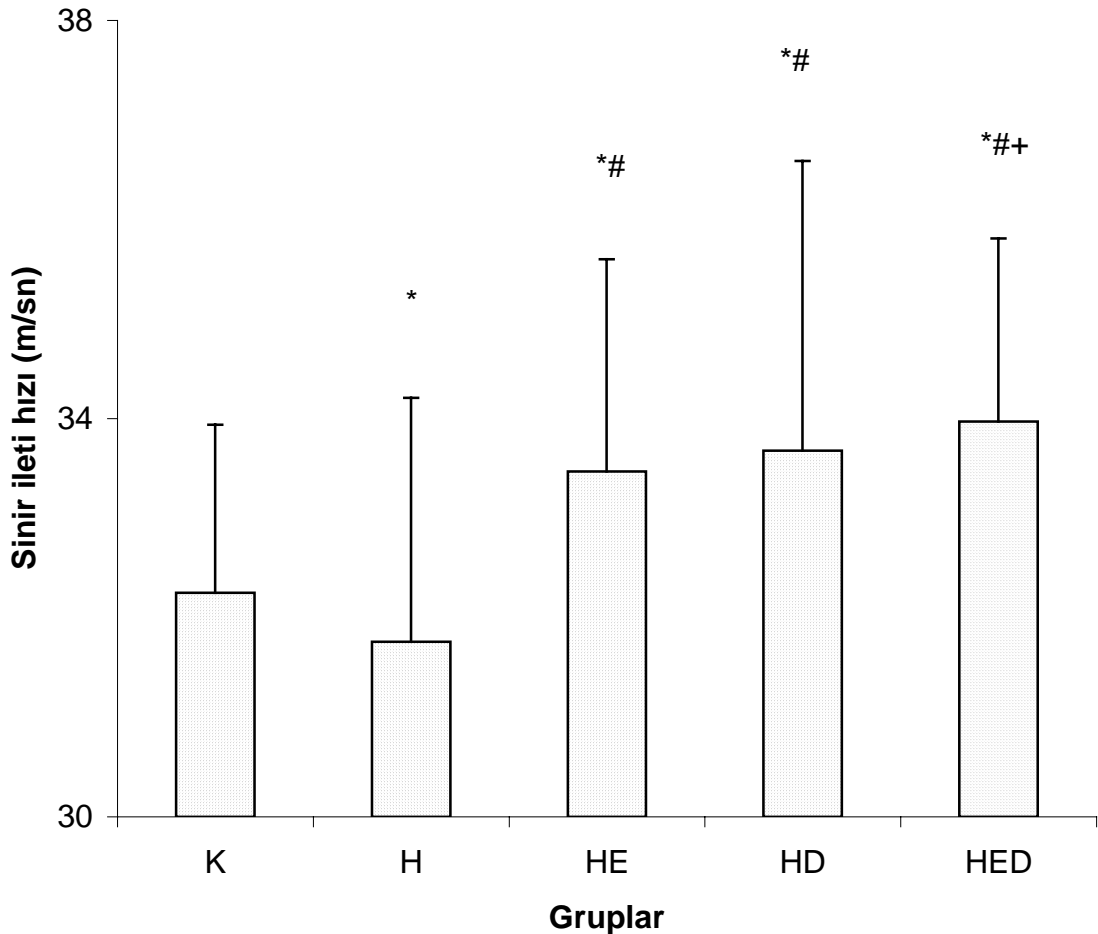
Şekil 4.8. Deney öncesi ve sonrası alfa frekans band değerleri (Ort.±SS) (\* : Aynı grupta deney protokolü öncesine göre fark).



Şekil 4.9. Deney öncesi ve sonrası beta frekans band değerleri (Ort.±SS) (\* : Aynı grupta deney protokolü öncesine göre fark).

#### 4.2.Sinir İleti Hızı Bulguları

Deney protokolü sonunda alınan in vitro sinir ileti hızları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0.0001$ ). Farklılık bulunan gruplar Post Hoc TUKEY testi kullanılarak belirlenmiştir. Buna göre, H grubundaki sıçanların sinir ileti hızları, K grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p=0.019$ ). HE, HD ve HED grubu sıçanların sinir ileti hızı değerleri ise hem K hem de H grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde artmıştır (K grubuna göre artışlar, sırasıyla:  $p=0.0001$ ;  $p=0.0001$ ;  $p=0.0001$ . H grubuna göre artışlar, sırasıyla:  $p=0.0001$ ;  $p=0.0001$ ;  $p=0.0001$ ). Ayrıca HED grubu sıçanların sinir ileti hızı değerleri, HE grubunun değerlerine göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0.020$ ) (Şekil 4.10.).



**Şekil 4.10.** Bütün gruplardaki sıçanların sinir ileti hızı değerleri (Ort. $\pm$ SS) (\* : Kontrol grubuna göre fark, # : Hipoksi grubuna göre fark, + : HE grubuna göre fark).

Sinir ileti hızı cevaplarının amplitüdüleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.405$ ).

#### **4.3.Arteriyel Kan Gazı Analizi Sonuçları**

Sıçanların arteriyel kan gazı analizlerinde,  $PaO_2$  değerleri 55-56 mmHg olarak tespit edilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Çalışma protokolümüzde arteriyel kan gazı analizi yapılan sıçanların arteriyel PaO<sub>2</sub> değerleri 55-56 mmHg olarak tespit edilmiştir. Literatürde 40-60 mmHg PaO<sub>2</sub> değerleri ılımlı hipoksinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (Calder vd 1997). Bu bulguyla çalışmamızda kullanılan normobarik hipoksi protokolü ile sıçanlarda ılımlı düzeyde hipoksi oluşturulduğu gösterilmiştir. Hipoksi oluşturmak için uyguladığımız protokol, yaklaşık 3400 m (11.154 feet) irtifaya karşılık gelmektedir.

Deney protokolleri uygulanmadan önce bütün gruptaki sıçanların EEG kayıtları alınmış ve total EEG spektral güç değerleri karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda, gruplar arasında, EEG aktivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 4.1). Bu bulgu deneye alınan sıçanların, beyin aktivitelerinde başlangıçta bir fark olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, tek başına hipoksi maruziyetinin EEG'nin spektral güç değerlerine etkisini araştırmak amacıyla, K ve H grubunun spektral güç değerleri karşılaştırılmış, H grubundaki değerlerde anlamlı düzeyde olmayan bir artış bulunmuştur (Şekil 4.2). Schellart ve Reits' in yaptıkları çalışma ise, normobarik akut sistemik hipoksinin, total EEG güç spektrumunu %110-160 oranında geçici bir biçimde artırdığını göstermiştir (Schellart ve Reits 2001). Benzer şekilde, bir başka çalışmada, farklı yüksekliklerdeki hipobarik hipoksiyi taklit eden deney düzenekleri hazırlanmış; 20.000 ve 25.000 feet irtifayı taklit eden düzeneklerde total EEG güç spektrumunda artış olduğu, daha düşük irtifalarda ise anlamlı artış olmadığı bildirilmiştir (Papadelis vd 2007). Yukarıda bahsedilen EEG güç spektrumunu arttırdığı gösterilmiş olan çalışmalarda, hipoksi maruziyetinin süresi ve şiddeti birbirinden farklıdır. Ayrıca bu çalışmalar, çalışmamıza göre daha yüksek irtifalarda yapılmış ve denekler hipoksiye akut olarak bırakılmıştır. Bizim çalışmamızdaki hipoksi maruziyeti, yukarıdaki çalışmalara göre hem daha uzun süreli hem de daha ılımlı bir maruziyettir. Çalışmamızda H grubunun spektral güç değerlerindeki artış, literatürle uyumlu olmasına rağmen, K grubuna göre anlamlılık bulunmamış olması protokoldeki bu farklılıklarla açıklanabilir. Hipoksi oksidatif fosforilasyonu etkileyerek ATP düzeylerinde azalmaya neden olur. Beyin yüksek metabolizma hızına sahip olduğu için; EEG aktivitesi, arteriyel oksijen düzeyi ve doku ATP düzeyine çok duyarlıdır (Martin vd 1994). Bu bilgilerle, hipoksinin beyin

aktivitesinde, dolayısıyla EEG aktivitesinde azalmaya neden olabileceği sonucu çıkarılabilir. Oysa daha önce yapılmış bir çok çalışmada, akut hipoksi maruziyeti ile EEG aktivitesinde anlamlı artış bildirilmiştir (Schellart ve Reits 2001, Papadelis vd 2007). Yapılan çalışmalarda, akut dönemde hipoksinin; hücre içi  $Ca^{2+}$  düzeyini artırarak glutamat salınımını aşırı miktarda artırdığı, glutamatın astrositlere geri alınımını azalttığı ve NMDA reseptör aktivasyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir (Madl ve Royer 2000, Guyot vd 2001, Dallas vd 2007). Sinaptik aralıkta biriken glutamat ise,  $Na^+$  ve  $Ca^{2+}$ 'un hücre içine girişini artırarak (Lipton 1999), hipoksinin başlangıcında yaygın bir depolarizasyona neden olur (Sanchez-Prieto ve Gonzalez 1988, Katchman ve Hershkowitz 1993, Takata vd 1995) ve bu etki olasılıkla akut hipoksi uygulanan çalışmalardaki EEG aktivite artışının nedenidir. Diğer taraftan presinaptik glutamat reseptör aktivasyonunun GABA salınımına neden olduğu bildirilmiştir (Saransaari ve Oja 2008). Glutamat'ın etkisiyle salınan GABA'nın ise, glutamat salınımını baskıladığı ve postsinaptik nöronda hiperpolarizasyona neden olarak eksitatör nörotransmitterlerin potansiyel zararlarını önlediği gösterilmiştir (Costa vd 2004). GABA'nın glutamat salımındaki bu düzenleyici rolü serebral korteks, hipokampus ve spinal kordda tesbit edilmiştir (Matsumoto vd 2003, Nelson vd 2000, Tanaka vd 2003). Bizim deneyimizde kronik hipoksi uygulanan H grubunda EEG aktivitesinde anlamlı artış olmamasının nedeni, uzun süreli hipoksi maruziyetinde GABA salınımı ve GABA'nın glutamat salınımını ve onun uyarıcı etkilerini baskılaması olabilir. Ayrıca, EEG aktivitesinde görülebilen akut dönemdeki artış ve sonradan görülen azalma, pH değişikliklerine bağlı değişimlerden de kaynaklanabilir. Çünkü pH, SSS'nde anahtar bir parametredir. pH değiştiğinde, nöronal eksitabilite, sinaptik transmisyon ve iyon kanal aktivitesini de içeren bir dizi nöronal parametrenin etkilendiği bilinmektedir (Yao ve Haddad, 2004). Deney koşullarına bağlı olarak hipoksi, SSS'de pH'ı düşürebilir (Melzian vd 1996, Roberts vd 2000, von Hanwehr vd 1986), yükseltebilir (Cowan ve Martin 1995, Mitsufuji vd 1995, Yao vd 2001), bir düşmeyi takiben artırabilir (Diarra vd 1999, Melzian vd 1996, Sheldon ve Church 2002). Bunlara ek olarak, uzun süreli hipokside MSS' de adenzin birikimi olduğu öne sürülmüştür (Richter vd 1999). Adenzin postsinaptik membranın  $K^+$  geçirgenliğini artırarak hiperpolarizasyona neden olmaktadır (Li ve Puro 2001). Adenzinin inhibitör etkisi, serebral aktivitede dolayısıyla EEG aktivitesinde azalmaya neden olabilir. Bizim deney düzeneğimizde uygulanan hipoksi maruziyeti akut olmamasına rağmen, EEG güç spektrumunda anlamlı düzeyde olmayan bir artışa neden olmuştur. Bu sonuç, hipoksinin frekans band düzeyinde oluşturduğu

değişimlere bağlanabilir. Hipoksi delta aktivitesinde artışa neden olmaktadır ve bilindiği gibi EEG aktivitesinin frekansı azaldıkça amplitüdü artmaktadır (Binnie ve Prior 1994). Bizim bulgularımızla benzer şekilde Jonkman ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, hipoksinin EEG aktivitesinin amplitüdünde artışa neden olduğunu göstermişlerdir (Jonkman vd 1984). Parseval'in teoremine göre, EEG sinyal amplitüdünün, dolayısıyla EEG sinyal enerjisinin artması, EEG güç spektrumunun artmasına neden olmaktadır (Arfken ve Weber 2001). Bizim çalışmamızda, hipoksinin EEG güç spektrumunda oluşturduğu artış, delta aktivitesindeki artışa bağlı olabilir.

Çalışmamızda hipoksik ortamda ılımlı egzersiz yaptırılan HE grubundaki sıçanların spektral güç değerlerinin, hem kontrol hem de hipoksi grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (Şekil 4.2). Bu bulgu, daha önce egzersiz sırasında EEG güç spektrumundaki artışı bildiren çalışmalarla uyumludur (Berg vd 2006, Fell vd 2003). Bazı çalışmalarda, akut egzersiz esnasında EEG aktivitesinin arttığı ve egzersizden sonra kısa sürede bazal düzeye geri döndüğü bildirilmiştir (Weise vd 1983). Bizim düzeneğimizdeki EEG aktivitesindeki değişiklik, egzersiz protokolümüzün 4 hafta süren kronik bir uygulama olmasıyla açıklanabilir. Bir çalışmada, egzersizin intraselüler  $Ca^{2+}$  seviyesini (Howarth vd 2010) ve glutamat salınımını artırdığı bildirilmiştir (Zhang vd 2001). Benzer şekilde başka bir çalışmada, 20 dakika süreli ılımlı koşu bandı egzersizinin, sıçanlarda, ekstraselüler glutamat düzeyini artırdığı fakat GABA düzeyini değiştirmedeği gösterilmiştir (Meeusen vd 1997). Ayrıca egzersizin ekstraselüler BDNF düzeyini artırdığı bildirilmiştir (Chang vd 2009). Üstelik egzersizin etkisiyle artan BDNF'nin glutamat salınımını (Jovanovic vd 2000, Matsumoto vd 2001) ve glutamatın reseptörü üzerindeki aktivitesini artırdığı (Carvalho vd 2008) gösterilmiştir. Bütün bu etkiler  $Na^+$  ve  $Ca^{2+}$ 'un postsinaptik nörona girişine dolayısıyla depolarizasyonuna neden olmaktadır. Egzersizin bu etkisi Howarth ve arkadaşlarının çalışmasında da gösterilmiştir (Howarth vd 2010). Egzersizin neden olduğu serebral aktivite artışı, HE grubundaki EEG aktivite artışını açıklamaktadır. Ayrıca, egzersizin  $Na^+K^+$ -ATPaz aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Kjeldsen vd 1986).  $Na^+K^+$ -ATPaz aktivitesindeki artış, olasılıkla, egzersizin etkisiyle oluşan depolarizasyonun neden olduğu iyon kaymalarını dengeleyen kompensatuvar bir etkidir.

Yaptığımız çalışmadaki bir diğer bulgu, hipoksik ortamda barındırılan, 28 günlük bir periyot boyunca DHA gavajı yapılan fakat sedanter olan sıçan grubunun (HD grubu) EEG spektral güç değerlerinin, K ve H gruplarının her ikisine göre de artmış olmasıdır. Fakat sadece K grubuna göre olan artış anlamlı seviyede bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada oral yolla verilen DHA'nın yaklaşık 2-3 hafta içinde membran fosfolipit içeriğine dahil olduğu gösterilmiştir (Grimminger vd 1993). DHA'nın BDNF'nin ekstraselüler düzeyini (Ikemoto vd 2000), glutamat salınımını (Cao vd 2009) ve NMDA reseptör cevaplarını artırdığı (Nishikawa vd 1994) gösterilmiştir. Ayrıca, BDNF'nin glutamat salınımını (Jovanovic vd 2000, Matsumoto vd 2001) ve glutamat reseptör aktivitesini artırdığı (Carvalho vd 2008) gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise, DHA tarafından GABA salınımının baskılandığı bildirilmiştir (Hamano vd 1996). Ayrıca DHA'nın  $K^+$  kanallarını bloke ederek NMDA cevaplarını ve dolayısıyla nöronların uyarılabilirliğini artırdığı gösterilmiştir (Poling vd 1995). Bu verilere dayanarak, HD grubunun EEG spektral gücünde K grubuna göre gözlenen artış, DHA'nın nöronların uyarılabilirliğinde oluşturduğu artış ile açıklanabilir. Diğer taraftan, yapılan çalışmalarda DHA'nın voltaj bağımlı  $Na^+$  ve  $Ca^{2+}$  kanallarını blokladığı,  $K^+$  kanallarını aktive ederek nöron uyarılabilirliğini azalttığı, ateşleme hızını azalttığı ve refrakter periyodu artırdığı bildirilmiştir (Xiao vd 1995, Kang ve Leaf 1996, Vreugdenhil vd 1996, Xiao vd 1999, Lauritzen vd 2000, İşbilen vd 2006). Başka bir çalışmada ise DHA'nın  $Na^+K^+$ -ATPaz aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Bourre vd 1989, Yehuda vd 2002). Bu bulgular nöronal membranların uyarılabilirliğini, dolayısıyla serebral aktiviteyi azaltmaktadır. DHA'nın serebral aktivitedeki farklı etkilerinin sebepleri metodolojik veya doza bağlı farklılıklar olabilir. HD grubunun diğer bir bulgusu da EEG aktivitesinin H grubuna göre anlamlı düzeyde artmamasıdır. Olasılıkla bunun iki nedeni vardır: Bunlardan birisi, DHA'nın nöronal uyarılmayı baskılayıcı etkileri, EEG aktivitesindeki artışı azaltmış olmasıdır. Diğeri ise, hipoksi grubunun EEG aktivitesinde özellikle de EEG'nin delta aktivitesinde oluşan artış olarak açıklanabilir, çünkü bu artış aradaki farkı kapatma eğiliminde bir etkidir.

Çalışmamızda HED grubundaki sıçanların EEG spektral güç değerleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında K ve H grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. HED grubu sıçanlara, hem egzersizsiz hem de DHA gavajı uygulanmasına rağmen, HED grubunun total EEG aktivitesi HE grubunun total EEG aktivitesine yakındır. HED grubu ile HE grubu arasında total EEG güç spektrumu



açısından anlamlı bir fark bulunmamış olması nedeniyle, DHA ve egzersiz birlikte uygulandığında, sinerjik etki oluşmadığı söylenebilir. Hem egzersiz hem de DHA, glutamat salınımını artırarak (Zhang vd 2001, Cao vd 2009), serebral aktiviteyi arttırmaktadır. Sinerjik etki oluşmamasının nedeni olasılıkla aynı mekanizma ile etki göstermelerindedir. Çünkü, glutamat salınımı aşırı arttığında, GABA salınımı uyarılmakta ve uyarıcı etki baskılanmaktadır (Saransaari ve Oja 2008). Sinerjik etki oluşmamasının bir başka nedeni ise, DHA'nın voltaj bağımlı Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> kanallarını bloklayıcı etkisi (İşbilen vd 2006) olabilir. Egzersiz serebral aktivitede artışa neden olurken, DHA nöral uyarılmayı azaltarak total etkiyi azaltmış olabilir. Bu sonuç nöron uyarılabilirliği üzerindeki çift yönlü etkiden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle HED grubunda gözlenen total EEG aktivitesindeki artış, bizim deney koşullarımızda DHA'dan çok egzersize bağlı bir etki gibi görünmektedir.

Yaptığımız çalışmada her grubun, deney protokolleri uygulanmadan önceki ve sonraki kendi total spektral güç değerleri karşılaştırıldığında, H grubunda kendi deney öncesi değerine göre anlamlı düzeyde olmayan artış saptanmıştır. HE, HD ve HED gruplarında ise aynı grupların deney öncesi değerlerine göre anlamlı artış bulunmuştur (Şekil 4.3). Bu bulgu, HE, HD ve HED gruplarının kontrole göre anlamlı düzeyde total spektral güç artışları ile uyumludur. Ayrıca K ve H grupları da dahil olmak üzere bu değerlendirmeler sonucu elde ettiğimiz bulguların tutarlılığı, bizim çalışmamızdaki bulguların sıçanlar arasındaki bireysel farklılıklardan kaynaklanan değişiklikler olmadığını, deneysel protokollerin etkisi olduğunu kanıtlamaktadır.

Total EEG güç spektrumundaki artış, yoğun entelektüel faaliyetlerde ortaya çıkabileceği gibi, epileptik deşarjlar gibi patolojilerden de kaynaklanabilir. Diğer taraftan, dinlenme ve uyku hali EEG güç spektrumunda azalışa neden olabileceği gibi, organik beyin hasarı gibi patolojiler de EEG güç spektrumunun azalmasına neden olurlar. Bu nedenle total EEG güç spektrumundaki her artış sinir sistemi için olumlu, her azalma da sinir sistemi için olumsuz olarak değerlendirilmemelidir. Bazı araştırmacılar, total EEG güç spektrumundaki değişimlerin daha kolay ve doğru yorumlanması için, total EEG güç spektrumunu frekans bandlarına ayırıp (Li vd 2008, Woo vd 2009, Babiloni vd 2010), band düzeyinde artış ve azalışları değerlendirmektedirler. Aynı amaçla, bu çalışmada, total EEG güç spektrumunda

gruplar arası farklılıklar tespit edildikten sonra, total EEG güç spektrumu; delta, teta, alfa ve beta olmak üzere frekans bandlarına ayrılmıştır.

Deney protokolü öncesi tüm gruplardan alınan EEG kayıtlarının frekans band güçleri kendi gruplarıyla karşılaştırıldığında, hiçbir band gücünde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 4.4). Bulgularımızda gösterdiğimiz etkilerin sıçanların bireysel farklılıklarından kaynaklanmadığını, deney protokolünün etkisi olduğunu teyit etmektedir.

H grubunun hipoksi maruziyeti öncesi ve sonrası delta aktiviteleri karşılaştırıldığında maruziyet sonrası bir artış saptanmıştır. Fakat bu artış anlamlı düzeyde değildir (Şekil 4.6). Literatürde hipoksi ile ilgili çalışmaların hemen hepsinde, hipoksinin yavaş dalga aktivitesinde özellikle de delta aktivitesinde anlamlı artışa neden olduğu vurgulanmıştır (Thiebault vd 1983, Shi vd 1987, Kraaier vd 1988, Ozaki vd 1995, Schellart ve Reits 2001, Burykh 2005). Bizim deneyimizde delta aktivitesinde hipoksinin neden olduğu artışın anlamlı düzeyde olmaması çalışmalarda metodolojik farklılıklar ile açıklanabilir. Çünkü, literatürdeki çalışmalardan bizim deneyimiz hipoksi maruzitenin şiddeti, süresi ve EEG kayıtlarının zamanlaması bakımından farklıdır. Literatürdeki çalışmalarda genellikle şiddetli ve akut hipoksi maruziyeti uygulanmıştır (Burykh vd 2005, Schellart vd 2001). Hipoksi maruziyeti esnasında veya hemen sonraki dakikalardaki EEG aktivitesi kaydedilip değerlendirilmiştir. Bizim deneyimizde ise ılımlı düzeyde ve kronik hipoksi maruziyeti uygulanmıştır. EEG kayıtları ise deneyden önce ve sonra alınmıştır. Sonuç olarak bizim bulgumuz ılımlı hipoksi maruziyetinin delta aktivitesinde oluşturduğu kronik etkidir. Bununla birlikte, Saletu ve ark. nın (1990) yaptığı bir çalışmada, 6.000 m (19.685 ft) yükseklikte hipoksi etkisiyle, santral sinir sisteminde kalıcı bir etkinin olduğu, daha düşük yüksekliklerde etkinin kalıcı olmadığı gösterilmiştir. Bizim deneyimizdeki hipoksi düzeyi yaklaşık 3400 m irtifaya karşılık geldiğinden, hipoksi EEG aktivitesinde dolayısıyla delta aktivitesinde geçici bir etkiye neden olmuş olabilir. Hipoksinin akut döneminde artan glutamat salınımı, ilerleyen süreçte azalmakta ve GABA salınımı baskın hale gelmekte ve serebral aktiviteyi azaltmaktadır. Olasılıkla delta aktivitesindeki artışın sebebi GABA'nın inhibitör etkisidir. Delta aktivitesinin, derin uyku, derin anestezi, organik beyin hasarı gibi durumlarda arttığı bilinmektedir. Yetişkinlerde yavaş dalga uykusunun 4. evresi dışında görülmesi fizyolojik değildir ve beyin aktivitesindeki azalmanın göstergesidir

(Yang vd 2003). Bizim bulgularımıza göre, uygulamış olduğumuz ılımlı düzeyde kronik hipoksi sıçan beyin fonksiyonlarında kalıcı veya uzun süreli bir azalmaya neden olmamıştır.

H grubundaki sıçanların teta aktivitesi K grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Ayrıca H grubunda, aynı grubun deney öncesi teta değerlerine göre de azalma olmasına rağmen bu azalma anlamlı düzeyde değildir (Şekil 4.5 ve 4.7). Bu bulgu ile uyumlu olarak bazı çalışmalarda hipoksi maruziyetinin teta aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (Ozaki vd 1995, Burykh 2005). Zıt olarak, hipoksinin teta aktivitesini arttırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Kraaier vd 1988, Saletu vd 1990, Schellart ve Reits 2001). Bu çelişkinin sebebi de, metodolojik farklılıklarla açıklanabilir. Çünkü, yapılan çalışmalarda (Kraaier vd 1988, Saletu vd 1990, Ozaki vd 1995, Schellart ve Reits 2001, Burykh 2005) hipoksinin başlangıçta EEG’de aktivite artışına neden olduğu ve daha sonra aktivite azalışına ve yavaş dalga frekans aktivitesinde artmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların bulgularına göre EEG kaydının zamanlamasının (hipoksi anında, sonrasında, akut veya kronik maruziyetten sonra) bulgular için önemli olduğu açıktır. Ayrıca başka bir çalışmada (Ozaki vd 1995) teta aktivitesindeki hipoksiye bağlı değişikliklerin sol hemisferde sağ hemisferden daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Bizim deneyimizde EEG kayıt elektrotlarının birisi sağ parietale, diğeri ise oksipital alana yerleştirilmiştir. EEG frekans aktivitesindeki değişiklikleri saptayabilmek için elektrot yerleşimlerinin önemi açıktır. Çünkü çok sayıda elektrot ile EEG kaydı yapılan çalışmalarda (Papadelis vd 2006) değişikliklerin her elektroda yansımadağı gösterilmiştir. Teta aktivitesinde azalmanın sebebi de olasılıkla GABA aracılı nöral inhibisyonlardır. Yapılan bir çalışmada (Missonnier vd 2006), teta aktivitesinde azalma kognitif fonksiyonlarda bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. Bu grupta teta aktivitesinde azalma, bizim deneyimizdeki hipoksi maruziyetinin kognitif fonksiyonları olumsuz etkilediğine işaret etmektedir.

H grubunun deney öncesi ve sonrası alfa aktiviteleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma (Şekil 4.8), K grubuna göre ise anlamlı düzeyde olmayan artış bulunmuştur (Şekil 4.5). Önceki çalışmalarda, hipoksi maruziyetinin alfa aktivitesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Kraaier vd 1988, Saletu vd 1990, Ozaki vd 1995). Diğer taraftan akut hipoksi maruziyetinin alfa aktivitesinde artışa neden olduğu (Schellart ve Reits 2001, Papadelis vd 2007), maruziyet sonrasında bu artışın

hızla bazal düzeye döndüğü (Papadelis vd 2007) gösterilmiştir. Akut hipoksi maruziyetinde gözlenen alfa aktivitesindeki artışın beyin oksijen desteğinin azalmasından dolayı oluşan uyku haline bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Schellart ve Reits 2001, Papadelis vd 2007). Alfa aktivitesindeki akut artış, glutamat salınımındaki akut artış ile; alfa aktivitesinde sonradan görülen azalma ise glutamat salınımındaki azalma ve GABA salınımı ile ilişkili olabilir. Bizim bulgularımızda H grubunun alfa aktivitesindeki değişikliklerin anlamlı düzeyde olmaması metodolojik farklılıklarla açıklanabilir. Bilindiği gibi akut ve kronik hipoksinin EEG üzerine etkileri farklıdır. Diğer taraftan farklı beyin alanlarının fonksiyonları farklıdır ve bu fonksiyonlar bir çok çalışmada EEG frekans bandları ile ilişkilendirilmiştir (Chornet-Lurbe vd 2002, Cacioppo 2004, Klimesch vd 2006, Wilding ve Herron 2006, Vuilleumier ve Driver 2007). Bu nedenle multikanal EEG çalışmalarında, EEG frekans aktivitelerindeki değişikliklerin farklı beyin alanlarında farklılık göstereceği vurgulanmaktadır. Bu çalışmalardan birinde (Ozaki vd. 1995), EEG frekans band değişimlerinin anterior ve santral alanlarda belirgin olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada Ozaki ve arkadaşları, farklı seviyelerde hipoksik koşullar altındaki EEG'nin topografik karakteristiklerini belirlemişler ve alfa frekanslarının spektral gücündeki azalmanın posterior alanlarda anterior alanlardan daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (Ozaki vd 1995). Başlıca beynin frontal alanında lokalize olmak üzere, farklı beyin alanlarında hipoksinin etkisi ile oluşan alfa frekansındaki değişimlerin emosyonel (Davidson ve Irwin 1999, Coan ve Allen 2004) ve dikkat süreçleri (Faw 2003) ile güçlü bir ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür. Bu bulgulardan anlaşılacağı gibi, metodoloji, sonuçları etkileyen oldukça önemli bir faktördür.

Bulgularımıza göre H grubunda, deney öncesi ve sonrası beta aktiviteleri karşılaştırıldığında anlamlı olmayan bir artış vardır (Şekil 4.9). Ayrıca H grubunun beta aktivitesinde K grubuna göre de gözlenen artış anlamlı düzeyde değildir (Şekil 4.5). Bazı çalışmalarda, akut hipoksinin beta frekansında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Steriade vd 1996, Schellart ve Reits 2001, Schneider ve Strüder 2009). Beta frekansındaki bu artışın kolinerjik nöromodülasyon aracılığıyla oluştuğu ileri sürülmüştür (Buhl vd 1998). Beta aktivitesindeki artışın diğer bir sebebi de hipoksinin glutamat salınımını artırıcı etkisi olabilir. Önceki çalışmalardan farklı olarak, bizim bulgularımızdaki artış anlamlı düzeyde değildir. Bunun sebebi de olasılıkla hipoksi protokolündeki farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Deney protokolünden sonra alınan EEG kayıtlarının frekans band değerleri incelendiğinde, HE grubundaki sıçanların delta aktivitesi, hem K ve H grubundaki sıçanlara göre hem de aynı grubun deney öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (Şekil 4.5 ve 4.6). Bizim bu bulgumuz ile uyumlu olarak, sıçanlarda treadmill egzersizinin (Li vd 2008), ve insanlarda karate egzersizinin (Babiloni vd 2010), delta aktivitesinde azalmaya neden olduğu önceki çalışmalarda da gösterilmiştir. Aksine, başka bir çalışmada insanlarda aerobik egzersizinin delta aktivitesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Woo vd 2009). Bu etkideki farklılık, olasılıkla metodolojik farklılıklardan (akut veya kronik maruziyet gibi) kaynaklanmaktadır. Bilindiği gibi delta aktivitesi uyku durumunda yoğun olarak kaydedilmektedir (Yang vd 2003). Delta aktivitesinde azalma olasılıkla, egzersizin glutamat aracılığıyla, nöronlar üzerinde oluşturduğu uyarıcı etkilerden kaynaklanmaktadır. Yukarıdaki bilgilerle, egzersiz etkisiyle oluşan delta aktivitesindeki azalmanın, egzersizle deneklerin uyanıklığında ve serebral fonksiyonlarındaki artışın sonucu olduğu ileri sürülebilir. Çalışmamızda HE grubunda hipoksiye maruz kalan sıçanlarda da bu etki gözlenmiş ve egzersiz, hipoksinin olumsuz etkisini ortadan kaldırmıştır. Diğer bir deyişle hipoksiye maruz kalan sıçanlarda gözlenen serebral aktivite azalması ve uyku hali, egzersiz etkisiyle azalmıştır. Ayrıca, HE grubundaki sıçanların delta aktivitesinin, aynı sıçanların deney öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde azalmış olması, ortaya çıkan etkinin sıçanların bireysel farklılıklarından değil, deneysel prosedürden kaynaklandığını göstermektedir.

HE grubundaki sıçanların teta aktivitesi H grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmışken; K grubuna ve grubun kendi hayvanlarının deney öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde olmayan şekilde artmıştır (Şekil 4.5 ve 4.7). Yapılan birçok çalışmada, egzersiz sırasında ve sonrasında EEG’de teta frekans aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir (Mechau vd 1998, Nielsen vd 2001, Nybo ve Nielsen 2001, Crabbe ve Dishman 2004, Kamijo vd 2004). Bu bulgular, egzersizle birlikte gözlenen glutamat salınımındaki artışla açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda, teta aktivitesi uyanıklık (Grigg-Damberger vd 2007), dikkat (Sauseng vd 2007), algılama (Basar vd 2006) ve bellek (Klimesch 1999, Onton vd 2005) gibi kognitif fonksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Düzenli fiziksel egzersizin hafıza ve kognitif fonksiyonları geliştirdiği de gösterilmiştir (Hillman vd 2002, Colcombe ve Kramer 2003). Bir başka çalışmada ise, treadmill egzersizinin sıçanlarda epizodik bellek aktivitesine neden

olduğu ve bu nedenle teta aktivitesinde artış gözleendiği ileri sürülmüştür (Kuo ve Li 2010). HD grubundaki teta aktivitesindeki artış, egzersizin, hipoksik ortamdan dolayı kognitif fonksiyonlarda oluşabilecek bir bozukluğu önlediğini göstermektedir.

HE grubundaki sıçanların alfa aktivitesi, hem K ve H grubundaki sıçanlara göre hem de grubun kendi hayvanlarının deney öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (Şekil 4.5 ve 4.8). İnsanlarda yapılmış bir çalışmada, egzersizden sonra oksipital alanda alfa aktivitesinde bir artış gösterilmiştir (Youngstedt vd 1993). Yine insanlarda yapılmış bir başka çalışmada ise, egzersizin sonlanmasından sonra ilk 5-10 dakika esnasında alfa aktivitesinin en güçlü olduğu ve egzersizden yaklaşık 30 dakika sonra bazal düzeye döndüğü gösterilmiştir (Weise vd 1983). Fakat bizim deneyimizde uygulanan egzersiz protokolü, alfa aktivitesinde, uzun süreli bir artışa yol açmıştır. Alfa aktivitesinde artış, uyanıklık (Nerad ve Bilkey 2005), tetikte olma hali (Olbrich vd 2009) ve insanlarda semantik bellek (Klimesch 1999, Klimesch vd 1999) ile ilişkilendirilmiştir. Tüm bunlarla, egzersizin hipoksik koşullara rağmen dikkati arttırabileceği ve kognitif fonksiyonlara olumlu etki edebileceği söylenebilir.

HE grubunun beta değerleri, aynı grubun deney öncesi değerlerine göre artmış olsa da bu artış anlamlı düzeyde değildir. Ayrıca HE grubundaki sıçanların beta aktivitesi H grubu sıçanlara göre anlamlı değişiklik göstermemiştir (Şekil 4.5 ve 4.9). Bir çalışmada egzersizden sonra beta aktivitesinde artış gösterilmiştir (Youngstedt vd 1993). Yapılan çalışmalarda beta aktivitesi, uyanıklık hali (Nerad ve Bilkey 2005), dikkat (Makeig ve Jung 1995), emasyon (Cole ve Ray 1985), kızgınlık (Rusalova vd 2003) ve sensorimotor korteks (Parkes vd 2006) aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Egzersiz; algı, kızgınlık ve emasyonel fonksiyonlar bakımından hipoksi grubuna göre anlamlı farklılık oluşturmamış, fakat kontrole göre artışa neden olmuştur.

HD grubundaki sıçanların delta aktivitesi K ve H grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Aynı grubun deney öncesi değerlerine göre de delta aktivitesinde azalma varolmakla birlikte, bu azalma anlamlı düzeyde değildir (Şekil 4.5 ve 4.6). Önceki bir çalışmada, DHA' nın delta aktivitesini anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir (Crawford 2006). Benzer şekilde, bir başka çalışmada, diyetel DHA yokluğunu takiben, delta aktivitesinde artış bildirilmiştir (Takeuchi vd 2002). HD grubundaki delta değerlerinde gözlediğimiz bulgular, yapılmış çalışmalarla

uyumludur. Çalışmamızda, DHA, delta aktivitesi üzerinde egzersizin etkisine benzer fakat daha güçlü bir etkiye neden olmuştur. Bunu da olasılıkla, glutamat salınımında artış,  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{2+}$ 'un içe akımında artış gibi nöroeksitator mekanizmalar aracılığıyla yapmaktadır. Böylece DHA, hipoksinin artırdığı uyku halini azaltmış ve serebral fonksiyonlarda artmaya neden olmuştur.

HD grubundaki sıçanların teta aktivitesi, H grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artarken, K grubuna ve aynı grubun deney öncesi değerlerine göre gözlenen artışlar anlamlı düzeyde bulunmamıştır (Şekil 4.5 ve 4.7). DHA'nın teta aktivitesini artırdığını (Crawford 2006) ve azalttığını (Takeuchi vd 2002) bildiren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda, HD grubundaki teta aktivitesinin H grubuna göre artmış olarak gözlenmesinin sebebi, H grubunda teta aktivitesinin azalmış olmasıdır. Fakat yine de HD grubunun teta aktivite düzeyi kontrol değerlerinden yüksektir ve bu bulgu hipoksinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerinin, DHA tarafından önlendiğini göstermektedir.

HD grubundaki sıçanların alfa aktivitesi, sadece K grubundaki sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. HD grubunda, H grubuna ve kendi deney öncesi alfa değerlerine göre artış gözlenmiş olsa da, bu artış anlamlı düzeyde değildir (Şekil 4.5 ve 4.8). DHA alımıyla, alfa aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Crawford 2006). Benzer şekilde, bir başka çalışmada, DHA yoksunluğunu takiben, alfa aktivitesinde azalma bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, DHA'nın bu etkilerinin katekolamin ve/veya kolinerjik sistemlerle ilişkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Takeuchi vd 2002). Bu grupta alfa aktivitesinde DHA'nın neden olduğu kontrole göre artış, önceki çalışmalarla uyumludur. HD grubunda gözlenen alfa aktivitesindeki artışın, H grubuna göre anlamlı düzeye ulaşmamasının sebebi, H grubunda da alfa aktivitesinde gözlenen bir miktar artıştır.

HD grubundaki sıçanların beta aktivitesi, hem K grubundaki sıçanlara göre hem de kendi grubundaki sıçanların deney öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Oysa bu gruptaki sıçanların beta aktivitesi, H grubuna göre anlamlı değişiklik göstermemiştir (Şekil 4.5 ve 4.9). DHA alımının, beta aktivitesi ile pozitif ilişkisi gösterilmiştir (Crawford 2006). Benzer şekilde, bir başka çalışmada, DHA yoksunluğunu takiben, beta aktivitesinde azalma bildirilmiştir. Ayrıca, DHA'nın bu

etkilerinin katekolamin ve/veya kolinerjik sistemlerle ilişkisine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (Takeuchi vd 2002). Sıçanlarda DHA alımı da, egzersizin etkisine benzer şekilde emosyonel fonksiyonlarda kontrole nazaran artışa neden olmuştur. Fakat H grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmemesinin sebebi hipoksiyle birlikte glutamat salınımındaki artış ve kolinerjik modülasyonda hipoksinin yaptığı değişiklikler sonucudur.

HED grubundaki sıçanların delta aktivitesi hem K ve H grubundaki sıçanlara göre hem de aynı grubun deney öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (Şekil 4.5 ve 4.6). HED grubunda delta aktivitesinin azalması, HE ve HD gruplarındaki bulgularla tutarlıdır. Egzersiz ve DHA ayrı ayrı uygulandığında delta aktivitesini azalttığı gibi, egzersiz ve DHA'nın birlikte uygulandığı HED grubunda da delta aktivitesi anlamlı düzeyde azaltmıştır. Egzersiz ve DHA birlikte uygulandığında da sıçanlarda uyanıklığa ve serebral aktivitede artışa neden olmuştur. Fakat bu etki, HE grubuna göre daha zayıf bir etkidir. Diğer bir deyişle, egzersiz ve DHA'nın delta aktivitesi üzerine olan etkilerinde bir sinerji gözlenmemiştir.

HED gruplarındaki sıçanların teta aktivitesi ise K grubu, H grubu ve aynı grubun deney öncesi teta değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (Şekil 4.5 ve 4.7). K grubuna göre görülen anlamlı düzeyde artış, hipoksik ortamın olumsuz etkilerine rağmen, teta aktivitesinin dolayısıyla kognitif düzeyin, normoksik ortamdaki kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Egzersiz ve DHA'nın birlikte uygulanması, hem hipoksinin olumsuz etkilerini önlemiş hem de kognitif fonksiyonları geliştirmiştir.

HED grubundaki sıçanların alfa aktivitesi hem K ve H grubundaki sıçanlara göre hem de HED grubunun deney öncesi alfa değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (Şekil 4.5 ve 4.8). Bu artışlar, yukarıdaki bulgularımızla uyumludur. HE ve HD gruplarında elde ettiğimiz bulgular, HED grubundaki alfa aktivite artışından, DHA'dan çok egzersizin sorumlu olduğu şeklinde değerlendirilebilir. Egzersiz ve DHA, dikkat ve diğer kognitif fonksiyonlarda, hem hipoksinin olumsuz etkilerini önlemiş hem de bu fonksiyonları geliştirmiştir. Fakat, Egzersiz ve DHA'nın bu etkisinde sinerji gözlenmemiştir. Çünkü, aynı etkiyi tek başına egzersiz de oluşturmuştur.



HED grubundaki sıçanların beta aktivitesi, hem K grubundaki sıçanlara göre hem de HED grubunun deney öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmışken, H grubundaki sıçanlara göre anlamlı değişiklik göstermemiştir (Şekil 4.5 ve 4.9). HED grubundaki beta aktivitesinde, hem HE hem de HD grubuna göre anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle, bu gruptaki beta aktivite artışında, egzersiz ve DHA'nın sinerjik bir etkinliğinden söz edilebilir. Beta aktivitesi bakımından, HE, HD ve HED grupları arasında neredeyse fark olmadığı, H grubundan elde edilen sonuçların ise bu gruplara benzer olduğu bulunmuştur. Bir başka deyişle, hipoksi çadırındaki sıçanların hepsinin, beta aktiviteleri birbirinden farklı olmadığından, kontrole göre EEG'nin beta aktivitesinde gözlenen bu etkinin hipoksinin veya çadır ortamının etkisi olduğu anlaşılmaktadır.

Yukarıdaki sonuçlar değerlendirildiğinde, hipoksinin olumsuz etkilerine karşın, egzersiz ve DHA'nın uyanıklık, dikkat ve kognitif fonksiyonlardaki olumlu etkileri göze çarpmaktadır. EEG frekans bandlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgularda, egzersiz ve DHA'nın birbirlerinin etkilerini tümüyle potansiyalize etmesinden söz edilemezken, kognitif fonksiyonlarda sinerjik etkileri bulunduğu ileri sürülebilir. Bu nedenle hipoksiye maruz kalınan meslekler vb. (dağcılık, spor kampları gibi) durumdaki bireylere, kognitif fonksiyonlar açısından, düzenli egzersiz ile DHA kombinasyonu önerilebilir.

Çalışmamızda hem deney öncesi, hem deney sonrası EEG frekans bandlarındaki sonuçlara bakıldığında, bütün gruplarda yavaş dalgaların özellikle de delta aktivitesinin belirgin bir şekilde yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Derin genel anestezi esnasında, delta aktivitesinin arttığı bilinmektedir (Musizza vd 2007). Uyguladığımız deney protokolünde, bütün sıçanlardan genel anestezi altında EEG kaydı alınmıştır. Bu nedenle, tüm gruplarda delta aktivitesi yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kayıt ortamındaki gürültü, EEG kaydında izoelektrik hattan sapmalara neden olmakta ve bu sapmalar da analiz programı tarafından düşük frekanslı dalga olarak algılanmaktadır. Bu nedenle her ne kadar spektral analiz yapılırken artefaksız traseler seçilmiş ve ortam gürültüsü program yardımıyla filtre edilmiş olsa da, ortam gürültüsünün delta aktivitesine çok az miktarda katkısı olmuş olabilir.

Çalışmamızda, sinir ileti hızını saptamak amacıyla, siyatik sinir uyarılmış ve aynı sinirden kaydedilen cevapların amplitüdüleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu bizim deneyimizde uygulanan hipoksi ve diğer işlemlerin aksonal hasara yol açmadığını göstermektedir. Hipoksi, egzersiz ve DHA nedeniyle oluşan glutamat salınımındaki aşırı artış ve potansiyel nörotoksositeye karşı, koruyucu mekanizmalar (GABA salınımı, nöronlarda hiperpolarizasyon) devreye girmiş ve olası bir hasarı engellemiş olabilir.

H grubundaki sıçanların sinir ileti hızları, K grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu bulgumuzla uyumlu olarak, Dousset ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipoksinin sinir ileti hızında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Dousset vd 2001). Yapılan çalışmalarda, hipoksiye maruz kalan periferel sinirlerde ATP düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (Brismar 1981). Dolayısıyla hipoksidede, membran potansiyelleri ve iyonik homeostazisin sürdürülmesi için gerekli olan metabolik enerji tüketilmektedir (Ritchie 1985). Sinir ileti hızındaki azalmanın nedeni de hipoksiye bağlı ATP düzeyinde azalma ve bu azalmanın aktif iyon pompalarını olumsuz etkilemesi olabilir. İntraselüler kayıtlamalar ile yapılmış çalışmalarda, hipoksinin hücre membranını hiperpolarize ettiği gösterilmiştir (Hansen vd 1982, Fujiwara vd 1987, Leblond ve Krnjevic 1989, Fujimura vd 1997, Yamamoto vd 1997, Zhu ve Krnjevic 1997, Erdemli vd 1998). Bu hiperpolarizasyonun başlıca nedeni membranın  $K^+$  iyonlarına geçirgenliğinde artıştır. Hiperpolarizasyona neden olan  $K^+$  geçirgenliğindeki artışın nasıl başladığı konusunda ileri sürülenler; sitoplazmik serbest  $Ca^{2+}$  da artış (Krnjevic ve Leblond 1989), ATP'nin azalması (Ashcroft 1988), ATP'nin yıkım ürünü olan adenozinin salınımıdır (Berne ve Rubio 1974). Bu etkilerin tümünün, hipoksi sonucu enerjinin tüketilmesiyle oluştuğu varsayılır. Bu nedenle hipoksiyle oluşan depolarizasyonun, koruyucu bir mekanizma olarak, iyonik akımları azalttığı, ATP ve iyonik homeostazisi korumaya yardımcı olduğu ileri sürülebilir (Krnjevic 1999).

HE grubu sıçanların sinir ileti hızı değerleri hem K hem de H grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde artmıştır. Yapılmış bir çalışmada, egzersizin sinir ileti hızını bizim bulgularımızla uyumlu olarak arttırdığı gösterilmiştir (Balducci vd 2006). Sinir ileti hızında egzersizin neden olduğu artışın sebepleri; egzersize bağlı glutamat salımında artış (Meeusen vd 1997, Zhang vd 2001), BDNF düzeyinde artış (Chang vd 2009),

BDNF düzeyindeki artışa bağlı olarak, glutamat salınımında (Jovanovic vd 2000, Matsumoto vd 2001) ve glutamat reseptör aktivitesinde artış (Carvalho vd 2008), Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup>'un içe akımında artış (Howarth vd 2010) olabilir. Çünkü bu etkiler hem siyatik sinire verilen uyarıdan sonra aksiyon potansiyeli oluşma zamanını kısaltan hem de sinir ileti hızını arttıran etkilere sahiptir.

HD grubu sıçanların sinir ileti hızı değerleri ise hem K hem de H grubu sıçanlara göre anlamlı düzeyde artmıştır. Yapılan çalışmalarda DHA'nın sinir ileti hızını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca diyetle alınan DHA'nın siyatik sinir membranlarındaki DHA düzeyini yükselterek sinir ileti hızını arttırdığı ileri sürülmüştür (Coste vd 2003). Benzer şekilde diyabetik nöropati oluşturulan sıçanlara DHA verilmesinin, sinir ileti hızında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Dines 1993, Gerbi vd 1998, Jarrahi 1999, Pitel vd 2007). Yapılan başka bir çalışmada, streptozosinle indüklenmiş diyabetik sıçanlarda, DHA'nın nöropatiyi önlediği saptanmış ve bu nedenle diyabette DHA ile tedavinin klinik deneyler için uygun olduğu ileri sürülmüştür (Coste vd 2003). Benzer şekilde nöral membranlarda PUFA eksikliğinin periferik sinir ileti hızında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Cameron 1997). DHA'nın sinir ileti hızını bilinen iki etkisinden dolayı artırıyor olması olasıdır. Bunlardan birisi miyelin kılıfın yapısında bulunan DHA'nın miyelinizasyona katkısı (Martinez ve Vazquez 1998, Martinez vd 2000), diğeri ise DHA'nın nöroeksitator etkinliğidir. Nöroeksitator etkinlik, glutamat salınımında artış (Cao vd 2009), GABA salınımında azalma (Hamano vd 1996), NMDA reseptör aktivasyonunda artış (Nishikawa vd 1994) sonucu oluşabilir. Bütün bu etkiler sinir ileti hızını artırıcı yönde etki etmektedir. Ayrıca, DHA, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz gibi transmembran proteinlerin aktivitesini de arttırmaktadır (Slater vd 1996, Gerbi vd 1998, Djemli-Shipkolye vd 2001). Yapılan bir çalışmada, siyatik sinirde Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesi ile sinir ileti hızı arasında doğrusal bir ilişki gösterilmiştir (Djemli-Shipkolye vd 2001).

HED grubu sıçanların sinir ileti hızı değerleri K, H ve HE grubundaki sıçanlara göre anlamlı düzeyde artarken; HD grubundan anlamlı olmayan düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, uyguladığımız sinir ileti hızı üzerinde, egzersiz protokolü ve DHA'nın sinerjik etkisini göstermektedir. Gerek egzersiz gerekse DHA'nın sinir ileti hızına olumlu etkileri önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Balducci vd 2006, Pitel vd 2007). Fakat çalışmamızda, DHA'nın sinir ileti hızına olumlu etkisinin, egzersize göre

çok daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hem sağlıklı bireylere hem de sinirsel hasara maruz kalmış kişilere (diyabetik nöropati gibi), tek başına egzersiz değil, egzersizle birlikte DHA içeren diyet önerilmelidir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda 28 günlük hipoksi maruziyetinin, EEG ve sinir ileti hızı üzerindeki egzersiz ve DHA'nın ayrı ayrı ve birlikte etkileri incelenmiştir. Buna göre;

1- EEG'nin total spektral güç analizi sonucunda, hipoksi grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan; egzersiz, DHA ve egzersiz+DHA grubunda ise anlamlı düzeyde artış görülmüştür. Ayrıca egzersiz ve egzersiz+DHA grubunda hipoksi grubuna göre anlamlı düzeyde artış görülmüştür.

2- EEG frekans band analizleri sonucunda, hipoksi maruziyetinin, sıçanlarda uyanıklık, dikkat ve kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu bilinen EEG teta aktivitesini azaltmasına karşın; egzersiz ve DHA'nın teta, alfa ve beta bandlarının aktivitesini arttırdığı, delta band aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu bulguyla, mesleki nedenlerle hipoksiye maruz kalan (dağcılık, spor kampları gibi) ya da yüksek irtifada yaşayan bireylere, hipoksinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerinden korunmaları için düzenli egzersiz ile birlikte DHA alımı önerilebilir.

3- Çalışmamızda, hipoksiye maruz kalan sıçanların sinir ileti hızlarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma gösterilmiştir. Egzersiz, DHA ve DHA+Egzersiz gruplarında, hem kontrol hem de hipoksi grubuna göre sinir ileti hızında anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca DHA+Egzersiz grubunun sinir ileti hızı, egzersiz grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Böylece, DHA'nın sinir ileti hızına olumlu etkisinin, egzersize göre çok daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Bu bilgilerin ışığında hem sağlıklı bireylere hem de sinirsel hasara maruz kalmış kişilere (diyabetik nöropati gibi), tek başına egzersiz değil, egzersizle birlikte DHA içeren diyet önerilmelidir.

## 7. KAYNAKÇA

- Ajmani, R. S., Fleg, J. L., Demehin, A., Wright J. G., O'Connor, F., Heim, J. M., Tarien, E., Rifkind, J. M. (2003) Oxidative stress and hemorheological changes induced by acute treadmill exercise. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 28:29–40.
- Akgün, N. (1995) Şişmanlığın tedavisinde egzersizin yeri, *Spor Hekimliği Dergisi*, 20(3):91-103.
- Ashcroft, F. M. (1988) Adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channels. *Annu. Rev. Neurosci.*, 11:97-118.
- Arakawa, K. (1993) Hypertension and exercise. *Clin. and Exper. Hypertension*, 15:1171-1179.
- Arfken, G. B., Weber, H. J. (2001) Mathematical methods for physicists. 5th edition, *Academic Press*, San Diego: Harcourt, s.97-101.
- Atlı, M., Temur, A., Bay, A., Karadağ, H., Öner, A. F. (2006) Düzenli egzersiz ve sigaranın lenfosit alt grupları üzerine etkisi. *Van Tıp Dergisi*, 13(3):97-102.
- Babiloni, C., Marzano, N., Infarinato, F., Iacoboni, M., Rizza, G., Aschieri, P., Cibelli, G., Soricelli, A., Eusebi, F., Del Percio, C. (2010) Neural efficiency of experts brain during judgment of actions: A high-resolution EEG study in elite and amateur karate athletes. *Behavioural Brain Research*, 207:466–475.
- Bailey, D. M., Davies, B., Romer, L., Castell, L., Newsholme, E., Gandy, G. (1998a) Implications of moderate altitude training for sea-level endurance in elite distance runners. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 78(4):360-368.
- Bailey, D. M., Davies, B., Williams, S., Baker, J. (1998b) Blood lipid and lipoprotein concentrations in active, sedentary, healthy and diseased men. *J. Cardiovasc. Risk.*, 5(5-6):309-312.
- Balducci, S., Iacobellis, G., Parisi, L., Biase, N. D., Calandriello, E., Leonetti, F., Fallucca, F. (2006) Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 20:216-223.
- Başar, E., Güntekin, B., Oniz, A. (2006) Principles of oscillatory brain dynamics and a treatise of recognition of faces and facial expressions. *Prog. Brain Res.*, 159:43-62.
- Belzung, C., Leguisquet, A. M., Barreau, S., Delion-Vancassel, S., Chalon, S., Durand, G. (1998) Alpha-linolenic acid deficiency modifies distractibility but not anxiety and locomotion in rats during aging. *J. Nutr.* 128(9):1537-1542.
- Berg, R. W., Whitmer, D., Kleinfeld, D. (2006) Exploratory whisking by rat is not phase locked to the hippocampal theta rhythm. *The Journal of Neuroscience*, 26(24):6518-6522.

- Berne, R. M., Rubio, R. (1974) Adenine nucleotide metabolism in the heart. *Circ. Res.*, 35 (Suppl)(3):109-120.
- Bertorini, T. E. (2006) "Sensory nerve conduction studies", Peripheral nerve diseases, (Kimura, J., Ed.), *Elsevier*, Netherlands, s.155-176.
- Binnie, C. D., Prior, P. F. (1994) Electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57:1308-1319.
- Blanco-Centurion, C. A., Shiromani, P. J. (2006) Beneficial effects of regular exercise on sleep in old F344 rats. *Neurobiology of Aging*, 27(12):1859–1869.
- Blogg, S. L., Gennser, M. (2006) Cerebral blood flow velocity and psychomotor performance during acute hypoxia. *Aviat. Space. Environ. Med.*, 77:107–113.
- Bourre, J. M., Francois, M., Youyou, A., Dumont, O., Piciotti, M., Pascal, G., Durand, G. (1989) The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J. Nutr.*, 119(12):1880-1892.
- Brand, M. D., Couture, P., Hulbert, A. J. (1994) Liposomes from mammalian liver mitochondria are more polyunsaturated and leakier to protons than those from reptiles. *Comp. Biochem. Physiol. Biochem. Mol. Biol.*, 108(2):181-188.
- Bregestovski, P., Ben-Ari, Y. (1993) Hippocampal inhibitory interneurons are functionally disconnected from excitatory inputs by anoxia. *J. Neurophysiol.*, 70:2251-2259.
- Brismar, T. (1981) Potential clamp analysis of the effect of anoxia on the nodal function of rat peripheral nerve fibres. *Acta. Physiol. Scand.*, 112(4):495-496.
- Brundege, J. M., Dunwiddie, T. V. (1996) Modulation of excitatory synaptic transmission by adenosine released from single hippocampal pyramidal neurons. *J. Neurosci.*, 16:5603-5612.
- Buhl, E. H., Tamas, G., Fisahn, A. (1998) Cholinergic activation and tonic excitation induce persistent gamma oscillations in mouse somatosensory cortex in vitro. *J. Physiol.*, 513(Pt 1):117-126.
- Burns, C. P., Spector, A. A. (1990) Effects of lipids on cancer therapy. *Nutr. Rev.* 48(6):233-240.
- Burr, M. L., Fehily, A. M., Gilbert, J. F. (1989) Effects of changes in fat, fish and fibre takes on death and myocardial reinfarction: Diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 2:757-761.
- Burton, J. L. (1989) Dietary fatty acids and inflammatory skin disease. *Lancet*, 7:27-30.

- Burykh, E. A. (2005) Relations of the EEG local and spatial temporal spectral characteristics changes under hypoxia in humans. *Ross Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova*, 91(11):1260–1280.
- Cacioppo, J. T. (2004) Feelings and emotions: Roles for electrophysiological markers. *Biol. Psychol.*, 67(1-2):235-243.
- Calder N. A., Kumar P., Hanson M. A. (1997) Development of carotid chemoreceptor dynamic and steady-state sensitivity to CO<sub>2</sub> in the newborn lamb. *Journal of Physiology*, 503:187-194.
- Cameron, N. E. (1997) Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*, 46(Supp. 12):531-537.
- Cao, D., Kevala, K., Kim, J., Moon, H. S., Jun, S. B., Lovinger, D., Kim, H. Y. (2009) Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J. Neurochem.*, 111(2):510-521.
- Carrington A. L., Ettlinger C. B., Tomlinson D. R. (1994) Increased resistance to hypoxic conduction block in sciatic nerves of diabetic rats: Effects of extracellular glucose concentration and of aldose reductase inhibition. *J. Diab. Comp.*, 7:33-39.
- Carvalho, A. L., Caldeira, M. V., Santos, S. D., Duarte, C. B. (2008) Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *Br. J. Pharmacol.*, 153(Suppl) 1:310-324.
- Chang, H. C., Yang, Y. R., Wang, S. G., Wang, R. Y. (2009) Effects of treadmill training on motor performance and extracellular glutamate level in striatum in rats with or without transient middle cerebral artery occlusion. *Behav. Brain Res.*, 28;205(2):450-455.
- Chornet-Lurbe, A., Oteo, J. A., Ros, J. (2002) Characteristic times in sleep-waking electroencephalograms. *Rev. Neurol.*, 35(5):415-419.
- Coan, J. A., Allen, J. J. (2004) Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biol. Psychol.*, 67(1-2):7–49.
- Colcombe, S., Kramer, A. F. (2003) Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychol. Sci.*, 14(2):125-130.
- Cole, H. W., Ray, W. J. (1985) EEG correlates of emotional tasks related to attentional demands. *Int. J. Psychophysiol.*, 3(1):33-41.
- Convertino, V. A., Brock, P. J., Keil, C., Bernauer, E. M., Greenleaf, J. E. (1980) Exercise training-induced hypervolemia: Role of plasma albumin, renin, and vasopressin. *J. App. Physiol. Respirat. Environ. Exercise. Physiol.*, 48:665-669.
- Costa, C., Leone, G., Saulle, E., Pisani, F., Bernardi, G., Calabresi, P. (2004) Coactivation of GABA(A) and GABA(B) receptor results in neuroprotection during in vitro ischemia. *Stroke*, 35(2):596-600.



- Coste, T. C., Gerbi, A., Vague, P., Pieroni, G., Raccach, D. (2003) Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid-enriched phospholipids in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 52:2578–2585.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C. (2002) Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.*, 25:295-301.
- Cotman, C. W., Engesser-Cesar, C. (2002) Exercise enhances and protects brain function, *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 30:75-79.
- Cowan, A. I., Martin R. L. (1992) Ionic basis of membrane potential changes induced by anoxia in rat dorsal vagal motoneurons. *J. Physiol. (London)*, 455:89-109.
- Cowan, A. I., Martin, R. L. (1995) Simultaneous measurement of pH and membrane potential in rat dorsal vagal motoneurons during normoxia and hypoxia: A comparison in bicarbonate and HEPES buffers. *J. Neurophysiol.*, 74(6):2713–2721.
- Crabbe, J. B., Dishman, R. K. (2004) Brain electrocortical activity during and after exercise: A quantitative synthesis. *Psychophysiology*, 41(4):563-574.
- Crawford, M. A. (2006) Docosahexaenoic acid in neural signaling systems. *Nutr. Health.*, 18(3):263-276.
- Dallas, M., Boycott, H. E., Atkinson, L., Miller, A., Boyle, J. P., Pearson, H. A., Peers, C. (2007) Hypoxia suppresses glutamate transport in astrocytes. *J. Neurosci.*, 11;27(15):3946-3955.
- Davidson, R. J., Irwin, W. (1999) The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn. Sci.*, 3(1):11–21.
- Diarra, A., Sheldon, C., Brett, C. L., Baimbridge, K. G., Church, J. (1999) Anoxia-evoked intracellular pH and Ca<sup>2+</sup> concentration changes in cultured postnatal rat hippocampal neurons. *Neuroscience*, 93(3):1003–1016.
- Diboune, M., Ferard, G., Ingenbleek, Y., Bourguignat, A., Spielmann, D., Scheppler-Rouper, C., Tulasne, P. A., Calon, B., Hasselmann, M., Sauder, P. (1993) Soybean oil, blackcurrant seed oil, medium-chain triglycerides, and plasma phospholipid fatty acids of stressed patients. *Nutrition*, 9(4):344-349.
- Dines, K. C. (1993). Contrasting effects of treatment with omega-3 and omega-6 essential fatty acids on peripheral nerve function and capillarization in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 36:1132-1138.
- Djemli-Shipkolye, A., Coste, T., Raccach, D., Vague, P., Pieroni, G., Gerbi, A. (2001) Na, K-ATPase alterations in diabetic rats: Relationship with lipid metabolism and nerve physiological parameters. *Cell. Mol. Biol.*, 47:297–304.
- Doherty, J., Dingledine, R. (1997) Regulation of excitatory input to inhibitory interneurons of the dentate gyrus during hypoxia. *J. Neurophysiol.*, 77:393-404.

- Dousset, E., Decherchi, P., Grelot, L., Jammes, Y. (2001) Effects of chronic hypoxemia on the afferent nerve activities from skeletal muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164(8 Pt 1):1476-1480.
- Dunbar, C. C. (1992) The antihypertensive effects of exercise training. *N.Y. State. J. Med.*, 92:250-255.
- Dunwiddie, T. V. (1985) The physiological role of adenosine in the central nervous system. *Int. Rev. Neurobiol.*, 27:63-139.
- Emmanuel, J. C. (2001) "Blood Transfusion", The Clinical Use of Blood, handbook, *WHO*, Geneva, s.85-86.
- Endres, S., DeCaterina, R., Schmidt, E. B., Kristensen, S. D. (1995) n-3 Polyunsaturated fatty acids: Update. *Eur. J. Clin. Invest.*, 25:629-638.
- Englund, M., Bjurling, M., Edin, F., Hyllienmark, L., Brismar, T. (2004) Hypoxic excitability changes and sodium currents in hippocampus CA1 neurons *Cell. Mol. Neurobiol.*, 24(5):685-694.
- Erdemli, G., Crunelli, V. (1998) Response of thalamocortical neurons to hypoxia: A whole-cell patch-clamp study. *J. Neurosci.*, 18:5212-5224.
- Erdemli, G., Xu, Y. Z., Krnjevic, K. (1998) Potassium conductance causing hyperpolarization of CA1 hippocampal neurons during hypoxia. *J. Neurophysiol.*, 80:2378-2390.
- Eskiyurt, N., Karan, A. (2004) Geriatrik rehabilitasyon ve yaşlılarda egzersiz. *Klinik Gelişim Dergisi, Geriatrik Hasta ve Sorunları Özel sayısı*, 17:49-54.
- Favier, M. L., Remesy, C., Moundras, C., Demigne, C. (1995) Effect of cyclodextrin on plasma lipids and cholesterol metabolism in the rat. *Metabolism.*, 44(2):200-206.
- Faw, B. (2003) Pre-frontal executive committee for perception, working memory, attention, long-term memory, motor control, and thinking: A tutorial review. *Conscious Cogn.*, 12(1):83-139.
- Fell, J., Klaver, P., Elfadil, H., Schaller, C., Elger, C. E., Fernandez, G. (2003) Rhinal-hippocampal theta coherence during declarative memory formation: Interaction with gamma synchronization?. *Eur. J. Neurosci.*, 17:1082-1088.
- Fox, E., Bowers, R. W., Foss, M. L. (1999) "Beden eğitimi ve sporun fizyolojik temelleri", Çeviri: Cerit, M., *Bağrgan Yayımevi*, Ankara, s.346-363.
- Fowler, J. C. (1989) Adenosine antagonists delay hypoxia-induced depression of neuronal activity in hippocampal brain slice. *Brain. Res.*, 490:378-384.
- Friedland, R. P., Fritsch, T., Smyth, K. A., Koss, E., Lerner, A. J., Chen, C. H., Petot, G. J., Debanne, S. M. (2001) Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in

- midlife compared with healthy control-group members. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 98:3440-3445.
- Fujimura, N., Tanaka, E., Yamamoto, S., Shigemori, M., Higashi, H. (1997) Contribution of ATP-sensitive potassium channels to hypoxic hyperpolarization in rat hippocampal CA1 neurons *in vitro*. *J. Neurophysiol.*, 77:378-385.
- Fujiwara, N., Higashi, H., Shimoji, K., Yoshimura, M. (1987) Effects of hypoxia on rat hippocampal neurones *in vitro*. *J. Physiol. (London)*, 384:131-151.
- Gastaut, H., Fischgold, J., Meyer, J. S. (1961) EEG in acute cerebral hypoxia in man, *Springfield*, II: Thomas; s.599-617.
- Ganong, W. F. (1999) "Sağlık ve hastalıkta solunumsal ayarlamalar", Tıbbi Fizyoloji, Çeviri: TFBD, *Bartış Kitabevi*, İstanbul, 19. Baskı, s.720-738.
- Geocadin, R. G., Muthuswamy, J., Sherman, D. L., Thakor, N. V., Hanley, D. F. (2000) Early electrophysiological and histologic changes after global cerebral ischemia in rats. *Mov. Disord.*, 15(Suppl. 1):14-21.
- Gerbi, A., Maixent, J. M., Barbey, O., Jamme, I., Pierlovisi, M., Coste, T., Pieroni, G., Nouvelot, A., Vague, P., Raccach, D. (1998) Alternations of Na, K-ATPase isoenzymes in the rat diabetic neuropathy, protective effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids. *J. Neurochem.*, 71:732-740.
- Gorga, C. (1998) A new selected comments on lipids. *Quality Assurance of Seafood* Appendix 1:s.245.
- Grigg-Damberger, M., Gozal, D., Marcus, C. L., Quan, S. F., Rosen, C. L., Chervin, R. D., Wise, M., Picchietti, D. L., Sheldon, S. H., Iber, C. (2007) The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J. Clin. Sleep Med.*, 3(2):201-240.
- Grimminger, F., Mayser, P., Papavassilis, C., Thomas, M., Schlotzer, E., Heuer, K. Uç, Führer, D., Hinsch, K. D., Walmrath, D., Schill, W. B. (1993) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis. Rapid improvement of clinical manifestations and changes in neutrophil leukotriene profile. *Clin. Investig.* 71(8):634-643.
- Guyot, L. L., Diaz, F. G., O'Regan, M. H., McLeod, S., Park, H., Phillis, J. W. (2001) Real-time measurement of glutamate release from the ischemic penumbra of the rat cerebral cortex using a focal middle cerebral artery occlusion model. *Neurosci. Lett.*, 16;299(1-2):37-40.
- Guyton, A. C., Hall, J. E. (2001) "Havacılık, yüksek irtifa ve uzay fizyolojisi", İnsan fizyolojisi, Çeviri Ed. Çavuşoğlu H., *Nobel Tıp Kitabevi*, Ankara, 10.Baskı, s.496-499.
- Haddad, G. G., Donnelly, D. F. (1990) O<sub>2</sub> deprivation induces a major depolarization in brain stem neurons in the adult but not in the neonatal rat. *J. Physiol. (London)*, 429:411-428.

- Haddad, G. G., Jiang, C. (1993) O<sub>2</sub> deprivation in the central nervous system on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury. *Prog. Neurobiol.*, 40:277-318.
- Hamano, H., Nabekura, J., Nishikawa, M., Ogawa, T. (1996) Docosahexaenoic acid reduces GABA response in substantia nigra neuron of rat. *J. Neurophysiol.*, 75(3):1264-1270.
- Hansen, A. J., Hounsgaard, J., Jahnsen, H. (1982) Anoxia increases potassium conductance in hippocampal nerve cells. *Acta. Physiol. Scand.*, 115:301-310.
- Hattori, S., Naoi, M., Nishino, H. (1994) Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: Relation to the speed of running. *Brain Res. Bull.*, 35:41-49.
- Hillman, C. H., Weiss, E. P., Hagberg, J. M., Hatfield, B. D. (2002) The relationship of age and cardiovascular fitness to cognitive and motor processes. *Psychophysiology*, 39:303–312.
- Hiratsuka S., Koizumi K, Ooba T, Yokogoshi H. (2009) Effects of dietary docosahexaenoic acid connecting phospholipids on the learning ability and fatty acid composition of the brain. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 55(4):374-380.
- Holguin, S., Huang, Y., Liu, J., Wurtman, R. (2008) Chronic administration of DHA and UMP improves the impaired memory of environmentally impoverished rats. *Behavioural Brain Research*, 191:11–16.
- Holman, R. T. (1986) Control of polyunsaturated acids in tissue lipids. *Am. Coll. Nutr.* 5: 183-211.
- Horrocks, L. A., Yeo, K. Y. (1999) Health benefits of docosahexaenoic acid. *Pharmacological Research*, 40(3):211-225.
- Horrocks, L. A., Farooqui, A. A. (2004) Docosahexaenoic acid in the diet: Its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 70(4):361-372.
- Howarth, F. C., Almugaddum, F. A., Qureshi, M. A., Ljubisavljevic, M. (2010) The effects of heavy long-term exercise on ventricular myocyte shortening and intracellular Ca(2+) in streptozotocin-induced diabetic rat. *J. Diabetes and Its Complications*, 24:278-285.
- Ide, K., Secher, N. H. (2000) Cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Prog. Neurobiol.*, 61:397–414.
- Ikemoto, A., Nitta, A., Furukawa, S., Ohishi, M., Nakamura, A., Fujii, Y., Okuyama, H. (2000) Dietary n-3 fatty acid deficiency decreases nerve growth factor content in rat hippocampus. *Neurosci. Lett.*, 285(2):99-102.
- Isbilen, B., Fraser, S. P., Djamgoz, M. B. (2006) Docosahexaenoic acid (omega-3) blocks voltage-gated sodium channel activity and migration of MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Int. Biochem. Cell. Biol.*, 38(12):2173-2182.

- Jackson, C. G., Sharkey, B. J. (1988) Altitude, training and human performance. *Sports Med.*, 6(5):279-284.
- Jarrrahi, M., Asgari, A., Purgholami, M. (1999) Effect of diet containing fish oil on nerve conduction velocity of diabetic albino rats. *Fall*, 1(1):1.
- Jenski, L. J., Zerouga, M., Stillwell, W. (1995) Omega-3 fatty acid containing liposomes and cancer therapy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 210(3):227-233.
- Jiang, C., Sigworth, F. J., Haddad, G. G. (1994) Oxygen deprivation activates an ATP-inhibitable K<sup>+</sup> channel in substantia nigra neurons. *J. Neurosci.*, 14:5590-5602.
- Jones, P. J. (2002) Clinical nutrition: 7. Functional foods more than just nutrition. *C.M.A.J.*, 166:1555-1563.
- Jonkman, E. J., Van Dieren, A., Veering, M. M., Ponsen, L., Lopes da Silva, F. H., Tulleken, C. A. (1984) EEG and CBF in cerebral ischemia. Follow-up studies in humans and monkeys. *Prog. Brain. Res.*, 62:145-171.
- Jordan, K. G. (1993) Continuous EEG and evoked potential monitoring in the neuroscience intensive care unit. *J. Clin. Neurophysiol.*, 10:445-475.
- Jovanovic, J. N., Czernik, A. J., Fienberg, A. A., Greengard, P., Sihra, T. S. (2000) Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat. Neurosci.*, 3(4):323-329.
- Kamada, T., Yamashita, T., Baba, Y., Kai, M., Setoyama, S., Chuman, Y., Otsuji, S. (1986) Dietary sardine oil increases erythrocyte membrane fluidity in diabetic patients. *Diabetes*, 35(5):604-611.
- Kamijo, K., Nishihira, Y., Hatta, A., Kaneda, T., Wasaka, T., Kida, T., Kuroiwa, K. (2004) Differential influences of exercise intensity on information processing in the central nervous system. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 92(3):305-311.
- Kang, J. X., Leaf, A. (1996) Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na<sup>+</sup> channels by directly binding to the channel proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 93(8):3542-3546.
- Kaptanoğlu, B., Turgut, G., Genç, O., Enli, Y., Karabulut, İ., Zencir, M., Turgut, S. (2003) Effects of acute exercise on the levels of iron, magnesium, and uric acid in liver and spleen tissues. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 91(2):173-178.
- Katayama, K., Sato, Y., Ishida, K., Mori, S., Miyamura, M. (1998) The effects of intermittent exposure to hypoxia during endurance exercise training on the ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 78:189-194.
- Katchman, A. N., Hershkowitz, N. (1993) Early anoxia-induced vesicular glutamate release results from mobilization of calcium from intracellular stores. *J. Neurophysiol.*, 70(1):1-7.

- Kayaalp, S. O. (2005) “Oksijen ve diğer tedavi gazları”, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, (Kayaalp, S.O., Ed.), 11. Baskı, *Hacettepe-Taş Yayınevi*, Ankara, s.613-615.
- Kenneth, W. L., Bone, I., Callender, R., Gijn, J. V. (1998) “Neurology and neurosurgery illustrated”, 3rd Edition, *Churchill Livingstone*, London, s.88-101.
- Kidd, P. M. (2007) Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: Clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern. Med. Rev.*, 12(3):207-227.
- Kjeldsen, K., Richter, E. A., Galbo, H., Lortie, G., Clausen, T. (1986) Training increases the concentration of [3H] ouabain-binding sites in rat skeletal muscle. *Biochimica. Et Biophysica. Acta.*, 11 (860):708–712.
- Klimesch, W. (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Res. Brain. Res. Rev.*, 29(2-3):169-195.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schwaiger, J., Auinger, P., Winkler, T. (1999) 'Paradoxical' alpha synchronization in a memory task. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, 7(4):493-501.
- Klimesch, W., Hanslmayr, S., Sauseng, P., Gruber, W., Brozinsky, C. J., Kroll, N. E., Yonelinas, A. P., Doppelmayr, M. (2006) Oscillatory EEG correlates of episodic trace decay. *Cereb. Cortex.*, 16(2):280-290.
- Knapp, H. R., Fitzgerald, G. A. (1989) The antihypertensive effects of fish oil. A controlled study of polyunsaturated fatty acid supplements in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 320:1037-1043.
- Kraaier, V., Van Huffelen, A. C., Wieneke, G. H. (1988) Quantitative EEG changes due to hypobaric hypoxia in normal subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 69:303–312.
- Kramer, A. F., Colcombe, S. J., McAuley, E., Scalf, P. E., Erickson, K. I. (2005) Fitness, aging and neurocognitive function. *Neurobiol. Aging*, 26(Suppl. 1)124–127.
- Krnjevic, K., Ben-Ari, Y. (1989) Anoxic changes in dentate granule cells. *Neurosci. Lett.*, 107:89-93.
- Krnjevic, K., Leblond, J. (1989) Changes in membrane currents of hippocampal neurons evoked by brief anoxia. *J. Neurophysiol.*, 62:15-30.
- Krnjevic, K., Xu, Y. Z., Zhang, L. (1991) Anoxic block of GABAergic IPSPs. *Neurochem. Res.*, 16:279-283.
- Krnjevic, K. (1999) Early effects of hypoxia on brain cell function. *Basic Sciences*, 40(3):375-380.

- Kuo, T. B., Li, J. Y., Hsieh, S. S., Chen, J. J., Tsai, C.Y., Yang, C. C. H. (2010) Effect of aging on treadmill exercise induced theta power in the rat. *Age (Dordr)*, 32(3):297-308.
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K., Rockwood, K. (2001) Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch. Neurol.*, 58:498-504.
- Lauritzen, I., Blondeau, N., Heurteaux, C., Widmann C., Romey, G., Lazdunski, M. (2000) Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO J.*, 19(8):1784-1793.
- Leblond, J., Krnjevic, K. (1989) Hypoxic changes in hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.* 62:1-14.
- Lee, M. R., Sakatani, K., Young, W. (1993) Interaction of hypoxia and hypothermia on dorsal column conduction in adult rat spinal cord in vitro. *Experimental Neurology*, 119:140-145.
- Lemura, L. M., Andreacci, J. (2000) Lipid and lipoprotein profiles, cardiovascular fitness, body composition and diet during and after resistance, aerobic and combination training in young woman. *Eur. Journal Appl. Physiology*, 82:5-6.
- Levin, K. H. (2006) "Motor nerve conduction studies", Peripheral nerve diseases, *Elsevier*, Netherlands, s.139-154.
- Levine, B. D., Stray-Gundersen, J. (1992) A practical approach to altitude training: Where to live and train for optimal performance enhancement. *Int. J. Sports. Med.* 13(Suppl 1):209-212.
- Levine, B. D., Stray-Gundersen, J. (1997) Living high-training low: Effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J. Appl. Physiol.*, 83(1):102-112.
- Li, J. Y., Kuo, T. B., Hsieh, S. S., Yang, C. C. (2008) Changes in electroencephalogram and heart rate during treadmill exercise in the rat. *Neurosci. Lett.*, 434(2):175-178.
- Li, Q., Puro, D. G. (2001) Adenosine activates ATP-sensitive K<sup>+</sup> currents in pericytes of rat retinal microvessels: Role of A<sub>1</sub> and A<sub>2a</sub> receptors. *Brain Research*, 907(1-2):93-99.
- Lipton, P., Whittingham, T. S. (1984) Energy metabolism and brain slice function. New York, *Plenum Press*, s.113-153.
- Lipton, P. (1999) Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.*, 79(4):1431-1568.
- Luhmann, H. J., Heinemann, U. (1992) Hypoxia-induced functional alterations in adult rat neocortex. *J. Neurophysiol.*, 67:798-811.
- Madl, J. E., Royer, S. M. (2000) Glutamate dependence of GABA levels in neurons of hypoxic and hypoglycemic rat hippocampal slices. *Neuroscience*, 96:657-664.

- Makeig, S., Jung, T. P. (1995) Changes in alertness are a principal component of variance in the EEG spectrum. *Neuroreport.*, 29;7(1):213-216.
- Martin, R. L., Lloyd, H. G., Cowan, A. I. (1994) The early events of oxygen and glucose deprivation: Setting the scene for neuronal death? *Trends Neurosci.*, 17:251–257.
- Martinez, M., Vazquez, E. (1998) MRI evidence that docosahexaenoic acid ethyl ester improves myelination in generalized peroxisomal disorders. *Neurology*, 51(1):26-32.
- Martinez, M., Vazquez, E., Garcia-Silva M. T., Manzanares, J., Bertran, J. M., Castello, F., Mougán, I. (2000) Therapeutic effects of docosahexaenoic acid ethyl ester in patients with generalized peroxisomal disorders. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71(1 Suppl):376-385.
- Matsumoto, T., Numakawa, T., Adachi, N., Yokomaku, D., Yamagishi, S., Takei, N., Hatanaka, H. (2001) Brain-derived neurotrophic factor enhances depolarization-evoked glutamate release in cultured cortical neurons. *J. Neurochem.*, 79(3):522-530.
- Matsumoto, N., Kumamoto, E., Furue, H., Yoshimura, M. (2003) GABA-mediated inhibition of glutamate release during ischemia in substantia gelatinosa of the adult rat. *J. Neurophysiol.*, 89(1):257-264.
- Mechau, D., Mücke, S., Weiss, M., Liesen, H. (1998) Effect of increasing running velocity on electroencephalogram in a field test. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 78(4):340-345.
- Meeusen, R., Smolders, I., Sarre, S., de Meirleir, K., Keizer, H., Serneels, M., Ebinger, G., Michotte, Y. (1997) Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: An in vivo microdialysis study. *Acta Physiol. Scand.*, 159(4):335-341.
- Meissner, M., Havinga, R., Boverhof, R., Kema, I., Groen, A. K., Kuipers, F. (2010) Exercise enhances whole-body cholesterol turnover in mice. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 42(8):1460-1468.
- Melzian, D., Scheufler, E., Grieshaber, M., Tegtmeier, F. (1996) Tissue swelling and intracellular pH in the CA1 region of anoxic rat hippocampus. *J. Neurosci. Methods*, 65(2):183–187.
- Menon, N. K., Dhopeswarkar, G. A. (1982) Essential fatty acid deficiency and brain development. *Prog. Lipid Res.*, 21:309-332.
- Metin, G., Atukeren, P., Alturfan, A. A., Gulyasar, T., Kaya, M., Gumustas, M. K. (2003) Lipid peroxidation, erythrocyte superoxide-dismutase activity and trace metals in young male footballers. *Yonsei Med. J.*, 44:979-986.
- Misra, U. K., Kalita, J. (2006a) “An introduction to electrodiagnostic signals and their measurements”, Clinical neurophysiology, Second edition, *Elsevier*, India, s.11-21.
- Misra, U. K., Kalita, J. (2006b) “Nerve conduction study- Principles of nerve conduction study”, Clinical neurophysiology, Second edition, *Elsevier*, India, s.21-31.



- Missonnier, P., Gold, G., Herrmann, F. R., Fazio-Costa, L., Michel, J., Deiber, M., Michon, A., Giannakopoulos P. (2006) Decreased theta event-related synchronization during working memory activation is associated with progressive mild cognitive impairment, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 22:250–259.
- Mitsufuji, N., Yoshioka, H., Tominaga, M., Okano, S., Nishiki, T., Sawada, T. (1995) Intracellular alkalosis during hypoxia in newborn mouse brain in the presence of systemic acidosis: A phosphorus magnetic resonance spectroscopic study. *Brain Develop.*, 17(4):256–260.
- Molteni, R., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F. (2002) Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur. J. Neurosci.*, 16:1107-1116.
- Murray, R. K., Mayes, P. A., Granner, D. A., Rodwell, V. W. (1993) Harper'in Biyokimyası. (Çeviri: Menteş, G., Ersöz, B.), *Barış Kitabevi*, İstanbul, s.71-186.
- Musizza, B., Stefanovska, A., McClintock, P. V. E., Palus, M., Petrovcic, J., Ribaric, S., Bajrovic, F. F. (2007) Interactions between cardiac, respiratory and EEG- $\delta$  oscillations in rats during anaesthesia. *J. Physiol.*, 580:315–326.
- Nakashima, Y., Yuasa, S., Hukamizu, Y., Okuyama, H., Ohhara, T., Kameyama, T., Nabeshima, T. (1993) Effect of a high linoleate and a high alpha-linolenate diet on general behavior and drug sensitivity in mice. *J. Lipid Res.*, 34(2):239-247.
- Nelson, R. M., Green, A. R., Lambert, D. G., Hainsworth, A. H. (2000) On the regulation of ischaemia-induced glutamate efflux from rat cortex by GABA; in vitro studies with GABA, clomethiazole and pentobarbitone. *Br J Pharmacol.*, 130(5):1124-1130.
- Nerad, L., Bilkey, D. K. (2005) Ten- to 12-Hz EEG oscillation in the rat hippocampus and rhinal cortex that is modulated by environmental familiarity, *J. Neurophysiol.*, 93:1246–1254.
- Nielsen, B., Hyldig, T., Bidstrup, F., Gonzalez-Alonso, J., Christoffersen, G. R. (2001) Brain activity and fatigue during prolonged exercise in the heat. *Pflugers Arch.*, 442(1):41-48.
- Nishikawa, M., Kimura, S., Akaike, N. (1994) Facilitatory effect of docosahexaenoic acid on N-methyl-D-aspartate response in pyramidal neurones of rat cerebral cortex. *J. Physiol.*, 475(1):83-93.
- Nodera, H., Kaji, R. (2006) “Principles of stimulation and recording”, Peripheral nerve diseases, (Kimura, J., Ed.), *Elsevier*, Netherlands, s.123-138.
- Norrish, A. E., Jackson, R. T., Sharpe S. J., Skeaff, C.M. (2000) Men who consume vegetable oils rich in monounsaturated fat: Their dietary patterns and risk of prostate cancer (New Zealand). *Cancer Causes Control*, 11(7):609-615.
- Nybo, L., Nielsen, B. (2001) Perceived exertion is associated with an altered brain activity during exercise with progressive hyperthermia. *J. Appl. Physiol.*, 91(5):2017-2023.

- Ohkuwa, T., Itoha, H., Yamamoto, T., Minami, C., Yamazaki, Y., Yoshida, R., Kimoto, S. (2003) Effects of long-term hypoxia and hypoxic exercise on brain monoamine levels in rat. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 106:98–102.
- Olbrich, S., Mulert, C., Karch, S., Trenner, M., Leicht, G., Pogarell, O., Hegerl, U. (2009) EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement. *Neuroimage*, 45(2):319-332.
- Olvera-Cortes, E., Guevara, M. A., Gonzalez-Burgos, I. (2004) Increase of the hippocampal theta activity in the Morris water maze reflects learning rather than motor activity. *Brain Res. Bull.*, 62(5):379-384.
- Onton, J., Delorme, A., Makeig, S. (2005) Frontal midline EEG dynamics during working memory. *Neuroimage*, 27:341–356.
- Orr, G., Rao, G., Houston, F. P., McNaughton, B. L., Barnes, C. A. (2001) Hippocampal synaptic plasticity is modulated by theta rhythm in the fascia dentata of adult and aged freely behaving rats. *Hippocampus*, 11(6):647-654.
- Ozaki, H., Watanabe, S., Suzuki, H. (1995) Topographic EEG changes due to hypobaric hypoxia at simulated high altitude. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 94:349–356.
- Palacios-Pelaez, R., Lukiw, W. J., Bazan, N. G. (2010) Omega-3 essential fatty acids modulate initiation and progression of neurodegenerative disease. *Mol. Neurobiol.*, 41(2-3):367-374.
- Papadelis, C., Kourtidou-Papadeli, C., Bamidis, P. D., Maglaveras, N., Pappas, K. (2007) The effect of hypobaric hypoxia on multichannel EEG signal complexity. *Clin. Neurophysiol.*, 118:31–52.
- Parkes, L. M., Bastiaansen, M. C. M., David, G. (2006) Norris Combining EEG and fMRI to investigate the post-movement beta rebound. *NeuroImage*, 29:685–696.
- Pham, T. M., Soderstrom, S., Winblad, B., Mohammed, A. H. (1999) Effects of environmental enrichment on cognitive function and hippocampal NGF in the non-handled rats. *Behav. Brain Res.*, 103:63–70.
- Phillis, J. W., Edstrom, J. P., Kostopoulos, G. K., Kirkpatrick, J. R. (1979) Effects of adenosine and adenine nucleotides on synaptic transmission in the cerebral cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 57:1289-1312.
- Pitel, S., Raccach, D., Gerbi, A., Pieroni, G., Vague, P., Coste, T. C. (2007) At low doses, a gamma-linolenic acid-lipoic acid conjugate is more effective than docosahexaenoic acid-enriched phospholipids in preventing neuropathy in diabetic rats. *The Journal of Nutrition*, 137:368–372.

- Poling, J. S., Karanian, J. W., Salem, N. Jr., Vicini, S. (1995) Time- and voltage-dependent block of delayed rectifier potassium channels by docosahexaenoic acid. *Mol. Pharmacol.*, 47(2):381-390.
- Przedborski, S., Vila, M., Jackson-Lewis, V. V., Dawson, T. M. (2000) Reply: A new look at the pathogenesis of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 21(5):165.
- Ribeiro, J. A. (1995) Purinergic inhibition of neurotransmitter release in the central nervous system. *Pharmacol Toxicol*, 77:299-305.
- Richter, D. W., Schmidt-Garcon, P., Pierrefiche, O., Bischoff, A. M., Lalley, P. M. (1999) Neurotransmitters and neuromodulators controlling the hypoxic respiratory response in anaesthetized cats. *J. Physiol.*, 15;514( Pt 2):567-578.
- Ritchie, J. M. (1985) A note on the mechanism of resistance to anoxia and ischaemia in pathophysiological mammalian myelinated nerve. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 48(3):274-277.
- Roberts Jr., E. L., He, J., Chih, C. P. (2000) Rat hippocampal slices need bicarbonate for the recovery of synaptic transmission after anoxia. *Brain. Res.*, 875(1-2):171-174.
- Rosen, A., Morris, M. E. (1991) Depolarizing effects of anoxia on pyramidal cells of rat neocortex. *Neurosci. Lett.*, 124:169-173.
- Rusalova, M. N., Kostyunina, M. B., Kulikov, M. A. (2003) Spatial distribution of coefficients of asymmetry of brain bioelectrical activity during the experiencing of negative emotions. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 33(7):703-706.
- Sacco, R. L., Gan, R., Boden-Albala, B., Lin, I. F., Kargman, D. E., Hauser, W. A., Shea, S., Paik, M. C. (1998) Leisure-time physical activity and ischemic stroke risk: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*, 29:380-387.
- Salem Jr., N., Niebylski, C. D. (1995) The nervous system has an absolute molecular species requirement for proper function. *Mol. Membr. Biol.* 12:131-134.
- Saletu, B., Grunberger, J., Linzmayer, L., Anderer, P. (1990) Brain protection of nicergoline against hypoxia: EEG brain mapping and psychometry. *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.*, 2:305-325.
- Sanchez-Prieto, J., Gonzalez, P. (1988) Occurrence of a large Ca<sup>2+</sup>-independent release of glutamate during anoxia in isolated nerve terminals (synaptosomes). *J. Neurochem.*, 50(4):1322-1324.
- Saransaari, P., Oja, S. S. (2008) GABA release under normal and ischemic conditions. *Neurochem. Res.*, 33(5):962-969.
- Sauseng, P., Hoppe, J., Klimesch, W., Gerloff, C., Hummel, F. C. (2007) Dissociation of sustained attention from central executive functions: Local activity and interregional connectivity in the theta range. *European Journal of Neuroscience*, 25:587-593.

- Schellart, N. A., Reits, D. (2001) Transient and maintained changes of the spontaneous occipital EEG during acute systemic hypoxia. *Aviat. Space. Environ. Med.*, 72(5):462–470.
- Schneider, S., Strüder, H. K. (2009) Monitoring effects of acute hypoxia on brain cortical activity by using electromagnetic tomography. *Behav. Brain Res.*, 197(2):476-480.
- Serebrovskaya, T. V., Karaban, I. N., Kolesnikova, E. E., Mishunina, T. M., Kuzminskaya, L. A., Serbrovsky, A. N., Swanson, R. J. (1999) Human hypoxic ventilatory response with blood dopamine content under intermittent hypoxic training. *Can. J. Physiol Pharmacol*, 77:967-973.
- Sheldon, C., Church, J. (2002) Intracellular pH response to anoxia in acutely dissociated adult rat hippocampal CA1 neurons. *J. Neurophysiol.*, 87(5): 2209–2224.
- Shi, Z., Zhao, D., Gu, Z. (1987) The influence of acute and chronic hypoxia on the electroencephalogram of human body. *Ann. Physiol. Anthropol.*, 6:111–121.
- Singer, D. (1999) Neonatal tolerance to hypoxia: A comparative physiological approach. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, 123(3):221–234.
- Slater, S. J., Kelly, M. B., Yeager, M. D., Larkin, J., Ho, C., Stubbs, C. D. (1996) Polyunsaturation in cell membranes and lipid bilayers and its effects on membrane proteins. *Lipids*, 31:189–192.
- Spiriduso, W. W., MacRae, H. H., MacRae, P. G., Prewitt, J., Osborne, L. (1988) Exercise effects on aged motor function, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 515:363-375.
- Steriade, M., Amzica, F., Contreras, D. (1996) Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J. Neurosci.*, 16:392–417.
- Stillwell, W., Ehringer, W., Janski, L. J. (1993) Docosahexaenoic acid increases permeability of lipid vesicles and tumor cells. *Lipids*. 28(2):103-108.
- Stillwell, W., Vassall, S. R. (2003) Docosahexaenoic acid: Membrane properties of a unique fatty acid. *Chem. Phys. Lipids.*, 126(1):1-27.
- Stray-Gundersen, J., Levine, B. D. (2008) Live high, train low at natural altitude. *Scand. J. Med. Sci. Sports.*, 18(Suppl 1):21-28.
- Su K. P., Huang S. Y., Peng C. Y., Lai H. C., Huang C. L., Chen Y. C., Aitchison K. J., Pariante C. M. (2010) Phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 genes influence the risk of interferon-alpha-induced depression by regulating polyunsaturated fatty acids levels. *Biol. Psychiatry*, 67(6):550-557.
- Sutoo, D., Akiyama, K. (2003) Regulation of brain function by exercise. *Neurobiol. Dis.*, 13:1-14.

- Takata, T., Hirai, H., Shigemoto, T., Okada, Y. (1995) The release of glutamate and accumulation of intracellular calcium in the guinea pig hippocampal slices during glucose deprivation. *Neurosci. Lett.*, 189(1):21-24.
- Takeuchi, T., Fukumoto, Y., Harada, E. (2002) Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents, EEG and learning ability in rat. *Behav. Brain. Res.*, 131(1-2):193-203.
- Tanaka, S., Tsuchida, A., Kiuchi, Y., Oguchi, K., Numazawa, S., Yoshida, T. (2003) GABAergic modulation of hippocampal glutamatergic neurons: An in vivo microdialysis study. *Eur. J. Pharmacol.*, 28;465(1-2):61-67.
- Thiebault, C., Van Mullen, J., Lintermans, J., Sprumont, P. (1983) Testing in a hypobaric chamber drugs claimed to improve impaired brain function (Letter). *Lancet*, 2(8343)225–226.
- Tong, L., Shen, H., Perreau, V. M., Balazs, R., Cotman, C. W. (2001) Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol. Dis.*, 8:1046-1056.
- Tsarouchas, N., Benedek, K., Bezerianos, A., Benedek, G., Keri, S. (2008) Effects of moderate hypobaric hypoxia on evoked categorical visuocognitive responses. *Clin. Neurophysiol.*, 119:1475–1485.
- van der Post, J., Noordzij, L. A., de Kam, M. L., Blauw, G. J., Cohen, A. F., van Gerven, J. M. (2002) Evaluation of tests of central nervous system performance after hypoxemia for a model for cognitive impairment. *J. Psychopharmacol.*, 16:337–343.
- van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., Gage, F. H. (1999) Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 96:13427-13431.
- van Rijn, C. M., Jongsma M. L. A. (1995) Chronic effects of diazepam on the spectral content of the rat. *Neuroscience Research Communications*, 17(2)65-69.
- Vander, A. J., Sherman, J. H., Luciano, D. S. (2001) Human Physiology: The mechanism of body function, Eighth edition, *The McGraw-Hill Companies*, s.498-500.
- von Hanwehr, R., Smith, M. L., Siesjo, B. K. (1986) Extra- and intracellular pH during near-complete forebrain ischemia in the rat. *J. Neurochem.*, 46:331–339.
- Vreugdenhil, M., Bruehl, C., Voskuyl, R. A., Kang, J. X., Leaf, A., Wadman, W. J. (1996) Polyunsaturated fatty acids modulate sodium and calcium currents in CA1 neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 93(22):12559-12563.
- Vuilleumier, P., Driver, J. (2007) Modulation of visual processing by attention and emotion: Windows on causal interactions between human brain regions. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 362(1481):837-855.
- Weise, J., Singh, M., Yeudall, L. (1983) Occipital and parietal alpha power before, during and after exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1(2):117.

- Wilding, E. L., Herron, J. E. (2006) Electrophysiological measures of episodic memory control and memory retrieval. *Clin. EEG Neurosci.*, 37(4):315-321.
- Woo, M., Kim, S., Kim, J., Petruzzello, S. J., Hatfield, B.D. (2009) Examining the exercise-affect dose-response relationship: Does duration influence frontal EEG asymmetry? *International Journal of Psychophysiology*, 72:166-172.
- Wu, A., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F. (2008) Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience*, 26;155(3):751-759.
- Xiao, Y. F., Kang, J. X., Morgan, J. P., Leaf, A. (1995) Blocking effects of polyunsaturated fatty acids on Na<sup>+</sup> channels of neonatal rat ventricular myocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 92(24):11000-11004.
- Xiao, Y. F., Li, X. Y. (1999) Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. *Brain. Res.*, 846: 112-121.
- Yamamoto, S., Tanaka, E., Higashi, H. (1997) Mediation by intracellular calcium-dependent signals of hypoxic hyperpolarization in rat hippocampal CA1 neurons *in vitro*. *J. Neurophysiol.*, 77:386-92.
- Yang, C. C. H., Shaw, F. Z., Lai, C. J., Lai, C. W., Kuo, T. B. J. (2003) Relationship between electroencephalogram slow-wave magnitude and heart rate variability during sleep in rats. *Neuroscience Letters*, 336:21-24.
- Yao, H., Gu, X. Q., Douglas, R. M., Haddad, G. G. (2001) Role of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger during O<sub>2</sub> deprivation in mouse CA1 neurons. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 281(4): 1205-1210.
- Yao, H., Haddad, G. G. (2004) Calcium and pH homeostasis in neurons during hypoxia and ischemia. *Cell Calcium.*, 36(3-4):247-255.
- Yehuda, S., Rabinovitz, S., Carasso, R. L. and Mostofsky, D. I. (2002) The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol. Aging*, 3:843-853.
- Yen, A., Black, H.S., Tschien, J. (1994) Effect of dietary omega-3 and omega-6 fatty acid sources on PUVA-induced cutaneous toxicity and tumorigenesis in the hairless mouse. *Arch. Dermatol. Res.* 286:331-336.
- Youngstedt, S. D., Dishman, R. K., Cureton, K. J., Peacock, L. J. (1993) Does body temperature mediate anxiolytic effects of acute exercise? *J. Appl. Physiol.*, 74(2):825-831.
- Zhang, D., Zhang, J., Ma, W., Chen, D., Han, H., Shu, H., Liu, G. (2001) Analysis of trace amino acid neurotransmitters in hypothalamus of rats after exhausting exercise using microdialysis. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, 758(2):277-282.

Zhu, P. J., Krnjevic, K. (1997) Adenosine release mediates cyanide-induced suppression of CA1 neuronal activity. *J. Neurosci.*, 17:2355-2364.

Zorba, E., Yıldırım, S., Saygın, Ö., Yaman, R., Yıldırım, K. (2000) “Orta yaşlı sedanter bayanlarda step çalışmasının bazı fizyolojik, motorik ve yapısal değerlere etkisi”, *1.Gazi Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Kongresi*, 26–27 Mayıs, Ankara, s.15-21.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

Haydar Ali ERKEN, 1976 yılında Balıkesir’de doğdu. İlk ve orta öğretimini Balıkesir ve Kütahya’da tamamladı. 1997-2001 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu lisans programını, 2001-2004 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrenimini tamamladı. 2005 yılında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında doktora öğrenimine başladı.